VOLUMEN 18 - Nº 3
JULIO-SETIEMBRE 1989

ISSN 0326-646X

XII CONGRESO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
"BODAS DE PLATA DE LA FAC 1965-1990"
MENDOZA (ARGENTINA) - 30 DE JUNIO AL 3 DE JULIO DE 1990

REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Calcio antagonista específico para el tratamiento de la hipertensión.

Baypress® 20
Nitrendipina

Baypress® 10
Nitrendipina

Actúa
donde la hipertensión comienza

Protege
donde la hipertensión daña



Composición:
Cada comprimido de Baypress® 20 contiene 20 mg de Nitrendipina.
Cada comprimido de Baypress® 10 contiene 10 mg de Nitrendipina.

Acción terapéutica:
Antihipertensivo.

Posología y Modo de empleo:
La dosis debe administrarse en forma individual de acuerdo a la gravedad del cuadro clínico..
Salvo otra indicación médica, se recomienda comenzar con 10 mg de Nitrendipina (1 comprimido de Baypress® 10) una vez por día. Si no se alcanza el resultado antihipertensivo deseado se puede aumentar la dosis a 20 mg (1 comprimido de Baypress® 20).
Los comprimidos deberán ingerirse con un poco de líquido, por la mañana después del desayuno.
En caso necesario puede aumentarse la dosis hasta 40 mg/día (1 comprimido de Baypress® 20 por la mañana y otro por la tarde).
En pacientes con insuficiencia hepática crónica y/o con insuficiencia renal la dosificación debe ser determinada en forma individual, adaptándola al grado de severidad de la afección.

BAYPRESS® es la Marca Registrada de NITRENDIPINA, droga investigada y desarrollada por BAYER A.G. - Leverkusen, Alemania Occidental.
El contenido de BAYPRESS® está garantizado por estrictas especificaciones y controles de calidad determinados por el descubridor.
El empleo de productos ORIGINALES asegura la continuidad de más de 100 AÑOS en el descubrimiento de nuevas moléculas que contribuyen a una mejor calidad de vida.

En estos casos se recomienda comenzar con una dosis de 5 mg de Nitrendipina, (1/2 comprimido de Baypress® 10).

Dosis diaria habitual
1 comprimido de 20 mg una vez al día

Contraindicaciones:
Embarazo, lactancia, hipersensibilidad a la Nitrendipina.

Acciones colaterales y efectos secundarios:
Al comienzo del tratamiento pueden presentarse efectos colaterales, por lo general leves y transitorios, como cefaleas, rubefacción facial, sensación de calor, edemas maleolares y aumento de la diuresis.
En casos aislados pueden presentarse náuseas, cansancio, reacciones cutáneas (prurito), taquicardia y palpitaciones.
Como ocurre con otras sustancias vasoactivas, puede presentarse, excepcionalmente dolores precordiales 15 a 30 minutos después de la administración, en estos casos se aconseja consultar al médico.
El tratamiento medicamentoso de la hipertensión arterial necesita un control médico regular, dado que la intensidad de la respuesta varía en forma individual, pudiendo presentarse alteraciones en la capacidad para manejar u operar con máquinas.
Esto se puede observar al principio del tratamiento, cuando se cambia la medicación o se ingiere simultáneamente con alcohol.
Ocasionalmente, como suele suceder durante el metabolismo de muchos fármacos, pueden llegar a detectarse modificaciones aisladas, en el suero, de fosfatasa alcalina.
Durante el tratamiento de la hipertensión arterial, como de cualquier otra patología, los controles médicos deben realizarse con la frecuencia que el médico tratante considere necesaria.

Interacciones:
El efecto antihipertensivo de Baypress® puede potenciarse con otras drogas antihipertensivas (betabloqueantes, antagonistas del calcio, Nifedipina).
El tratamiento con cardiotónicos puede comenzar y/o continuar durante la administración de Baypress® en estos casos es de práctica médica correcta controlar periódicamente en los niveles séricos del cardiotónico utilizado a los efectos de ajustar la dosis del referido fármaco. La administración simultánea con cimetidina puede aumentar e efecto antihipertensivo.

Advertencia:
Luego de abierto el envase, los comprimidos deberán resguardarse de la luz.
Las drogas deben mantenerse lejos del alcance de los niños.

Presentaciones:
Baypress® 20
20 comprimidos ranurados de 20 mg
Baypress® 10
20 comprimidos ranurados de 10 mg

Bayer

BAYER

Rev. Fed. Arg. Cardiol.
ISSN 0326-646X

Volumen 18 Nº 3
Julio-Setiembre 1989

REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Director: Raúl Breglia
Secretarios: Hugo Londero
Carlos Rubio

COMITE EDITORIAL

CARLOS BAUDINO (Córdoba)
ENRIQUE BERDUC (Entre Ríos)
ALBERTO BINIA (Mendoza)
DANIEL BOCCARDO (Córdoba)
WILLIAM BOMMER (USA)
RODOLFO CALVO (Mendoza)
HORACIO CINGOLANI (La Plata)
COSTANTINO COSTANTINI (Córdoba)
NESTOR DE GENNARO (Rosario)
LUIS M. DE LA FUENTE (Buenos Aires)
JULIO DE LA RIVA (Córdoba)
FERNANDO DE LA SERNA (Tucumán)
GEORGE DUREAU (Francia)
CARLOS FERNANDEZ (Tucumán)
JOAQUIN GARCIA (Corrientes)
FLORENCIO GAROFALO (Rosario)
ROSA INGRATTA (Córdoba)
FELIX KORTSARTS (Salta)
EMILIO KUSCHNIR (Córdoba)
RADI MACRUZ (Brasil)
FELIPE MARTINEZ (Córdoba)
IVAN MENDOZA MUJICA (Venezuela)
ARMANDO PACHER (Entre Ríos)
RICARDO H PICHEL (Buenos Aires)
OLGA F dè PIS DIEZ (La Plata)
JUAN PLASTINO (La Plata)
PHILIP PODRID (USA)
ADOLFO POLICHE (Tucumán)
LEONARDO REISIN (Israel)
OSVALDO ROBIOLO (Rosario)
CESAR RODRIGUEZ FERRARI (Cipolletti)
ALFREDO ROMERO DAVALOS (Bolivia)
MARCELINO RUSCULLEDA BATTLE (Córdoba)
JOSE SALA (Córdoba)
EFRAIN SANCHEZ (Córdoba)
NORBERTO SANTAMARINA (Córdoba)
CESAR SERRA (Córdoba)
MARK THOMPSON (USA)
PEDRO TUERO (Rosario)
JOSE VICARIO (Santa Fe)

MESA DIRECTIVA DE LA FAC

Presidente
Dr. Juan Angel Plastino

Vicepresidente
Dr. Eduardo M. Escudero

Secretario
Dr. Juan R. Sadi

Tesorero
Dr. Ernesto Koerner

Vocales
Dr. Daniel Peredo
Dr. Raúl Bretal

Contenido:

Pág.

1 — Editorial 167

2 — Temas de Actualidad 173

3 — Artículos Originales 201

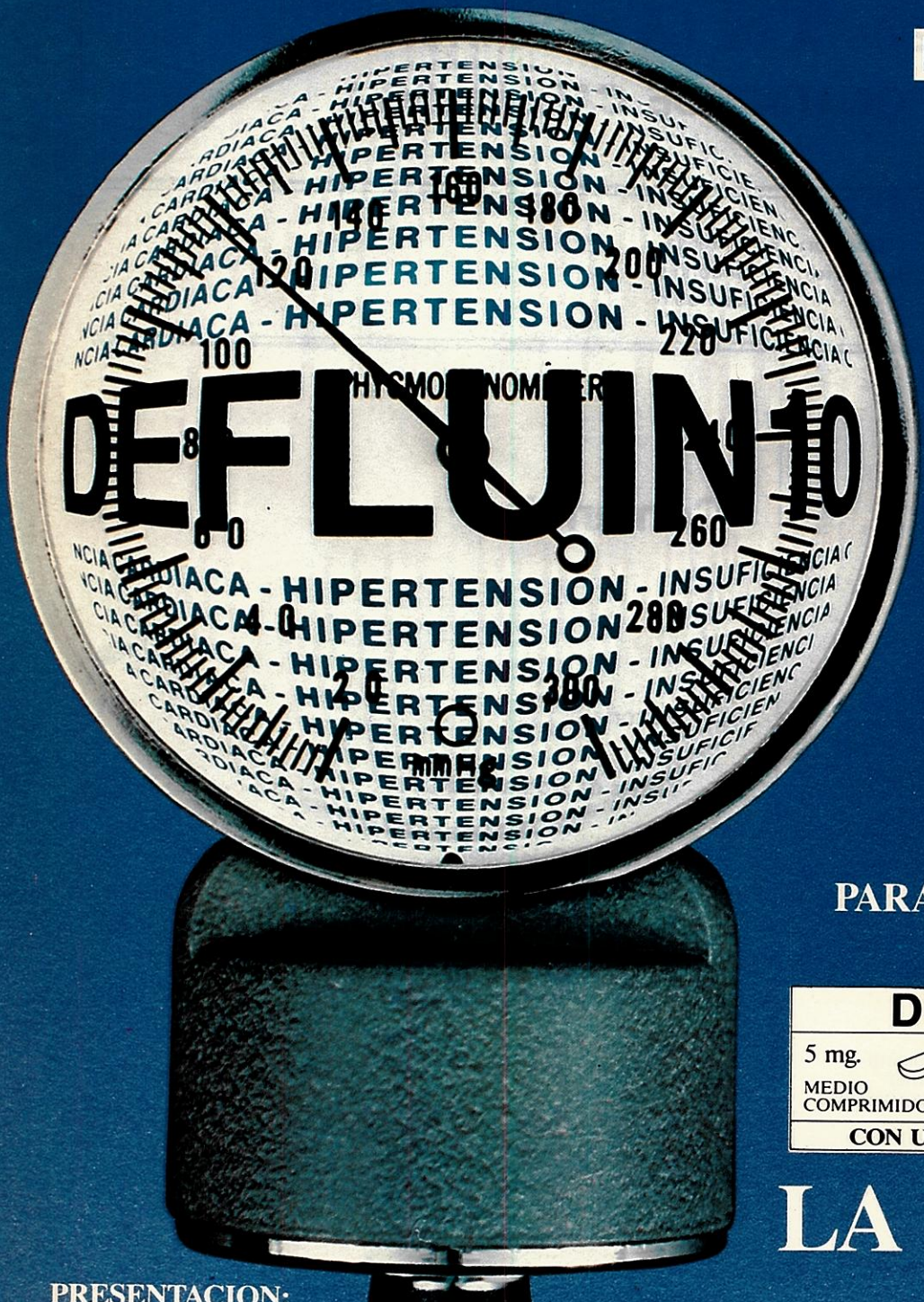
4 — Casos Clínicos 220

5 — Temas de Interés General 224

Indizada en: **Index Internacional de Cardiología**
Index Medicus Latinoamericano

Propiedad Intelectual Nº 157282
Dirección Postal: Ambrosio Olmos 820, 5000 Córdoba, Argentina
Secretaría Administrativa: Sr. Orlando Jerez, Pueyrredón 860, 9º piso, Tel. 961-2557 y 962-2765 - 1032 Buenos Aires
Sede de FAC: Calle 6 Nº 1158, 1er. piso "1" - 1900 La Plata, Tel. 021-247026
Suscripción anual (4 números): 60 galenos. Exterior: u$s 40
Tiraje de esta edición: 2.800 ejemplares
Prohibida la reproducción total o parcial salvo autorización expresa de la Dirección de la Revista

DEFLUIN 10
ENALAPRIL



P.A.M.I
80 %

UNA SOLA PRESENTACION PARA TRES OPCIONES TERAPEUTICAS

DEFLUIN 10		
5 mg. MEDIO COMPRIMIDO	10 mg. UN COMPRIMIDO	20 mg. DOS COMPRIMIDOS
CON UNA SOLA TOMA DIARIA		

LA MEJOR ALTERNATIVA EN HIPERTENSION

PRESENTACION:
Envases conteniendo 20 y 40 comprimidos ranurados.

VOLPINO
Cardiológico



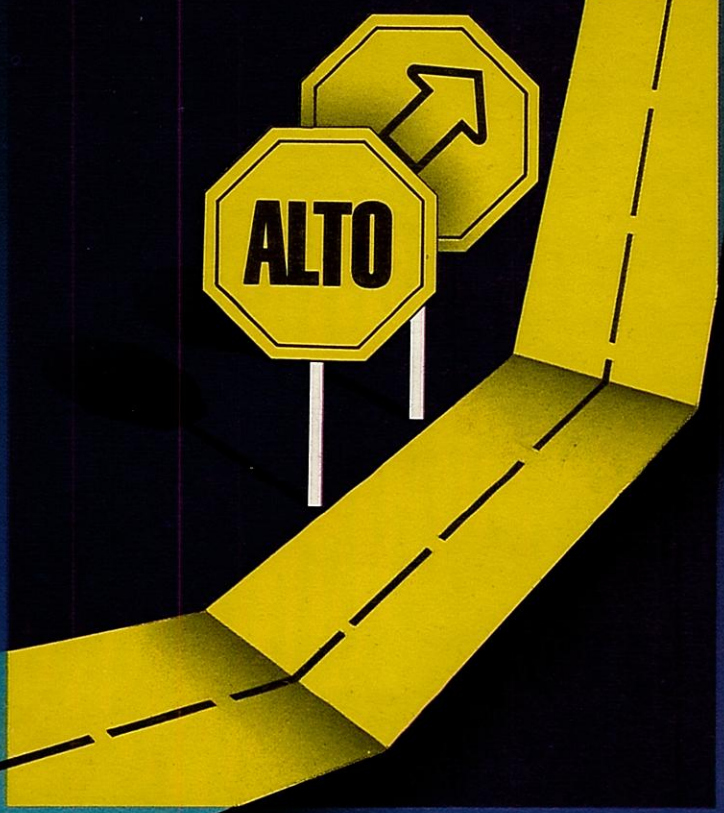
Máxima
protección y seguridad
para el paciente
anginoso

HART A.P.

DILTIAZEM

Antiespasmógeno coronario
y antianginoso específico

SYNCRO



...el colesterol elevado requiere su atención.

En Argentina, casi 5 de cada 10 muertes obedecen a causas cardio-cerebrovasculares*. Los estudios epidemiológicos han establecido que los niveles elevados de colesterol total y colesterol LDL constituyen un importante factor de riesgo para la enfermedad coronaria.

Por su eficacia y perfil de seguridad

Mevlor®

(lovastatin, MSD)

Acción decisiva contra el colesterol elevado cuando la terapia dietética resulta inadecuada.

MSD
MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA

* Ministerio de Salud y Acción Social - Organización Panamericana de la Salud - Organización Mundial de la Salud, Argentina: descripción de su situación de salud, pág. 27, 1985.

® Marca Registrada, Merck & Co. Inc., Rahway, New Jersey, U.S.A.

01-91-MVC-90-RA-517-J

Sumario Analítico

Volumen 18 - N° 3 Julio-Setiembre 1989

1. EDITORIAL

Presente y futuro del laser en medicina y en patología cardiovascular 167

Present and future of laser in medicine and cardiovascular diseases

HUGO JURI FERNANDEZ

2. TEMAS DE ACTUALIDAD

Terapia trombolítica: el dilema de la elección 173

Thrombolitic therapy: the dilemma of choice

JEFFREY S. BORER y col.

Los principales estudios de mortalidad realizados en la década de los '80 han establecido, más allá de toda razonable duda, que la terapia trombolítica puede prolongar la vida cuando se administra dentro de las primeras horas siguientes al comienzo del infarto agudo de miocardio. Sin embargo, el análisis crítico de los datos disponibles revela que mientras algunos agentes, particularmente la estreptokinasa y el t-PA, pueden producir este tipo de beneficio clínico, no existe una clara distinción entre los mismos en términos de beneficios o riesgos. Se necesitan otros estudios que comparen estos agentes en forma directa y que permitan extraer conclusiones más precisas en cuanto a su utilidad relativa.

Aplicación del concepto de "paradigma" en la enfermedad de Chagas 189
El "evolucionismo" en el conocimiento científico de su fisiopatogenia

The application of the concept of "paradigm" in Chagas' disease

RUBEN STORINO y col.

Los autores efectúan un abordaje particular de la enfermedad de Chagas, introduciéndose en concepciones filosóficas poco habituales. Interpretan que el desafío real en cuanto a los mecanismos fisiopatogénicos de esta enfermedad pasa por la historia del conocimiento científico, por la interpretación de los resultados, por los conceptos de los investigadores, por las diversas políticas seguidas, y por sobre todo, por la filosofía del hombre de ciencia imbuido en esta problemática latinoamericana.

3. ARTICULOS ORIGINALES

Respuesta cardiovascular al esfuerzo en pacientes con serología positiva para enfermedad de Chagas 201

Cardiovascular response to effort in patients with positive serum tests for Chagas' disease

HECTOR L. LUCIARDI y col.

La información sobre frecuencia cardíaca (FC) y tensión arterial sistólica (TAS) en la enfermedad de Chagas es confusa. En este estudio se comparó la respuesta cardiovascular al esfuerzo de 57 pacientes

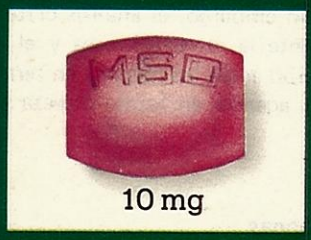
UNA NUEVA FORMA DE VIVIR CON TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

Renitec®

(maleato de enalapril, MSD)

5 mg

NUEVA PRESENTACION



10 mg



20 mg



Se dispone de información detallada a solicitud del médico. Consulte la información completa antes de prescribir.

Renitec®

(maleato de enalapril, MSD)

Vivir activo y sintiéndose bien.

MSD
MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA

® Marca Registrada, Merck & Co., Inc., New Jersey, USA.

02-91-RNT-90-RA-514-J

Sumario Analítico

Volumen 18 - N° 3 Julio-Setiembre 1989

con serología positiva para enfermedad de Chagas y examen clínico, electrocardiográfico y radiológico normales (39 hombres y 18 mujeres, edad promedio 37 años), con un grupo testigo (T) de 1.150 individuos sanos, mediante ergometría máxima sobre bicicleta. **Resultados:** Los valores de carga máxima en los pacientes fueron significativamente menores que en los T (16% en hombres y 27% en mujeres). La FC fue menor en los pacientes (14% en hombres y 16% en mujeres), con diferencias mínimas en condiciones basales (9,5% en hombres y 11% en mujeres) y máxima en la primera etapa de la prueba (20% en hombres y mujeres). Los valores de TAS aumentaron sistemáticamente en los pacientes (5% en hombres y 4% en mujeres), lo que no fue estadísticamente significativo. El doble producto inicial y final fue menor sistemáticamente en los pacientes. **Conclusión:** La disminución estadísticamente significativa de la FC en los pacientes rechazaría la hipótesis de que esta variable es similar en individuos con serología positiva para enfermedad de Chagas sin otras evidencias de compromiso cardíaco, con respecto a los sujetos sanos. El aumento no significativo de la TAS en los pacientes no rechazaría la hipótesis de que la TAS es similar en tales individuos, sólo con serología positiva, con respecto a los sanos. El sistema nervioso autónomo estaría involucrado en las variaciones de FC y TA en tales pacientes.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva chagásica con la combinación fija captopril-fursemida

210

The effect of the fixed combination captopril-fursemide in heart failure due to Chagas' disease

CARLOS F. VIVES y col.

Se evaluó el efecto de la combinación fija captopril-fursemida en 15 pacientes (11 hombres y 4 mujeres, de edad promedio 59,6±7 años) con insuficiencia cardíaca congestiva chagásica severa asociada a hipertensión arterial en el 73,3% de los casos. En la mayoría de los pacientes la dosis diaria inicial fue captopril 50 mg y fursemida 30 mg, ajustándose ulteriormente estas dosis. El tratamiento administrado durante seis meses produjo una notable mejoría clínica y desaparición de los síntomas y signos de insuficiencia cardíaca, así como normalización de los niveles de la presión arterial en 86% de los pacientes. Los resultados de este estudio indican que la combinación fija captopril-fursemida puede ser considerada una opción terapéutica para el tratamiento de esta patología tan frecuente en nuestro país.

Afectación cardíaca en las colagenopatías

215

Heart involvement in connective tissue diseases

RECAREDO VALDERRABANO y col.

Con el objeto de evaluar la frecuencia y el tipo de afectación cardíaca en las enfermedades difusas del tejido conectivo se analizaron 2.632 historias clínicas de pacientes internados en un Servicio de Clínica Médica, detectándose 54 (2,32%) que tenían diagnóstico confirmado de diversas colagenosis según los criterios de la Asociación Americana de Reumatología. Entre estos pacientes, 28 presentaron compromiso cardíaco (51,85% del total), correspondiendo a 5 hombres y 23 mujeres, distribuidos como sigue: lupus eritematoso sistémico 12/16 (75%), esclerosis sistémica progresiva 6/9 (66,66%), artritis reumatoidea 3/14 (21,42%), vasculitis 2/5 (40%), dermatopolimiositis 2/4 (50%), síndromes de superposición 1/3 (33,33%) y artritis reumatoidea asociada a síndrome de Sjögren 2/2 (100%). Las manifestaciones de compromiso cardíaco fueron variables, en relación con el tipo de colagenopatía que presentaron los pacientes. Dado que el compromiso cardíaco empeora el pronóstico de los enfermos, es necesario detectar precozmente estas lesiones para intentar su tratamiento adecuado.


En la arteriopatía coronaria
solamente un tratamiento
específico puede reducir el
riesgo de accidentes isquémicos.
Ticlid®
Protege. Corrige el proceso trombogénico
sanofi
ARGENTINA S.A.

Sumario Analítico

Volumen 18 - N° 3 Julio-Setiembre 1989

4. CASOS CLINICOS

Pericarditis neoplásica. Presentación de seis casos 220

Neoplastic pericarditis. Report of six cases

DANIEL BAGILET y col.

Se presenta una experiencia de 6 pacientes que desarrollaron enfermedad neoplásica del pericardio. Tres de ellos tenían carcinoma pulmonar de pequeñas células, 1 linfoma no Hodgkin, 1 adenocarcinoma de pulmón, 1 carcinoma de tiroides. Dos de los enfermos presentaron taponamiento cardíaco. El ecocardiograma demostró ser el estudio más eficaz para confirmar el derrame pericárdico y el examen citológico del líquido mostró celulas neoplásicas en los 3 pacientes en que se practicó. El tratamiento citostático sistémico, indicado en los pacientes con carcinoma pulmonar de pequeñas células y linfoma, consiguió remisión de la enfermedad con resolución del derrame. El tratamiento local con bleomicina en los pacientes con adenocarcinoma de pulmón y carcinoma de tiroides obtuvo respuesta parcial. En conclusión: 1) La mitad de todos los pacientes con derrame pericárdico neoplásico tenían carcinoma pulmonar de pequeñas células. 2) El ecocardiograma mostró ser el mejor método no invasivo para el diagnóstico y seguimiento. 3) El examen citológico del líquido pericárdico fue positivo para células neoplásicas en todos los pacientes en que se practicó. 4) El tratamiento citostático sistémico demostró remisión de la enfermedad en los pacientes con carcinoma pulmonar de pequeñas células y linfoma. 5) La bleomicina intracavitaria permitió controlar en forma parcial la reproducción del líquido.

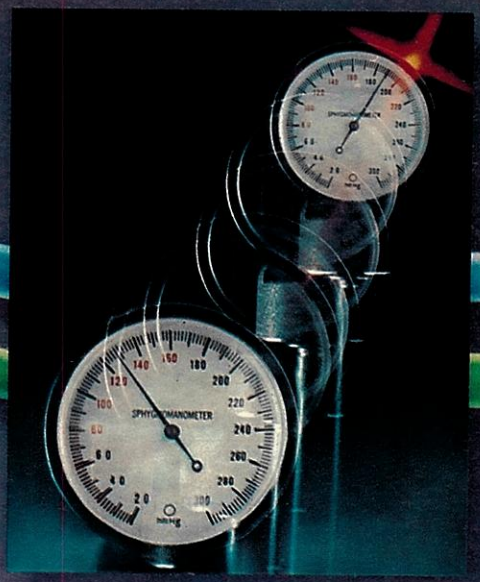
5. TEMAS DE INTERES GENERAL

Aplicación de Sistemas Expertos en interacción de drogas antiarrítmicas (Interdro V.1.9.) 224

The application of Experts Systems to the interaction of antiarrhythmic drugs

RAFAEL E. MANZUR y col.

En este trabajo los autores tratan de brindar al médico que actúa en emergencias cardiológicas la información necesaria y oportuna de todas las posibilidades de interacciones positivas y adversas ante la combinación e interacción de dos o más drogas antiarrítmicas, para una adecuada y racional toma de decisiones, lo más predictiva posible, con la ayuda de herramientas informáticas, Sistemas Expertos, conocidos como Lenguajes de Inteligencia Artificial (de quinta generación).



LOTRIAL® 5 mg — 1 COMPRIMIDO POR DIA

LOTRIAL® 10 mg — 1 COMPRIMIDO POR DIA

LOTRIAL® 20 mg — 1 COMPRIMIDO POR DIA

LAS TRES ALTERNATIVAS DEL ANTIHIPERTENSIVO MAS CONFIABLE

ROEMMERS

Prestigio por Calidad

Roe Nº 700

EDITORIAL

PRESENTE Y FUTURO DEL LASER EN MEDICINA Y EN PATOLOGIA CARDIOVASCULAR

HUGO JURI FERNANDEZ

En su conferencia sobre revascularización con laser, dictada en el VI Congreso de la Sociedad Internacional de Laser en Medicina (Jerusalén, 1985), el Dr. Daniel Choy, del Laboratorio de Investigaciones Cardiológicas de la Universidad de Columbia, hacía el siguiente comentario, ante la pregunta sobre cómo evaluaba el futuro del uso del laser en las enfermedades cardiovasculares:

"En 1936, el Presidente Roosevelt reunió a un grupo de expertos para que analizaran los sucesos importantes que podrían ocurrir en los próximos diez años. En los cinco años siguientes aparecieron la penicilina, el radar, la televisión, los cohetes y la bomba atómica. Ninguno de estos eventos había sido previsto por los expertos; así que mal puedo yo pronosticar el futuro de este campo de utilización que no existía hace cinco años".

Pues bien. Hoy, a menos de diez años de las primeras experiencias de Choy, Abela, Sanborn, etc., el panorama está más clarificado para los especialistas en laser, por la aparición de nuevos láseres, fibras ópticas, catéteres resistentes a elevadas temperaturas, etc., todos subproductos del Programa de Defensa Estratégica y otros programas similares.

Sin embargo, la extensa y muchas veces abusiva utilización de más de cien tipos diferentes de laser en medicina, desde el muy discutido uso de los "láseres blandos" (muy simples, económicos y fácilmente obtenibles, aunque no por ello inocuos) para la más variada gama de patologías, hasta el empleo de los complejos, costosos y restringidos láseres de electrones libres, excímeros y de tintura, ha llevado a una gran confusión y desconfianza entre los médicos no familiarizados con el laser. Por lo tanto, intentaremos aquí clarificar algunos aspectos básicos sobre el laser y sus aplicaciones principales, experimentales y clínicas, en las enfermedades cardiovasculares.

Qué es un laser

El proceso fundamental del laser ocurre a nivel atómico. La estructura atómica se visualiza comúnmente como un núcleo, rodeado de electrones en órbitas concéntricas. Estas órbitas, a medida que se alejan del núcleo, contienen electrones de mayor energía. La teoría cuántica explica que estos niveles energéticos son separados e independientes, lo cual significa que los cambios energéticos en el átomo se producen por "saltos energéticos" (con movimientos de electrones de una órbita a otra) y no como un cambio continuo en forma de pendiente. El estado más bajo de energía es el más estable y es llamado estado base.

Los átomos se excitan cuando absorben energía. En este proceso los electrones se desplazan a órbitas más altas (estados energéticos más altos). Un electrón excitado puede decaer espontáneamente de vuelta a una órbita más baja (estado energético más bajo) y liberar el exceso de energía. La energía total liberada debe ser igual a la energía previamente introducida en el sistema. El mantenimiento de este balance es conocido como conservación de energía, o segunda ley de termodinámica. La energía se libera en forma de fotón (luz) o calor (energía cinética) y puede ocurrir en un solo gran salto o en varias pequeñas transiciones. Esta liberación espontánea del exceso de energía se denomina "emisión espontánea".

Albert Einstein concibió el fenómeno de "emisión estimulada" de energía. Esto ocurre cuando un fotón (luz) de energía apropiada penetra en el campo magnético de un átomo excitado. El fotón incidente provoca el decaimiento del electrón excitado a una órbita inferior, con la consiguiente liberación de energía en forma de un segundo fotón. La emisión estimulada ocurre únicamente cuando el fotón incidente tiene la misma energía que el fotón a liberar (la energía le proporciona al fotón la longitud de onda y la frecuencia, o sea el color).

Así, al final, existen dos fotones con la misma energía, viajando en la misma dirección. Se encuentran además perfectamente armonizados en el tiempo de oscilación, lo que se denomina "en fase". Un rayo con todos los fotones "en fase" se considera "coherente".

Dada una cantidad homogénea de átomos de igual naturaleza, donde más de la mitad de los mismos se encuentran constantemente excitados, se produce una reacción en cadena, en la cual un átomo excita a otros dos, éstos a su vez a otros cuatro, éstos a otros ocho, y así sucesivamente. Si la energía continúa siendo aplicada,

Cátedra de Física Biomédica. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Santa Rosa 1085, (5000) Córdoba. Centro Laser, Hospital Español, Córdoba.

esta cascada de fotones se mantiene. Mediante elementos especiales (cavidad resonante, espejos especiales, etc.), esta cascada puede ser amplificada.

La Amplificación de la Luz por Emisión Estimulada de Radiaciones (fotones) (*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*) da origen a la palabra **LASER**.

Características de la luz laser

Lo que hace única a esta luz, comparada con la luz común, es la **coherencia** (coordinación en tiempo y espacio, todos los fotones "en fase"), la **monocromaticidad** (todos los fotones en la misma longitud de onda, color purísimo no encontrado en la naturaleza) y la **colimación** (debido a los espejos, todos los fotones paralelos entre sí).

Dado que los láseres producirán diferentes efectos en los tejidos, de acuerdo con su longitud de onda, se han desarrollado más de cien variedades de uso médico. En cuanto a su aplicación, pueden utilizarse en forma continua si se desea aprovechar su capacidad de producir efectos térmicos, al transformarse en calor, al interactuar con los tejidos (para seccionar, coagular, evaporar, etc.) o en forma pulsada, produciéndose una onda elástica o termoacústica transitoria que produce un fenómeno explosivo (ruptura de cálculos, etc.).

Biofísica del laser

El efecto de las radiaciones ópticas en los tejidos está dado por la transformación de la energía lumínica en otras formas de energía: calórica, mecánica, química, eléctrica, y depende de la porción del espectro de la que provenga.

La luz ultravioleta tiene acción principalmente fotoquímica (por ejemplo, formación de vitamina D) y esto es aprovechado en la utilización de láseres ultravioletas, que producen divisiones en las uniones moleculares sin producir calor, y se utilizan para la destrucción de placas ateromatosas en las arterias coronarias por vía de fibras ópticas (ejemplo: laser de Nd-Yag en la cuarta armónica 265 nm; laser de fluoruro de xenón, etc.).

En el rango visible, la acción de la luz depende del color de los tejidos y sus pigmentos naturales, y básicamente, la acción de los láseres visibles está siempre dada por la transformación de la luz en calor, una vez absorbida por el pigmento. Así, el color verde de un laser de argón o de potasio-titanilfosfato, utilizado en el tratamiento de un angioma, penetrará sin afectar la piel y se absorberá en los glóbulos rojos del angioma, transformándose en calor y coagulándolo. El laser en sí no tiene temperatura, sino que se genera al ser absorbido por la materia y transformarse en calor. De la misma manera, en oftalmología se fotocoagula la retina sin afectar las estructuras anteriores del ojo, que son transparentes a este color.

La luz infrarroja, en cambio, genera calor por un fenómeno rotacional y vibracional de las moléculas y es independiente del color de los tejidos; aquí se encuentran los láseres de neodimium-Yag en el infrarrojo cercano y de CO_2 en el infrarrojo lejano, que referiremos a continuación.

Características de los láseres más importantes de uso médico

La emisión del **laser CO_2** es altamente absorbida por el agua. Siendo los tejidos mayoritariamente agua, 98% de la energía incidente es absorbida en aproximadamente 0,01 nm, lo que lo transforma en un elemento de altísima precisión. No puede transmitirse por fibra óptica, por lo que su aplicación es directa, por un brazo articulado o a través del microscopio. Es invisible al ojo humano, por lo que necesita una luz de guía (laser de He-Ne de muy baja potencia). El laser de CO_2, por su gran precisión tiene gran utilización en microcirugía, cirugía de la esterilidad, cirugía del cuello de útero, cirugía de cuerdas vocales, úlceras de decúbito, etc.

El **laser de argón** es primariamente absorbido por la melanina y la hemoglobina, aunque virtualmente todos los tejidos lo absorben en cierto grado. Este laser se utiliza en el tratamiento de la retinopatía diabética, en dermatología y cirugía plástica y, transmitiéndolo por fibras ópticas, en la cirugía vascular.

El **laser de neodimium-Yag** es menos absorbido en sangre que el argón, y tiene una gran profundidad de acción. Graduando su potencia se pueden coagular grandes vasos y linfáticos (hasta 3,5 mm de diámetro) o evaporar grandes tumores. Se lo utiliza en forma directa en tumores cerebrales, hepatectomías parciales, esplenectomías parciales, etc., y en forma endoscópica, aprovechando su transmisión por fibras ópticas de 1/3 de mm, en cirugía vascular coronaria, neurocirugía endoscópica, cirugía conservadora de disco, tumores de vejiga, recanalización de tumores de bronquios, esófago, recto, etc.

El **laser de tinturas** utiliza como fuente de energía un laser de argón que incide sobre un líquido especial, que se excita y produce por fluorescencia un rayo laser de color diferente al producido por el argón. Se transmite por fibra óptica y se utiliza primariamente en tratamientos fotodinámicos del cáncer.

El **laser excimer** (*Excited-Dimer*) se produce con un dímero molecular tóxico, como fluoruro de argón o cloruro de xenón. Emite una luz ultravioleta que, al ser de muy alta energía, produce el fenómeno de disrupción muy preciso de los tejidos por división del cemento molecular. Teóricamente, por su alta energía podría producir cambios cromosómicos. Se transmite por fibra óptica y es actualmente utilizado experimentalmente en disrupción de placas ateromatosas en arterias coronarias y periféricas.

Fibras ópticas de laser

Son fibras de materiales especiales, flexibles, de muy

pequeño diámetro, que pueden ser introducidas en los canales endoscópicos o en catéteres vasculares especiales. Transmiten la energía desde el ultravioleta (excímeros), pasando por el verde-azul (argón), rojo (tinturas), hasta el infrarrojo cercano (neodimium-Yag). Estas fibras, si entran en contacto con los tejidos, por la altísima temperatura que se crea se funden, por lo que cuando se desea actuar por contacto, como en algunas recanalizaciones vasculares, se adapta una punta de záfiro sintético que resiste la temperatura.

Utilidad del laser en las enfermedades cardiovasculares

a) Angioplastias asistidas por laser: La fusión térmica de la placa íntima a la pared arterial, durante la angioplastia coronaria, reduce significativamente la frecuencia de cierre abrupto y aparentemente reduce también la incidencia de reestenosis tardía, al mejorar el diámetro del lumen arterial y la calidad de la pared. Al fundirse la placa, al mismo tiempo que es comprimida, se produce un efecto "glacé", a diferencia de las características quebraduras de la placa que se observan en la angioplastia convencional. Esto puede lograrse insertando una fibra óptica en un catéter de angioplastia especial, que soporta alta temperatura. La energía laser es emitida por la fibra, dentro del balón de angioplastia, en el momento en que se realiza la misma. Siendo el catéter transparente, la energía es absorbida por la placa, la que al fundirse facilita la dilatación y permite que se produzca el efecto "glacé".

b) Recanalización arterial: Diversos intentos de recanalización arterial, como método definitivo o para permitir el paso del balón de angioplastia, vienen siendo realizados con láseres que provocan fenómenos térmicos. Los primeros intentos de irradiación directa sin contacto fracasaron reiteradamente por la dificultad para realizar los mismos sin que se produjeran perforaciones. Luego se diseñaron catéteres especiales que poseen una punta metálica, la cual, al ser calentada por el laser (*hot-tip*), permite que se destruya la placa y se logre la recanalización. Para este procedimiento se utilizan, como fuente de calor del *hot-tip*, los láseres de Nd-Yag o argón. Esta técnica tiene el inconveniente de que, en las obstrucciones importantes, los cristales de colesterol, que son buenos conductores térmicos, transmiten un exceso de calor al endotelio vascular, pudiendo producirse lesiones secundarias significativas. Ultimamente adquiere gran relevancia el uso de los láseres excímeros, ultravioletas, transmitidos por fibras ópticas en pulsos ultracortos, que destruyen la placa por un fenómeno no térmico ya descripto, de división del cemento molecular.

Para reducir el riesgo de perforación se están evaluando diferentes técnicas, como el uso de catéteres *hot-tip* más pequeños y móviles que distribuyen mejor la energía en la arteria coronaria, o métodos que utilizan las interfases plasma-acústica, etc.

c) Destrucción de focos de arritmia: Se están realizando experiencias para la destrucción, por fotocoagulación con láseres de argón o Nd-Yag, de focos de arritmias localizados por mapeo endocárdico. El catéter se introduce por vía percutánea, se dirige al foco de arritmia, el que se fotocoagula por laser transmitido por fibra óptica por dentro del catéter.

d) Sellado de microanastomosis vasculares: Cualquiera de los láseres quirúrgicos más comunes (CO_2, Ar, Nd-Yag), cuando se utilizan a baja potencia producen una desnaturalización de las fibras colágenas que permite el sellado de los tejidos. Este fenómeno, ampliamente conocido con el laser de argón en el desprendimiento de retina, comenzó a utilizarse para "sellar" sin suturas, o con mínima cantidad, otros tejidos: conductos deferentes, trompas de Falopio, y pequeños vasos. Se comprobó el mayor índice de permeabilidad permanente cuando se utiliza este método. La técnica en microanastomosis vasculares consiste en efectuar la aposición de los cabos con cuatro puntos de guía y el sellado por acción directa o a través de microscopio, con micromanipulador del laser elegido.

e) Ablación de válvulas (valvulotomía): Ciertos láseres pueden producir cortes de tejidos rápidos y controlados, convirtiéndose en métodos no quirúrgicos prometedores para la apertura de válvulas estenóticas. En este sentido se están realizando experiencias con laser pulsado de holmio *in vitro* sobre válvulas bovinas o sobre válvulas humanas calcificadas y no calcificadas.

f) Medición de flujo intramiocárdico: Mediante el uso de laser-flujómetro pueden medirse los incrementos de flujo sanguíneo intraoperatorio, por ejemplo luego de realizar cirugía de revascularización miocárdica con puentes aortocoronarios.

Colofón

Mucho se ha avanzado hasta el presente con el uso del laser en medicina y en patología cardiovascular. Algunas ventajas ya han resistido la prueba del tiempo, pero otras son discutibles y algunas son sólo teóricas. Además todos los láseres son peligrosos cuando no se utilizan correctamente, no sólo para el paciente, sino también para el personal operador. Existen peligros oftálmicos, cutáneos, explosivos, etc. Existe también una falta efectiva de beneficios en gran cantidad de procedimientos promocionados extensamente. El futuro se encargará, como siempre, de producir la necesaria decantación y de brindar adecuada respuesta a nuestras expectativas actuales.

Bibliografía

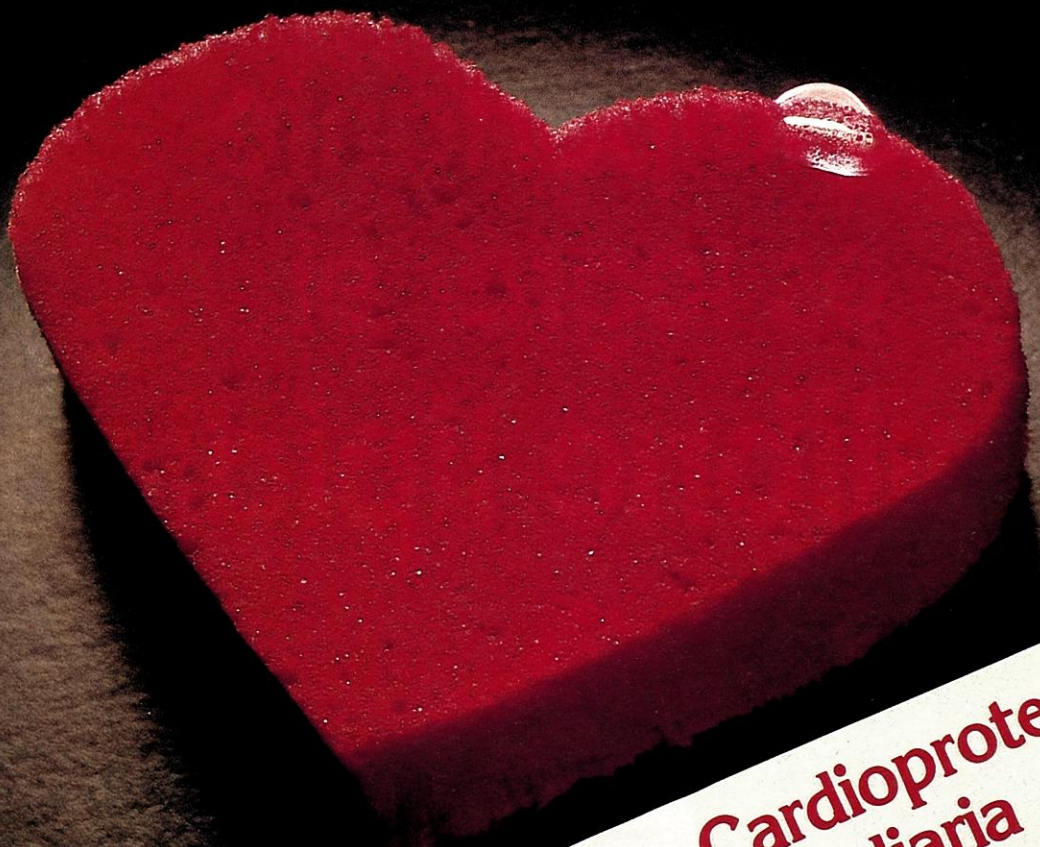
1. Abela GS et al: Effects of carbon dioxide, Nd-YAG, and argon laser radiation on coronary atheromatous plaques. *Am J Cardiol 50*: 1199, 1982.
2. Auer L, Ascher P: Laser assisted neurosurgical endoscopy.

Laser 3: 114-119.

3. A review of Soviet technics in laser instrumentation for medicine and biology. *In*: Goldman L (ed): The Biomedical Laser, 1980, pp 271-281.
4. Barioglio S, Juri H, Lacuara J, Fiol M: Efecto de la radiación laser He-Ne en el ciclo celular. *Investigación y Clínica Laser (España) 4*: 69, 1987.
5. Choy DSJ et al: Transluminal laser catheter angioplasty. *Am J Cardiol 50*: 1206, 1982.
6. Choy D: Laser revascularization 1985. *Lasers Surg Med 6*: 408-412, 1986.
7. Eldar M et al: Transluminal carbon dioxide-laser catheter angioplasty for dissolution of atherosclerotic plaques. *J Am Coll Cardiol 3*: 135, 1984.
8. Fasano VA: Effect of laser sources on the elastic resistance for the vessel walls. *In*: Joffre S (ed): Nd-Yag Laser Surgery, NY-Oxford, 1983, pp 206-270.
9. Fuller T: The physics of surgical lasers. *Lasers Surg Med 1*: 5-14, 1980.
10. Fuller T: Fundamentals of lasers in surgery. Surgical applications of lasers. Yearbook of Surgery, 1983, pp 11-28.
11. Gerrity RG et al: Arterial response to laser operation for removal of atherosclerotic plaques. *J Thorac Cardiovasc Surg 85*: 409, 1983.
12. Harris D et al: Biphysics and applications of medical lasers. *Adv Otol Head Neck Surg 3*: 91-123, 1989.
13. Hofsetter A, Frank F: The Nd-Yag Laser in Urology. Basilea, 1980.
14. Isner JM et al: Laser myoplasty for hypertrophic cardiomyopathy. In vitro experience in human postmortem hearts and in vivo experience in a canine model (transarterial) and human patient (intraoperative). *Am J Cardiol 53*: 1620, 1984.
15. Isner JM et al: Laser-assisted debridement of aortic valve calcium. *Am Heart J 109*: 448, 1985.
16. Isner JM et al: Laser photoablation of pathologic endocardium; in vitro findings suggesting a new approach to the surgical treatment of refractory arrhythmias and restrictive cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg 39*: 201, 1985.
17. Isner J et al: Percutaneous in vivo excimer laser angioplasty. *Lasers Surg Med 8*: 223-233, 1988.
18. Jenkins R et al: Laser balloon angioplasty. *Lasers Surg Med 8*: 30-40, 1988.
19. Juri H, Palma J, Lacuara J, Abeide A: Laser beam in surgery. *J Blood Med Surg 3*: 65-66, 1985.
20. Juri H, Palma J, Bavotto A: Efectos del laser He-Ne sobre las concentraciones de fibrinógeno en el plasma de ratas con lesiones tisulares. *Rev Centro Documentación Laser (Barcelona) 10*: 5-6, 1986.
21. Juri H, Plama J, Abeide A: The CO_2 laser in the treatment of decubitus ulcers. *J Neurol Ortop Surg 7*: 29.35, 1986.
22. Juri H, Barioglio S, Lacuara J, Fiol M: Effects of low energy laser radiation upon cellular cycle in a plant model. *Lasers Surg Med 7*: 73, 1987.
23. Juri H, Palma A: CO_2 laser in decubitus ulcers. *Lasers Surg Med 7*: 296-299, 1987.
24. Lapin R, Palma J, Juri H: Sodium potasium transpor contransport and cell volume of rat erythrocytes submitted to He-Ne laser radiation. *J Blood Med Surg 5*: 42-45, 1985.
25. Lapin R, Juri H, Ferrer M, Spada J: Feasibility of clinical use of Yag laser in treatment of lumbar disc disorders. *J Blood Med Surg 5*: 5-6, 1987.
26. Lee G et al: Laser-dissolution of coronary atherosclerotic obstruction. *Am Heart J 102*: 1074, 1981.
27. Lilge L, Ratke W, Nishioka NS: Pulsed holmium laser ablation of cardiac valves. *Lasers Surg Med 9*: 458, 1989.
28. Lowe B et al: Vasovasosotomy in the muring vas-deferens: Comparison of the Nd-Yag and CO_2 lasers. *Laser Surg Med 8*: 377-381, 1988.
29. Marcos NC et al: Effect of laser-heated tipo angioplasty on human atherosclerotic coronary arteries. *Lasers Surg Med 8*: 22-30, 1988.
30. Mizutani T et al: *Surg Med Lasers 2*: 98, 1989.
31. Rosenthal E et al: *Lasers Surg Med 9*: 229, 1989.
32. Vincent GM, Fox J, Knowiton K, Dixon JA: Catheter-directed Neodymium-Yag laser injury of the left ventricle for arrhythmia ablation. Dosimetry and hemodynamic, hematologic and electrophysiologic effects. *Lasers Surg Med 9*: 446, 1989.

ATENOLOL GADOR

MAYOR ECONOMIA PARA SU PACIENTE



Antihipertensivo - Cardioprotector de 1 sola toma diaria

- Control de la hipertensión leve o moderada.
- Cardioprotección
- Cardioselectividad
- Sin efectos indeseables sobre el SNC y la potasemia.
- Efectos terapéuticos independientes de la función hepática.
- Comodidad posológica (1 vez por día).

PAMI 70 %

PRESENTACION

ATENOLOL GADOR: envases calendario (MEMORIPAK ®) con 14 y 28 comprimidos ranurados.

ATENOLOL GADOR 50 mg: envase calendario (MEMORIPAK ®) con 28 comprimidos.

Venta bajo receta.

Gador

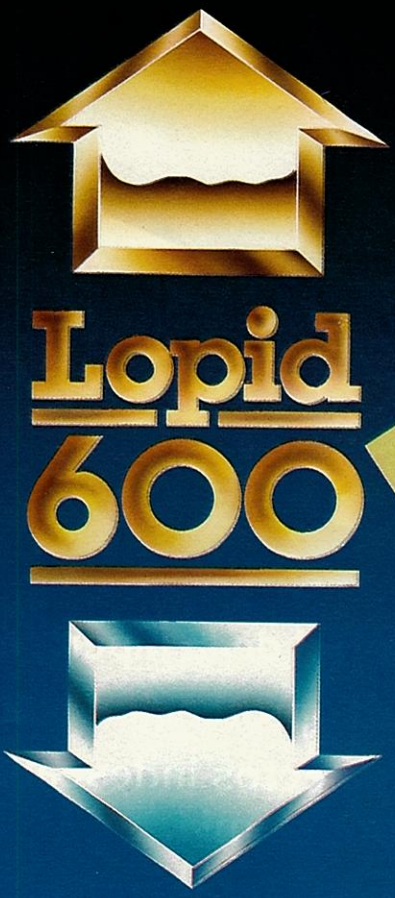
Las HDL son un factor independiente y más potente que las LDL para la prevención de la E.A.C.

(ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA)

LOPID-HELSINSKI HEART STUDY. 1987

EN LA PREVENCION DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

Lo importante es lograr el equilibrio lipídico



GEMFIBROZIL
PARKE-DAVIS
600 mg

1 COMPRIMIDO POR LA MAÑANA
1 COMPRIMIDO POR LA NOCHE

Información detallada
a solicitud del médico



PARKE-DAVIS

▲ HDL COLESTEROL ▼ LDL COLESTEROL-TRIGLICERIDOS

TEMAS DE ACTUALIDAD

TERAPIA TROMBOLITICA: EL DILEMA DE LA ELECCION

THROMBOLITIC THERAPY: THE DILEMMA OF CHOICE

JEFFREY S. BORER* y EMILIO KUSCHNIR**

Durante los últimos años se han completado y publicado diversos trabajos clínicos referidos al efecto de la terapia trombolítica intravenosa sobre la mortalidad en el infarto agudo de miocardio [1-6]. Los mismos produjeron un gran entusiasmo entre médicos y no médicos por igual, porque, en conjunto, estos estudios establecieron firmemente el significativo beneficio de la terapia trombolítica aplicada durante las primeras horas del infarto agudo de miocardio para mejorar la sobrevida, e indicaron las dosis aceptablemente seguras de los diferentes agentes utilizados. Sin embargo, esto ha planteado también un importante dilema: cuando el beneficio esperado es tan importante (reducción del riesgo de muerte inminente), resulta fundamental efectuar la selección del agente que presumiblemente posea la mayor eficacia. Hace dos años, la solución de este dilema parecía sencilla. La información teórica y preclínica disponible, lo mismo que la evaluación clínica inicial de su efectividad farmacológica (permeabilidad de la arteria del infarto), sugería que el activador tisular del plasminógeno (t-PA) podría ser el agente más efectivo para prolongar la vida postinfarto [7-9]. El t-PA se genera naturalmente en el organismo para efectuar trombolisis endógena espontánea; para uso clínico, el mismo se elabora mediante técnicas de ingeniería genética, y representa por consiguiente la aplicación de un avance tecnológico del futuro. Sin embargo, actualmente, disponiéndose de múltiples estudios controlados con placebo, la respuesta no es lo suficientemente clara y el problema subsiste. Más aún, en vista de las importantes diferencias de costo de los agentes disponibles, la necesidad de obtener información precisa sobre su efectividad y seguridad relativa ha adquirido una gran importancia, más allá de lo que se refiere propiamente a la salud física.

Aún no disponemos de datos que nos permitan efectuar una evaluación adecuada de los méritos y deficiencias de los agentes trombolíticos para uso clínico. No se han

During the past two years, several major clinical trials of the effect of intravenous thrombolytic therapy on mortality have been completed and reported [1-6]. They have generated excitement and enthusiasm among physicians and nonphysicians alike, and justifiably so: as a group, these studies have firmly established the marked and significant life-prolonging benefit of thrombolytic therapy during the early hours of acute myocardial infarction, and indicate acceptably safe doses of several agents which can provide this benefit. However, this landmark development has been accompanied by an important dilemma: when the benefit to be gained from therapy is major (reduction in the risk of imminent death), selection of the agent most likely to be effective is of particular importance. Two years age, the resolution of this dilemma seemed clear. Theoretical and preclinical information, as well as early clinical assessment of pharmacologic effectiveness (establishement of infarct artery patency), suggested that t-PA (tissue plasminogen activator) would be the agent most effective in prolonging life post-infarction [7-9]. t-PA is produced naturally by man to effect endogenous spontaneous thrombolysis; the substance is manufactured for clinical use by remarkable genetic engineering technology, and thus represents an extraordinarily exciting application of a futuristic technological advance. However, now, with multiple placebo controlled trials available for assessment, the answer no longer is clear, and the problem remains. Moreover, because of the great variation in cost of available agents, the need for precise information about their relative effectiveness and safety has assumed importance beyond concerns for physical health alone.

At present, data are not available to permit an accurate assessment of the relative merits and deficiencies of thrombolytic agents in clinical use. Studies providing direct comparisons of effective agents, designed to be of sufficient size to permit statistically valid comparison of clinically relevant end points (death, cardiac performance, major hemorrhages) have not been completed. Previously reported placebo controlled trials of single agents, set up a priori *to assess mortality, vary widely in terms of size, population descriptors, adjunctive therapy,*

* The New York Hospital. Cornell Medical Center, 525 East 68th Street, New York, NY 10021, USA.

** Hospital Nacional de Clínicas. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina.

completado los estudios que posibiliten efectuar comparaciones directas de los agentes efectivos, diseñados con un tamaño suficiente como para que las comparaciones resulten estadísticamente válidas sobre objetivos clínicos relevantes (muerte, performance cardíaca, hemorragias significativas). Los estudios referidos previamente, controlados con placebo, de agentes aislados, planeados *a priori* para evaluar mortalidad, varían ampliamente en cuanto a tamaño de la muestra, número de evaluadores, medicación asociada, ventana temporal para la administración de la terapia después del infarto, duración del seguimiento en el momento de evaluar la eficacia, y otros aspectos del diseño del protocolo. Como resultado de ello, sólo pueden efectuarse inferencias tentativas y preliminares a partir de la comparación de estos estudios. Sin embargo, las decisiones deben tomarse en base a los mejores datos disponibles, y por consiguiente se requiere que analicemos actualmente estos datos, hasta que se disponga de los resultados de los ensayos definitivos. Aunque se ha comunicado un gran estudio (n: 1.004) sobre APSAC (*anisoylated plasminogen streptokinase activator*)[6], lo mismo que otros reducidos estudios de uroquinasa, sólo existen datos suficientes para realizar una comparación preliminar entre estreptokinasa y t-PA.

Como se expresó anteriormente, los puntos de referencia relevantes para evaluar la eficacia de estas drogas son las evidencias de preservación del miocardio y la reducción del riesgo de mortalidad. Con respecto a la preservación del miocardio, la evaluación de la performance del ventrículo izquierdo (VI) se ha tomado en cuenta en estudios relativamente importantes controlados con placebo[1,4,10,11], comprendiendo un total de más de 2.000 pacientes con estreptoquinasa y más de 1.000 pacientes con t-PA. Todos estos estudios sugieren una mejoría en la performance del VI después de la terapia trombolítica. El rango de mejoría varía desde 3,1 % a 6 % con estreptoquinasa, y 2,2 % a 7 % con t-PA. Por lo tanto, estos agentes son todavía indistinguibles entre sí en cuanto a su capacidad de preservar el miocardio. Con respecto al punto de referencia más importante, como es la mortalidad, las diferencias en el diseño de los protocolos representan los mayores obstáculos para efectuar comparaciones significativas. No se dispone de estudios controlados con placebo individuales de estreptoquinasa o de t-PA que sean directamente comparables. El par de estudios más aproximado en cuanto a diseño también comprendió el menor número de pacientes y, por diversas razones, resulta el menos confiable en la definición de la magnitud absoluta del beneficio clínico. El estudio alemán ISAM, comprendiendo 1.741 pacientes, incluyó individuos que pudieron ser tratados dentro de las seis horas del comienzo de los síntomas de infarto[1]. Sólo se incluyeron pacientes con evidencias electrocardiográficas de infarto transmural (elevación persistente del segmento ST). Se administró aspirina a todos los que entraron en el estudio, y estreptoquinasa a la mitad de ellos. La re-

temporal window for administration of therapy after infarction, duration of follow-up at the time of efficacy assessment, and other aspects of trial design. As a result, only tentative and preliminary inferences can be drawn from comparisons of these studies. Nonetheless, decisions must be made on the basis of the best available data. Therefore, comparisons among available studies are necessary now, pending the results of more definitive trials. Moreover, though one large trial (n = 1004) of APSAC (Anisoylated plasminogen streptokinase activator) has been reported[6], as have several small studies of urokinase, data sufficient for preliminary comparison exist only for streptokinase and t-PA.

As indicated above, the relevant endpoints for efficacy evaluation include evidence of myocardial salvage, and reduction in mortality risk. With regard to myocardial salvage, assessment of left ventricular (LV) performance has been undertaken in relatively large placebo-controlled trials[1,4,10,11] involving a total of more than 2000 patients with streptokinase and more than 1000 patients with t-PA. All these studies suggest an improvement in LV performance after thrombolytic therapy. The range of improvement varies from 3.1 % to 6 % with streptokinase, and 2.2 % to 7 % with t-PA. Thus, as yet, the agents are indistinguishable in their capacity to salvage myocardium. With regard to the more important endpoint of mortality, differences in trial design become major stumbling blocks in effecting meaningful comparisons. No individual placebo-controlled studies of streptokinase or of t-PA are directly comparable. The pair closest in design also employed the smallest number of patients and, for several reasons, are the least reliable in defining absolute magnitude of clinical benefit. The German ISAM trial, involving 1741 patients, included patients who could be treated whithin six hours of onset of infarction symptoms[1]. Only patients with ECG evidence of transmural infarction (persistent ST elevations) were included. Aspirin was given to all study entrants, and streptokinase to half. Streptokinase-mediated mortality reduction 3 weeks after infarction averaged 11 %, and this value was not statistically significant in the relatively small population studied. (Of note, the mortality reduction was 20 % for patients receiving streptokinase within 3 hours of infarction, but this finding, too, failed to reach statistical sginificance.) However, because of the size of the population, the 95 % confidence limits for this value vary from −20 % to +44 %, i.e., the absolute value of the effect of streptokinase actually might be anywhere in this range, and still be consistent with the results of this study. The European Cooperative Study group performed a similar assessment of t-PA in an even smaller population, 721 patients, all of whom were treated within 5 hours[4]. Again, aspirin was given to all patients, all had ECG evidence of transmural infarction, and half received t-PA. Drug-mediated mortality reduction was 35 % at three months after infarction, but, in a group of such

ducción de la mortalidad por la estreptoquinasa a las tres semanas del infarto fue en promedio del 11 %, valor no estadísticamente significativo en el grupo relativamente pequeño estudiado. (Es de destacar que la reducción de la mortalidad fue del 20 % en los pacientes que recibieron estreptoquinasa dentro de las tres horas de comenzado el infarto, valor que tampoco tuvo significación estadística.) Sin embargo, por el tamaño de la muestra, los límites de confianza del 95 % para este valor varían desde −20 % hasta +44 %, por lo que el valor absoluto del efecto de la estreptoquinasa podría estar realmente en cualquier punto de este rango, y ser todavía consistente con los resultados de este estudio. El Grupo Cooperativo Europeo realizó una evaluación similar del t-PA en una población aún más pequeña de 721 pacientes, todos los cuales fueron tratados dentro de las cinco horas[4]. Nuevamente se administró aspirina a todos los pacientes; todos tenían evidencias electrocardiográficas de infarto transmural y la mitad de ellos recibió t-PA. La reducción de la mortalidad por efectos de la droga fue del 35 % en los tres meses posteriores al infarto, pero en este grupo pequeño de pacientes esta reducción tampoco alcanzó significación estadística, con un muy gran intervalo de confianza del 95 %, reflejando la incertidumbre sobre la verdadera magnitud de la reducción del riesgo de mortalidad.

La falta de confianza estadística en el valor absoluto de la reducción de la mortalidad en estos dos estudios deriva de un factor adicional, además del número relativamente pequeño de población estudiada: las tasas de mortalidad en los grupos placebo fueron del 7,1 % en ISAM y del 7,9 % en el estudio europeo (a los tres meses postinfarto), considerablemente menores que en todos los otros grandes estudios de mortalidad controlados con placebo. Estos valores son tan reducidos que muy pequeñas variaciones en la tasa de mortalidad absoluta, tanto en el grupo placebo como en el grupo tratado, pueden resultar en variaciones relativamente grandes en la magnitud de la reducción de la mortalidad expresada como un porcentaje de los valores del grupo placebo. La razón de esta mortalidad sorprendentemente baja no es clara; quizá represente el efecto de la aspirina usada en todos los pacientes, o quizá fueron importantes algunos factores sutiles en cuanto a la selección de los pacientes. Por ejemplo, el estudio del Mout Sinai-NYU, con estreptoquinasa intracoronaria, sugirió que los pacientes con vasos colaterales bien desarrollados obtienen beneficios con la terapia trombolítica por un período mucho más prolongado después del infarto que los pacientes con colaterales pobremente desarrollados o sin ellos. En un grupo pequeño, el tipo de predominancia de uno u otro de estos pacientes podría afectar los resultados en la medida de alterar importantemente las conclusiones. De cualquier modo, estas consideraciones hacen difícil extraer conclusiones firmes, aun de este par de estudios más estrechamente comparables.

small size, this reduction, too, did not achieve statistical significance, with a very large 95 % confidence interval reflective of the uncertainty of the true magnitude of mortality risk reduction.

The lack of statistical confidence in the absolute value of mortality reduction in these two studies derives from an additional factor beyond the relatively small size of the study cpopulation: the mortality rates in the placebo groups were 7.1 % in ISAM and 7.9 % in ECS (at 3 months postinfarction), considerably lower than in all other large placebo controlled mortality trials. These values are so low that very small variations in the absolute mortality rate in either placebo group of treated group would result in relatively large variations in magnitude of mortality reduction expressed as a percentage of the placebo group value. The reason for this surprisisngly low mortality is unclear; perhaps it represents the effect of aspirin use in all patients, or perhaps it represents the effect of aspirin use in all patients, or perhaps subtle patient selection factors were important. Thus, for example, the Mount Sinai-NYU trial of intracoronary streptokinase suggested that patients with well developed collateral vessels derive benefit from thrombolytic therapy for a far longer period after infarction than do patients with poorly developed or no collaterals. In a small group, the chance predominance of one or another of these patient types might affect results so as to importantly alter conclusions. In any event, these considerations render firm conclusions difficult, even from this most nearly comparable study pair.

The GISSI trial of streptokinase involved substantial numbers, 11806 patients in all, and all had evidence of transmural infarction[2]. Patients were entered into study as long as 12 hours after onset of infarction, though a priori *substratification permitted analysis of patients treated earlier. However, aspirin was not standard background therapy, poststreptokinase therapy was not defined protocol requirements, and thrombolytic therapy was randomized but not blinded. While not strictly comparable to the smaller mortality trials, GISSI nonetheless was the first trial to demonstrate significant mortality reduction with thrombolytic therapy. With control mortality values of 13 % (entire study group) and 12.0 % to 15.4 % (various subgroups defined on the basis of time from infarction) within one month of therapy, mortality reduction was 47 % when drug was administered within one hour after infarction, 23 % within three hours, and 20 % within six hours. Patients in cardiogrnic shock (Killip Class IV) received no benefit. While this subgroup was relatively small (280 patients, or 2.4 % of the total study population), its inclusion in the study is important, since the lack of benefit here makes the reported overall mortality reduction lower than it would have been had these patients been excluded. In fact, they were excluded from many other trials. As yet, there is no mortality trial of t-PA which is directly*

El estudio GISSI de estreptoquinasa comprendió un número sustancial de pacientes, 11.806 en total, todos con evidencia de infarto transmural[2]. Los pacientes ingresaron al estudio hasta 12 horas después de iniciado el infarto, aunque una subestratificación previa permitía efectuar el análisis de los pacientes tratados más tempranamente. Sin embargo, no se utilizó la aspirina como una terapia de rutina, la terapia postestreptoquinasa no se definió como un requisito del protocolo y la terapia trombolítica fue establecida al azar pero no en forma ciega. Aunque no estrictamente comparable con los estudios de mortalidad más pequeños, el GISSI fue sin embargo el primer estudio que demostró una significativa reducción en la mortalidad con la terapia trombolítica. Con valores de mortalidad control del 13 % (para el grupo total estudiado) y del 12,0 % al 15,4 % (diversos subgrupos definidos en base al tiempo transcurrido desde el comienzo del infarto) dentro del mes de la terapia, la reducción de la mortalidad fue del 47 % cuando la droga fue administrada dentro de la primera hora del inicio del infarto, 23 % dentro de las tres primeras horas y 20 % dentro de las primeras seis horas. Los pacientes en shock cardiogénico (Clase IV de Killip) no obtuvieron beneficios. Aunque este último subgrupo fue relativamente pequeño, su inclusión en el estudio es de importancia, ya que la falta de beneficio referida hace que la reducción de la mortalidad sea menor que la que habría sido si estos pacientes se hubieran excluido. De hecho, estos pacientes fueron excluidos de muchos otros estudios. No existen todavía estudios sobre mortalidad con t-PA que sean directamente comparables con el estudio GISSI.

El estudio ISIS-2 mostró beneficios en la trombolisis producida por la estreptoquinasa, que fueron aun mayores que los hallados en el GISSI[3]. Entre los pacientes tratados con estreptoquinasa aislada dentro de las primeras cuatro horas del comienzo del infarto, la tasa de mortalidad se redujo 37 % desde la tasa placebo de 12,1 % cuando se evaluó cinco semanas más tarde. (Si se asoció apirina diariamente durante este período temprano, la mortalidad se redujo más del 50 %.) Si los pacientes fueron tratados con estreptoquinasa entre 13 y 24 horas desde el comienzo del infarto, la reducción de la mortalidad fue del 22 %, hecho destacable que sugiere que, al menos en algunos pacientes, la terapia trombolítica puede producir beneficios importantes aun tardíamente luego del infarto (como se mencionó anteriormente, el estudio Mount Sinai-NYU sugiere que este subgrupo de beneficiados puede estar en relación con el tipo de flujo colateral en el momento de la oclusión coronaria). Sin embargo, los resultados de ISIS-2 deben analizarse con cautela. La admisión al estudio requería evidencias clínicas de infarto pero no exigía estricta comprobación electrocardiográfica. Por lo tanto, una minoría de los pacientes incluidos puede no haber padecido un infarto sino una angina inestable o severa o algún otro síndrome de dolor precordial. En consecuencia, aunque los datos de ISIS-2 son

comparable to the GISSI.

The ISIS-2 trial revealed benefits of streptokinase-mediated thrombolysis which are even greater than those found in GISSI[3]. Among patients treated with sreptokinase alone within four hours after onset of infarction, mortality rate was reduced 37 % from the placebo rate of 12.1 % when assessed five weeks later. (If daily aspirin also was begun during this early period, mortality was reduced more than 50 %.). If patients were treated with streptokinase between 13 and 24 hours after onset of infarction, mortality reduction was 22 %, a remarkable finding which suggests that, at least in some patients, thrombolytic therapy may be of major benefit even relatively late after infarction. (As previously noted, the Mount Sinai-NYU trial suggests that this subset of beneficiaries may be defined by the adequacy of collateral flow at the time of coronary occlusion.) However, interpretation of ISIS-2 must be approached with caution. Admission to the study required clinical evidence of infarction, but did not require strict ECG support. Thus, a substantial minority of the study population may not have been suffering from infarction, but rather from unstable or severe angina or some other chest pain syndrome. Thus, while the ISIS-2 data are exciting and compelling, they are not strictly comparable to those of earlier studies. They appear most comparable to the data from the recently published ASSET trial[5]. Here, t-PA or placebo were administered to 5011 patients within 5 hours of onset of symptoms, and again ECG evidence was not necessary for study entry. As a result, post-hoc analysis revealed that only about two-thirds of pacients actually had myocardial infarction (about half had transmural infarction). Reassuringly, this subset had the highest placebo mortality and the greatest benefit grom thrombolytic therapy. Nonetheless, for the group as a whole, the mortality risk reduction at one month after infarction was 26 %, less than that seen with streptokinase in ISIS-2. Again, aspirin was not a backround therapy in this study.

Finally, though not strictly relevant to results with either streptokinase or t-PA, the AIMS trial of APSAC is interest for comparison streptokinase or t-PA, the AIMS trial of APSAC is of interest for comparison[6]. Here, one of the major concerns of thrombolytic therapy, the early lose of thrombolytic effect after stropping drug administration, with potential for reocclusion, is resolved by modification of sterptokinase to produce a molecule with the same mechanism of action but with a relatively long duration of action (1.5 hour plasma clearance half-life after a single dose). As a demonstration of the benefit of prolonging streptokinase action, AIMS is quite impressive: 1004 patients were evaluated 30 days later, mortality was 47 % lower in the APSAC group than among patients receiving placebo. Moreover, there was no apparent additional benefit to drug administration early (less than 3 hours) within the treatment window vs

importantes, no pueden compararse estrictamente con los de estudios previos. Parecen ser más comparables con los del estudio ASSET recientemente publicado[5]. En éste se administró t-PA o placebo a 5.011 pacientes dentro de las cinco horas del comienzo de los síntomas y tampoco fue necesaria la confirmación electrocardiográfica para ingresar al estudio. Como resultado de ello, el análisis posterior reveló que alrededor de dos tercios de los pacientes tenían realmente infarto de miocardio (la mitad de ellos transmural). Coincidentemente, este subgrupo tuvo la mayor mortalidad con placebo y el mayor beneficio con la terapia trombolítica. Sin embargo, considerando el grupo total, la reducción en el riesgo de muerte dentro del primer mes del infarto fue 26 %, menos que la observada con la estreptoquinasa en ISIS-2. Tampoco se utilizó la aspirina como una terapia de rutina.

Finalmente, aunque no estrictamente relevante en cuanto a sus resultados con estreptoquinasa o t-PA, el estudio AIMS con APSAC es interesante en términos comparativos[6]. En el mismo, uno de los aspectos principales de la terapia trombolítica, la pérdida precoz del efecto trombolítico al suspender la administración de la droga, con potencialidad para la reoclusión, se resuelve modificando la estreptoquinasa para producir una molécula con el mismo mecanismo de acción pero con una duración de acción relativamente más prolongada (vida media de aclaramiento plasmático de 1,5 hs luego de una dosis única). Como demostración de los beneficios de prolongar la acción de la estreptoquinasa, el estudio AIMS es bastante notable: 1.004 pacientes fueron distribuidos al azar entre placebo o APSAC dentro de las seis horas de comenzado el infarto; cuando se evaluaron 30 días después, la mortalidad fue 47 % menor en el grupo APSAC que entre los pacientes que recibían placebo. Además, no hubo aparentemente beneficios adicionales administrando la droga más precozmente (menos de tres horas) en relación con su administración más tardía (tres a seis horas). No se administró aspirina de rutina y todos los pacientes tenían evidencias electrocardiográficas de infarto transmural. Aunque las implicancias de este estudio son muy alentadoras, debe recordarse que fue un grupo pequeño con respecto a GISSI, ISIS-2 y ASSET, y fue interrumpido tempranamente por razones éticas, cuando la reducción en el riesgo de muerte se hizo obvia.

Tomados en conjunto, los datos referidos previamente no ofrecen evidencias claras de la superioridad de la estreptoquinasa o el t-PA para reducir la mortalidad por sí mismos. Sin embargo, la eficacia puede estar en relación con el tiempo transcurrido entre el comienzo del infarto y la administración de la droga, y esto podría ser la base para el uso preferencial de uno u otro de estos agentes. En TIMI-I se encontró que la permeabilidad de la arteria del infarto dependió fundamentalmente del tiempo transcurrido entre el infarto y la administración de la droga,

later (3-6 hours). No aspirin background therapy was employed, and all patients had ECG evidence of transmural infarction. While the implications of this study are very exciting, it must be remembered that it was small relative to GISSI, ISIS-2 and ASSET, and was stopped before its planned conclusion because of ethical considerations when the mortality risk reduction became obvious.

Taken together, the data presented above do not provide clear evidence of superiority of streptokinase or t-PA in effecting mortality reduction, per se. *However, efficacy may be related to time of administration after onset of infarction, and this fact might provide a basis for preferential use of one or the other agent. In TIMI-I, it was found that patency of the infarct artery was markedly dependent on time of administration after infarction when streptokinase was employed, but was considerably less time dependent when t-PA was used. Consistent with these findings, the GISSI trial suggested an important time dependence with streptokinase, while the small European Cooperative Study of t-PA purported to reveal little or no time dependence. These suggestive findings must be weighed against other results, however. First, while TIMI-I revealed a higher patency rate with t-PA than with streptokinase, it also revealed a higher rethrombosis rate with t-PA when assessed at pre-discharge catheterization (23 % vs 13 %). Moreover, while TIMI-I was not designed as a mortality trial and cannot be viewed as such, it is noteworthy that follow-up observation revealed similar mortality rates associated with streptokinase and with t-PA treatment throughout the year following entry into TIMI-I, raising important questions regarding the relevance of early patency as a surrogate end point for survival. Conversely, in the recently published Plasminogen Activator Italian Multicenter Study (PAIMS), involving 171 patients, randomized to therapy with t-PA or streptokinase, while statistically significant mortality differences were not seen, there was a modest trend favoring therapy with t-PA, as 4 of 86 patients in the t-PA group died compared with 7 of 85 in the streptokinase group; however, 4 hours after onset of therapy, there was no difference in non-invasive evidence of reperfusion (79 % in both groups), and at follow-up angiography there was similarly no difference in infarct artery patency (81 % with t-PA, 74 % with streptokinase, NS)[12]. Finally, ISIS-2, though difficult to interpret because of patient selection issues noted above, revealed remarkable maintenence of benefit when streptokinase was given relatively late after infarction. Thus, the relative time dependence of t-PA and streptokinase also is not clearly defined at this point.*

Any consideration of superiority of one or another agent must account for negative as well as positive effects. The risk to benefit relationship for the agents is, in fact, the most appropriate measure for comparison. Here, too there is no clear separation of streptokinase and t-PA.

cuando se utilizó estreptoquinasa, pero dependió mucho menos de este factor cuando se utilizó t-PA. En concordancia con estos hallazgos, el estudio GISSI sugirió una importante "tiempo-dependencia" con estreptoquinasa, mientras que el pequeño Estudio Cooperativo Europeo de t-PA tendió a revelar una escasa o ninguna tiempo-dependencia. Sin embargo, estos sugestivos hallazgos deben cotejarse con otros resultados. Mientras TIMI-I mostró un mayor índice de permeabilidad con t-PA que con estreptoquinasa, también reveló un mayor índice de retrombosis con t-PA cuando se evaluó en el cateterismo prealta (23% *vs* 13%). Además, mientras TIMI-I no fue diseñado como un estudio de mortalidad y no puede interpretarse como tal, es notorio que durante el seguimiento se comprobó similares tasas de mortalidad, tanto con estreptoquinasa como con t-PA durante el año siguiente a la admisión en TIMI-I, planteando importantes interrogantes con respecto a la relevancia de la permeabilidad temprana como un punto de referencia adecuado para la sobrevida. A la inversa, en el Estudio Multicéntrico Italiano sobre Activador del Plasminógeno (PAIMS), recientemente publicado, que comprendió 171 pacientes seleccionados al azar para tratamiento con t-PA o estreptoquinasa, aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mortalidad, hubo una modesta tendencia a favor de la terapia con t-PA, desde el momento en que fallecieron 4 de 86 pacientes en el grupo t-PA comparados con 7 sobre 85 en el grupo estreptoquinasa; sin embargo, a las cuatro horas de comienzo del tratamiento no hubo diferencias en la evaluación no invasiva de reperfusión (79% en ambos grupos), y durante el seguimiento angiográfico no hubo igualmente diferencias en la permeabilidad de la arteria del infarto (81% con t-PA, 74% con estreptoquinasa; NS)[12]. Finalmente, ISIS-2, pese a las dificultades de interpretación por los criterios de selección de pacientes mencionados anteriormente, reveló una destacable persistencia de beneficios cuando se administró estreptoquinasa en forma relativamente tardía luego del infarto. Por lo tanto, la relativa tiempo-dependencia de t-PA y estreptoquinasa tampoco está claramente definida hasta el momento.

Cualquier consideración de superioridad de uno u otro agente debe incluir tanto los efectos positivos como los negativos. La relación riesgo-beneficios para los agentes es, de hecho, el aspecto más apropiado para la comparación. Aquí tampoco existe una clara separación entre estreptoquinasa y t-PA. Mientras teóricamente la "coaguloselectividad" del t-PA, con menor desfibrinogenación sistémica disminuiría las complicaciones hemorrágicas, la dosis de t-PA utilizada farmacológicamente es suficientemente alta como para minimizar este beneficio teórico. De mayor importancia en los estudios clínicos actuales es el hecho de que no hubo diferencias en la frecuencia de complicaciones, que es aceptablemente baja con ambos agentes. En TIMI-I, los eventos hemorrágicos y las transfusiones fueron virtualmente idénticos

While, in theory, the "clot selectiveness" of t-PA, with less systemic defibrinogenation, should lead to diminution in bleeding complications, the dose of t-PA used pharmacologically is sufficiently large to minimize this theoretical benefit. Most importantly, in actual clinical trials, there has been no difference in complication rates, which generally are acceptably low with both agents. In TIMI-I, bleeding events and transfusions were virtually identical with t-PA and streptokinase. In placebo-controlled mortality trials, where major morbid or lethal hemorrhages, particularly those occurring intracranially, can be assessed, again there is no apparent difference among the two agents. Of interest, the highest rate of intracranial hemorrhage, 1.4%, was seen in the European Cooperative Study of t-PA; the rate was 14 times greater than the 0.1% incidence of intracranial hemorrhage with streptokinase in ISIS-2. However, these differences must be understood in the context of the overwhelming disparity of size of the two trials, with the relatively small size of the European Cooperative Study minimizing confidence in the validity of the absolute value of the complication rate. In fact, in the small PAIMS trial, the only intracranial hemorrhage was in the streptokinase group. Thus, while close observation for further evidence of excessive intracranial hemorrhage with t-PA may be warranted, when data from all trials are pooled, there is as yet no basis for inferring differential risk of intracranial hemorrhage, or of bleeding events in total, when one or the other therapy is employed.

In summary, the major mortality trials of the 1980's have established beyond reasonable doubt that thrombolytic therapy is likely to be life-prolonging when administered within the early hours after onset of acute myocardial infarction. However, critical assessment of the available data reveal that, while several agents, and most particularly streptokinase and t-PA, can provide this clinical benefit, no clear distinction between these agents as yet is possible in terms of benefit or risk. Further studies, directly comparing these agents, will be necessary in order to permit conclusions regarding their relative utility.

con t-PA y estreptoquinasa. En los estudios de mortalidad controlados con placebo, en los que pueden evaluarse las hemorragias severas o letales, especialmente las intracraneanas, tampoco existen diferencias aparentes entre los dos agentes. Es interesante que la tasa más alta de hemorragias intracraneanas, 1,4 %, se observó en el Estudio Cooperativo Europeo de t-PA; esta tasa fue 14 veces mayor que el 0,1 % de incidencia de hemorragias intracraneales con estreptoquinasa en ISIS-2. Sin embargo, estas diferencias deben ser interpretadas en el contexto de la marcada disparidad en la magnitud de ambos estudios, en donde el tamaño relativamente pequeño del Estudio Cooperativo Europeo minimiza la validez del valor absoluto de la tasa de complicaciones. De hecho, en el pequeño estudio PAIMS, la única hemorragia intracraneal se produjo en el grupo estreptoquinasa. Por consiguiente, aunque es real que se hubieran producido excesivas hemorragias intracraneales con t-PA, cuando los datos de todos los estudios se consideran en conjunto, no existen por el momento bases reales para inferir que exista un riesgo diferencial de hemorragias intracraneales o de eventos hemorrágicos generales cuando se utiliza una u otra terapia.

En síntesis, los principales estudios de mortalidad realizados en la década de los '80 han establecido, más allá de toda razonable duda, que la terapia trombolítica puede prolongar la vida cuando se administra dentro de las horas iniciales del infarto agudo de miocardio. Sin embargo, el análisis crítico de los datos disponibles revela que mientras algunos agentes, particularmente la estreptoquinasa y el t-PA, pueden producir este tipo de beneficio clínico, no existe una clara distinción entre los mismos, hasta donde es posible, en términos de beneficios o riesgos. Se necesitan otros estudios que comparen estos agentes en forma directa y que permitan extraer conclusiones más precisas en cuanto a su utilidad relativa.

Bibliografía

1. The ISAM Study Group: A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (ISAM). Mortality, morbidity, and infarct size at 21 days. *N Engl J Med 314*: 1465, 1986.
2. GISSI: Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet 1*: 397, 1986.
3. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, or both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet 2*: 349, 1988.
4. Van der Werf F et al: *Lancet* (in press).
5. Wilcox RG, Olsson CG, Skene AM, von der Lippe G, Jensen G, Hampton JR, for the ASSET Study Group: Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. *Lancet 2*: 525, 1988.
6. AIMS Trial Study Group: Effect of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: preliminary report of a placebo-controlled clinical trial. *Lancet 1*: 545, 1988.
7. The TIMI Study Group: The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial: Phase I findings. *N Engl J Med 312*: 932, 1985.
8. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R: Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase: clinical findings through hospital discharge. *Circulation 76*: 142, 1987.
9. Verstraete M, Bernard R, Bory M et al: Randomised trial of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *Lancet 1*: 842, 1985.
10. White HD, Norris RM, Brown MA et al: Effect of intravenous streptokinase on left ventricular function and early survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med 317*: 850, 1987.
11. Guerci AD, Gerstenblith MD, Brinker JA et al: A randomized trial of intravenous tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction with subsequent randomization to elective coronary angioplasty. *N Engl J Med 317*: 1613, 1987.
12. Magnani B, for the PAIMS Investigators. Plasminogen Activator Italian Multicenter Study (PAIMS): Comparison of intravenous recombinant single-chain human tissue-type plasminogen activator (rt-PA) with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol 13*: 19, 1989.

REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

SUSCRIPCIONES AÑO 1989

(4 NUMEROS)

Suscripción anual: 60 galenos
Exterior: u$s 40

Enviar cheque o giro postal sobre Buenos Aires a la orden de

REVISTA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA
Pueyrredón 860, 9º piso "B" - 1032 Buenos Aires

Nombre .....

Domicilio .....

Localidad ..... C. Postal ..... Provincia .....

Teléfono ..... Adjunto cheque/giro Nº .....

c/Banco ..... Importe .....

....

Lugar y fecha Firma

XII CONGRESO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
"BODAS DE PLATA DE LA FAC 1965-1990"

SIMPOSIO LATINOAMERICANO DE FARMACOTERAPIA CARDIOVASCULAR

SIMPOSIO INTERNACIONAL "CARDIOLOGIA INTERVENCIONISTA"

II JORNADAS ARGENTINO-BRASILERAS DE CARDIOLOGIA

SIMPOSIO ARGENTINO "FORMACION DE POSTGRADO EN CARDIOLOGIA"

JORNADAS ARGENTINO-CHILENAS DE CARDIOLOGIA INFANTIL

(AUSPICIADAS POR LA SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGIA Y CIRUGIA CARDIOVASCULAR INFANTIL y POR LA SOCIEDAD CHILENA DE CARDIOLOGIA Y CIRUGIA CARDIOVASCULAR)

Organiza: FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA
Mendoza, Argentina, 30 de junio al 3 de julio de 1990

Secretaría e Informes:
OLEGARIO V. ANDRADE 496 - Tel. 24-0003/0201 - (5500) MENDOZA, ARGENTINA

Secretaría FAC:
Av. PUEYRREDON 860, 9º Piso - BUENOS AIRES - Tel. 961-2557 / 962-2765

XII CONGRESO NACIONAL DE CARDIOLOGIA

COMITE ORGANIZADOR

Presidentes Honorarios:
JUAN CARLOS FASCIOLO, PEDRO TUERO

Presidente:
RODOLFO CALVO

Vicepresidentes:
FRANCISCO FEMENIA, MOISES SCHABELMAN, EDUARDO ESCUDERO

Secretarios Generales:
HUGO V. BALDIN, ADOLFO GAMBARTE

Secretarios:
CARLOS ABRAHAM, GUSTAVO IRUSTA, ERNESTO FIORENTINI, HUGO V. TUMA, DANIEL GIROLDI, ORLANDO CARUSO

Difusión:
BERNARDO SPITZ, SERGIO SOSA ESCALADA

Relaciones Internacionales:
EMILIO KUSCHNIR, ERNESTO BRIGGS

Publicaciones:
RAUL BREGLIA

Vocales:
EDUARDO PUERTAS, GUILLERMO BELTRAMINO, CESAR A. CARREÑO, ALFREDO ASTESIANO, JUAN CARLOS LOREFICE

COMITE CIENTIFICO

Presidente:
NORMA DE FEUILLADE

Vocales:
ALBERTO CULOTTA, CARLOS FARINELLI, FELIPE MARTINEZ, RAUL ORTEGO, ERNESTO PAOLASSO, CARLOS PEREZ DAY, AMIRA PONCE ZUMINO, JOSE P. SALA

SIMPOSIO ARGENTINO "FORMACION POSGRADO"

Coordinadores:
CARLOS FERNANDEZ, FLORENCIO GAROFALO, RICARDO SANCHEZ, JORGE SUAREZ ESTRADE

SIMPOSIO INTERNACIONAL "CARDIOLOGIA INTERVENCIONISTA"

Coordinadores:
ALFREDO GONZALES MARTIN, LUIS DE LA FUENTE, HUGO LONDERO

SIMPOSIO LATINOAMERICANO "FARMACOTERAPIA CARDIOVASCULAR"

Coordinadores:
MARIO DE CAMARGO MARANHAO, JORGE LOPEZ SOSA

II JORNADAS ARGENTINO-BRASILERAS

Coordinador:
OSVALDO ROBIOLO

JORNADAS ARGENTINO-CHILENAS DE CARDIOLOGIA INFANTIL

Presidente:
OSVALDO AICHINO

Vicepresidentes:
EDUARDO KREUTZER, OSCAR GOMEZ VERGARA, ADOLFO POLICHE

Secretario:
OSCAR SARAVALLI

Vocales:
DANIEL GONZALEZ, RICARDO SADI, LUIS BLASI, ANA SCHROH

INVITADOS EXTRANJEROS

MIGUEL BARBERO MARCIAL (Brasil)
MICHEL BATLOUNI (Brasil)
DANIEL BERMMAN (USA)
DAVID BILHEIMER (USA)
MORDECAI BLAUSTEIN (USA)
MARIO F. DE CAMARGO MARANHAO (Brasil)
SANTIAGO CAMPODONICO (Perú)
GASTON CHAMORRO (Chile)
HERNAN CHAMORRO (Chile)
RORY COLLINS (Inglaterra)
RAMON CORBALAN (Chile)
ENRIQUE P. COURCELLES(Paraguay)
FRANCESCO DE LUCIA (italia)
GABRIELA ENRIQUEZ (Chile)
JOSEPH GALICHIA (USA)
MANUEL GIL MORENO (México)
OSCAR GOMEZ VERGARA (Chile)
FELIPE HEUSSER (Chile)
FERNANDO HIDALGO OTTOLENGHI (Ecuador)
PAUL HUGENHOLTZ (Holanda)
MANUEL J. IRARRAZABAL (Chile)
JESUS ISEA (Venezuela)
KARL LOSSNITZER (Alemania Federal)
HERNA LUEG (Chile)
FELIX MALPARTIDA DE TORRES (España)
NELSON MARINO (Uruguay)
OSCAR MATTHEWS (USA)
FRANZ MESSERLI (USA)
IVAN MENDOZA MUJICA (Venezuela)
FERNANDO MORCERF (Brasil)
GAETANO MOTTOLA (Italia)
ADOLFO PAZ ARDAYA (Bolivia)
EDGARDO SANDOYA (Uruguay)
EDUARDO A. SOSA (Brasil)
LEOPOLDO SUAREZ PIEGA (Brasil)
ALEX VAHANIAN (Francia)
RAUL ZILLERUERO (Chile)

INVITADOS NACIONALES

CARLOS BERTOLASI
HECTOR BIDOGGIA
JOSE E. BURUCUA
LUIS DE LA FUENTE
ALBERTO DEMARTINI
MARCELO ELIZARI
RENE FAVALORO
DOMINGO LIOTTA
SERGIO V. PERRONE
RAUL PICHEL
MAURICIO ROSENBAUM

PROGRAMA PRELIMINAR
SIMPOSIO ARGENTINO "FORMACION DE POSGRADO EN CARDIOLOGIA"
DIA VIERNES 29 DE JUNIO DESDE LAS 13:00 HASTA LAS 21:00 hs.

Presidente: CARLOS FERNANDEZ - Secretario: JORGE SUAREZ ESTRADE

FACULTADES DE MEDICINA — **Mesa I:** Córdoba - Del Salvador - Coordinador: N. Santamarina — **Mesa II:** Tucumán - Buenos Aires - Coordinador: J. Waisman — **Mesa III:** Rosario - Católica de Córdoba - Nordeste - Coordinador: F. Garófalo — **Mesa IV:** La Plata - Cuyo - Coordinador: R. Sánchez

Cada Mesa tendrá representantes de las Sociedades Federadas, Instituciones con Residencias, CONAREC, Ministerios o Secretarías de Salud Pública, de Educación de la Nación y de COMRA y Colegios Médicos Gremiales.

PROGRAMA CIENTIFICO PRELIMINAR
XII CONGRESO NACIONAL DE CARDIOLOGIA

SABADO 30 DE JUNIO DE 1990

08:00 horas

CURSOS

ECG: ARRITMIAS
Coordinador: JUAN F. BRUNETTO (Córdoba)

ECOCARDIOGRAFIA
Coordinador: LUIS DALLO (Santo Fe)

HEMODINAMIA INTERVENCIONISTA
Coordinador: RAUL BRETAL (La Plata)

09:10 horas

PLENARIO 1
"INSUFICIENCIA CARDIACA"
Coordinador: RODOLFO CASTRO (La Plata)
Invitados Especiales: FELIX MALPARTIDA DE TORRES (España) - RAMON CORBALAN (Chile)
Relatores: RICARDO PICHEL (Buenos Aires)
ENRIQUE COURCELLES (Paraguay)
Panelistas: RICARDO TRUCCO (La Pampa) - ABRAHAM ELIAS (Necochea) - IVAN MEJAIL (CONAREC - Bs. As.)

11:10 horas

MESA REDONDA 1 (U.N. DE ROSARIO)
"TROMBOEMBOLISMO"
Coordinador: PEDRO TUERO (Rosario)
Invitados Especiales: DANIEL BERMMAN (USA)
RORY COLLINS (Inglaterra)
Relatores: RUBEN PIRAINO (Rosario)
E. CABRERA FISCHER (Buenos Aires)
Panelistas: OSCAR LOPEZ (Tucumán) - FELIPE DEKETELE (CONAREC - Buenos Aires) - FERNANDO FERRARO (CONAREC - Buenos Aires)

11:10 horas

MESA REDONDA 2 (U.N. DE TUCUMAN)
"MIOCARDIOPATIAS"
Coordinador: FERNANDO DE LA SERNA (Tucumán)
Invitado Especial: GAETANO MOTTOLA (Italia)
Relatores: JAVIER NUÑEZ BURGOS (Salta) - R. STORINO (Bs. As.) - RAUL LEDESMA (Cba.) - SERGIO PERRONE (Bs. As.) - HECTOR BALBARREY (Rosario)
Panelistas: RAMON CABALLERO (San Juan)
JORGE SANAGUA (Catamarca) - CARLOS SANGUINETTI (CONAREC - Buenos Aires)

SABADO 30 DE JUNIO DE 1990

13:10 horas
PRESENTACION DE TEMAS LIBRES

14:10 horas
RESERVADO PARA PLENARIOS 2-5 ó MR 3 - MR 4
(si coincidiera con partidos de Argentina, cuartos de final Mundial '90)

16:20 horas
PLENARIO 2 (Universidad Católica de Córdoba)
"IAM: SU MANEJO Y EVOLUCION"
Coordinador: CESAR SERRA (Córdoba)
Invitados Especiales: CARLOS BERTOLASI (Buenos Aires)
DANIEL BERTMMAN (USA) - OSCAR MATTHEWS (USA)
Relatores: CARLOS CRESPO (Rosario) - EDUARDO CONCI (Córdoba) - HUGO RAMOS (Córdoba)
Panelistas: HORACIO VALDES (Cipolletti)
CARLOS RIVAS MENECLIER (Santiago del Estero)
RICARDO PEREZ DE LA OZ (CONAREC - Bs. As.)

18:20 horas
SIMPOSIO LATINOAMERICANO DE FARMACOTERAPIA CARDIOVASCULAR - Módulo 1
"ARRITMICOS"
Moderador: MARCELO ELIZARI (Buenos Aires)

CONFERENCIA HOMENAJE 1: MAURICIO ROSENBAUM
"EFECTOS FIBRILATORIOS Y ANTIFIBRILATORIOS DE LAS DROGAS ANTIARRITMICAS"
Relatores: EDUARDO SOSA (Brasil)
IVAN MENDOZA MUJICA (Venezuela)
FERNANDO HIDALGO OTTOLENGHI (Ecuador)
NESTOR DE GENARO (Rosario)
Panelistas: RUBEN CARRIZO PAEZ (San Juan)
RAMIRO CASTELLANOS (Tucumán)
LUIS BARJA (CONAREC - Buenos Aires)

DOMINGO 1º DE JULIO DE 1990

08:00 horas
CURSOS
ECG: ARRITMIAS
Coordinador: JUAN F. BRUNETTO (Córdoba)
ECOCARDIOGRAFIA
Coordinador: LUIS DALLO (Santa Fe)
HEMODINAMIA INTERVENCIONISTA
Coordinador: CARLOS VOZZI (Rosario)

09:10 horas
PLENARIO 3 (U.N. de Cuyo)
"HTA: ETIOPATOGENIA"
Coordinador: ALBERTO BINIA (Mendoza)

CONFERENCIA HOMENAJE 2: JUAN CARLOS FASCIOLO
"50º ANIVERSARIO DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA"
Invitado Especial: MORDECAI BLAUSTEIN (USA)
"EL ROL DE UNA SUSTANCIA SIMILAR A LA OUABAINA"
Panelistas: ALFREDO COVIELLO (Tucumán)
DANTE NIGRO (Cba.) - JUAN J. BARRAZA (Mendoza)
FERNANDO RUVEDA (Corrientes)

11: 10 horas
MESA REDONDA 3 (Universidad del Salvador)
"ENDOCARDITIS INFECCIOSA"
Coordinador: HECTOR BIDOGGIA (Buenos Aires)
Invitados Especiales: MANUEL IRARRAZABAL (Chile)
GASTON CHAMORRO (Chile)
Relatores: DANIEL CORSIGLIA (La Plata)
JOSE A. CARENA (Mendoza)
Panelistas: CLAUDIO BURGOS (Mendoza)
RICARDO RONDEROS (La Plata)
ARIEL DOGLIOTTI (Rosario)
NORBERTO ALMIRON (CONAREC - Buenos Aires)
GABRIEL SCATTINI (CONAREC - Buenos Aires)

MESA REDONDA 4 (U.N. del Noereste)
"ATEROSCLEROSIS"
Coordinador: JOAQUIN GARCIA (Corrientes)
Invitados Especiales: F. MALPARTIDA DE TORRES (España) - NELSON MARINO (Uruguay)
Relatores: RAUL ABAURRE (Mendoza)
CARLOS CUNEO (Salta)
EUGENIO MARCHANT (Chile)
Panelistas: ADOLFO PAZ ARDALLA (Bolivia)
ADALBERTO FERNANDEZ (Río Negro)

13:10 horas
PRESENTACION DE TEMAS LIBRES

14:10 horas
PLENARIO 4 (Universidad de Buenos Aires)
"HTA: TRATAMIENTO"
Coordinador: JOSE E. BURUCUA (Buenos Aires)
Invitados Especiales: MARIO DE CAMARGO MARANHAO (Brasil) - KARL LOSSNITZER (Alemania Federal)
Relatores: ALBERTO DEMARTINI (Buenos Aires)
RAUL ECHEVERRIA (La Plata)
RAMIRO SANCHEZ (Buenos Aires)
Panelistas: TOMAS MUSELI (Salta) - JORGE RESK (Cba.)
FRANCISCO SUAREZ VALLADOLID (Misiones)

16:20 horas
PLENARIO 5 (U.N. de Córdoba)
"VALVULOPATIAS ADQUIRIDAS"
Coordinador: JULIO DE LA RIVA (Córdoba)
Invitados Especiales: ALEX VAHANIAN (Francia)
DOMINGO LIOTTA (Buenos Aires)
Relatores: GAETANO MOTTOLA (Italia)
RICARDO SANCHEZ (La Plata)
Panelistas: DANTE MALDONADO (La Plata)
CARLOS MOREIRA (Misiones)
CESAR PAZO (CONAREC - Córdoba)
ROBERTO QUINTANA (Tucumán)
JUAN J. TOMMASI (La Plata)

18:20 horas
SIMPOSIO LATINOAMERICANO DE FARMACOTERAPIA CARDIOVASCULAR - Módulo 2
"TROMBOLITICOS Y ANTIPLAQUETARIOS"
Coordinador: EDGARDO SANDOYA (Uruguay)
Invitado Especial: RORY COLLINS (Inglaterra)
Relatores: JESUS ISEA (Venezuela)
LEOPOLDO SUAREZ PIEGAS (Brasil)
HERNAN CHAMORRO (Chile)
LUIS GUZMAN (Cba.) - RAFAEL DIAZ (Bs. As.)
Panelistas: ENRIQUE BERDUC (Entre Ríos)
DELFOR HERNANDEZ (CONAREC - Córdoba)

LUNES 2 DE JULIO DE 1990

08:00 horas
CURSOS
ECG: ARRITMIAS
Coordinador: JUAN F. BRUNETTO (Córdoba)
ECOCARDIOGRAFIA
Coordinador: LUIS DALLO (Santa Fe)
HEMODINAMIA INTERVENCIONISTA
Coordinador: CARLOS RUBIO (Córdoba)

09:10 horas
II JORNADAS ARGENTINO-BRASILERAS
MESA REDONDA 5
"AVANCES EN TECNICAS NO INVASIVAS"
Coordinador: JUAN PLASTINO (La Plata)
Invitados Especiales: DANIEL BERMMAN (USA)
FERNANDO MORCERF (Brasil)
GAETANO MOTTOLA y FRANCESCO DE LUCIA (Italia)
Relatores: ANIBAL MELE (La Plata)
ANDRES ORLANDINI (Rosario)
Panelistas: NESTOR VITA (Rosario) - GUILLERMO COVELLI (Rosario) - MARCELO DICARLI (CONAREC - Bs. As.)

LUNES 2 DE JULIO DE 1990

09:00 horas
MESA REDONDA 6
"ENFOQUE TERAPEUTICO CARDIOVASCULAR EN GERIATRIA"
Coordinador: NORBERTO SANTAMARINA (Córdoba)
Intivados Especiales: MICHEL BATLOUNI (Brasil)
MARIO DE C. MARANHAO (Brasil)
Relatores: FLORENCIO GAROFALO (Rosario)
FERNANDO HIDALGO OTTOLENGHI (Ecuador)
FRANCISCO PAOLETTI (Córdoba)
Panelista: JORGE PELUC (San Juan)

11:10 horas
II JORNADAS ARGENTINO-BRASILERAS
MESA REDONDA 7: "CARDIOLOGIA EN EL ATLETA"
Coordinador: MICHEL BATLOUNI (Brasil)
Invitado Especial: FERNANDO MORCERF (Brasil)
Relatores: MICHEL BATLOUNI (Brasil) - GUSTAVO IRUSTA (CONAREC - Mendoza) - CARLOS NOTA (Córdoba)
Panelistas: RICARDO RASMUSSEN (Corrientes)
GUSTAVO CHAZARRETA (Córdoba)
MARGARITA MORALES (La Plata)

"ENCUENTRO EN ELECTROFISIOLOGIA"
Coordinadores: NORBERTO CITTA (Rosario)
MARCELO ELIZARI (Buenos Aires)

"ENCUENTRO DE CARDIOCIRUJANOS"
Coordinador: ADRIAN ARAUJO (Tucumán)

13:10 horas
PRESENTACION DE TEMAS LIBRES

14:10 horas
CAPITULO IV
"TRASPLANTES CARDIACOS Y CARDIOPULMONARES"
Enfoques técnicos y socioeconómicos
Coordinador: SERGIO V. PERRONE (Buenos Aires)
Invitados Especiales: RENE FAVALORO (Buenos Aires)
DOMINGO LIOTTA (Buenos Aires)
Panelistas: NORBERTO GIRAUDO (Mendoza)
FEDERICO BENETTI (Rosario)
MANUEL IRARRAZABAL (Chile)
MIGUEL BARBERO MARCIAL (Brasil)

16:20 horas
CONFERENCIA 1
Conferencista: DANIEL BERMMAN (USA)
CONFERENCIA 2
Conferencista: IVAN MENDOZA MUJICA (Venezuela)
CONFERENCIA 3
Conferencista: RORY COLLINS (Inglaterra)

18:20 horas
SIMPOSIO LATINOAMERICANO DE FARMACOTERAPIA CARDIOVASCULAR - Módulo 3
"FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR"
Coordinador: MARIO DE CAMARGO MARANHAO (Brasil)
I. Hipercolesterolemia
Invitado Especial: DAVID BILHEIMER (USA)
Relatores: REGINA WIKINSKY (Buenos Aires)
MIGUEL BORRUEL y OSVALDO BRUSCO (Bs. As.)
II. HTA
Invitado Especial: FRANZ MESSERLI (USA)
Relatores: LUIS JUNCOS (Córdoba) - LEON FERDER (Buenos Aires) - CESAR SERRA (Córdoba)

MARTES 3 DE JULIO DE 1990

08:00 horas
CURSOS
ECG: ARRITMIAS
Coordinador: JUAN F. BRUNETTO (Córdoba)
ECOCARDIOGRAFIA
Coordinador: LUIS DALLO (Santa Fe)
HEMODINAMIA INTERVENCIONISTA
Coordinador: OSCAR ORTIZ BAEZA (Mendoza)

09:10 horas
SIMPOSIO INTERNACIONAL DE CARDIOLOGIA INTERVENCIONISTA
Capítulo I: "ARRITMIAS REFRACTARIAS"
Coordinador: DANIEL BOCCARDO (Córdoba)
Invitado Especial: EDUARDO SOSA (Brasil)
Relatores: GUILLERMO SOSA SUAREZ (Mendoza)
HAROLDO SGAMMINI (Córdoba)
Panelistas: VICENTE SENDRA (Mendoza)
JORGE VASALLO (San Luis)
Capítulo II: "VALVULOPLASTIAS"
Coordinador: EDUARDO PICABEA (Rosario)
Invitado Especial: ALEX VAHANIAN (Francia)
Relatores: FERNANDO GRIGERA (Buenos Aires)
JORGE BERARDI (Bs. As.) - JORGE WISNER (Bs. As.)
Panelistas: MIGUEL CHIAPPE (Córdoba)
JORGE MRAD (CONAREC - Buenos Aires)

11:00 horas
SIMPOSIO LATINOAMERICANO DE FARMACOLOGIA CARDIOVASCULAR - Módulo 4: "ANTICALCICOS"
Moderador: RAMON CORBALAN (Chile)
Invitados Especiales: PAUL HUGENHOLTZ (Holanda)
MORDECAI BLAUSTEIN (USA)
HORACIO CINGOLANI (La Plata)
HEINRICH HOLZGRESE (Alemania Federal)
Panelistas: ALDO LODOLO (Córdoba)
HECTOR MAGRINI (Entre Ríos)

11:10 horas
CONFERENCIA HOMENAJE 3: RENE FAVALORO
"PERSPECTIVAS DE LA TERCERA DECADA DE LA CIRUGIA CORONARIA"
Presidente: ADOLFO URIBE (Córdoba)

14:30 horas
Capítulo III: "ANGIOPLASTIAS"
Coordinador: RICARDO GARCIA CASSASA (La Plata)
Invitados Especiales: OSCAR MATTHEWS (USA)
JOSEPH GALICHIA (USA)
Relatores: CONSTANTINO CONSTANTINI (Córdoba)
ALFREDO RODRIGUEZ (Buenos Aires)
ALBERTO SAMPAOLESSI (Córdoba)
CARLOS GADDA (Buenos Aires)

16:45 horas
SIMPOSIO LATINOAMERICANO DE FARMACOLOGIA CARDIOVASCULAR - Debate conjunto de Módulos 3 y 4
Coordinador: HORACIO CINGOLANI (La Plata)
Invitados Especiales: DAVID BILHEIMER (USA)
MORDECAI BLAUSTEIN (USA)
PAUL HUGENHOLTZ (Holanda) - FRANZ MESSERLI (USA) - MARIO DE CAMARGO MARANHAO (Brasil)
HEINRICH HOLZGRESE (Alemania Federal)

19:00 horas
CONCLUSIONES SIMPOSIO ARGENTINO FORMACION DE POSGRADO EN CARDIOLOGIA
Comentario: CARLOS FERNANDEZ (Tucumán)

CIERRE XII CONGRESO

JORNADAS ARGENTINO-CHILENAS DE CARDIOLOGIA INFANTIL - PROGRAMA PRELIMINAR
Curso: DIAGNOSTICO POR IMAGENES
Plenario y Mesas Redondas:
- FORMACIONES TRONCO-CONALES; estado actual del diagnóstico y tratamiento
- HEMODINAMIA INTERVENCIONISTA

Presentación de Temas Libres y Conferencias por Invitados Especiales

Invitados Especiales: MIGUEL BARBERO MARCIAL (Brasil), GABRIELA ENRIQUEZ (Chile), OSCAR GOMEZ VERGARA y FELIPE HEUSSER (Chile), EDUARDO KREUTZER y GUILLERMO KREUTZER (Buenos Aires), BENJAMIN VICTORICA (USA), RAUL ZILLERUELO (Chile)

REGLAMENTO DE PREMIOS "BODAS DE PLATA DE FAC 1965-1990" XII CONGRESO NACIONAL DE CARDIOLOGIA

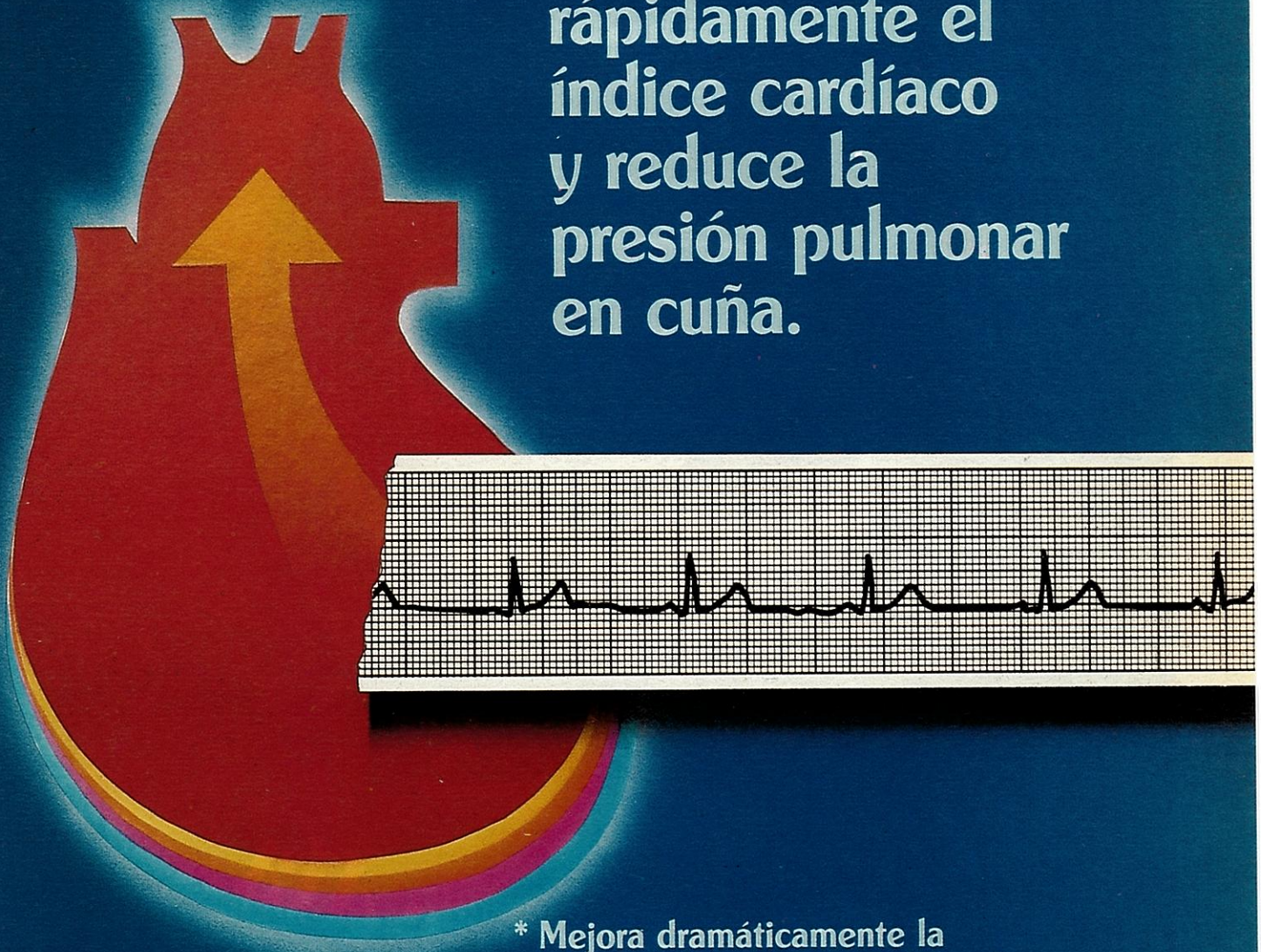
Art. 1. — Las autoridades del XII Congreso Nacional de Cardiología otorgarán premios a los mejores trabajos sobre Cardiología o Cirugía Cardiovascular, de investigación clínica y quirúrgica, básica o aplicada, que se presenten para optar a los mismos en el Congreso Nacional de Cardiología.

INOTROPICO POTENTE

Inocor® I.V.

(AMRINONA)

Aumenta rápidamente el índice cardíaco y reduce la presión pulmonar en cuña.



* Mejora dramáticamente la contractilidad sin aumentar el consumo de oxígeno del miocardio.
* Reduce la precarga y postcarga.
* No altera el ritmo cardíaco ni la presión arterial.

Winthrop CARDIOTERAPIA

NIFEDIPINA RETARD 20/40



1 cápsula por día

PAMI 80% descuento

en hipertensión arterial
en isquemia coronaria

VOLPINO
Cardiológico

NIFEDIPINA RETARD 20 - Envase de 24 cápsulas con microgránulos AP
NIFEDIPINA RETARD 40 - Envase de 12 y 36 cápsulas con microgránulos AP

Controla eficazmente
la hipertensión

Protege la
función cardíaca

Protege la
función renal

... mejorando
la calidad
de vida



NIRAPEL®

NITRENDIPINA

Antagonista del calcio de selectiva
acción antihipertensiva

SYNCRO

PAMI 80%

Tilazem®
(diltiazem)

Cardioprotección comprobada en Hipertensión y Angina.

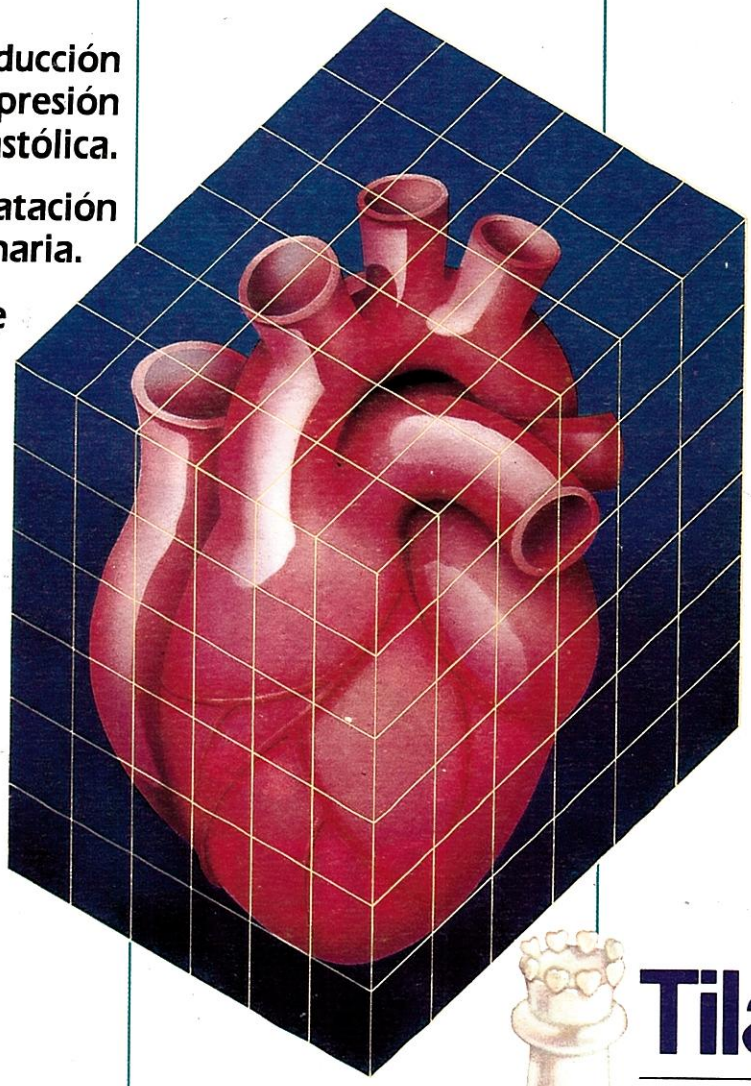
Significativa reducción de la presión sistólica y diastólica.

Potente vasodilatación coronaria.

Ausencia de taquicardia refleja.

Estratégico balance de efectos cardíacos y periféricos.

Terapia a largo plazo con un efecto favorable sobre las H.D.L.



Tilazem 90
(diltiazem)

Presentación:
60 comprimidos recubiertos, de acción sostenida.

Tilazem 60
(diltiazem)

Presentación:
Envases conteniendo 60 comprimidos ranurados.



Tilazem®
(diltiazem)

60 mg/90 mg

El Cardioprotector Estratégico

PARKE-DAVIS
Mejores medicamentos para un mundo mejor

APLICACION DEL CONCEPTO DE "PARADIGMA" EN LA ENFERMEDAD DE CHAGAS
El "evolucionismo" en el conocimiento científico de su fisiopatogenia

RUBEN STORINO* y JOSE MILEI

El término "paradigma" tiene dos sentidos diferentes. Por una parte significa toda la constelación de creencias, valores, técnicas, etc., que comparten los miembros de una comunidad científica dada; y por otra parte denota una especie de elemento de tal constelación, las soluciones concretas de problemas que, empleadas como modelos o ejemplos, pueden reemplazar reglas explícitas como base de la solución de los restantes problemas de la ciencia normal. Tal la definición de Kuhn sobre el significado del concepto de "paradigma"[37]. Trataremos de ver en este trabajo en qué medida se lo puede aplicar en el descubrimiento e investigación de la fisiopatogenia de la enfermedad de Chagas, afección de suma importancia dada su frecuencia en toda Latinoamérica.

La enfermedad de Chagas o Tripanosomiasis cruzi americana es una afección parasitaria hística y hemática, producida por el protozoo flagelado *Trypanosoma cruzi*, hematófilo, pero que se anida y reproduce en los tejidos. Esta infección es transmitida por insectos hemípteros hematófagos de la subfamilia *Triatominae*, siendo el más frecuente en el ciclo nosogénico en la Argentina el *Triatoma infestans*, adaptado y fijado ecológicamente a la vivienda humana. La infestación se realiza por medio de las deyecciones contaminadas de estos insectos al tomar contacto con animales domésticos, silvestres y el hombre.

Por lo tanto, epidemiológicamente esta enfermedad depende de la presencia de tres elementos: 1) el agente etiológico, dado por el *T. cruzi*; 2) el vector, representado por el Triatomineo; y 3) el huésped, determinado por el hombre y los animales domésticos y silvestres.

Luego de ingresar al organismo a través de una puerta de entrada cutánea o mucosa y excepcionalmente por otras vías, los tripanosomas se diseminan por vía hemática o linfática alcanzando distintas vísceras, aunque preferentemente afectan al corazón, sistema nervioso, músculo, sistema reticuloendotelial y digestivo. En estos tejidos el protozoo se reproduce por división binaria, multiplicándose y pasando por una forma no flagelada, llamada amastigote. En cada localización producen complejos fenómenos de destrucción, reacción inflamatoria e inmunopatológica, que prolongan la enfermedad.

La Tripanosomiasis cruzi cursa distintas etapas, comenzando por una fase aguda caracterizada por un síndrome febril-infeccioso, seguida por una fase indeterminada, en general asintomática y silente, para finalizar en la etapa crónica luego de 15 a 30 años de evolución, con lesiones manifiestas e irreversibles, sobre todo a nivel cardíaco. Justamente una de las dificultades mayores para estudiar la patogenia de la miocardiopatía chagásica crónica se debe a la lenta evolución de los mecanismos que operan en la misma[10, 39]. Esta situación crea grandes dificultades cuando se pretende extraer conclusiones del seguimiento clínico de los individuos infectados y de los hechos que intervienen en el pasaje de la miocardiopatía latente indeterminada a la sintomática[9].

La enfermedad de Chagas ha sufrido muchos cambios en su interpretación, desde su primera descripción por su descubridor. Sin embargo, sus mecanismos fisiopatogénicos permanecen aún oscuros, ante el fracaso de las distintas teorías propuestas por distintos investigadores y que luego analizaremos.

En el año 1907, Carlos Chagas fue enviado al Noroeste del Estado de Minas Gerais para dirigir la profilaxis de la malaria entre los trabajadores que construían el ferrocarril de Bello Horizonte a Pirapora. Se instaló en Lassance, una población azotada por el paludismo, el bocio y el cretinismo endémico y otras enfermedades carenciales e infecciosas[52]. Chagas detuvo su atención en unos insectos hematófagos: *Panstrongylus megistus*, que se alimentaban de la sangre del hombre y animales domésticos que habitaban los ranchos. Al examinar el contenido intestinal de estos insectos, encuentra que estaban parasitados por flagelos activos con caracteres morfológicos de *Crithidias*, suponiéndolos formas intermediarias de un parásito hemático animal o humano. Luego de este hallazgo envió varios ejemplares del insecto al Dr. Osvaldo Cruz, quien los utilizó haciéndolos picar a un mono de la especie *Callitrix Pencillata*. Recordemos la propias palabras de Chagas[6]: "*...Pasados veinte días o treinta después de la picadura, fueron encontrados en la sangre periférica de aquel mono, trypanosomas en gran número, con morfología distinta de cualquier especie del género Trypanosoma. Iniciamos entonces el estudio del flagelado, consiguiendo rápidamente infectar por inoculación diversos animales de laboratorio, cobayos, perros, conejos y otros monos.*"

"*Después de haber estudiado el doble ciclo evolutivo*

Hospital Juan A. Fernández. Centro de Estudio de Enfermedad de Chagas. Cardiopsis e INCALP.

* *Dirección postal*: Instituto Cardiovascular INCALP. La Plata, Calle 56 Nº 713, (1900) La Plata.

del flagelado en los animales de laboratorio y en el insecto transmisor, e ignorando quién fuese el huésped habitual del parásito, quisimos realizar nuevas pesquisas en la zona donde habíamos encontrado los Conorrhinus infectados con el propósito de esclarecer en lo posible aquella incógnita. En este punto fue de gran éxito el resultado a que llegamos, vista la finalidad, al verificar al flagelado parásito del hombre, agente etiológico de una entidad mórbida bien caracterizada. Aunque no fue sorpresa para nosotros, por cuanto los hábitos del hematopófago, que solamente habita los domicilios humanos y se nutre de sangre del hombre, era de admitir, de acuerdo también con la teoría filogenética de los hemoflagelados, que los parásitos en cuestión pudiesen infectar a la especie humana."

"Fue razonando de este modo que iniciamos exámenes de sangre sistemáticos en los individuos domiciliados en las casas donde encontramos abundantes formas Crithidias..."

"...Cuatro días después fuimos llamados para examinar a una criatura que estaba en grave estado, cuya sangre habíamos examinado; verificamos la presencia de flagelados en estado vivo en la sangre periférica. Coloreando preparaciones de sangre por el método de Giemsa, se observó que el flagelado era de morfología idéntica al Trypanosoma Cruzi (llamado así en honor a su maestro Osvaldo Cruz)."

Es así que en el Instituto Manginhos otros investigadores comienzan a desarrollar una gran actividad en torno de esta nueva enfermedad, como Gaspar Vianna, quien completa los estudios parasitológicos y descubre las lesiones anatomopatológicas; Arturo Neiva desarrolla la biología del insecto transmisor; Ezequiel Díaz estudia el cuadro hemático; Eurico Villela se ocupa de analizar el cuadro clínico; Machado y Guerreiro se interesan en el diagnóstico de la enfermedad a través de la utilización de la reacción de fijación de complemento; Brumpt descubre el mecanismo de transmisión de la parasitosis ideando el xenodiagnóstico; y Margarino Torres, que realiza importantes estudios anatomopatológicos[52].

El error de Carlos Chagas de suponer que el *Tripanosoma Cruzi* fuera agente etiológico del bocio endémico, sumado a que los pacientes enfermos crónicamente eran en su mayoría asintomáticos, llevó a considerarlos como portadores de un parásito de características no patógenas, instalándose una etapa de duda de la enfermedad por parte de varios científicos que alcanzó alrededor de diez años (1917 a 1927). Sin embargo, luego de interpretarse correctamente la falta de relación entre el *T. cruzi* y el bocio[34], los demás hallazgos fueron confirmados en muchas partes de Latinoamérica con estudios clínicos anatomopatológicos y experimentales[41]. Carlos Chagas falleció en 1934 luego de haber recuperado su prestigio, aunque sin conocer la trascendencia de la enfermedad fuera de Brasil.

Indudablemente, en la primera etapa del descubrimiento de la enfermedad, y con la aceptación del paradigma propuesto por Carlos Chagas, podemos ver el avance científico de la ciencia normal, creándose una comunidad científica que defendía este paradigma y que progresó durante nueve años en forma rápida y brillante. Sin embargo, a partir del surgimiento de un nuevo paradigma, que no sólo contradecía muchos aspectos de la enfermedad sino que hasta la ponía en duda, sobreviene una etapa de crisis, donde ya no se manifiestan los avances vistos en la primera etapa. Luego de diez años de estancamiento, la interpretación correcta de los hechos hace resurgir el primer paradigma, aunque modificado, continuando de este modo la investigación científica sobre los mecanismos fisiopatogénicas de esta enfermedad.

En tal sentido, pareció adecuado sugerir que el desarrollo de la miocardiopatía chagásica crónica (M.Ch.Cr.) está asociado a tres mecanismos patogénicos:

a) Lesión directa de tipo mecánica, por parasitismo de las células por el *T. cruzi*[38,51].
b) Lesión producida por toxinas liberadas por el parásito o por la interacción entre éste y las células del huésped[27,48].
c) Lesión inducida por la respuesta inmune del huésped[11,12,17,42].

Se ha demostrado que en pacientes recientemente infectados o inmunodeprimidos, con infección aguda, la penetración y proliferación del parásito dentro de las células alcanza su grado máximo[38,51], por lo cual podría concluirse que, en la fase aguda de la enfermedad, los daños tisulares se deberían a un efecto citopático del parásito, que resultaría en una miocarditis producida por la respuesta inflamatoria inespecífica provocada por la desintegración del parásito.

La presencia de toxinas, principalmente una neurotoxina, fue propuesto por Köberle en 1956[27], teoría que no pudieron comprobar Musaschio y Meyer en 1959[48] sometiendo una suspensión de *T. cruzi* muertos o degenerados a cultivos de tejido nervioso. Más tarde, Köberle[27,28], Köberle y Alcántara (1960)[33], y Alcántara (1961)[1], sugirieron que la enfermedad de Chagas podría ser una verdadera neuropatía, resultante de la denervación por destrucción de neuronas y fibras nerviosas en distintas partes del organismo, lo que podría explicar el hallazgo de megavísceras y cardiopatía[29,30], tanto en humanos como en modelos experimentales. Dicha teoría fue ampliamente estudiada y revisada por Köberle en 1970[31] y 1974[32]. Este autor estuvo de acuerdo en que la causa final de la reacción inflamatoria en la fase aguda es el parásito, aunque existan argumentos en contra, tales como el hallazgo de nidos de amastigotes sin reacción inflamatoria periférica, ruptura de nidos sin respuesta inflamatoria inicial y la falta de parásitos en el centro de los procesos inflamatorios; ello lo llevó a sugerir que no es el parásito intacto sino los productos de su desintegración los que desencadenan la respuesta inflamatoria. Basado en los hallazgos de Vianna[62], quien describió la

destrucción de células vecinas no parasitadas consecutiva a la ruptura de nidos cercanos, y en las observaciones de lesiones de los ganglios autonómicos y fibras nerviosas cardíacas en un modelo canino realizado por Mönckeberg en 1924[46], arribó a la conclusión de que lo que sucedería es una reducción en el número de neuronas, tanto en el sistema nervioso central como en el periférico[27,47]. Esta hipótesis, demostrada luego mediante estudios experimentales y humanos, postula que la causa del daño de células no parasitadas sería la existencia de una neurotoxina que se hallaría dentro de las formas amastigotas como endotoxina o enzima, capaz de dañar todo tipo de células, pero especialmente las nerviosas. Sin embargo, la lesión autonómica muchas veces no puede ser comprobada anatomopatológicamente, pero sí desde el punto de vista funcional, como lo demostraron Palmero, Caeiro e Iosa[5,49]. Estos autores observaron un 30 por ciento de individuos chagásicos con leve disfunción, aun cuando no padecían de miocardiopatía crónica evidente[4]. Por lo tanto, el daño del sistema nervioso autónomo no es exclusivo de la etapa crónica, dado que puede observarse en la etapa indeterminada, como lo prueba el hecho de la presencia de alteraciones autonómicas en ausencia de cardiopatía. Sin embargo, en la M.Ch.Cr. avanzada las anormalidades del sistema nervioso autónomo serían mayores, originándose incluso una denervación cardíaca como se evidencia con la ausencia de taquicardia a pesar de que los enfermos se hallan en insuficiencia cardíaca[47,49].

Una situación paradojal es hallada en la fase crónica de la enfermedad, en la cual el número de parásitos circulantes declina de manera muy significativa y los síntomas se hacen más aparentes. Si esta paradoja puede ser explicada por la presencia de autoinmunidad desencadenada por el parásito o el tejido por él destruido, es razonable pensar que existiría una conexión entre los eventos del período agudo y las alteraciones y síntomas de la fase crónica.

Ya en 1929, Margarino Torres[42] postuló un mecanismo "alérgico" en la patogenesis de la M.Ch.Cr., naciendo en ese momento las bases de la actual inmunopatología de la enfermedad de Chagas. Para ello se detuvo en la observación del largo período que transcurre entre la primoinfección y la aparición de la enfermedad crónica cardíaca, además de las características del infiltrado inflamatorio de las lesiones, con predominio de linfocitos y monocitos, elementos esenciales para el inicio de una respuesta inmune así como efectores de la misma, y por último, la casi ausencia de parásitos y su falta de relación con los infiltrados inflamatorios.

Posteriormente, algunos indicios experimentales sostuvieron la posibilidad del mecanismo inmunopatogénico en la M.Ch.Cr.[17], hasta que en 1974, Cossio y colaboradores comenzaron a publicar una serie de trabajos que apoyarían la idea de una base autoinmune en el proceso, dados los hallazgos de anticuerpos contra endotelio, vasos e intersticio (EVI), en el suero de pacientes portadores de la enfermedad[11,12]. Con ello se sugirió una aparente relación entre el anticuerpo y la presencia de miocardiopatía[15]; asimismo se publicaron variados grados de daño tisular relacionados con la presencia de inmunoglobulinas y complemento pegadas *in vivo*[45]. Además, Szarfman y colaboradores en 1982[61] demostraron que el suero de humanos y de monos infectados con *T. cruzi* poseía anticuerpos antilaminina (la laminina es una glicoproteína que une las membranas basales a las estructuras vecinas), por lo que sugirieron que dichos anticuerpos se producirían en el huésped ante el estímulo de alguna molécula similar a la laminina, presente en la superficie del parásito. Mientras tanto, otros estudios demostraron la imposibilidad de obtener una imagen EVI sobre tejido humano, utilizando sueros positivos cuando eran incubados sobre tejido de rata (como hasta entonces se hacían dichas pruebas). Este hecho sugirió una naturaleza heterofílica del anticuerpo EVI, lo que lo transformó en un anticuerpo incapaz de cumplir un rol patogénico directo. Similares sugerencias se realizaron para los anticuerpos antinervios periféricos[24,25].

Molina y colaboradores en 1984 señalaron que es imposible descartar la existencia de desórdenes inmunes humorales, dados los hallazgos de depósitos *in vivo* de inmunoglobulinas y complemento de biopsias miocárdicas de pacientes chagásicos estudiados con técnicas de inmunofluorescencia[13] y de inmunoperoxidasa[45]. Pero estos hallazgos se deben tomar sólo como "evidencias de alteraciones inmunes", dado que hasta el presente no existen pruebas definitivas que afirmen que la M.Ch.Cr. tenga una real patogenia autoinmune, ya sea humoral o celular.

Según Hudson, la fuente antigénica para la respuesta inmune antiparasitaria puede provenir del tejido dañado durante la fase aguda de la enfermedad[22], de la adsorción de antígenos antiparasitarios a células no infectadas[50], así como es posible la existencia de una reacción cruzada entre el parásito y estructuras humanas normales. Este último mecanismo fue propuesto para la laminina[60], el retículo sarcoplásmico muscular[54] y para una proteína parasitaria de peso molecular 67.000[55].

El advenimiento de los anticuerpos monoclonales proveyó un método sensible para el estudio de antígenos responsables de reacción cruzada y su posible rol patogénico. Es así como Wood y colaboradores en 1982[63] describieron el anticuerpo CE5, que reacciona de manera cruzada con el *T. cruzi* y estructuras de ganglios nerviosos dorsales y corazón de animales de experimentación. Snary y colaboradores en 1984[58] demostraron la existencia de dos inmunoglobulinas de tipo IgM, la 5A7 y la 5H3, que también reaccionan de manera cruzada con el parásito y elementos gliales y neuronales centrales y periféricos de tejidos de ratas.

Los controvertidos hallazgos inmunológicos señalados por los investigadores mencionados[7,61] obligaron a

Cossio y colaboradores a realizar un replanteo de sus teorías sobre el efecto patogénico del anticuerpo EVI. Luego de nuevas investigaciones, estos autores observaron una respuesta aparentemente de tipo autoinmune genuina, por el hallazgo de anticuerpos con reactividad intracelular, siendo propuesta la miosina como el antígeno involucrado. Estos hallazgos ya habían sido comunicados por Arvaes-Hermans y Teixeira[2], quienes propusieron además la existencia de anticuerpos antiactina. Sin embargo, resulta dudoso establecer si el autoanticuerpo desempeña un papel fisiopatológico o si se trata de un epifenómeno en la enfermedad de Chagas. La aparición de un patrón de inmunofluorescencia indirecta similar en otras cardiopatías, en enfermedades sistémicas como lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoidea y en sujetos añosos, sugiere que esta respuesta inmune podría ser secundaria a la destrucción de tejido miocárdico o a la existencia de una enfermedad autoinmune[7].

Krettli, en 1983, realizó una amplia revisión sobre la respuesta inmune en la enfermedad de Chagas[35]; en ella sugirió que la respuesta efectora en el campo de la inmunidad celular parecería participar de manera más efectiva en la producción de la patología.

Según Hudson[23], hasta el momento se ha demostrado la existencia de linfocitos T autoagresivos en pacientes, ratones y conejos chagásicos, mediante estudios *in vitro* con cultivos de células musculares cardíacas, pero hasta ahora éstos sólo proveen evidencias circunstanciales de reactividad inmunológica aberrante.

Los primeros trabajos referentes a autoinmunidad celular correspondieron a Santos-Buch y Teixeira (1974)[14] y Teixeira y colaboradores (1975)[8], con el modelo conejo infectado con *T. cruzi* o inmunizado con sus fracciones subcelulares. Los linfocitos obtenidos de conejos crónicamente infectados con *T. cruzi* y de conejos inmunizados con una pequeña partícula o porción de membrana de homogenatos de *T. cruzi* destruyeron las fibras miocárdicas parasitadas y no parasitadas de cultivos de células cardíacas, siendo este ataque altamente específico, ya que no destruyen células renales alogeneicas. Además, la miocarditis observada en estos conejos es similar a la humana[8]. Estudios ultraestructurales realizados en biopsias de miocardio en individuos chagásicos mostraron que los linfocitos *in vitro* interactúan y destruyen las células cardíacas, sugiriendo que una respuesta inmune mediada por linfocitos participa en la patogénesis de la M.Ch.Cr.[13,21].

Estudios llevados a cabo también en humanos mostraron que una proporción de individuos infectados con *T. cruzi* tienen factores de inhibición de la migración leucocitaria con antígenos cardíacos[14] y que sus linfocitos interactúan *in vitro* con tejido cardíaco[8].

Asimismo, Laguens y colaboradores en 1981[40] sugirieron dicho mecanismo mediante la transferencia de linfocitos de ratones chagásicos a ratones normales y consecuente daño miocárdico en los animales receptores, aunque este trabajo fue criticado por no haberse utilizado animales endocriados.

Sterin-Borda y colaboradores[59] demostraron más tarde que los linfocitos humanos no-T normales pueden colaborar con los sueros inactivados por el calor e inducir efectos positivos inotrópicos y cronotrópicos en la aurícula aislada de rata (agonismo beta).

Recientemente, Gattas y colaboradores[20] utilizaron anticuerpos monoclonales para identificar linfocitos T totales y sus subpoblaciones de linfocitos "helper" y "citotóxicos" en la sangre de pacientes chagásicos crónicos, y comprobaron alteraciones cuantitativas en ambas subpoblaciones con respecto a un grupo control. Las mujeres chagásicas presentaron valores elevados de estos linfocitos, en contraposición a los hombres, que evidenciaron niveles por debajo de lo normal. Estos hallazgos sugieren que la disfunción putativa de la inmunorregulación en los pacientes con miocardiopatía chagásica crónica involucraría a estas dos subpoblaciones de linfocitos.

Ultimamente reestudiamos mediante microscopía electrónica[43] nuestro material de biopsias endomiocárdicas de pacientes con distintos grados de M.Ch.Cr. y observamos un llamativo engrosamiento de la membrana basal de los capilares y de las fibras miocárdicas[18,44]. Considerando que la laminina es un componente habitual de las membranas basales, sospechamos que este engrosamiento de la membrana basal podría deberse a depósitos de antilaminina[43], justificando los hallazgos previos de Szarfman[61] (anticuerpo antilaminina) y Molina[45] (depósitos de IgG y C_3 sobre sarcolemas y capilares). Sin embargo, sin confirmación histoquímica ultraestructural, el efecto patogénico del anticuerpo antilaminina es sólo una especulación.

Luego de analizar tantas teorías, es lógico postular que en una asociación tan compleja como la del *T. Cruzi*-huésped, resulta difícil e inútil pensar en la posible existencia de un solo mecanismo de daño tisular; por lo tanto, es más factible que en la patogenia intervengan diversos mecanismos.

En conclusión, si la M.Ch.Cr. fuera producida por mecanismos inmunopatogénicos efectores estimulados por el *T. cruzi* o resultantes de la interacción entre el parásito y el huésped, dichos mecanismos podrían ser perpetuados por la continua liberación de autoantígenos. En tal sentido, se ha demostrado que el tratamiento precoz de la infección por *T. cruzi* con drogas antiparasitarias llevaría a la esterilización parasitaria pero no se revertiría la respuesta inmunológica ya desencadenada[56].

¿Son estas distintas teorías diferentes paradigmas?; o ¿son el primer paradigma modificado y perfeccionado a través de la investigación científica con las diversas corrientes interpretativas? En realidad, basándonos en los hechos y en que los últimos aportes se basan en ideas de los primeros investigadores (ver ref. 42), diremos que es una mejora del paradigma puesto que siempre ha transcurrido dentro de la ciencia biológica.

Como todo paradigma que ha evolucionado en base al avance científico, ha contribuido también a enriquecer las técnicas y los estudios de investigación, pero también el avance tecnológico aplicado al paradigma ha permitido que éste pueda perfeccionarse.

De todos modos, existen gran cantidad de interrogantes que deberían responderse en el futuro. Entre los planteos a dilucidar tenemos[53]:

1) ¿Desde cuándo se conoce históricamente la enfermedad de Chagas?
2) ¿Cuál es la importancia geográfica de esta entidad en relación con las características clínico-evolutivas de los enfermos, considerando la distinta gravedad de los pacientes según la procedencia o localidad donde habitan?
3) ¿Existen diferencias genéticas que determinan la distinta evolución de los enfermos, teniendo en cuenta que un chagásico nativo no sería igual a un chagásico europeo?
4) ¿Cuáles son las características clínicas del enfermo chagásico en medio endémico y en medio no endémico; y a qué se deben las diferencias, si realmente existen?
5) ¿Qué importancia tiene la edad de comienzo de la infección en la evolución posterior?
6) ¿Cómo evolucionan los enfermos agudos asintomáticos?
7) ¿Existen pacientes chagásicos crónicos en forma muy precoz?
8) ¿En qué medida interviene el estado nutricional del individuo para impedir o favorecer la infección y la evolución de esta enfermedad?
9) ¿En qué medida intervienen factores concomitantes en la producción de la enfermedad, como ser carencias vitamínicas, infecciones agregadas, alcoholismo, etc.?
10) ¿Existe curación espontánea de la infección?
11) ¿Cuál es la importancia de las reinfestaciones en el pronóstico de los enfermos?
12) ¿Existe detención espontánea de la evolución de la miocarditis chagásica?
13) ¿Cómo es realmente la enfermedad de Chagas en su forma silvestre?

Sin embargo, a pesar del desconocimiento actual de muchos aspectos fisiopatogénicos, clínicos y evolutivos de esta enfermedad, el avance científico y tecnológico ha permitido el empleo de nuevos métodos de estudio no invasivos (ECG ambulatorio de 24 horas, ergometría, ecocardiograma, cámara gamma) e invasivos (estudios electrofisiológicos, cateterismo cardíaco y biopsias endomiocárdicas) que contribuyen diariamente al mejor conocimiento, sobre todo, de la M.Ch.Cr. Estos métodos han sido un aporte fundamental en el estudio del paciente chagásico asintomático que cursa la etapa latente de la enfermedad y sin cardiopatía aparente, dado que han permitido demostrar el daño miocárdico precoz.

A pesar de que en los últimos años, con las campañas de lucha contra el vector y las medidas de control, se ha logrado disminuir la incidencia y prevalencia de la enfermedad de Chagas en la República Argentina[57], aún sigue siendo una enfermedad endémica, quizá porque no se logró modificar sustancialmente las condiciones y el nivel de vida de los habitantes expuestos al vector.

Siguiendo el criterio de Rosembaum[53], la enfermedad de Chagas cursaría tres etapas evolutivas, aunque con características clínicas diferentes e individuales, permitiendo en algunos casos el hallazgo del paciente por manifestaciones clínicas evidentes y en otros por investigaciones complementarias que detectan el enfermo en fase subclínica. Este último grupo de pacientes se ve incrementado cada vez más gracias a los modernos métodos de estudio que individualizan al enfermo no sólo en la etapa crónica sino en la etapa indeterminada o silente.

La evolución de la enfermedad de Chagas[53] puede compararse a un témpano sumergido, cuyo nivel superficial estaría dado por la clínica del enfermo y la profundidad por los hallazgos subclínicos, detectados con los métodos de estudio referidos. Esto último sería el resumen del paradigma actual, modificado y perfeccionado durante 82 años a partir del descubrimiento de Carlos Chagas, quien mediante la observación e interpretación de los hechos biológicos desarrolló una teoría científica cuyos eslabones aún seguimos investigando. Por lo tanto, luego de haber analizado la evolución histórica de la enfermedad de Chagas y las distintas teorías sobre su fisiopatogenia, como así también el surgimiento y rechazo, hasta la aceptación actual del paradigma vigente, podemos afirmar que se han cumplido los siguientes postulados de Kuhn[37]:

1) El éxito de un paradigma es al principio, en gran parte, una promesa de éxito discernible en ejemplos seleccionados y todavía incompletos. **La ciencia normal consiste** en la realización de esa promesa, una realización lograda mediante la ampliación del conocimiento de aquellos hechos que el paradigma muestra como particularmente reveladores, aumentando la extensión del acoplamiento entre esos hechos y las predicciones del paradigma y por medio de la articulación ulterior del paradigma mismo.
2) La investigación científica normal va dirigida a la articulación de aquellos fenómenos y teorías que ya proporciona el paradigma.
3) Tres clases de problemas (la determinación del hecho significativo, el acoplamiento de los hechos con la teoría y la articulación de la teoría) agotan la literatura de la ciencia normal, tanto empírica como teórica.
4) El descubrimiento comienza con la percepción de la anomalía; o sea, con el reconocimiento de que en cierto modo la naturaleza ha violado las expectativas, inducidas por el paradigma, que rigen a la cien-

cia normal. A continuación se produce una exploración más o menos prolongada de la zona de la anomalía. Y sólo concluye cuando la teoría del paradigma ha sido ajustada de tal modo que lo anormal se haya convertido en lo esperado. La asimilación de un hecho de tipo nuevo exige un ajuste más que aditivo de la teoría y, en tanto no se ha llevado a cabo ese ajuste (hasta que la ciencia aprende a ver a la naturaleza de una manera diferente), el nuevo hecho no es completamente científico.

5) En tanto los instrumentos que proporcionan un paradigma continúan mostrándose capaces de resolver los problemas que define, la ciencia tiene un movimiento más rápido y una penetración más profunda por medio del empleo confiado de estos instrumentos.
6) La reorientación de la ciencia mediante un cambio de paradigma es como "tomar el otro extremo del bastón", un proceso que involucra "manejar el mismo conjunto de datos anteriores, pero situándolos en un nuevo sistema de relaciones concomitantes al ubicarlos en un marco diferente".
7) Las revoluciones científicas se consideran aquí como aquellos episodios de desarrollo no acumulativo en que un antiguo paradigma es reemplazado, completamente o en parte, por otro nuevo e incompatible.
8) Como en las revoluciones políticas sucede en la elección de un paradigma: no hay ninguna norma más elevada que la aceptación de la comunidad pertinente.
9) La investigación normal, que es acumulativa, debe su éxito a la habilidad de los científicos para seleccionar regularmente problemas que pueden resolverse con técnicas conceptuales e instrumentales vecinas a las ya existentes.
10) Los cambios en las normas que rigen los problemas, conceptos y explicaciones admisibles, pueden transformar una ciencia.
11) Los paradigmas no sólo proporcionan a los científicos mapas sino también algunas de las indicaciones principales para el establecimiento de mapas. Al aprender un paradigma, el científico adquiere al mismo tiempo teoría, métodos y normas, casi siempre en una mezcla inseparable.
12) Aunque el mundo no cambia con un cambio de paradigma, el científico después trabaja en un mundo diferente.
13) Dado un paradigma, la interpretación de datos es crucial para la empresa de explorarlo.
14) La ciencia posrevolucionaria invariablemente incluye muchas de las mismas manipulaciones, llevadas a cabo con los mismos instrumentos y descriptas en los mismos términos que empleaban sus predecesores de la época anterior a la revolución. Si esas manipulaciones habituales han sido cambiadas, ese cambio se deberá ya sea a su relación con el paradigma o a sus resultados concretos.
15) No es extraño que tanto los libros de texto como la tradición histórica que implican, tengan que volver a escribirse inmediatamente después de cada revolución científica. Y no es extraño que, al volver a escribirse, la ciencia aparezca, una vez más, en gran parte como acumulativa.
16) Las teorías surgen al mismo tiempo que los hechos a los que se ajustan, a partir de una reformulación revolucionaria de la tradición científica anterior, tradición en la que la relación que intervenía en los conocimientos entre el científico y la naturaleza no era exactamente la misma.
17) La verificación es como la selección natural: toma las más viables de las alternativas reales, en una situación histórica particular. El hecho de si esta elección es la mejor que pudo hacerse si se hubiera dispuesto todavía de otras alternativas o si los datos hubieran sido de otro tipo, no es una pregunta que pueda plantearse de manera útil. No hay instrumentos que puedan emplearse para encontrar las respuestas pertinentes.
18) Ninguna teoría resuelve nunca todos los problemas a que en un momento dado se enfrenta, ni es frecuente que las soluciones ya alcanzadas sean perfectas. Al contrario, es justamente lo incompleto y lo imperfecto del ajuste entre la teoría y los datos existentes lo que, en cualquier momento, define muchos de los enigmas que caracterizan a la ciencia normal. Si todos y cada uno de los fracasos en el ajuste sirvieran de base para rechazar las teorías, todas las teorías deberían ser rechazadas en todo momento.
19) Sólo durante los períodos de ciencia normal el progreso parece ser evidente y estar asegurado. Durante esos períodos, sin embargo, la comunidad científica no puede ver los frutos de su trabajo en ninguna otra forma.
20) Cuando una comunidad científica repudia un paradigma anterior renuncia, al mismo tiempo, como tema propio para el escrutinio profesional, a la mayoría de los libros y artículos en que se incluye dicho paradigma. La educación científica no utiliza ningún equivalente al museo de arte o a la biblioteca de libros clásicos y el resultado de una distorsión, a veces muy drástica, de la percepción que tiene el científico del pasado de su disciplina.
21) Si podemos aprender a sustituir la evolución hacia lo que deseamos conocer por la evolución a partir de lo que conocemos, muchos problemas difíciles desaparecerán en el proceso.

También debemos tener en cuenta que el hombre como ser social posee una cultura que incluye innumerables campos de conocimiento, como sistema abierto a la investigación y pautas religiosas como sistema cerrado de

creencias. Estos diferentes campos del conocimiento involucran un marco conceptual que se traduce en un estilo de pensamiento que lleva a elaborar un paradigma. Sin embargo, existen puntos oscuros que deberían aclararse según el criterio de Bunge[3]. Teniendo en cuenta que: a) la investigación científica no se limita a teorizar y b) las teorías no planean por encima de las circunstancias sociales.

El conocimiento científico puede avanzar de tres maneras[3]: I) gradualmente; II) por avances decisivos; III) por revoluciones. La síntesis entre el gradualismo y el catastrofismo es el evolucionismo. El evolucionismo rechaza la tesis de que: 1) el conocimiento avanza por reemplazo y no por adición; 2) toda revolución responde a alguna crisis; 3) toda revolución arrolla con los logros anteriores; 4) todo marco conceptual es una especie de prisión mental de la que no podemos salir de manera racional, sino que escapamos como acto de fe; 5) la "inconmensurabilidad" de paradigmas rivales. Con respecto a este último, Kuhn[36] y Feyerabend[19] sostienen que cuando una teoría reemplaza a otra, no es porque sea más comprensiva, sino que, al ser incomparables, se hace borrón y cuenta nueva al romper con las estructuras conceptuales anteriores. Sin embargo esto no es así, porque la historia del conocimiento no es un eterno recomenzar, sino que hay una evolución de las teorías[3], y si dos teorías son rivales es porque tienen algo en común y a la vez difieren en otros aspectos. La elección entre dos teorías se basa en los resultados de la investigación científica objetiva y no en la seudociencia o tecnología de la magia.

En definitiva, en la búsqueda de la verdad profunda, la duda debe ser el punto de partida, y no de llegada, debiendo desterrarse el anarquismo gnoseológico o el autoritarismo dogmático, aunque aparenten ser más convincentes que la investigación científica objetiva. Los científicos llamados a descubrir la fisiopatogenia de la enfermedad de Chagas deberían tener muy en cuenta estos conceptos, lo que presupone un serio esfuerzo, para compatibilizar la ciencia real con las concepciones epistemológicas.

Los autores de esta revisión luego de releerla no pueden menos que manifestar sus dudas e incertidumbre sobre todo lo investigado hasta el presente. Más aún considerando que hasta el año 1984 había alrededor de 2.880 investigadores sobre enfermedad de Chagas, trabajando en distintos países del mundo, con publicaciones que, según el índice bibliográfico sobre enfermedad de Chagas publicado por la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud[16], excedían las 2.650 desde 1968 a 1984, y el escaso avance en el descubrimiento de la fisiopatogenia, podríamos decir, como lo expresa Jan Klein[26], que se ha construido una "pared del hambre".

"En el siglo XIV vivía en Bohemia un rey iluminado Charles IV, quien hizo muchas cosas buenas para su país: construyó hermosas catedrales, castillos y puentes y, en general, trató de mantener a los ciudadanos razonablemente felices. De modo que cuando en Praga el desempleo alcanzó proporciones alarmantes tuvo una ingeniosa idea para solucionar el problema. Ordenó la construcción de una nueva pared alrededor de la ciudad. La pared no era en absoluto necesaria –la ciudad podría haber vivido sin ella–. Pero la construcción de esa pared abrió nuevas fuentes de trabajo y salvó a la gente del hambre. Esta pared aún permanece en pie y los checoslovacos la llaman la pared del hambre"[26]. Esta sería la pared que se está levantando en dilucidar la fisiopatogenia de la enfermedad de Chagas crónica y más aún en el encuadre del paciente chagásico crónico, dada la falta de coherencia e interacción entre los investigadores, inmunólogos, clínicos y sanitaristas. Siempre existe otra nueva modificación de la teoría vigente que estudiar y una publicación más, y como dice Klein[26], una piedra en la pared. Y cuando la piedra no calza, cuando los resultados no son reproducibles, siempre la diferencia en las condiciones experimentales para aventar las discrepancias. Años después la piedra se vuelve anónima. La "pared" mantiene muchos científicos motivados y entretenidos y generalmente disociados de los clínicos y sanitaristas, mientras el paciente chagásico se sigue debatiendo en la miseria de su marginación.

Ante esto tampoco podemos dejar de preguntarnos: ¿cuándo entraremos en un verdadero cambio del paradigma en la M.Ch.Cr.? Sin embargo, existe un problema de fondo y es que el concepto de "revolución científica" de Kuhn es tan exageradamente exigente que sólo se pueden encontrar ejemplos de tales revoluciones en cambios "enormes", como por ejemplo el pasaje de la biología aristotélica a la de Linneo. Pensamos que **el gran cambio y único que esperaríamos** es no ya para dilucidar sino para terminar con la enfermedad de Chagas. Este es **"el desarrollo socioeconómico" de las áreas endémicas de América Latina.**

Agradecimiento

Al Profesor Carlos Lungarzo, de la Cátedra de Lógica y Filosofía de las Ciencias de la Facultad de Humanidades de la Universidad Nacional de La Plata, por el asesoramiento brindado en los conceptos filosóficos.

Bibliografía

1. Alcántara FG: Sistema neurovegetativo do coração na molestia de Chagas experimental. *Rev Goiana Med 7*: 111, 1961.
2. Arvaes-Hermans MA, Texeira ML: Anti-actin anti-myosin specificity of human antibodies in chronic and acute Chagas' disease. Congreso Internacional sobre Doença de Chagas, Río de Janeiro, Brasil, p 195, 1979.
3. Bunge M: Seudociencia e Ideología. Paradigma y revoluciones en ciencia y tecnología. Parte I. Celsius, pp 42-60, 1979.
4. Caeiro T, Iosa D, Palmero H: Estudio del reflejo barorreceptor en la enfermedad de Chagas. *Medicina (Buenos Aires) 37*: 525, 1977.
5. Caeiro TF, Palmero HA, Iosa D: Estudio del reflejo barorreceptor en la enfermedad de Chagas. *Medicina (Buenos Aires) 40 (Supl 1)*: 23, 1980.

6. Chagas C: Nova Tripanoxomiase Humana. Estudos sobre a morfología e o ciclo evolutivo de Schizotrypanum cruzi n.gen.n.sp., agente etiológico de nova entidade morbida de homen. *Mem Inst Osw Cruz 1*: 159, 1909.
7. Cossio PM, Casanova MB, Bellido C, Arce L, Storino R, de la Vega MT, Diez C, Arana RM: Autoinmune response against myocardial tissue in Chagas' disease. *Medicina (Buenos Aires) 45*: 643, 1985.
8. Cossio PM, Damilano G, de la Vega MT, Laguens RP, Cabeza Meckert P, Diez C, Arana RM: In vitro interaction between lymphocytes of chagasic individuals and heart tissue. *Medicina (Buenos Aires) 36*: 287, 1976.
9. Cossio PM, de la Vega MT, Basombrio MA, Casanova MB, Bolomo N, Milei J, Arana RN, Alonso D: Estudios inmunológicos y morfológicos en la enfermedad de Chagas experimental del ratón. *Medicina (Buenos Aires) 43*: 517, 1983.
10. Cossio PM, Diez C, Laguens RP, Arana RM: Inmunopatología de la enfermedad de Chagas. Hechos y perspectivas. *Medicina (Buenos Aires) 40 (Supl 1)*: 222, 1980.
11. Cossio PM, Diez C, Szarfman A, Kreutzer E, Candiolo B, Arana RM: Chagasic cardiopathy: Demonstration of a serum gammaglobulin factor which reacts with endocardium and vascular structures. *Circulation 49*: 13, 1974.
12. Cossio PM, Laguens RP, Diez C, Szarfman A, Segal A, Arana RM: Chagasic cardiopathy: antibodies reacting with plasma membrane of striated muscle and endothelial cells. *Circulation 50*: 1252, 1974.
13. Cossio PM, Laguens RP, Kreutzer E, Segal A, Diez C, Arana RM: Chagasic cardiopathy: immunopathologic and morphologic studies in myocardial biopsies. *Am J Pathol 86*: 533, 1977.
14. de la Vega MT, Damilano G, Diez C: Leukocyte migration inhibition test with heart antigens in Chagas disease. *J Parasitol 62*: 129, 1976.
15. Diez C, Szarfman A, Kreutzer E, Candiolo B, Arana RN, Cossio PM: Asociación entre cardiomiopatía y serología positiva para Trypanosomiasis americana en un área de la Argentina endémica para enfermedad de Chagas. *Medicina (Buenos Aires) 36*: 229, 1976.
16. Dvorak JA, Gibson CC, Maekelt A: Chagas' disease. A medlars-based, computer processed bibliography (1968-1984). Pan American Health Organization, UNDP/Wold BANK/ WHO. US Department of Health and Human Services, 1985.
17. Ejden J, Lanari A: Anticuerpos contra la fibra miocárdica en la enfermedad de Chagas. *Medicina 27*: 366, 1967.
18. Ferrans V, Milei J, Tomita Y, Storino R: Basement membrane thickening in cardiac myocytes and capillaries in chronic Chagas' disease. *Am J Cardiol 61*: 1137, 1988.
19. Feyerbend P: Explanation, reduction and empiricism. *In*: Feigl H, Maxwell G (compil): Minnesota Studies in the Philosophy of Science, Vol 3, pp 28-97. University of Minnesota Press, Minneapolis, 1962.
20. Gattass CR, Albanesi Fo FM, Barcinski MA: Lymphocyte subpopulations in chronic Chagas' disease. *Immunol Lett 8 (5)*: 289-292, 1984.
21. Hatle L, Melbye OJ: Immunoglobulins and complement in chronic myocardial disease. A myocardial biopsy study. *Acta Med Scand 200*: 385, 1976.
22. Hudson L: Immunobiology of Trypanosoma cruzi infections and Chagas' disease. *Trans R Soc Trop Hyg 75*: 493, 1981.
23. Hudson L: Immunopathogenesis of experimental Chagas' disease in mice: damage to the autonomic nervous system. *In*: Cytopathologic or parasitic disease. Pitman Books, London (Ciba Foundation Symposium 99), p 234, 1983.
24. Khoury EL, Diez C, Cossio PM, Arana RM: Heterophil nature of EVI antibody in Trypanosoma cruzi infection. *Clin Immunol Immunopathol 27*: 283, 1983.
25. Khoury EL, Fields D: Chagas' disease and autoimmunity. *Lancet 1*: 8177, 1980.
26. Klein J: Immunology. The Science of Self-nonself discrimination. John Wiley & Sons, New York, 1982.
27. Köberle F: Die Chagaskrankheit-eine Erkrankung der neurovetativen Peripherie. *Wien Klin Wschr 68*: 333, 1956.
28. Köberle F: Cardiopatía chagásica. *Hospital 53*: 311, 1958.
29. Köberle F: Patogenia do megaesofago brasileiro e europeu. *Rev Goiana Med 9*: 79, 1963.
30. Köberle F: Chagas' disease and Chagas' syndrome. The pathology of American trypanosomiasis. *Adv Parasitol 6*: 63, 1968.
31. Köberle F: The causation and importance of nervous lesions in American trypanosomiasis. *Bull World Health Organiz 4*: 739, 1970.
32. Köberle F: Pathogenesis of Chagas' disease. *In*: Trypanosomiasis and leishmaniasis. Ciba Foundation 20th Symposium (new series). Amsterdam, p 137, 1974.
33. Köberle F, Alcántara FG: Mecanismo da destruição neuronal do sistema nervoso periferico na molestia de Chagas. *Hospital (Rio) 57*: 1057, 1960.
34. Kraus R, Rosenbusch R: Bocio, cretinismo y enfermedad de Chagas. *Rev Inst Bact Malbrán 2*: 224, 1919.
35. Krettli AU: Resposta imune humoral na doença de Chagas. *Interciencia 8*: 374, 1983.
36. Kuhn T: Logic of discovery or psychology of research? *In*: Lakatos, Musgrave (compils), pp 1-23. Cambridge University press, 1970.
37. Kuhn T: La estructura de las revoluciones científicas. Ed Fondo de Cultura Económica, México, 1980.
38. Kumar R, Klina IK, Abelman WH: Immunosupression in experimental acute and subacute chagasic myocarditis. *Am J Trop Hyg 19*: 932, 1970.
39. Laranja FC, Dias E, Nobrega G, Miranda A: Chagas' disease: a clinical, epidemiologic and pathologic study. *Circulation 14*: 1035, 1956.
40. Laguens RP, Cabeza Meckert P, Chambo G, Gelpi R: Chronic Chagas' disease in the mouse. II. Transfer of the heart disease by means of immunocompetent cells. *Medicina (Buenos Aires) 41*: 40, 1981.
41. Maggio C, Rosenbusch F: Studien über die Chagas-krankheit in Argentinien und die, Trypanosomen der "vinchucas" (Wanzen, Tritoma, Infestans Klug). *Abl Bakt Tabt Org 77*: 40, 1915.
42. Margarino Torres D: Patogenia de la miocarditis crónica en la enfermedad de Chagas. Quinta Reunión de la Sociedad Argentina de Patología Regional del Norte *2*: 902, 1929.
43. Milei J, Storino R: Laminin in chagasic autoimmunity? (Letters). *Parasitology Today 3*: 119, 1987.
44. Milei J: Epidemiology of Chagas' disease Symposium: Chagas' disease a clinical and experimental model of heart disease. 36th Annual Scientific Meeting of the American College of Cardiology. New Orleans, 12-18 March, 1987.
45. Molina H, Milei J, Storino R: Chronic Chagas' myocardiopathy. Demonstration of in vivo bound immunoglobulins in heart structures by the immunoperoxidase technique. *Cardiology 71*: 297, 1984.
46. Monckeberg JG: Die Erkrandungen des Myokards und des spezifischen Muskelsystems. Handb Spez Path Anat und Hist. Springer Verlag, Berlin *2*: 246, 1924.
47. Mott KE, Hagstrom JW: The pathologic lesions of the cardiac autonomic nervous system in chronic Chagas' myocarditis. *Circulation 31*: 2, 1965.
48. Musaschio MO, Meyer H: Ação do S. cruzi degenerado ou em suspensão de tripanosomas mortos sobre células nervosas em cultivos de teçidos de embrião da galinha. *O Hospital (Rio) 55*: 899, 1959.
49. Palmero H, Caeiro T, Iosa D: Disfunción del sistema nervioso autónomo en la enfermedad de Chagas crónica. *Rev Arg Cardiol 47*: 152, 1979.
50. Ribeiro Dos Santos R, Hudson L: Trypanosoma cruzi binding of parasite antigen to mammalian cells. *Parasite Immunol 2*: 1, 1980.
51. Rivero I, Boris E, Moravenik M, Morales JA, Gómez ME, De Rosas JM: Leucemia aguda y enfermedad de Chagas, 4 casos. *Medicina (Buenos Aires) 25*: 73, 1975.
52. Romaña C: Enfermedad de Chagas. López Libreros, Buenos Aires, 1963, p 2.
53. Rosenbaum M: Historia natural de la enfermedad de Chagas. Congreso Argentino de Protozoología. Reunión sobre Enfer-

medad de Chagas. Huerta Grande, Córdoba, 1984.
54. Sadigursky M, Acosta AM, Santos-Buch CA: Muscle sarcoplasmic reticulum antigen shared by a Trypanosoma cruzi clone. *Am J Trop Med Hyg 31*: 394, 1982.
55. Santos-Buch ChA: American Trypanosomiasis: Chagas' disease. *Int Rev Exp Path 19*: 63, 1979.
56. Schmuñis GA, Cossio PM, Szarfman A, Coarse L, Arana RM: Tissue reacting antibodies (EVI antibodies) in nifurtimox treated patients with Chagas' disease. *J Infect Dis 138*: 401, 1978.
57. Segura EL, Pérez AC, Yanovsky JF, Andrade J, Wynne de Martini GJ: Decrease in the prevalence of infection by Trypanosoma cruzi (Chagas' disease) in young men of Argentina. *Paho Bulletin 19 (3)*: 252-264, 1985.
58. Snary D, Flint JE, Wood JN, Scott MT, Chapman MD, Dood J, Jessell TM, Miles MA: A monoclorial antibody with specificity fot T. cruzi, central and peripheral neurones and glia. *Clin Exp Immunol 54 (3)*: 617, 1984.
59. Sterin-Borda L, Fink S, Diez C, Cossio PM, Bracco MME de: Beta-adrenergic effect of antibodies from chagasic patients and normal human lymphocytes on isolated rat atria. *Clin Exp Immunol 50*: 534, 1982.
60. Szarfman A, Cossio PM, Urman J, Kreutzer E, Laguens RP, Coarza L, Segal A, Arana RM: Immunologic and immunopathologic studies in congenital Chagas' disease. *Clin Immunol Immunopathol 4*: 489, 1975.
61. Szarfman A, Terranova VP, Rennard SI, Foidart JM, Lima MF, Scheinman JI, Martin GR: Antibodies to laminin in Chagas' disease. *J Exp Med 155*: 1161, 1982.
62. Vianna C: Contribução para o estudo da anatomia patológica "da molêstia de Carlos Chagas". *Mem Inst Cruz 3*: 276, 1911.
63. Wood JN, Hudson L, Jessel TM, Yamamoto MA: Monoclonal antibody defining antigenic determinants on subpopulations of mammalian neurones and Trypanosoma cruzi parasites. *Nature 296*: 34, 1982.

Labinca

coronovo®

amiodarona

Antiarrítmico de elección



PAMI 100%

Y MENOR COSTO UNITARIO

Posología por vía oral:
INICIAL: 600 mg. por día.
MANTENIMIENTO: 200 a 400 mg. por día.

Para vivir plenamente

Para vivir plenamente

Para vivir plenamente

Para vivir plenamente

Para vivir plenamente

bajo terapia antihipertensiva

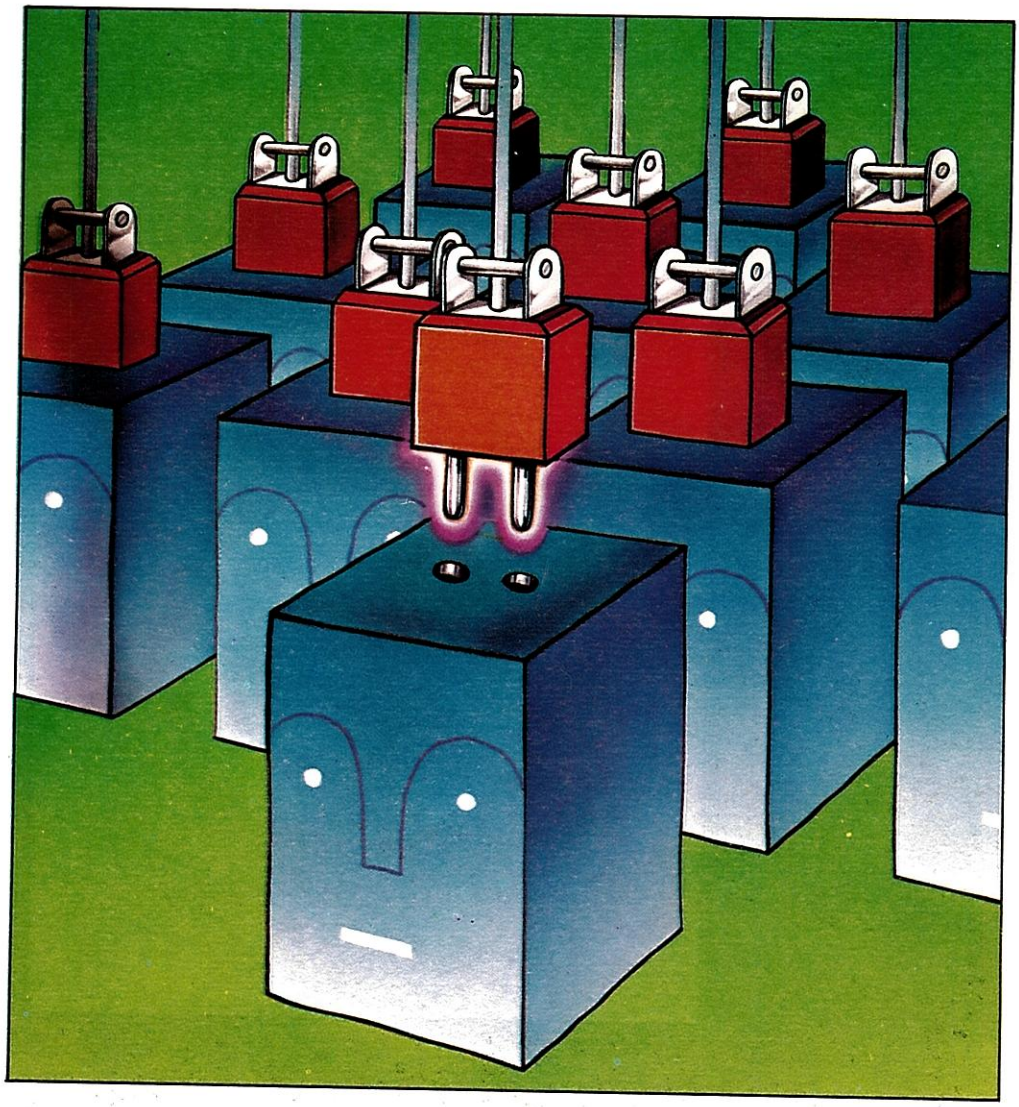
TENSOPRIL®

Lisinopril

SYNCRO

Alplax® 0,5 / 1mg

Alprazolam



Amplía el espectro de los ansiolíticos tradicionales

COMPOSICION:

Cada comprimido con 0.50 mg contiene: Alprazolam 0.50 mg Cada comprimido con 1 mg contiene: Alprazolam 1 mg

PRESENTACION:

Envases con 20 y 40 comprimidos.

1940 - 1990
50
ANIVERSARIO
Gador

Gador

ARTICULOS ORIGINALES

RESPUESTA CARDIOVASCULAR AL ESFUERZO EN PACIENTES CON SEROLOGIA POSITIVA PARA ENFERMEDAD DE CHAGAS

HECTOR L. LUCIARDI, SOFIA G. BERMAN, ALDO VIOLLAZ, JAIME G. PORTUGAL, ALBERTO FELDMAN

La información sobre frecuencia cardíaca (FC) y tensión arterial sistólica (TAS) en la enfermedad de Chagas es confusa. En este estudio se comparó la respuesta cardiovascular al esfuerzo de 57 pacientes con serología positiva para enfermedad de Chagas y examen clínico, electrocardiográfico y radiológico normales (39 hombres y 18 mujeres, edad promedio 37 años), con un grupo testigo (*T*) de 1.150 individuos sanos, mediante ergometría máxima sobre bicicleta. *Resultados*: Los valores de carga máxima en los pacientes fueron significativamente menores que en los *T* (16% en hombres y 27% en mujeres). La FC fue menor en los pacientes (14% en hombres y 16% en mujeres), con diferencias mínimas en condidiciones basales (9,5% en hombres y 11% en mujeres) y máxima en la primera etapa de la prueba (20% en hombres y mujeres). Los valores de TAS aumentaron sistemáticamente en los pacientes (5% en hombres y 4% en mujeres), lo que no fue estadísticamente significativo. El doble producto inicial y final fue menor sistemáticamente en los pacientes. *Conclusión*: La disminución estadísticamente significativa de la FC en los pacientes rechazaría la hipótesis de que esta variable es similar en individuos con serología positiva para enfermedad de Chagas sin otras evidencias de compromiso cardíaco, con respecto a los sujetos sanos. El aumento no significativo de la TAS en los pacientes no rechazaría la hipótesis de que la TAS es similar en tales individuos, sólo con serología positiva, con respecto a los sanos. El sistema nervioso autónomo estaría involucrado en las variaciones de FC y TA en tales pacientes.

La tripanosomiasis americana fue primero descripta en Brasil en 1909. Desde entonces se ha escrito mucho sobre las diferentes manifestaciones clínicas de la enfermedad; pero la información referida a frecuencia cardíaca (FC) y tensión arterial (TA) en esta patología es confusa.

Así, algunos autores[1-5] encuentran que, en reposo, la FC de los pacientes chagásicos es inferior a la de los sujetos normales, acompañándose de insuficiencia cronotrópica y menor aumento de la TA durante el ejercicio físico. Otros[6, 7] informan de valores mayores de FC y TA en individuos con serología positiva, con respecto a aquellos con serología negativa.

En este trabajo se presentan los resultados de la respuesta de la FC y la TA obtenidos durante la prueba de esfuerzo en un grupo de pacientes con serología positiva para enfermedad de Chagas, correspondientes a la clase O de la clasificación de Kuschnir[8].

Instituto de Investigaciones Cardiovasculares (IDIC). Hospital del Niño Jesús. Av. Adolfo de la Vega 20, (4000) San Miguel de Tucumán.

Recibido: 20/12/88. Aceptado: 10/1/89.

Material y método

Población en estudio: Fueron estudiados 57 pacientes (39 hombres y 18 mujeres), con edad promedio de 37 años (Tabla I), con serología positiva para enfermedad de Chagas (reacción de Machado Guerreiro y test de inmunofluorescencia) detectada en exámenes preocupacionales, en donantes de sangre, en procedentes de zonas endémicas o en pacientes con antecedentes de haber padecido la forma aguda de la enfermedad.

Todos estos individuos tuvieron examen físico, electrocardiograma (ECG) basal y telerradiografía de tórax frontal normales, lo que permitió ubicarlos en el Grupo O de la clasificación de Kuschnir[8] (GO).

Fueron excluidos los pacientes con presunción clínica, ECG o radiológica de enfermedad cardiovascular de cualquier etiología, antecedentes de haber padecido miocarditis, enfermedades clínicas significativas (diabetes, gota, dislipemias), embarazo, etc.

Prueba ergométrica: Se tomó en consideración la primera prueba ergométrica realizada. La metodología consistió en una prueba de esfuerzo máxima, de tipo continuo escaleriforme, sobre una bicicleta marca **Elema Shonander** de frenado electromecánico. El protocolo incluyó un período de precalentamiento (2'), seguido por etapas sucesivas de 3' de duración cada una, con cargas crecientes que se iniciaron con 250 kgm/min y se incrementaron a 500, 800 y 1.000 kgm/min en las etapas sucesivas,

salvo casos especiales. El registro electrocardiográfico, utilizado también para calcular la FC, se obtuvo al finalizar el período de precalentamiento y al término de cada minuto de cada una de las etapas. Se utilizaron las derivaciones unipolares V_{4-5} y aVF o bipolar D_{III}. Para la determinación de la presión arterial se empleó el método auscultatorio corriente, con manómetro de mercurio y manguito estándar para adultos. La presión arterial se obtuvo en el momento previo a la prueba, con el paciente sentado en la bicicleta ergométrica, y en el minuto 3º de cada etapa. Siendo las pruebas de tipo máximo, la causa de detención de las mismas consistió en la aparición de síntomas limitantes: en nuestros pacientes, agotamiento muscular. Este criterio excluye la calificación de "prueba ergométrica insuficiente" referido a objetivos finales de frecuencias preestablecidas; las pruebas consideradas como dudosas no fueron incluidas en los cómputos.

Procesamiento de los datos: Se analizaron las siguientes variables: carga máxima alcanzada, FC, presión arterial sistólica y doble producto. Todas estas variables fueron analizadas en relación con la edad y el sexo de los pacientes y con la carga en la prueba ergométrica. Para el cálculo de los promedios ($\bar{X}$) y desvíos estándares (DS) que figuran en las tablas se utilizaron las fórmulas convencionales. Para establecer la significación estadística se utilizó el método de la "t" de Student para datos no apareados. Como valores normales comparativos de las variables estudiadas se tomaron los presentados por Aptecar y colaboradores[9]. Se consideraron como significativos los valores de $p < 0,05$.

Resultados

La muestra de 57 pacientes estudiados estaba compuesta por 39 hombres y 18 mujeres. Por razones de brevedad en la presente versión de este trabajo sólo se presentan las tablas correspondientes al grupo de los 39 hombres cuya clasificación por edades se da en la Tabla I. Los datos correspondientes a las mujeres pueden obtenerse dirigiéndose a los autores.

A. **Cargas máximas:** En la Tabla I se ha calculado el promedio y el desvío estándar de las cargas máximas correspondientes a cada grupo etáreo.

En la Tabla II se consignan las diferencias (absolutas, porcentuales y nivel de significación p) entre los valores de las cargas máximas alcanzadas durante PEG por sanos y chagásicos Grupo O, para cada grupo etáreo.

TABLA I
PROMEDIO ($\bar{X}$) Y DESVIO ESTANDAR (DS) DE LAS CARGAS MAXIMAS PARA HOMBRES (kgm/min) POR GRUPOS ETAREOS

Grupo etáreo	*n*	$\bar{X}$	*DS*
11 a 20 años	1	800	–
21 a 30 años	12	725	136
31 a 40 años	13	684	152
41 a 50 años	8	575	139
51 a 60 años	4	650	173
61 a 70 años	1	500	–

TABLA II
DIFERENCIAS ENTRE LOS VALORES DE CARGAS MAXIMAS ALCANZADOS POR HOMBRES SANOS Y CHAGASICOS GRUPO O DURANTE LA PRUEBA ERGOMETRICA

Grupo etáreo	*Dif.*	*Dif %*	*p*
11 a 20 años	36	4 %	–*
21 a 30 años	108	14 %	0,01
31 a 40 años	147	18 %	0,0005
41 a 50 años	200	26 %	0,0005
51 a 60 años	90	12 %	0,1
61 a 70 años	142	23 %	–*

* Una sola observación.

La comparación de las tablas correspondientes a personas chagásicas **GO** y sanas muestran que los valores de la carga máxima para los chagásicos son sistemáticamente menores que los valores correspondientes a los sanos. En promedio las disminuciones son del 16% para los hombres y del 27% para las mujeres. Para la mayoría de los grupos etáreos, estas diferencias son estadísticamente significativas.

B. **Frecuencia cardíaca:** En la Tabla III se han calculado los promedios y los desvíos estándares de las frecuencias cardíacas para cada grupo etáreo y para cada etapa de la prueba ergométrica.

En la Tabla IV se consignan las diferencias (absolutas, porcentuales y nivel de significación p) entre los valores de las frecuencias cardíacas correspondientes a sanos y chagásicos **GO** para cada grupo etáreo y cada etapa de la PEG.

Los valores de frecuencia cardíaca muestran disminu-

TABLA III
PROMEDIO Y DESVIO ESTANDAR DE FRECUENCIA CARDIACA POR GRUPOS ETAREOS PARA HOMBRES DURANTE LA PRUEBA ERGOMETRICA

Grupos etáreos	*Basal*	*Primera etapa*	*Segunda etapa*	*Tercera etapa*
11 a 20 años	78	98	116	140
21 a 30 años	64±7	98±17	117±13	145±9
31 a 40 años	66±12	95±10	126±15	144±13
41 a 50 años	69±12	96±12	130±16	134±9
51 a 60 años	71±8	92±7	115±5	129±16
61 a 70 años	60	77	112	–

TABLA IV

DIFERENCIAS DE LOS VALORES DE FRECUENCIAS CARDIACAS ENTRE HOMBRES SANOS Y CHAGASICOS GRUPO O DURANTE LA PRUEBA ERGOMETRICA

Grupos etáreos	*Basal*			*Primera etapa*			*Segunda etapa*			*Tercera etapa*		
	Dif.	*Dif. %*	*p*	*Dif.*	*Dif. %*	*p*	*Dif.*	*Dif. %*	*p*	*Dif.*	*Dif. %*	*p*
11 a 20 años	1	1 %	–	26	21 %	–	29	20 %	–	33	19 %	–
21 a 30 años	10	13 %	< 0,001	24	19 %	< 0,0005	27	18 %	< 0,0005	23	13 %	< 0,0005
31 a 40 años	7	9 %	–	24	20 %	–	16	11 %	–	24	14 %	–
41 a 50 años	5	6 %	< 0,10	24	20 %	< 0,0005	13	9 %	< 0,025	30	18 %	< 0,0005
51 a 60 años	1	1 %	< 0,4	25	21 %	< 0,0005	24	17 %	< 0,002	28	17 %	< 0,0005
61 a 70 años	12	17 %	–	40	34 %	–	27	20 %	–	–	–	–
	7	9 %	–	25	20 %	–	20	14 %	–	25	15 %	–

ción en la muestra de chagásicos respecto de la muestra de sanos, para cada grupo etáreo y cada etapa de la PEG. La FC disminuyó en promedio un 14 % para los hombres y un 16 % para las mujeres. Estas disminuciones pueden considerarse constantes dentro de cada etapa de la PEG. La diferencia mínima (9,5 % hombres y 11 % mujeres) corresponde a las condiciones basales y la máxima corresponde a la primera etapa (20 % tanto para hombres como para mujeres).

C. **Tensión arterial**: En la Tabla V se han calculado los promedios y los desvíos estándares de la presión arterial sistólica (PAS) y de la presión arterial diastólica (PAD) para cada grupo etáreo.

En la Tabla VI se consignan las diferencias (absolutas, porcentuales y nivel de significación p) entre los valores de la PAS correspondientes a sanos y chagásicos **G O** para cada grupo etáreo y cada etapa de la PEG.

La comparación de los valores de PAS muestran un aumento sistemático en los chagásicos respecto de los sanos. La diferencia es en promedio del 5 % para los hombres y del 4 % para las mujeres, no estadísticamente significativa.

D. **Doble producto**: En la Tabla VII se han calculado los promedios y los desvíos estándares del doble producto inicial y final (previo al esfuerzo y última etapa de la PEG), por grupos etáreos.

En la Tabla VIII se consignan las diferencias (absolutas, porcentuales y nivel de significación p) entre los valores del doble producto inicial (I) y final (F) correspondiente a sanos y chagásicos **G O** para cada grupo etáreo.

Los resultados del doble producto muestran que en los chagásicos se produjo una disminución sistemática del doble producto inicial y final, tanto en hombres como en mujeres. Sin embargo, hubo diferencia importante entre los valores del doble producto inicial y final. Para los hombres, el doble producto inicial decreció en promedio un 5 %, mientras que el final lo hizo en un 13 %. Para las mujeres estas cifras fueron del 9 % y del 18 % respectivamente.

Las diferencias de los valores correspondientes al doble producto inicial muestran una menor significación estadística que los correspondientes al doble producto final.

TABLA V

PROMEDIO Y DESVIO ESTANDAR DE PRESION ARTERIAL SISTOLICA (PAS) Y DIASTOLICA (PAD) POR GRUPOS ETAREOS PARA HOMBRES DURANTE LA PRUEBA ERGOMETRICA (mmHg)

Grupos etáreos		*Basal*	*Primera etapa*	*Segunda etapa*	*Tercera etapa*
11 a 20 años	PAS	110	120	120	150
	PAD	60	70	80	70
21 a 30 años	PAS	128 ± 14	145 ± 1	158 ± 16	165 ± 16
	PAD	79 ± 8	83 ± 9	77 ± 10	72 ± 15
31 a 40 años	PAS	122 ± 8	14 ± 18	158 ± 13	169 ± 16
	PAD	78 ± 6	81 ± 6	8 ±	84 ± 11
41 a 50 años	PAS	135 ± 14	157 ± 10	175 ± 21	190 ± 28
	PAD	84 ± 11	84 ± 12	90 ± 15	70 ± 14
51 a 60 años	PAS	135 ± 6	157 ± 13	172 ± 22	195 ± 49
	PAD	90 ± 8	95 ± 10	95 ± 8	95 ± 7
61 a 70 años	PAS	180	190	210	–
	PAD	110	120	120	–

TABLA VI

DIFERENCIAS DE LOS VALORES DE PRESION ARTERIAL SISTOLICA ENTRE HOMBRES SANOS Y CHAGASICOS GRUPO O DURANTE LA PRUEBA ERGOMETRICA

Grupos etáreos	*Basal*			*Primera etapa*			*Segunda etapa*			*Tercera etapa*		
	Dif.	*Dif. %*	*p*	*Dif.*	*Dif. %*	*p*	*Dif.*	*Dif. %*	*p*	*Dif.*	*Dif. %*	*p*
11 a 20 años	3	2 %	–	12	9 %	–	27	18 %	–	10	6 %	–
21 a 30 años	10	7 %	< 0,01	6	3 %	< 0,25	2	1 %	< 0,4	7	4 %	< 0,1
31 a 40 años	2	2 %	< 0,25	2	1 %	< 0,4	1	0 %	< 0,4	0	0,4 %	< 0,4
41 a 50 años	13	9 %	< 0,005	14	9 %	< 0,025	14	7 %	< 0,025	26	13 %	< 0,01
51 a 60 años	9	6 %	< 0,1	1	5 %	< 0,25	5	2 %	< 0,4	16	8 %	< 0,1
61 a 70 años	47	26 %	–	36	24 %	–	39	18 %	–	–	–	–
		6 %	–	7	4 %		6	3 %	–	10	5 %	–

TABLA VII

DOBLE PRODUCTO INICIAL Y FINAL EN HOMBRES, POR GRUPOS ETAREOS, DURANTE LA PRUEBA ERGOMETRICA ($\bar{X} \pm DS$)

Grupos etáreos	*Inicial*	*Final*
11 a 20 años	8.580*	24.900
21 a 30 años	8.242 ± 1.597	25.964 ± 2.704
31 a 40 años	8.108 ± 1.566	25.125 ± 1.948
41 a 50 años	9.262 ± 1.233	26.151 ± 3.659
51 a 60 años	9.550 ± 1.552	24.450 ± 3.556
61 a 70 años	10.000*	26.250

* Una sola observación.

TABLA VIII

DIFERENCIAS DE LOS VALORES DEL DOBLE PRODUCTO INICIAL Y FINAL, POR GRUPOS ETAREOS, ENTRE HOMBRES SANOS Y CHAGASICOS GRUPO O DURANTE LA PRUEBA ERGOMETRICA

Grupos etáreos	*Inicial*			*Final*		
	Dif.	*Dif. %*	*p*	*Dif.*	*Dif. %*	*p*
11 a 20 años	72	0 %	–	4.133	14 %	–
21 a 30 años	511	6 %	< 0,25	4.249	14 %	< 0,0005
31 a 40 años	721	8 %	< 0,05	4.771	16 %	< 0,0005
41 a 50 años	197	2 %	< 0,4	2.878	10 %	< 0,025
51 a 60 años	393	4 %	< 0,4	3.976	13 %	< 0,05
61 a 70 años	1.149	11 %	–	689	2 %	–
	510	5 %		4.019	13 %	

DISCUSION

1. De la población

Mediante estrictos criterios de inclusión y exclusión se buscó obtener una muestra representativa de la población de pacientes chagásicos **GO** de la clasificación clínica de Kuschnir, para que el análisis estuviera referido exclusivamente a este grupo de pacientes, ya que parte de la confusión existente en la literatura respecto de los items considerados podría deberse a que los distintos autores estudiaron muestras correspondientes a poblaciones diferentes, cuyo punto común hubiera sido la serología positiva.

La definición clara de la población en estudio es fundamental para que los valores obtenidos puedan ser correctamente interpretados, tanto desde el punto de vista biológico, como para realizar comparaciones estadísticas entre los diferentes grupos de pacientes chagásicos y entre los valores obtenidos por diferentes investigadores.

La clasificación clínica citada es accesible para cualquier medio, hecho fundamental, ya que la enfermedad tiene características endémicas en zonas donde el factor económico ocupa un papel básico en la posibilidad de realizar un estudio que comprenda un número importante de pacientes; esto hace inoperante la utilización de clasificaciones científicas exquisitas pero que exigen el uso de métodos de estudio muy costosos para poder ubicar a los pacientes en las distintas clases. Esta consideración no exime de la obligación de definir con criterios claros al grupo estudiado para que los resultados obtenidos tengan valor científico.

2. De la metodología y procesamiento de los datos

Como ya fuera expresado, para definir la significación

estadística se utilizó el método de la "t" de Student para datos no apareados. Como valores normales de los parámetros considerados fueron tomados los presentados por Aptecar y colaboradores[9].

Una crítica posible es que no se haya dispuesto de datos propios "normales" para efectuar la comparación. Los motivos para utilizar los valores del trabajo citado fueron: a) la cuidadosa selección de pacientes realizada por los autores para obtener una muestra correspondiente a una población normal; b) el estudio referido se basó en un grupo numéricamente importante; c) fue intención de los autores de dicho trabajo "ofrecer datos sistematizados de una población normal y proveer así patrones de comparación para el estudio de individuos con patología cardiovascular"; d) si bien el protocolo utilizado durante la prueba de esfuerzo tiene influencia sobre los resultados obtenidos, es impresión de Aptecar y colaboradores que "pequeñas variaciones de diseño en los protocolos no alcanzaron a modificar los valores máximos alcanzados, siempre que el esfuerzo sea gradual y progresivo". Cabe destacar que los desvíos estándares correspondientes a cada una de las variables estudiadas en este trabajo fueron del mismo orden de magnitud que los obtenidos por los autores referidos.

3. Análisis de las variables hemodinámicas

A) **Cargas máximas alcanzadas:** En el desarrollo habitual de una prueba ergométrica, en ausencia de factores patológicos limitantes, se alcanza un nivel en el cual la capacidad de captación y transporte de oxígeno no puede ser excedida y que representa el margen de capacidad de trabajo del sujeto estudiado, expresado por la "carga máxima alcanzada", es decir, máximo monto de trabajo físico externo que un sujeto puede realizar por más de dos minutos, empleando grandes masas musculares[10].

Posse y colaboradores[11] estudiaron 294 pacientes chagásicos crónicos divididos en tres grupos (**G I**: serología positiva únicamente; **G II**: miocarditis crónica chagá sica probable; y **G III**: miocarditis crónica chagásica manifiesta). Sus resultados no demostraron diferencias significativas en el nivel de trabajo alcanzado en la prueba ergométrica por los diferentes grupos.

Vicente y colaboradores[12], realizando test de esfuerzo graduado en bicicleta en la etapa preclínica de la enfermedad, compararon 119 pacientes con sólo serología positiva, con 119 controles negativos. Los resultados mostraron similar capacidad funcional en ambos grupos.

Siendo nuestras pruebas de tipo máximo, la causa de detención de las mismas consistió en síntomas limitantes; en nuestros pacientes, agotamiento muscular. Si bien los valores de la carga máxima para los pacientes chagásicos fueron sistemáticamente menores que los correspondientes a los sanos (en promedio las disminuciones fueron del 16 % para los hombres y del 27 % para las mujeres), esta variable está afectada de un error importante y por lo tanto no es un índice demasiado confiable, porque: a) la carga aplicada se hace variar en forma discreta con diferencia entre valores de 200 a 300 kgm; b) el momento de detención de la prueba debido a los síntomas limitantes es un hecho influenciado por factores subjetivos, como la personalidad y disposición del paciente para realizar el estudio y la capacidad del médico para estimularlo. La FC y TA alcanzadas en cada etapa de la PEG son datos no influenciados por estos factores, y por lo tanto más confiables.

B) **Frecuencia cardíaca:** No existe un acuerdo general entre los autores en cuanto al comportamiento de la FC basal en la enfermedad de Chagas. Amorim y colaboradores[6] han informado del hallazgo de taquicardia sinusal en un grupo de sujetos con enfermedad de Chagas, ofreciendo como explicación la posibilidad de denervación parasimpática. Con la finalidad de constatar estos resultados, Palmero, Iosa y Caeiro[1] estudiaron la frecuencia cardíaca de 156 pacientes con enfermedad de Chagas y dos grupos controles: 55 sujetos normales y 49 pacientes con insuficiencia cardíaca de etiología no chagásica. Los chagásicos fueron a su vez divididos en tres grupos: G_I: serología y antecedentes epidemiológicos positivos, asintomáticos y examen físico normal; G_{II}: igual que G_I pero con ECG con trastornos de conducción; y G_{III}: con insuficiencia cardíaca; todos los grupos fueron analizados por décadas desde los 20 hasta los 70 años. Concluyeron que: 1) contrariamente a los resultados de otras experiencias, la FC de los chagásicos fue inferior a la de sujetos normales; 2) esta alteración se hizo más evidente en presencia de insuficiencia cardíaca congestiva. Los mismos autores[13] estudiaron el automatismo a través de la FC intrínseca obtenida después de bloqueo farmacológico del sistema nervioso autónomo con atropina y propanolol, concluyendo que: a) la bradicardia sinusal observada en la enfermedad de Chagas no es debida a hiperparasimpaticotonía, ya que la respuesta a la administración de atropina fue menor en los pacientes con enfermedad de Chagas que en los sujetos normales; b) que la disminución de la FC intrínseca obtenida en los sujetos con enfermedad de Chagas postbloqueo farmacológico del sistema nervioso autónomo no se debería exclusivamente a insuficiencia cardíaca, ya que también se la observó disminuida en los pacientes chagásicos sin insuficiencia cardíaca.

Estas observaciones sugieren que el automatismo de los pacientes con enfermedad de Chagas está deprimido por lesión del nódulo sinusal asociado a disfunción del sistema nervioso autónomo. La denervación cardíaca y la despoblación neuronal del núcleo dorsal del vago podrían ser responsables de las alteraciones del sistema nervioso autónomo en el chagásico crónico[14]. Los autores anteriormente citados también presentaron trabajos[15,16] en que demostraron anormalidades del reflejo barorreceptor en la enfermedad de Chagas; en dichos estudios se analiza la respuesta bradicardizante de una inyección de fenilefrina y la bradicardia de la fase descompresiva de la maniobra de Valsalva; posteriormente

completaron el estudio demostrando también anormalidades en la fase compresiva de la maniobra de Valsalva, lo cual les sugiere compromiso del sistema simpático.

La prueba de esfuerzo graduada es útil para investigar el comportamiento de la FC[17]. Castagnino y Thompson[2] manifiestan que la incapacidad para elevar la frecuencia en forma proporcional a las cargas impuestas, en pacientes con bradicardia sinusal sostenida en reposo, puede sugerir la presencia de disfunción del nódulo sinusal y obligar a completar su estudio. Citan que la incidencia de la enfermedad del nódulo sinusal en esta patología oscila entre el 2% y el 12%, segun los grupos estudiados[18,19]. En 1953, Aristóteles Brasil[3] destacó, como manifestación incipiente de afección del nódulo sinusal en la tripanosomiasis cruzi, la incapacidad o pérdida de su mecanismo de adaptación al esfuerzo: la taquicardia; y la incapacidad de aumentar la FC con inyección de atropina o provocando fiebre; así como que esta situación es intermitente por depresión transitoria de la actividad sinusal. La disfunción sinusal, alteración transitoria sin daño anatómico evidenciable, de carácter funcional, responde a la medicación vagolítica y puede ser una etapa inicial de la enfermedad[18]. En la forma indeterminada de la enfermedad de Chagas (pacientes asintomáticos, con serología o xenodiagnóstico positivos, sin anormalidad cardíaca o digestiva en el examen clínico, ECG o radiografía) fueron publicados muchos trabajos, que utilizan el test de esfuerzo[20], con resultados controvertidos; algunos no detectan alteraciones sinificativas, otros demuestran alteraciones de las respuestas crono e inotrópicas.

Ja Galo y colaboradores[21] notaron menor elevación de la frecuencia cardíaca en chagásicos durante el esfuerzo, sugiriéndoles compromiso miocárdico. Vita y colaboradores[22] estudiaron la respuesta al esfuerzo graduado utilizando cinta deslizante en 123 pacientes chagásicos divididos en tres grupos: I) preclínico; II) sólo con trastornos de conducción ECG; y III) con cardiomegalia radiológica, observando mayor incompetencia cronotrópica en los G II y III. Chiozza y colaboradores[23], en una selección de 18 pacientes con microvoltaje en el ECG basal, con cardiomegalia radiológica en el 50%, encontraron en el esfuerzo déficit cronotrópico en el 38% de los casos. Storino y colaboradores[24] estudiaron con ergometría 102 pacientes chagásicos, observando déficit cronotrópico en el 27% del G I (sólo serología positiva), en el 40% del G II (trastornos de conducción en el ECG) y III (cardiomegalia radiológica), y en el 13% del G IV (miocardiopatía avanzada). Los mismos autores[24] consideran más útil la prueba de esfuerzo en la etapa preclínica e indeterminada de la enfermedad. Pereira y colaboradores[25] encontraron respuesta cronotrópica anormal durante el esfuerzo en el 9,1% de portadores de la forma indeterminada de la enfermedad de Chagas.

Nuestros datos muestran que los valores de FC presentaron disminución en el grupo de chagásicos (**G O** de Kuschnir) con respecto al grupo de sanos, para cada grupo etáreo y cada etapa de la PEG. La frecuencia cardíaca disminuyó en promedio 14% para hombres y 16% para mujeres. La diferencia mínima (9% hombres y 11% mujeres) correspondió a las condiciones basales y la máxima correspondió a la primera etapa (20% tanto para hombres como para mujeres). En forma global estas diferencias resultaron estadísticamente significativas. La hipótesis de que la FC es igual en las poblaciones de chagásicos **G O** y de sanos debería ser rechazada. La primera etapa del esfuerzo, en que las diferencias son máximas, refleja el ajuste neurohumoral al ejercicio[26].

C) **Tensión arterial:** Iosa y colaboradores[4], en un estudio de 115 pacientes con reacción de Machado Guerreiro positiva, de los cuales sólo 29 presentaban insuficiencia cardíaca, hallaron los valores promedio de las presiones sistólicas y diastólicas inferiores a los de la población general en cada una de las décadas, entre 20 y 60 años, tanto en los que tenían insuficiencia cardíaca como en los que carecían de evidencia de aquélla. Los mismos autores expresan en un artículo posterior[27] que en la enfermedad de Chagas la presión arterial sistólica y diastólica está levemente disminuida en relación a la población general, y raramente se encuentra hipertensión arterial. Contrariamente a la creencia generalizada de que la hipotensión es debida a falla de bomba, demuestran que no está relacionada necesariamente con ella, ya que se la encuentra también en chagásicos sin insuficiencia cardíaca. Otra característica de los pacientes chagásicos es la incapacidad de elevar la presión arterial ante el ejercicio, hecho que también parecería no estar vinculado a la incapacidad provocada por la misma insuficiencia cardíaca. En el ortostatismo, estos pacientes incrementan menos la presión arterial diastólica que los controles normales. Esta deficiencia no estaría condicionada por la insuficiencia cardíaca *per se*, puesto que también se aprecia en sujetos chagásicos con función cardiovascular normal; estaría causada por actividad adrenérgica disminuida[27]. Estos autores también observaron hiperactividad a la prueba del agua fría en un grupo de pacientes chagásicos con insuficiencia cardíaca, lo que fue interpretado como manifestación de hipersensibilidad por denervación (Ley de Cannon), localizándose la lesión probablemente en la neurona simpática postganglionar[28]. Estudiaron la caída de la presión arterial por vasodilatación (inhibición simpática) provocada por la hiperventilación, concluyendo que también está alterada entre los chagásicos, indicando una alteración del sistema adrenérgico. Dejan planteada la posibilidad de compromiso del centro vasomotor bulbar y lesión de la vía nerviosa simpática eferente y/o del órgano terminal[29].

Castagnino y Thompson[30] estudiaron 21 pacientes de sexo masculino con antecedentes epidemiológicos y serología positiva, cuyas edades oscilaban entre 30 y 50 años, dividiéndolos en un grupo con y otro sin alteraciones electrocardiográficas, y efectuaron la comparación estadística de los valores de tensión arterial sistólica y

diastólica, en decúbito dorsal, sentados, de pie y en cicloergómetro, con un grupo de 26 personas sanas. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en decúbito dorsal, pero sí sentados, parados y durante el esfuerzo. Finkielman[31] sostiene respecto de la TA que no parece haber diferencias entre pacientes con serología negativa y pacientes con serología positiva, citando un estudio de 700 sujetos aparentemente normales de 20 a 42 años, con una incidencia de serología positiva para enfermedad de Chagas de alrededor del 20%. Silva y colaboradores[5] hallaron que las medidas de presión arterial sistólica de chagásicos fueron significativamente inferiores a las de individuos normales, a las mismas cargas, y efectuaron una correlación con cineventriculografía izquierda en un grupo de pacientes entre 12 y 55 años de edad, divididos según los hallazgos hemodinámicos: el primer grupo, formado por los que presentaban alteraciones segmentarias de contractilidad, lesiones apicales, hipoquinesis o aneurismas ventriculares; en el segundo, los pacientes con estudios hemodinámicos normales. Hallaron una incidencia de comportamiento anormal de la tensión arterial durante el esfuerzo del 84,6% (11 pacientes) en el grupo 1. En el grupo 2, la incidencia fue del 60% de los casos. En el Instituto de Patología Regional (Universidad del Noroeste), Mendirile y colaboradores[7] estudiaron los valores de presión arterial en 400 jóvenes de 18 años convocados al servicio militar en zona endémica (Formosa) para enfermedad de Chagas. Contrariamente a lo esperado, hallaron valores de presión arterial mayores en el grupo con alteraciones ECG o signos cardíacos clínicos y serología positiva, que en sus similares con serología negativa. Chiozza y colaboradores[23], en una selección de 18 pacientes (edad promedio 44 años) con microvoltaje en el ECG basal, con cardiomegalia radiológica en el 50%, encontraron, en el esfuerzo, hipertensión arterial diastólica reactiva en el 28%, y falta de incremento de la presión sistólica en el 5% de los casos. Storino y colaboradores[32] consideran más útil la prueba de esfuerzo en la etapa preclínica e indeterminada de la enfermedad, para evidenciar alteraciones de la presión arterial. Pereira y colaboradores[25] encontraron incapacidad para elevar la presión arterial durante el esfuerzo en el 50% de los portadores de la forma indeterminada de la enfermedad de Chagas. Macedo y colaboradores[33] llamaron la atención sobre la menor elevación de la presión arterial sistólica, a cargas mayores que 150 W. Ja Galo y colaboradores[21] notaron menor elevación de la presión sistólica, sugiriéndoles compromiso miocárdico. Marins y colaboradores[34] sometieron al esfuerzo máximo a 120 pacientes con la forma indeterminada de la enfermedad de Chagas; en 36 hubo una meseta en la curva de presión arterial sistólica, y 22 evidenciaron hipertensión reactiva al esfuerzo. Bastor y colaboradores[35] no detectaron anormalidades significativas de PA.

En nuestro estudio, la comparación de los valores de PAS mostró un aumento sistemático en los chagásicos respecto de los sanos. La diferencia fue en promedio del 5% para hombres y del 4% para mujeres; las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas para grupo etáreo y cada etapa de la PEG. Se plantea la hipótesis de que las medias de ambas poblaciones son iguales. No se ha estudiado la diferencia entre los valores de la presión arterial diastólica, ya que la precisión del método auscultatorio para su determinación, con el paciente en movimiento, ha sido seriamente cuestionada, a punto tal que algunos autores han renunciado a extraer conclusiones confiables de las cifras obtenidas de esta forma[9].

D) **Doble producto**: Los índices indirectos del máximo consumo de oxígeno, de los cuales el doble producto representa el ejemplo más difundido, permiten una estimación razonable del trabajo cardíaco interno, a pesar de no incluir el volumen ventricular y el estado contráctil del músculo cardíaco, dos de los determinantes mayores del consumo de oxígeno por el miocardio; éste a su vez constituye la medida teórica ideal de la capacidad funcional del aparato circulatorio, admitiendo que no existen alteraciones de la función respiratoria ni otros procesos que alteren la hematosis, y que la concentración de oxígeno en el medio ambiente sea normal[10]. Aun reemplazando la medición directa de la presión arterial media de la aorta, de tipo invasivo, por el registro incruento convencional, la correlación entre doble producto y MVO sigue siendo muy buena ($r = 0,83$)[36].

El hecho de combinar dos parámetros con amplio margen de dispersión fisiológica explica, por otra parte, las dificultades en establecer límites normales. Es así como la mayoría de los autores evita proporcionar valores de normalidad para el doble producto[9]. No encontramos en la bibliografía referencias al doble producto en la enfermedad de Chagas.

Nuestros resultados muestran una disminución sistemática del doble producto inicial y final en los individuos chagásicos. Las diferencias de los valores correspondientes al doble producto inicial muestran una menor significación estadística que los correspondientes al doble producto final.

Summary

CARDIOVASCULAR RESPONSE TO EFFORT IN PATIENTS WITH POSITIVE SERUM TESTS FOR CHAGAS' DISEASE

The information of heart rate (HR) and systolic arterial pressure (SAP) in Chagas' disease is controversial. In this study we compare the cardiovascular response to effort of 57 patients (P) with positive serum tests for Chagas' disease and normal physical examination, electrocardiogram and chest Rx (39 men and 18 women, mean age 37), with date obtained from a normal reference group (R) of 1150 individuals. **Results:** *Maximal load*

was significantly less in P than in R (16 % for men and 27 % for women). The HR values were significantly less in P (14 % for men and 16 % for women), belonging minimum differences to the basal condition (9.5 % for men and 11 % for women) and the maximum to the first stage of the effort test (20 % for men and women). The SAP showed a non-significant increment in P in comparison with R (5 % for men and 4 % for women). There was a systematic diminution in the initial and final double product in P. ***Conclusions:*** *The values of maximum load in P were systematically less than in R. The significant diminution in HR in P would allow us to reject the hypothesis that HR is equal in patients with only positive serum tests for Chagas' disease relative to normal individuals. The SAP in P showed a systematic but non-significant increase compared with normals. It is speculated that the affectation of the autonomic nervous system is involved in the HR and SAP variability of that patients.*

Bibliografía

1. Palmero HA, Iosa D, Caeiro T: Frecuencia cardíaca de reposo en la enfermedad de Chagas. *Medicina (Buenos Aires) 39*: 804, 1979.
2. Castagnino HE, Thompson AC: Aspectos cardiológicos generales en la cardiopatía chagásica. Exámenes especializados. *En*: Cardiopatía Chagásica. Ed Kapelusz, Buenos Aires, 1980, p 101.
3. Brasil A: Autonomic sinoatrial block. A new disturbance of the heart mechanism. *Arq Bras Cardiol 8*: 159, 1955.
4. Iosa D, Palmero HA, Caeiro A: Efectos de la enfermedad de Chagas sobre la presión arterial. CVI Congreso de la Cardiología Argentina. Mar del Plata, 1977.
5. Silva CT, Marins N, Motta VP, Di Doménico MB, Soares MM, Rolini IG, López IJL, Castro IJ et al: Cicloergometría en chagásicos. Correlación de la presión arterial con la cineventriculografía izquierda (Resumen 221). *Arq Bras Cardiol 29 (Supl)*: 129, 1976.
6. Amorim DS, Godoy RA, Manco JC, Tanaka A, Gallo L Jr: Effects of acute elevation in blood pressure and of atropina on heart rate in Chagas' disease. *Circulation 38*: 289, 1968.
7. Mendiril GT, Schenone E, Princich D, Finkielman S, Duarte E, Bustamante A: La presión arterial en jóvenes de 18 años de un área endémica para la enfermedad de Chagas. *Medicina (Buenos Aires) 37*: 741, 1978.
8. Kuschnir E, Sgamini HO, Castro R, Evequez C, Ledesma R, Brunetto J: Perfil hemodinámico de la cardiopatía chagásica crónica: Valoración por angiografía radioisotópica. *Rev Fed Arg Cardiol 14*: 205, 1985.
9. Mindlin de Aptecar FR, Aptecar M, Vázquez A, Dell' Arciprete C: Respuesta cardiovascular al esfuerzo en el hombre sano. Estudio sistemático de las variables fisiológicas. *Rev Arg Cardiol 49*: 1, 1981.
10. Sonnenblick EH, Skelton CL: Oxygen consumption of the heart. Physiological principles and clinical implications. *Mod Conc Cardiov Dis 40*: 9, 1971.
11. Dias E, Vicente J, Mouzo G, Lapuente A, Posse R: Hallazgos obtenidos en pacientes con enfermedad de Chagas mediante el test de esfuerzo graduado. XIX Congreso de la Cardiología Argentina, Tucumán, 1983.
12. Vicente J, Río A, Migliore R, Dias I, Lapuente A, Posse R: Test de esfuerzo graduado en la etapa preclínica de la enfermedad de Chagas. 3ª Reunión Científica de la Sociedad Argentina de Cardiología, 1984.
13. Palmero HA, Iosa D, Caeiro T: Frecuencia cardíaca intrínseca por denervación autonómica farmacológica en pacientes chagásicos crónicos. *Medicina (Buenos Aires) 39*: 804, 1979.
14. Oliveira Almeida H, Antunes Texeira V, Gobbi H, Ferreira Araujo W: Alteraciones cualitativas del sistema nervioso autónomo intracardíaca en chagásicos crónicos. *Arq Bras Cardiol 41*: 171, 1983.
15. Caeiro T, Iosa D, Bas J, Palmero H: Respuesta a la prueba de Valsalva en pacientes con enfermedad de Chagas. *Medicina (Buenos Aires) 38*: 767, 1978.
16. Caeiro TF, Palmero HA, Iosa D: Estudio del reflejo barorreceptor en la enfermedad de Chagas. *Medicina (Buenos Aires) 40 (Supl I)*: 29, 1980.
17. Marins N: Estudio ergométrico en la miocardiopatía chagásica. *Arq Bras Cardiol (Supl 1)*: 58, 1979 (Abst).
18. Castagnino HE, Thompson AC: Enfermedad del nódulo sinusal. *En*: Cardiología Chagásica. Ed Kapelusz, Buenos Aires, 1980, p 156.
19. Moia B: Miocarditis crónica chagásica. *El Día Médico (Buenos Aires) 34*: 985, 1955.
20. Oliveira W, Salazar L, Malta J, Vajib A: Análisis crítico de la forma indeterminada de la enfermedad de Chagas. *Arq Bras Cardiol 47*: 238, 1986.
21. Galo J, Marin Neto S, Manco J et al: Abnormal heart rate responses during exercise on patients with Chagas' disease. *Cardiology (Basilea) 60*: 1947, 1975.
22. Vita N, Pérez Mayo O, Flichtentrei D, Feldman R, Pittelli G, Ballestrini A, Albera P: Respuesta al esfuerzo en pacientes chagásicos. XVIII Congreso de la Cardiología Argentina. Buenos Aires, 1981.
23. Chiozza M, Leguizamón J, Courreges J, Manassero L, Gromada L: Respuesta al esfuerzo en pacientes chagásicos con microvoltaje en el electrocardiograma de reposo. XVIII Congreso de la Cardiología Argentina. Buenos Aires, 1981.
24. Storino R, Milei J, Medina H: Estudio clínico con métodos complementarios no invasivos e invasivos y correlación anatomopatológica de la enfermedad de Chagas. Detección de daño miocárdico en las etapas indeterminada y crónica. Premio Federico G. Schlüttmann, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, 1985.
25. Pereira Barreto AC: Forma indeterminada da doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol 47*: 299, 1986.
26. Wilmore JH: Acute and chronic physiological responses to exercise. *In*: Amsterdam EA, Wilmore JH, De María AN (eds): Exercise in cardiovascular health and disease. Yorke Medical Books, New York, 1977, p 53.
27. Palmero HA, Caeiro TF, Iosa D: Características distintivas de la cardiopatía en la enfermedad de Chagas. *Medicina (Buenos Aires) 40 (Supl I)*: 234, 1980.
28. Iosa D, Caeiro T, Palmero HA: Estudio del sistema nervioso simpático en la enfermedad de Chagas. *Medicina (Buenos Aires) 38*: 766, 1978.
29. Palmero HA, Iosa D, Caeiro T: Efectos hemodinámicos de la hiperventilación en la enfermedad de Chagas crónica. *Medicina (Buenos Aires) 39*: 805, 1979.
30. Castagnino HR, Thompson AC: Aspectos cardiológicos generales de la cardiopatía chagásica. La enfermedad crónica. *En*: Cardiopatía Chagásica. Ed Kapelusz, Buenos Aires, 1980, p 71.
31. Finkielman S: Enfermedad de Chagas y presión arterial. Cartas al Comité de Redacción. *Medicina (Buenos Aires) 41*: 506, 1981.
32. Storino R, Milei J: Miocardiopatía chagásica crónica. Un enfoque para el clínico general. Ed Club de Estudio, Buenos Aires, 1986, p 291.
33. Macedo V, Santos R, Bilac A et al: Prueba de esfuerzo en la forma indeterminada de la enfermedad de Chagas. *Rev Bras Med Trop 7*: 313, 1972.
34. Marins N, Miranda L, Martins A et al: Test cicloergometrico na forma indeterminada ou digestiva da doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol 41 (Supl 1)*: 173, 1963.

35. Bastos A, Manigot D, Buariento M et al: Electrocardiograma de reposo/test eicloergométrico en pacientes con enfermedad de Chagas (forma aparente). *Arq Bras Cardiol.*

36. Amsterdam EA, Mason DT: Exercise testing and indirect assessment of myocardial oxygen consumption in evaluation of angina pectoris. *Cardiology (Basilea) 62*: 174, 1977.

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA CHAGASICA CON LA COMBINACION FIJA CAPTOPRIL-FURSEMIDA

CARLOS F. VIVES* y MIRIAM BELLONI

Se evaluó el efecto de la combinación fija captopril-fursemida en 15 pacientes (11 hombres y 4 mujeres, de edad promedio 59,6±7 años) con insuficiencia cardíaca congestiva chagásica severa asociada a hipertensión arterial en el 73,3% de los casos. En la mayoría de los pacientes la dosis diaria inicial fue captopril 50 mg y fursemida 30 mg, ajustándose ulteriormente estas dosis. El tratamiento administrado durante seis meses produjo una notable mejoría clínica y desaparición de los síntomas y signos de la insuficiencia cardíaca, así como normalización de los niveles de la presión arterial en 86% de los pacientes. Los resultados de este estudio indican que la combinación fija captopril-fursemida puede ser considerada una opción terapéutica para el tratamiento de esta patología tan frecuente en nuestro país.

La enfermedad de Chagas es una parasitosis humana que está restringida al continente americano y es producida por un parásito de vida intracelular, el *Trypanosoma cruzi*. La infección se transmite fundamentalmente a través de un vector de la familia de los triatomíneos, el *Triatoma infestans*, aunque puede adquirirse también por transfusión sanguínea o por transmisión congénita[1].

Esta enfermedad, que es endémica en la República Argentina, presenta una prevalencia significativa en las áreas más subdesarrolladas del país (zona norte de Santa Fe y Córdoba, Chaco, Formosa, Jujuy, Salta, Tucumán y Santiago del Estero), donde predomina entre los sectores sociales de menores ingresos, debido a que el agente transmisor se aloja preferentemente en las viviendas-rancho[2].

En la mayoría de los pacientes, el período agudo de la enfermedad es asintomático. Después de un período de latencia de alrededor de veinte años, 20% a 40% de los sujetos infectados presentan alteraciones cardíacas y digestivas que constituyen el cuadro clínico de enfermedad de Chagas crónica[2,3].

Las manifestaciones de la miocardiopatía chagásica crónica dependen de la gravedad de las lesiones miocárdicas y de la presencia de alteraciones del ritmo cardíaco y de los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva. Las lesiones cardíacas progresan lentamente pero producen indefectiblemente la muerte, ya sea por bloqueo cardíaco (muerte súbita) o por insuficiencia cardíaca congestiva severa asociada a embolias en distintos órganos[4,5].

Servicio de Cardiología. Hospital Interzonal de Agudos "Gral. San Martín". La Plata, Provincia de Buenos Aires.
* *Dirección postal*: Calle 24 Nº 1323, (1900) La Plata.
Recibido: 25/2/89. Aceptado: 16/3/89.

La importancia de la enfermedad de Chagas en nuestro país, debido a su alta prevalencia[6] y a sus consecuencias en el individuo, la familia y la sociedad, hace necesario contar con un tratamiento adecuado que mejore la calidad de vida y la sobrevida de los pacientes con miocardiopatía chagásica.

Recientemente demostramos en tres pacientes con insuficiencia cardíaca crónica refractaria (clase IV, NYHA) por miocardiopatía chagásica que el tratamiento durante ocho semanas con una combinación fija constituida por captopril asociado a fursemida (25 mg-15 mg)# mejoró la clase funcional de los pacientes y la fracción de eyección[7]. Debido a estos resultados favorables, se consideró interesante evaluar el efecto del tratamiento prolongado (seis meses) con esta misma asociación fija en un grupo de pacientes chagásicos con insuficiencia cardíaca crónica severa.

Material y método

Se estudiaron 15 pacientes (11 hombres y 4 mujeres) de 45 a 69 años de edad (edad media ± DS: 59,6±7 años) que presentaban síntomas y signos de insuficiencia cardíaca crónica grave de origen chagásico: NYHA - fase III: 3 pacientes (20%); y fase IV: 12 pacientes (80%) (Tala I). La etiología de la insuficiencia cardíaca se confirmó en todos los pacientes por los resultados positivos de tres reacciones serológicas: inmunofluorescencia, hemoaglutinación directa y reacción de Machado Guerreiro[2,3]. Ocho de los pacientes (53,3%) eran residentes de la provincia de Buenos Aires, 4 (26,6%) de Santiago del Estero, 2 (13,3%) de Santa Fe y 1 (6,6%) del Chaco.

La Tabla II muestra las características principales de los pacientes. Cabe señalar que todos los pacientes eran obesos (**Indice de Quetelet**: peso/altura^2 = 34,2±2,8;

Isopresol Fursemida. Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.

TABLA I
SIGNOS Y SINTOMAS INICIALES EN 15 PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA CRONICA DE ORIGEN CHAGASICO

Síntomas	*Ausente*	*Leve*	*Moderado*	*Severo*
Disnea	0	1	11	3
Ortopnea	2	8	4	1
Disnea paroxística nocturna	10	3	2	0
Fatiga	0	5	9	1
Signos ingurgitación yugular	1	3	10	1
Rales en bases pulmonares	0	3	11	1
Edema periférico	0	4	8	3

Los valores representan números de pacientes.

TABLA II
CARACTERISTICAS DE LOS 15 PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CRONICA GRAVE DE ORIGEN CHAGASICO

Sexo:	
– Masculino (n)	11
– Femenino (n)	4
Edad (años) ($\bar{X} \pm DS$)	59,6 ± 7
Insuficiencia cardíaca:	
– Grado III NYHA (n)	3 (20 %)
– Grado IV NYHA (n)	12 (80 %)
Presión arterial (mmHg):	
– Sistólica ($\bar{X} \pm DS$)	176,6 ± 30,6
– Diastólica ($\bar{X} \pm DS$)	104,6 ± 18,8
Frecuencia cardíaca (latidos/min)	109 ± 19

normal ≤ 26); 11 pacientes (73,3 %) presentaban hipertensión arterial (presión arterial ≥ 160-90 mmHg[8]); 5 pacientes (33 %) tenían diabetes mellitus (glucemia en ayunas > 101 mg %); 5 pacientes (33 %) tenían anemia (hematocrito < 35 %); y 2 pacientes (13,3 %) presentaban hipocalcemia (potasio sérico < 3,5 mEq/l). Además todos los pacientes presentaban oliguria (volumen urinario: 621 ± 241 ml/24 hs); 12 pacientes (80 %) tenían cardiomegalia en la telerradiografía de tórax y 6 pacientes (40 %) tenían proteinuria. La Tabla III muestra los parámetros bioquímicos y hematológicos.

Todos los pacientes presentaban alteraciones del electrocardiograma. La suma de las alteraciones individuales (n: 31) excede el número total de los pacientes estudiados, dado que en la mayoría de los pacientes los distintos signos en el ECG se presentaron en forma asociada (Tabla IV). Las alteraciones electrocardiográficas detectadas más frecuentemente fueron: taquicardia sinusal (25,8 %), extrasístoles ventriculares (19,3 %) y fibrilación auricular y/o flutter (16,2 %).

Después de realizar los estudios iniciales se comenzó el tratamiento con la combinación fija de captopril (25 mg) con fursemida (15 mg). En la mayoría de los pacientes (7 pacientes, 46,6 %) el tratamiento se inició con dos comprimidos por día (dosis diaria total: captopril 50 mg; fursemida 30 mg). La dosis diaria se ajustó de acuerdo con la respuesta al tratamiento a los 15 días. La dosis diaria se aumentó a tres comprimidos/día (dosis diaria total: captopril 75 mg; fursemida 45 mg) en 33 % de los pacientes y a cuatro comprimidos/día (dosis diaria total: captopril 100 mg; fursemida 60 mg) en 13 % de los pacientes.

Los pacientes concurrieron a la consulta médica cada 7 días durante el primer mes de tratamiento y posteriormente cada 30 días durante los 5 meses subsiguientes.

Resultados

La sobrevida de los 15 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica severa de origen chagásico fue de 86,6 % a los 6 meses de tratamiento.

Los resultados del tratamiento se analizaron en los 13 pacientes que recibieron la combinación fija durante 6 meses. Los resultados en los dos pacientes que fallecieron a los 60 días de comenzar el tratamiento por insuficiencia cardíaca refractaria (Nº 9) y por crisis hipertensiva (Nº 8) se analizan por separado.

En los 13 pacientes tratados con la combinación fija de captopril y fursemida durante este período se observó una notable mejoría clínica caracterizada por la desaparición completa de los síntomas y signos demostrados en el estudio inicial (Tabla I).

La mejoría de los síntomas se inició dentro de los primeros 30 días de iniciado el tratamiento en la mayoría de los pacientes (11 pacientes, 73,3 %). Se observó además (Tabla V) que el peso corporal disminuyó un 3,5 % y que aumentaron en un porcentaje significativo el *clearance* de creatinina (a 156,6 ± 48,0 ml/min/1,73 m^2; 17,8 %), el volumen urinario diario (68,4 %) y la excreción urinaria diaria de sodio (24,7 %). Así, la pérdida de peso fue de 3,25 ± 3,1 kg y el volumen de orina y la excreción urinaria de sodio aumentaron a 1.046 ± 381 ml/24 hs y a 196,9 ± 28,1 mEq/l/24 hs, respectivamente ($p < 0,001$).

A los 6 meses de tratamiento todos los pacientes hipertensos presentaban niveles de presión arterial dentro del rango normal (137,6 ± 13/80,0 ± 7 mmHg). El descenso de los niveles de presión arterial sistólica y diastólica fue de 37,6 ± 20 mmHg y 20,7 ± 17,5 mmHg respectivamente. Mientras que en los pacientes hipertensos el descenso de los niveles de presión arterial sistólica y diastólica (21,3 % y 19,9 % respectivamente) fue significativo, en los pacientes con presión arterial normal el tratamiento no modificó los niveles de presión arterial (pacientes Nº 1, 4, 6 y 7; Tabla V).

El tratamiento disminuyó también la frecuencia cardíaca (≅ 24 lat/min) en aquellos pacientes que mostraban taquicardia (≥ 98 lat/min) (Tabla V). El tratamiento fue bien tolerado por los pacientes y no se detectaron efectos colaterales durante los seis meses de observación.

TABLA III
PARAMETROS HEMATOLOGICOS Y BIOQUIMICOS DE LOS PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CRONICA GRAVE DE ORIGEN CHAGASICO ($\bar{X} \pm DS$)

Hemoglobina (g/ %)	13,8 ± 1,9
Hematocrito (%)	39,8 ± 6,2
Recuento glóbulos blancos/mm³	8.100 ± 330
Recuento de plaquetas/mm³	230.000 ± 41.000
Urea sérica (mg %)	41,5 ± 10,9
Acido úrico sérico (mg %)	6,0 ± 1,5
Glucemia (mg %)	115,0 ± 47,0
Ionograma (mEq/l):	
– Sodio	141,4 ± 3,0
– Potasio	4,0 ± 0,48
– Cloro	98,8 ± 1,89
Volumen urinario (ml/24 hs)	621 ± 241
Clearance de creatinina (ml/min/1,73 m²)	102,7 ± 16,6
Excreción urinaria de sodio (mEq/l/24 hs)	156,6 ± 28,0

TABLA IV
DESCRIPCION DE LOS SIGNOS DEL ECG EN LOS PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA GRAVE DE ORIGEN CHAGASICO

Hallazgos del ECG	*n*	%
Taquicardia sinusal	8	25,8
Fibrilación auricular y/o flutter	5	16,2
Extrasístoles ventriculares	6	19,3
Bloqueo AV primer grado	2	6,4
Bloqueo completo rama derecha	2	6,4
Bloqueo completo rama izquierda	1	3,2
Agrandamiento ventricular izquierdo	2	6,4
Anormalidades de la onda T	3	9,6
Secuelas de necrosis miocárdica	2	6,4

Se debe señalar que en ningún caso se observó hipotensión ortostática.

Los dos pacientes que fallecieron a los dos meses de iniciado el tratamiento (paciente Nº 8, una mujer de 63 años, y paciente Nº 9, un hombre de 45 años de edad) presentaban otros factores de riesgo que pueden haber contribuido a la muerte: hipertensión arterial, 220-120 mmHg y 150-100 mmHg; diabetes mellitus, glucemia en ayunas: 133 mg% y 132 mg%; uremia, 65 mg% y 45 mg%, y obesidad significativa, con índice de Quetelet de 38,2 y 37,3 asociado a edema severo y escasa diuresis (100 ml/24 hs y 500 ml/24 hs).

Discusión

La significación médica y social de la enfermedad de

TABLA V
EFECTOS DE LA ADMINISTRACION DE LA COMBINACION FIJA CAPTOPRIL CON FURSEMIDA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CRONICA GRAVE DE ORIGEN CHAGASICO

Nº	*Presión arterial (mmHg)*				*Frecuencia cardíaca (lat/min)*		*Peso corporal (kg)*		*Clearance creatinina (ml/min/1,73 m²)*		*Volumen Urinario (ml/24 hs)*		*Excr. urinaria Na (mEq/l/24 hs)*	
	I		*F*											
	PAS	*PAD*	*PAS*	*PAD*	*I*	*F*	*I*	*F*	*I*	*F*	*I*	*F*	*I*	*F*
1	110	70	110	70	110	88	82	80	130	126	200	600	200	215
2	170	100	130	90	104	88	82	76	98	126	700	1.100	94	210
3	210	110	150	90	146	90	94	86	108	96	780	1.000	130	180
4	140	80	120	80	120	94	94	90	72	138	200	1.100	66	186
5	190	120	140	80	108	92	98	94	102	103	550	1.500	204	201
6	150	70	140	80	118	79	78	74	88	126	800	700	210	200
7	160	90	140	80	98	70	91	90	96	106	700	1.000	188	205
10	190	110	150	80	120	69	82	78	108	125	850	1.000	154	210
11	170	110	130	70	120	88	99	96	98	90	400	800	208	221
12	180	110	140	70	104	86	96	91	94	128	700	600	170	216
13	190	120	140	90	108	94	98	92	120	130	500	1.100	–	–
14	210	130	160	80	60	84	91	90	133	120	1.000	2.000	94	116
15	210	120	140	90	110	88	78	82	118	136	700	1.000	180	200
$\bar{X}$ ±DS	176 ±30	104 ±18	137 ±13	80 ±7	109 ±19	85 ±8	89,4 ±7,9	86,0 ±7,2	102,7 ±16	120,7 ±17	621 ±241	1.046 ±381	156,6 ±48	196,9 ±28

I: estudios iniciales. F: estudios a los seis meses de tratamiento. Pacientes Nº 8 y Nº 9 fallecidos a los dos meses de tratamiento.

Chagas en la República Argentina ha sido puesta en evidencia por Rosenbaum y Cerisola[9], quienes habían calculado ya en 1961 que el número de personas infectadas alcanzaría a 1.280.000, a la vez que la cifra de pacientes afectados por la complicación cardíaca de la enfermedad sería 223.500.

La insuficiencia cardíaca congestiva es una patología cardíaca de mal pronóstico, debido a que el corazón no puede llenar sus funciones como bomba y proveer un volumen adecuado de sangre oxigenada para cubrir las necesidades metabólicas de los tejidos[10]. Las causas que más frecuentemente producen insuficiencia cardíaca son la ateroesclerosis coronaria y la hipertensión arterial[11], a las que se agregan en los países de América Latina la enfermedad de Chagas y la fiebre reumática[4,5].

El grupo de pacientes evaluado en esta investigación estaba constituido por adultos con una edad media de 59,6 ± 7 años en los que las pruebas serológicas demostraban la presencia de la infección chagásica. La mayoría de los pacientes (73,3 %) presentaba, además, hipertensión arterial, por lo que es probable que la insuficiencia cardíaca severa haya ocurrido como consecuencia del efecto de ambos factores.

La mortalidad anual de los pacientes con insuficiencia cardíaca varía entre el 40 % al 60 % en la mayor parte de los países desarrollados[12,13]. Cuando la insuficiencia cardíaca se asocia a distintas alteraciones del ritmo cardíaco, como ocurre en los pacientes chagásicos o con enfermedad isquémica coronaria, la sobrevida es significativamente menor y la muerte ocurre en la mayoría de los pacientes por arritmias ventriculares[14].

Los inhibidores de la enzima de conversión del sistema renina-angiotensina, debido a sus múltiples mecanismos de acción: inhibición de la generación de angiotensina II, disminución de la secreción de aldosterona y vasopresina, disminución del tono simpático y aumento de la excreción urinaria de sodio, han sido utilizados con éxito para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva crónica debido a que a través de estos mecanismos producen cambios hemodinámicos y aumentan el flujo renal y la contractibilidad miocárdica[11]. Cuando se utilizan los inhibidores de la enzima de conversión en asociación con diuréticos, la efectividad de la terapéutica aumenta, por lo que se puede disminuir la dosis diaria administrada[15].

Los resultados de este estudio demuestran que la administración de la combinación fija captopril-fursemida en dosis relativamente bajas (el 87 % de los pacientes recibió captopril $\leqslant$ 75 mg diarios y fursemida $\leqslant$ 45 mg diarios) mejoró la calidad de vida de los pacientes, ya que produjo la desaparición completa de los síntomas y signos de insuficiencia cardíaca. Además, la sobrevida de los pacientes a los seis meses de tratamiento fue de 86,6 %. Otros estudios han demostrado que en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva en fase IV, la sobrevida durante el tratamiento prolongado es de 79 % a los seis meses en los tratados con captopril[16-18], 46 % en los tratados con enalapril[19] y 40 % en los tratados con placebo[16,18,20]. Se ha demostrado además que la efectividad de los inhibidores de la enzima de conversión es superior a la de otros vasodilatadores, tales como el prazosin y la hidralazina[21].

Los resultados de este estudio clínico, que evaluó la respuesta terapéutica a la administración de una combinación fija de captopril-fursemida, confirman los resultados preliminares recientemente publicados por nuestro grupo[7] e indican, pese al pequeño tamaño de la muestra, que esta combinación debe ser considerada como una opción terapéutica satisfactoria debido a su alta efectividad y excelente tolerancia para el tratamiento de esta patología tan frecuente en nuestro país. Se debe señalar, además, que la combinación controló adecuadamente, como fuera demostrado por otros investigadores[22], los niveles de la presión arterial en los pacientes hipertensos, lo que sin duda contribuyó a la mejoría de función cardíaca.

Summary

THE EFFECT OF THE FIXED COMBINATION CAPTOPRIL-FUROSEMIDE IN HEART FAILURE DUE TO CHAGAS' DISEASE

The therapeutic effect of a fixed combination captopril with furosemide was evaluated in 15 patients (11 men and 4 females, mean age 59.6 ± 7) with severe chronic congestive heart failure due to Chagas' disease associated to systemic hypertensio (73.3 % of patients). The treatment, administered during 6 months, produced a marked clinical improvement and disappearance of all symptoms and signs of heart failure, as well as normalization of the blood pressure levels in 86 % of patients. This results indicate that the fixed combination captopril with furosemide should be considered a therapeutic option for the treatment of this heart disease, whose prevalence is very high in our country.

Bibliografía

1. Coelli RD, Savastano NS, Jaroslavsky M: Enfermedad de Chagas. *La Semana Médica 168*: 331, 1986.
2. Brener Z: Progres récents dans le domaine de la maladie de Chagas. *Bull OMS 60*: 845, 1982.
3. Normas para atención médica del infartado chagásico. Ministerio de Salud y Acción Social. Buenos Aires, 1984.
4. Issa E: Cardiopatía chagásica. *La Semana Médica 129*: 14, 1966.
5. Laranja FS, Dias E, Nobrega G, Miranda A: Chagas' disease: a clinical, epidemiologic and pathologic study. *Circulation 14*: 1035, 1956.
6. Gallerano RH: Estudio epidemiológico de la enfermedad de Chagas en estudiantes de la Universidad Nacional de Córdoba. *REV FED ARG CARDIOL 14*: 37, 1985.
7. Vives C, Vives G, Giusti M, Martina M, Bob L: Insuficiencia cardíaca refractaria en la miocardiopatía chagásica crónica: su tratamiento con la asociación fija captopril-fursemida. *Prensa Méd Arg 74*: 80, 1987.

8. Normas de diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. Ministerio de Salud y Acción Social. Buenos Aires, 1984.
9. Rosenbaum MB, Cerisola JA: Epidemiología de la enfermedad de Chagas en la República Argentina. *Hospital (Río de Janeiro) 60*: 55, 1961.
10. Mc Call D, O'Rourke RA: Congestive heart failure. *Mod Conc Cardiovasc Dis 54*: 55, 1985.
11. Cody RJ: Haemodynamic responses to specific renin-angiotensin inhibitors in hypertension and congestive heart failure: a review. *Drugs 28*: 144, 1984.
12. Franciosa JA, Wilen M, Ziesche S, Cohn JN: Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary artery disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol 51*: 831, 1983.
13. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT: Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic heart failure. *New Engl J Med 311*: 819, 1984.
14. Cleland JGF, Dargie HJ, Ford J: Mortality in heart failure: clinical variables of prognostic value. *Brit Heart J 58*: 572, 1982.
15. Cody RJ, Bravo EL, Fouad FM, Tarazi RC: Cardiovascular reflexes during chronic converting enzyme inhibition and sodium depletion: the response to tilt in hypertensive patients. *Am J Med 71*: 422, 1981.
16. Folli G, Pozzoli G, Di Tullio M, Tarolo GL, Picozzi R, Avanzini F, De María R, Sponzilli C, Vitolo E: Long-term efficacy of captopril in congestive failure. *Drugs Exp Com Res 10*: 723, 1984.
17. Captopril Multicenter Research Group: A cooperative multicenter study of captopril in congestive heart failure: haemodynamic effects and long-term response. *Am Heart J 110*: 439, 1985.
18. Faxon D: ACE inhibition for the failing heart: experience with captopril. *Am Heart J 115*: 1085, 1988.
19. Consensus Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *New Engl J Med 316*: 1429, 1987.
20. Anónimo: Captopril improves CHF survival? *Scrip 1201*: 21, 1987.
21. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S: Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic CHF, Results of a VA cooperative study. *New Engl J Med 314*: 1547, 1986.
22. Haugen Klevene JH, Sánchez MR, Carbajal B: Tratamiento de la hipertensión arterial moderada con una nueva combinación fija captopril-furosemida. *REV FED ARG CARDIOL 13*: 269, 1984.

AFECTACION CARDIACA EN LAS COLAGENOPATIAS

RECAREDO VALDERRABANO, CARLOS A. ASTORGA, SERGIO HAUAD, JUAN MUNTANER, DANIEL SIALLE REYES, MONICA DE LA VEGA

Con el objeto de evaluar la frecuencia y el tipo de afectación cardíaca en las enfermedades difusas del tejido conectivo se analizaron 2.632 historias clínicas de pacientes internados en un Servicio de Clínica Médica, detectándose 54 (2,32%) que tenían diagnóstico confirmado de diversas colagenosis según los criterios de la Asociación Americana de Reumatología. Entre estos pacientes, 28 presentaron compromiso cardíaco (51,85% del total), correspondiendo a 5 hombres y 23 mujeres, distribuidos como sigue: lupus eritematoso sistémico 12/16 (75%), esclerosis sistémica progresiva 6/9 (66,66%), artritis reumatoidea 3/14 (21,42%), vasculitis 2/5 (40%), dermatopolimiositis 2/4 (50%), síndrome de superposición 1/3 (33,33%) y artritis reumatoidea asociada a síndrome de Sjögren 2/2 (100%). Las manifestaciones de compromiso cardíaco fueron variables, en relación con el tipo de colagenopatía que presentaron los pacientes. Dado que el compromiso cardíaco empeora el pronóstico de los enfermos, es necesario detectar precozmente estas lesiones para intentar su tratamiento adecuado.

Las enfermedades sistémicas ocupan un lugar destacado en la Medicina Interna por su frecuencia y tendencia a lesionar diversos órganos. El compromiso cardíaco reviste caracteres importantes en vista de su relativa alta incidencia y porque es capaz de modificar el pronóstico de las colagenopatías[1,2].

Esto nos llevó a realizar un trabajo retrospectivo sobre el compromiso cardíaco que presentaban los pacientes internados en nuestro Servicio de Clínica Médica I, del Hospital Angel C. Padilla, en San Miguel de Tucumán.

Material y método

Se efectuó la revisión de 2.362 historias clínicas, en el período comprendido entre mayo de 1984 y diciembre de 1988. Se encontraron 54 casos que presentaron criterios de la Asociación Americana de Reumatología para el diagnóstico de las distintas enfermedades del tejido conectivo, lo que representa un 2,32% del total de historias clínicas. De ellas, 39 (72,22%) fueron del sexo femenino y 15 (27,78%) del sexo masculino. Las edades oscilaron entre 13 y 66 años, con un promedio de 34,1 años.

De esta población fueron seleccionados 28 (51,85%) historias clínicas en las que se referían trastornos cardíacos basados en los siguientes datos: historia clínica detallada; radiografía de tórax, frente y perfil; electrocardiograma de doce derivaciones y ecocardiogramas modo M y bidimensional. En un caso se había practicado punción pericárdica.

No se incluyeron los casos en los cuales la cardiopatía podía obedecer a otras causas demostrables.

Departamentos de Clínica Médica y Cardiología. Hospital Angel C. Padilla, (4000) San Miguel de Tucumán.
Recibido: 27/5/89. Aceptado: 19/6/89.

Resultados

La distribución diagnóstica y sus edades de presentación se consignan en las Tablas I y II respectivamente.

De los 54 pacientes con diagnóstico de colagenopatía, 28 presentaron compromiso cardíaco, lo que representa un 51,85% del total; de ellos, 23 fueron del sexo femenino (82,15%) y 5 del sexo masculino (17,75%). De los 28 pacientes, 12 tenían diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, 6 esclerosis sistémica progresiva, 2 vasculitis (1 síndrome de Goodpasture y 1 síndrome de Schonlein-Henoch), 2 dermatopolimiositis, 3 artritis reumatoidea, 2 síndrome de Sjögren asociado a artritis reumatoidea, y 1 enfermedad mixta del tejido conectivo.

De los 16 pacientes con lupus que se estudiaron, en 12 se encontraron alteraciones cardíacas, siendo las manifestaciones clínicas más frecuentes: disnea en 10 pacientes, dolor torácico en 3, edema de miembros inferiores en 5, frote pericárdico en 2, soplo sistólico en 7, tercer ruido cardíaco con ritmo de galope en 4, y signo de Dressler en 2 pacientes. La alteración radiológica más frecuente fue la cardiomegalia, que estuvo presente en 10 enfermos, encontrándose sólo 2 casos con silueta cardíaca normal. En el ECG se observó trastorno de repolarización en 6 pacientes y complejos de bajo voltaje en 4, siendo normal en los dos restantes. Los estudios con ecocardiografía modos M y 2D mostraron derrame pericárdico en 8 pacientes, aumento de las cavidades izquierdas en 1, agrandamiento de cavidades derechas con trombo mural en 1 y fueron normales los 2 casos restantes.

Entre los 9 pacientes con esclerosis sistémica progresiva, se detectaron trastornos cardíacos en 6, siendo la manifestación más importante la disnea, que se presentó en 5 de ellos; hubo signos de insuficiencia cardíaca en 3 y segundo ruido aumentado de intensidad en 3 pacientes. Radiológicamente, se observó cardiomegalia en 4 casos,

TABLA I
FRECUENCIA DE LAS DISTINTAS COLAGENOPATIAS DISTRIBUIDAS SEGUN SEXO

Entidad	*Hombres*	*Mujeres*	*Total*
Lupus eritematoso sistémico	5	11	16 (29,62 %)
Artritis reumatoidea	3	11	14 (25,92 %)
Esclerosis sistémica progresiva	1	8	9 (16,66 %)
Dermatopolimiositis	2	2	4 (7,4 %)
Vasculitis	3	2	5 (9,25 %)
Síndrome de superposición	1	2	3 (5,55 %)
Enfermedad de Reiter	1	–	1 (1,85 %)
Síndrome de Sjögren + A.R.	–	2	2 (3,7 %)
Total	16	38	54 (100 %)

TABLA II
EDAD DE INCIDENCIA DE LAS DISTINTAS COLAGENOPATIAS

Entidad	*Edades*		
	Mínima	*Máxima*	*Media*
Lupus eritematoso sistémico	15	49	27,6
Artritis reumatoidea	22	65	36,7
Esclerosis sistémica progresiva	13	47	41,2
Dermatopolimiositis	23	45	34,5
Vasculitis	17	66	37,6
Síndrome de superposición	32	41	37,33
Síndrome de Reiter	19		19
Síndrome de Sjögren + A.R.	29	64	46,5

A.R.: artritis reumatoidea.

siendo normales los 2 casos restantes. El ECG registró en 3 pacientes trastornos de la repolarización ventricular, en 2 fibrilación auricular y en un caso fue normal. El análisis de los trazados ecocardiográficos mostró aumento de las cavidades derechas en 3 pacientes, y aneurisma de ventrículo derecho en 1 paciente. Se observó derrame pericárdico en 1 paciente de nuestra serie.

De las 5 historias clínicas con diagnóstico de vasculitis, en sólo 2 se detectó compromiso cardíaco: un paciente con síndrome de Goodpasture, que presentaba disnea, signo de Dressler, R2 aumentado, presencia de R3 y soplo mesosistólico en mesocardio, con cardiomegalia en la radiografía de tórax, y trastornos de la repolarización en el ECG; el segundo paciente tenía diagnóstico de síndrome de Schönlein-Henoch, evidenciando trastornos difusos de repolarización en el ECG, sin manifestaciones clínicas, radiológicas ni ecocardiográficas anormales.

Dos pacientes con dermatopolimiositis, un varón de 28 años y una mujer de 40, no presentaron manifestaciones clínicas cardiovasculares, pero sí alteraciones en los exámenes complementarios que no se explicaron por otras patologías. El primero presentó cardiomegalia leve en la radiografía de tórax y signos de HBAI en el ECG. La segunda, cardiomegalia moderada y patrón intersticionodular en campos pulmonares en la radiografía de tórax, con agrandamiento auricular derecho y bloqueo incipiente de rama derecha y extrasístoles ventriculares frecuentes en el ECG. El ecocardiograma de esta paciente mostró engrosamiento e hipoquinesia de tabique interventricular.

De 14 pacientes estudiados con artritis reumatoidea, 3 de ellos, dos mujeres de 53 y 64 años y un varón de 53, presentaron alteraciones cardíacas en los exámenes complementarios, sin síntomas clínicos. La mujer de 53 años presentaba en la radiografía de tórax cardiomegalia moderada, arco medio tendido y seno costofrénico derecho ocupado, y alteraciones de la repolarización ventricular en el ECG, con dilatación leve de todas las cavidades cardíacas, con hipoquinesia, en el ecocardiograma. La mujer de 64 años tenía ruidos hipofonéticos y soplo sistólico en punta, cardiomegalia con arco medio tendido y derrame pleural derecho en radiografía de tórax, complejos de bajo voltaje en el ECG y dilatación de cavidades izquierdas, hipoquinesia septal, calcificación del anillo mitral y derrame pericárdico leve en el ecocardiograma. El varón presentó cardiomegalia con hilios congestivos en la radiografía de tórax, signos de sobrecarga diastólica del ventrículo izquierdo y agrandamiento de aurícula izquierda en el ECG, y leve dilatación de las cavidades izquierdas en el ecocardiograma, sin otras patologías que expliquen estos hallazgos.

Dos pacientes mujeres, con síndrome de Sjögren, asociado a artritis reumatoidea, presentaron alteraciones cardíacas. La primera, de 37 años, mostró, como única anormalidad, hipertrofia con hipoquinesia marcada del tabique interventricular en el ecocardiograma. La segunda, de 64 años, presentó clínicamente disnea pronunciada por insuficiencia respiratoria mixta severa, arritmia completa y rales crepitantes bibasales. En la radiografía de tórax, cardiomegalia y aumento de trama vascular pulmonar; en el ECG, complejos de bajo voltaje, fibrilación auricular, extrasístoles ventriculares y trastornos difusos de la repolarización ventricular; y en el ecocardiograma, derrame pericárdico moderado.

Por último, una mujer de 32 años con enfermedad mixta del tejido conectivo presentó disnea a medianos esfuerzos y taquicardia; en la radiografía de tórax se observaba cardiomegalia con arco medio tendido; en el ECG taquicardia sinusal y trastornos difusos de la repolarización ventricular; y en el ecocardiograma, signos de derrame pericárdico leve.

Discusión

Este estudio pone de manifiesto la importancia del compromiso cardíaco en las colagenopatías, que en nuestra serie llegó al 51,85 %, detectado clínicamente y con métodos no invasivos.

La mayor incidencia se presentó en cuanto al lupus eritematoso sistémico, con 12 pacientes de un total de 16 (75 %) y luego con la esclerosis sistémica progresiva, con 6 pacientes entre un total de 9 (66,76 %).

Con respecto a la afectación de las distintas estructuras cardíacas en el lupus, existe consenso general en que la pericarditis es la manifestación más frecuente: entre un 17 % a 50 % de los pacientes, según diferentes estadísticas, presentan afección pericárdica reconocible clínicamente; estas cifras aumentan hasta un 85 % en los estudios necrópsicos[1,2]. La pericarditis no suele ser la causa de presentación del lupus, ocurriendo esto en menos de un 5 % de los casos, según Kong[3]. Clínicamente, la pericarditis del lupus puede ser seca o con derrame, y puede presentarse con dolor o ser asintomática. Asimismo puede llegar a producir, aunque raramente, síndrome de taponamiento, pero éste no suele ser severo[4,5].

En nuestra serie, el compromiso pericárdico fue el más frecuente, siendo corroborado en 8 pacientes mediante ecocardiografía. Se destaca que un paciente joven de sexo masculino presentó como primera manifestación de su lupus un cuadro de pericarditis aguda, junto con derrame pleural bilateral (poliserositis lúpica). En tres de nuestros pacientes, el compromiso pericárdico se manifestó por la tríada clásica de la pericarditis aguda: dolor precordial, frote pericárdico y alteraciones electrocardiográficas típicas. En los cinco restantes, no hubo sintomatología característica y el diagnóstico se basó en los hallazgos de los métodos complementarios, en especial del ecocardiograma, de lo que se deduce que este estudio complementario es de enorme valor y debe pasar a integrar la rutina de exploración cuando se evalúe en paciente con diagnóstico o sospecha de lupus eritematoso sistémico. En un paciente con diagnóstico confirmado y con taponamiento cardíaco leve se practicó punción pericárdica, dado que, a pesar de la terapéutica esteroidea que recibía (100 mg/día de prednisona), el derrame no remitía y se extrajo líquido serohemático con las características de un exudado estéril, mejorando manifiestamente su evolución a partir de la punción. La pericarditis constrictiva es una complicación extremadamente rara, no habiéndose observado ningún caso en nuestra serie.

La miocarditis lúpica se detecta clínicamente en un 7,8 % de los casos[6], y en un 50 % de las necropsias de lúpicos[7]. La miocarditis lúpica se caracteriza histopatológicamente por la presencia de placas de necrosis fibrinoide, con infiltración linfocitaria en el intersticio y en los pequeños vasos cardíacos, que pueden tener una distribución focal o difusa y ser más o menos severa, llegando a producir secundariamente alteraciones en las fibras musculares cardíacas y siendo causa de arritmias e insuficiencia cardíaca. Straver y colaboradores[8] realizaron estudios hemodinámicos mediante cateterismo cardíaco en pacientes con lupus no complicado, hallando disminución de la función de bomba, de la contractilidad miocárdica y de la reserva coronaria, concluyendo que la miocardiopatía lúpica puede estar presente en pacientes jóvenes que no tienen signos clínicos de disfunción cardíaca.

En nuestra serie, se consideró que 4 pacientes tenían compromiso miocárdico, que se manifestó con taquicardia, disnea, presencia de R3, importante cardiomegalia y alteraciones electrocardiográficas y ecocardiográficas no dependientes de derrame pericárdico ni de otras patologías.

La vasculitis lúpica coronaria, afectando a arterias de calibre importante es muy poco frecuente[9], no habiéndose presentado en nuestro estudio.

El compromiso endocárdico es la lesión más característica; descripta por Libman-Saks en 1924, fue recién reconocida como parte del lupus en 1941, gracias a los trabajos de Klemperer, Pollak y Baher. La endocarditis, que ha sido hallada en un 50 % de casos en los estudios necrópsicos[9], se caracteriza por la presencia de verrugas o vegetaciones ovoideas, cuyo diámetro suele oscilar entre 1 y 6 milímetros, que se localizan especialmente en la válvula mitral, sobre todo en la cara ventricular, siguiéndole en orden de frecuencia las localizaciones aórticas, pulmonar y tricúspide[10,11]. Estas verrugas pueden desprenderse y embolizar o sufrir injerto bacteriano (endocarditis infecciosa), siendo estas complicaciones poco frecuentes. A pesar de la alta incidencia necrópsica, su habitual silencio clínico hace difícil su diagnóstico en vida. En nuestro estudio no se realizó diagnóstico de esta entidad.

La esclerosis sistémica progresiva se caracteriza por excesiva actividad fibroblástica y depósito de fibras colágenas en diversos órganos; el pronóstico está directamente relacionado con el compromiso visceral, particularmente de riñones, pulmones y corazón. La afección cardíaca, que puede comprometer pericardio, miocardio y endocardio, resulta a veces difícil de evaluar por la coexistencia frecuente de enfermedad pulmonar y renal[12-15]. Los estudios de autopsia revelan compromiso pericárdico entre el 33 % y el 72 % de pacientes afectados de esta entidad, pero sólo un tercio de ellos demostraron derrame pericárdico en el ecocardiograma. En nuestro estudio se detectó dicho compromiso en un paciente. La cardiopatía de la esclerosis sistémica progresiva es fundamentalmente una miocardiopatía que se caracteriza anatomopatológicamente por ser una fibrosis polifocal no relacionada con la circulación coronaria. Estas placas fibrosas pueden ser pequeñas o de gran extensión. Los síntomas de la miocardiopatía consisten en arritmias, bloqueos e insuficiencia cardíaca congestiva; sintomatología similar puede ocurrir en pacientes con hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar y en hipertensos arteriales

secundarios a patología renal, complicaciones que se presentan comúnmente en esta enfermedad, lo cual dificulta notablemente el diagnóstico de causa.

En nuestra casuística, el compromiso miocárdico fue secundario a *cor pulmonale* crónico en 5 pacientes; sólo un enfermo presentó en el ecocardiograma aumento de cavidades derechas y presencia de un aneurisma de ventrículo derecho, habiéndose descartado compromiso pulmonar y considerándose por tanto afecto de miocardiopatía esclerodérmica primaria. Los estudios de autopsia refieren como compromiso endocárdico un espesamiento fibroso en placas del mismo, y también lesiones del aparato valvular, con áreas de esclerosis diseminadas en las valvas, habiéndose descripto casos de insuficiencia aórtica y de insuficiencia mitral[16]. Sin embargo, parece que la afección no es suficiente para producir alteraciones en la función valvular, siendo poco frecuente la detección de soplos, no habiéndose encontrado ningún caso en nuestro estudio.

Entre las vasculitis es conocido que las que afectan a las arterias medianas, como la panarteritis nudosa, o las grandes y medianas, como la arteritis temporal o la de Takayasu, son las que con mayor frecuencia producen compromiso coronario importante. Sin embargo, y en contra de lo referido en la literatura consultada, la panarteritis nudosa es, al parecer, muy infrecuente en nuestro medio, ya que no hemos tenido oportunidad de ver ningún caso confirmado. Anecdóticamente, ya que no forma parte de este estudio, hemos asistido a una paciente de 31 años que presentó falta de pulso en miembros superiores y severo angor inestable, que falleció por paro cardíaco irreductible durante el estudio cinecoronariográfico, habiendo la biopsia demostrado arteritis de Takayasu.

De los 5 pacientes que fueron estudiados en este trabajo, todos ellos con vasculitis de pequeños vasos, 2 (un síndrome de Goodpasture y uno de Shönlein-Henoch) presentaron alteraciones electrocardiográficas sugestivas de daño miocárdico. El cuadro de insuficiencia cardíaca con cardiomegalia del primero podría explicarse por hipertensión pulmonar asociada a anemia y daño miocárdico (cardiomegalia pronunciada). Sin embargo, la literatura consultada no refiere compromiso cardíaco en estas vasculitis de pequeños vasos.

La dermatopolimiositis en sus distintas formas clínicas puede comprometer el corazón, especialmente el miocardio, siendo excepcional el compromiso pericárdico o endocárdico. La lesión miocárdica consiste en degeneración más o menos extensa de fibras miocárdicas, infiltrados linfoplasmocitarios perivasculares y fibrosis intersticial en los estadios más avanzados[17, 18]. Clínicamente, esta miocardiopatía se presenta en alrededor de un 30% de los casos[4]; se evidencia por taquicardia, hipotensión arterial, trastornos del ritmo (extrasístoles, fibrilación auricular, bloqueo de rama, etc.) y en los casos más severos por insuficiencia cardíaca. De los 4 pacientes estudiados, encontramos en dos de ellos alteraciones cardíacas, consistentes en cardiomegalia, modificaciones del ritmo y de la conducción, lo que constituye un 50% de los casos.

En la artritis reumatoidea puede afectarse el pericardio, el miocardio, las arterias coronarias y el endocardio valvular. La lesión más frecuentemente encontrada es sin duda la pericarditis, cuya frecuencia, en trabajos con autopsia, oscila entre un 30% y un 50% de los casos. Sin embargo el diagnóstico clínico es poco frecuente y es probable que esta discrepancia se deba al hecho de que el dolor precordial es atribuido erróneamente a inflamación de las articulaciones condrocostales y condroesternales. En estos casos la ecocardiografía suele deparar sorpresas, al poner en evidencia derrames clínicamente insospechados[19]. De los 14 casos de nuestro estudio, se detectó derrame pericárdico en uno de ellos. Se han descripto casos de taponamiento cardíaco y de pericarditis constrictiva; en nuestra experiencia no hemos observado estas patologías.

La miocardiopatía reumatoidea puede deberse a dos tipos de lesiones: nódulos reumatoideos típicos, localizados en el miocardio, que pueden asentar en los haces de conducción, provocando bloqueos, o inflamación intersticial inespecífica más o menos extensa con degeneración de fibras miocárdicas. Clínicamente pueden manifestarse, aunque con muy poca frecuencia, con arritmias, bloqueos o insuficiencia cardíaca. En nuestra serie, los tres pacientes descriptos en resultados presentaron alteraciones paraclínicas que sugieren lesión miocárdica moderada.

Se han descripto casos de arteritis coronaria en pacientes con artritis reumatoidea, y uno de nosotros tuvo oportunidad de estudiar y tratar a una paciente, no incluida en este estudio, mujer de 35 años, delgada, sin factores de riesgo coronario, que durante un brote de artritis reumatoidea desarrolló un cuadro de angor a pequeños esfuerzos, con alteraciones eléctricas típicas de isquemia anteroseptal y que curó sus manifestaciones coronarias con tratamiento esteroide asociado a dipiridamol.

A partir de 1941, numerosos estudios han señalado, en pacientes con artritis reumatoidea, frecuentes lesiones valvulares inespecíficas (fibrosis, calcificación, etc.), indistinguibles de las provocadas por la fiebre reumática. Estas lesiones predominan en las válvulas izquierdas (para algunos autores en válvula aórtica), pero clínicamente se diagnostican con poca frecuencia. En nuestra serie, una paciente presentó soplo pansistólico en punta y crecimiento de cavidades izquierdas, que sugerían insuficiencia mitral.

El síndrome de Sjögren, descripto por este autor sueco en 1933, es una alteración que consiste en la tríada de queratoconjuntivitis seca por déficit de secreción lagrimal, xerostomía con o sin tumefacción de las glándulas salivares y con déficit de secreción salivar, y alguna en-

fermedad del tejido conectivo. En pocos pacientes pueden presentarse alteraciones secretorias de otras glándulas exócrinas (glándulas mucosas traqueobronquiales, glándulas de la piel y páncreas). En los trabajos consultados no se refiere compromiso cardíaco en pacientes afectados de este síndrome. Las dos pacientes estudiadas en nuestro Servicio tenían síndrome de Sjögren asociado a artritis reumatoidea, y ambas presentaron compromiso cardíaco. Suponemos, por tanto, que éste era dependiente de su enfermedad reumatoidea.

Con bastante frecuencia se observan en clínica pacientes que presentan manifestaciones simultáneas de dos o más enfermedades del tejido conectivo: lupus eritematoso, estenosis sistémica progresiva, dermatopolimiositis, artritis reumatoidea y vasculitis, encontrándose en ellos datos de laboratorio de más de una enfermedad. A estos pacientes se los agrupa habitualmente con el diagnóstico de síndrome de superposición. Dentro de estos cuadros se destaca la denominada enfermedad mixta del tejido conectivo, que suele presentarse especialmente en mujeres de cualquier edad y se caracteriza por manifestaciones clínicas de lupus, esclerosis sistémica, dermatopolimiositis y artritis reumatoidea, y serológicamente, por títulos muy elevados de anticuerpos antinucleares, con especificidad por la ribonucleoproteína (anti RNP). Hemos estudiado tres pacientes con síndrome de superposición, uno de los cuales, mujer de 32 años, típica enfermedad mixta del tejido conectivo, presentó signos de compromiso miocárdico y de derrame pericárdico. Estos hallazgos han sido descriptos por algunos autores [19, 20].

En conclusión, nuestros resultados con respecto a la incidencia de compromiso cardíaco en estas enfermedades no difieren de forma importante con respecto a la bibliografía consultada. Sólo cabe recordar que este compromiso empeora el pronóstico de los pacientes, por lo cual es necesario investigar para detectar precozmente estas lesiones y poder tratarlas con mayor éxito.

Summary

HEART INVOLVEMENT IN CONNECTIVE TISSUE DISEASES

In order to detect heart involvement in connective tissue diseases, 2362 clinical records of in-hospital patients of the Department of Medicine were reviewed. Fifty four patients (2.32 %) had several connective tissue diseases, as established by the American Rheumatology Association criteries, 28 of them with heart involvement (5 males and 23 females) distributed as follows: systemic lupus erithematosus 12/16 (75 %), systemic progressive sclerosis 6/9 (66.66 %), rheumatoid arthritis 3/14 (21.42 %), vasculitis 2/5 (40 %), dermatopolymiositis 2/4 (50 %), superposition syndromes 1/3 (33.33 %) and rheumatoid arthritis associated to Sjögren syndrome 2/2 (100 %). Heart involvement was different depending the connective tissue disease the patients were affected. As heart involvement makes the prognostic worse, its early detection is necessary in order to perform appropiate treatment.

Bibliografía

1. Hurst W: El corazón, arterias y venas. McGraw-Hill Book Co, New York, 1988 (3ª ed español), Cap 73.
2. Stollerman GH: Connective tissue diseases of the cardiovascular system. *In*: Braunwald E: Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. WB Saunders Co, Philadelphia, 1980, p 1723.
3. Kong TQ et al: Clinical diagnosis of cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. A correlation of clinical and autopsy findings in thirty patients. *Circulation 26*: 7, 1962.
4. Pedro Pons A, Rozman A et al: Patología y clínica de la colagenosis. Toray, Barcelona, 1967.
5. Battagliotti C, Gentiletti A et al: Temas de Reumatología. Servicio de Publicaciones de la Universidad de Rosario, 1980.
6. Dubois EL, Tuffanelli DL: Clinical manifestations of systemic lupus erithematosus. Computer analysis of 520 cases. *JAMA 190*: 104, 1964.
7. Harvey A et al: Systemic lupus erythematosus. Review of the literature and analysis of 138 cases. *Medicine 33*: 291, 1954.
8. Straver DE et al: Lupus cardiomyopathy: cardiac mechanic, hemodinamics and coronary flow in non complicated lupus erythematosus. *Am Heart J 92*: 715, 1976.
9. Hejtmancik MR et al: The cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Am Heart J 68*: 119, 1964.
10. Boyle YA, Watson Buchanan W: Reumatología clínica. Ed Marín, Barcelona, 1972.
11. Clínicas Médicas de Norteamérica. Avances en Reumatología, Vol 2, 1986.
12. Botstein R et al: Primary heart disease in systemic sclerosis (scleroderma). *Am Heart J 102*: 913, 1981.
13. Conner PK, Bashour FH: Cardiopulmonary changes in scleroderma. A physiologic study. *Am Heart J 61*: 494, 1960.
14. Fletcher E, Morton P: Scleroderma heart disease. *Brit Med J 4*: 657, 1967.
15. Bulkley BH, Ridolf RL et al: Miocardial lesions of progressive systemic sclerosis. *Circulation 53*: 483, 1976.
16. Sabour MS, Wallaway MN: Mitral and aortic valve disease in a patient with scleroderma. *Brit J Dermatol 78*: 15, 1966.
17. Verztmen L, De Paola D: Enfermedades difusas del tejido conectivo. Schering Laboratories, USA, 1974.
18. Hill DL, Barrows HS: Identical skeletal and cardiac muscle involvement in a case of fatal polymyositis. *Arch Neurol 19*: 545, 1968.
19. García Morteo O et al: Enfermedades del tejido conectivo. López Libreros, Buenos Aires, 1980 (2ª ed).
20. Sharp G: Mixed connective tissue disease: current concepts. *Arch Rheum 20 (Suppl 6)*: 181, 1977.

CASOS CLINICOS

PERICARDITIS NEOPLASICA. PRESENTACION DE SEIS CASOS

DANIEL BAGILET, OSVALDO FUSELLI, FERNANDO SORIANO, LUIS FEIN, GABRIELA QUINTANILLA, OSCAR DIP

Se presenta nuestra experiencia de 6 pacientes que desarrollaron enfermedad neoplásica del pericardio. Tres de ellos tenían carcinoma pulmonar de pequeñas células, 1 linfoma no Hodgkin, 1 adenocarcinoma de pulmón, 1 carcinoma de tiroides. Dos de los enfermos presentaron taponamiento cardíaco. El ecocardiograma demostró ser el estudio más eficaz para confirmar el derrame pericárdico y el examen citológico del líquido mostró células neoplásicas en los 3 pacientes en que se practicó. El tratamiento citostático sistémico, indicado en los pacientes con carcinoma pulmonar de pequeñas células y linfoma, consiguió remisión de la enfermedad con resolución del derrame. El tratamiento local con bleomicina en los pacientes con adenocarcinoma de pulmón y carcinoma de tiroides obtuvo respuesta parcial. En conclusión: 1) La mitad de nuestros pacientes con derrame pericárdico neoplásico tenían carcinoma pulmonar de pequeñas células. 2) El ecocardiograma mostró ser el mejor método no invasivo para el diagnóstico y seguimiento. 3) El examen citológico del líquido pericárdico fue positivo para células neoplásicas en todos los pacientes en que se practicó. 4) El tratamiento citostático sistémico demostró remisión de la enfermedad en los pacientes con carcinoma pulmonar de pequeñas células y linfoma. 5) La bleomicina intracavitaria permitió controlar en forma parcial la reproducción del líquido.

En los enfermos neoplásicos las pericarditis pueden deberse a radiaciones, infecciones, o fenómenos inmunológicos, pero el 50% de las mismas son causadas por metástasis tumorales[1-5]. Las neoplasias que invaden con mayor frecuencia el pericardio son las de pulmón, mama, linfomas y leucemias[6,7]. Los tumores primitivos de pericardio son raros, aunque se han descripto mesoteliomas, angiomas y distintos sarcomas[6,7].

La presentación clínica puede ser solapada y fácilmente confundible con insuficiencia cardíaca, hipotiroidismo, desnutrición o embolismo pulmonar. En revisiones de autopsias de pacientes fallecidos por cáncer, sólo el 20% de las pericarditis neoplásicas fueron sospechadas clínicamente. Otras veces la sintomatología es sumamente llamativa, con rápido deterioro hemodinámico por taponamiento, que hace necesario la pericardiocentesis para salvar la vida del enfermo[6-8]. Estudios complementarios como la radiografía de tórax y el ecocardiograma orientan al diagnóstico; mientras que el examen citológico del líquido obtenido por punción pericárdica lo confirma la mayoría de las veces[7,8].

Con respecto a la terapéutica de esta grave complicación, a menudo es imprescindible el tratamiento local, además del sistémico, para impedir la reproducción del líquido pericárdico y mejorar el pronóstico de estos enfermos[6,7].

El objetivo de este trabajo fue analizar la presentación clínica, los datos obtenidos de los estudios complementarios, el tratamiento, la evolución y sobrevida de un grupo de 6 pacientes con pericarditis neoplásica asistidos en nuestro Servicio.

Casuística

Se revisaron las historias clínicas de pacientes con neoplasia y derrame pericárdico internados en el Servicio de Clínica Médica del Policlínico Escuela de Granadero Baigorria en el período comprendido entre junio de 1985 y diciembre de 1988.

Se incluyeron en el estudio los enfermos con compromiso tumoral pericárdico diagnosticado por imagen ecocardiográfica, citología y/o biopsia pericárdica.

Reunieron los criterios de inclusión 6 pacientes (Tabla I), que se describen a continuación.

Caso 1: D.A., mujer de 68 años que ingresó al Servicio en junio de 1985 con cuadro clínico de taponamiento cardíaco. La radiografía de tórax mostró radioopacidad biliar derecha, ensanchamiento mediastinal y severo agrandamiento de la silueta cardíaca. El ECG evidenció trastor-

II Cátedra de Clínica y Terapéutica. Policlínico Escuela "Eva Perón". Universidad Nacional de Rosario.

Dirección postal: Servicio de Clínica Médica. Policlínico Escuela "Eva Perón". Ruta 11 y Córdoba, (2152) Granadero Baigorria, Provincia de Santa Fe.

Recibido: 16/12/88. Aceptado: 28/12/88.

nos difusos de la repolarización ventricular. El ecocardiograma constató derrame pericárdico severo, con compresión de cámaras cardíacas derechas. Se realizó punción y biopsia pericárdica, extrayéndose 600 cc de líquido hemorrágico cuyo examen citológico fue positivo para células neoplásicas. La biopsia certificó metástasis de carcinoma pulmonar de pequeñas células. Se realizó tratamiento sistémico en ciclos mensuales de ciclofosfamida, vincristina y adriamicina (OEA), completando 6 ciclos. Al cuarto mes de tratamiento la paciente estuvo asintomática y en remisión completa. Luego del sexto ciclo de tratamiento se perdió el seguimiento. Reingresó 12 meses más tarde y falleció a causa de metástasis cerebrales, sin presentar evidencias de enfermedad pulmonar ni pericárdica.

Caso 2: M.B., varón de 58 años, portador de carcinoma pulmonar de pequeñas células, admitido en el Servicio en abril de 1986 por síndrome mediastinal. La radiografía de tórax documentó una imagen radiodensa en lóbulo superior de pulmón derecho, franco ensanchamiento mediastinal y del área cardíaca. El ECG fue normal y el ecocardiograma evidenció derrame pericárdico moderado. Comenzó tratamiento sistémico con quimioterapia similar al primer caso, con desaparición del derrame al tercer ciclo. El paciente continuó con quimioterapia durante siete meses, progresando su enfermedad y falleciendo en diciembre de 1986 por metástasis cerebrales, sin enfermedad pericárdica demostrable.

Caso 3: N.V., varón de 61 años, con carcinoma pulmonar de pequeñas células y metástasis hepáticas, que consultó en enero de 1988 por disnea, esputo hemoptoico y dolor en hipocondrio derecho; en el examen físico se constató ingurgitación yugular, pulso irregular y hepatomegalia dolorosa. La radiografía de tórax permitió ver una radiodensidad en el lóbulo inferior del pulmón derecho y aumento de la silueta cardíaca. En el ECG se detectó fibrilación auricular, y el ecocardiograma mostró derrame pericárdico moderado. Se trató con tres ciclos de OEA y luego con dos ciclos de VP16 y platino. El derrame disminuyó considerablemente hasta desaparecer al cuarto mes de tratamiento. En la actualidad lleva 11 meses de sobrevida con progresión de la enfermedad en pulmón, por lo que está en tratamiento con cobalto. No se demostró recidiva de derrame pericárdico.

Caso 4: A.B., varón de 50 años que ingresó en noviembre de 1985 a la Guardia de este Hospital con cuadro clínico compatible con taponamiento cardíaco. La silueta cardíaca estaba agrandada en la radiografía de tórax y el ECG tenía complejos de baja amplitud y alternancia eléctrica. En el ecocardiograma se visualizó derrame pericárdico severo y compresión de cámaras cardíacas derechas. Se extrajeron 800 cc de líquido hemorrágico por pericardiocentesis, cuya citología fue positiva para células neoplásicas. Una vez establecido el diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón se inició el tratamiento con ciclofosfamida, vincristina y adriamicina. El líquido pericárdico recidivó rápidamente, por lo que se administró 45 mg de bleomicina en forma local, lográndose con esta medida la no reproducción del líquido. El paciente falleció dos meses después por progresión de la enfermedad de base y sepsis.

Caso 5: R.M., varón de 34 años, con diagnóstico de carcinoma medular de tiroides que se internó en junio de 1987 por disnea y hemoptisis. Se observó en la radiografía de tórax una opacidad homogénea en la base de pulmón izquierdo y aumento del área cardíaca. El ECG mostró complejos de bajo voltaje y el ecocardiograma confirmó derrame pericárdico severo. Se efectuó pericardiocentesis, obteniéndose líquido citrino cuya citología fue positiva para células neoplásicas. Se trató con adriamicina sistémica y con 40 mg de bleomicina en forma local, controlándose de este modo la complicación. Se reinternó dos meses después con recidiva de derrame pericárdico, instilándose nuevamente bleomicina intrapericárdica. La respuesta no fue satisfactoria y el enfermo se externó con alta voluntaria, perdiéndose el seguimiento.

Caso 6: N.C., varón de 24 años, portador de linfoma no Hodgkin de alto grado de malignidad, que ingresó al Servicio en marzo de 1988 por síndrome mediastinal. La radiografía de tórax mostró marcado ensanchamiento mediastinal y del área cardíaca, con derrame pleural derecho. El ECG fue normal y el ecocardiograma constató derrame pericárdico severo. Se inició tratamiento sistémico con ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona (CHOP), obteniéndose buena respuesta, con desaparición del derrame. Al octavo mes de seguimiento, el paciente demostró rápida recaída de su enfermedad, requiriendo planes alternativos de quimioterapia, pero sin mayor reproducción del líquido pericárdico y sin necesidad de pericardiocentesis.

Discusión

Como se mencionó anteriormente, las neoplasias que invaden el pericardio con más frecuencia son las de pulmón, mama y hematológicas. Los tumores infradiafragmáticos rara vez dan metástasis en ese sitio[6, 7, 9, 10]. En el grupo de pacientes que presentamos, tres de ellos tenían carcinoma pulmonar de pequeñas células, uno adenocarcinoma de pulmón, otro linfoma no Hodgkin y el restante carcinoma medular de tiroides.

Las metástasis en serosas se producen por diseminación directa de tumores vecinos, por vía hemática y más comúnmente por vía linfática. En el caso del pericardio, la invasión generalmente es tardía en el curso de la enfermedad[7, 11]; no obstante, en nuestros casos 1 y 4, ambos carcinomas pulmonares de pequeñas células, el taponamiento pericárdico fue el debut de la neoplasia.

El exudado neoplásico que se produce dentro de la cavidad pericárdica es, en última instancia, el responsable de los síntomas del paciente. Si la producción del líquido es rápida y el pericardio poco complaciente, se produce taponamiento cardíaco[6, 8, 12]. Esto se observó en dos de nuestros pacientes. Si, por el contrario, el acúmulo de fluidos es lento y los mecanismos de adaptación suficientes, los síntomas son solapados y los signos de variable jerarquía[13, 14]. Uno de los enfermos (caso 3) presentó derrame pericárdico moderado con signos y síntomas de

insuficiencia cardíaca derecha, pero sin taponamiento, y los tres restantes (casos 2, 5 y 6) no tuvieron síntomas atribuibles al derrame y el mismo fue un hallazgo en la evaluación de esos pacientes.

Con respecto al valor diagnóstico de los estudios complementarios, la radiografía de tórax es accesible y altamente sensible, pero no específica[6,7], habiendo demostrado todos nuestros pacientes aumento importante de la relación cardiotorácica.

El ECG demuestra alteraciones de distinto tipo en el 90% de los casos; generalmente son inespecíficas, como ondas de bajo voltaje, taquicardia sinusal, cambios inespecíficos del segmento ST y de la onda T, fibrilación auricular y otros[6,7]. Los ECG de los casos estudiados fueron normales en dos de ellos; un paciente tuvo trastornos difusos de la repolarización ventricular, otro disminución del voltaje de las ondas, y los dos restantes fibrilación auricular y alternancia eléctrica; este último correspondía a uno de los enfermos con taponamiento cardíaco que requirió drenaje de urgencia.

El estudio de mayor rentabilidad diagnóstica es el ecocardiograma; éste no produce molestias al paciente y permite visualizar masas tumorales y derrame pericárdico. Puede cuantificar la magnitud del mismo, la repercusión hemodinámica y además es útil como método de seguimiento[6,7]. Este estudio fue empleado en todos los enfermos del grupo; dos tuvieron derrame pericárdico moderado y cuatro severo; de estos últimos, dos presentaron compresión de cámaras cardíacas derechas.

La confirmación histológica de pericarditis neoplásica es imprescindible en pacientes que no tienen diagnóstico anterior de cáncer, y en aquellos que, no obstante ser portadores de neoplasia en otra localización, no se logra demostrar por imágenes masa tumoral en pericardio.

La citología del líquido pericárdico confirma malignidad en porcentajes elevados, que oscilan entre 79% y 85% según distintas publicaciones. Este estudio reviste especial interés pues la obtención del líquido es relativamente sencilla, y el análisis citológico se efectúa rápidamente. Ante un examen citológico negativo debe realizarse biopsia de pericardio[1,6,15,16].

De los seis pacientes que presentamos, se efectuó citología del líquido pericárdico en tres, siendo positiva para células neoplásicas en todos ellos.

La conducta terapéutica en el taponamiento pericárdico debe ser activa, practicando pericardiocentesis o pericardiotomía de urgencia. Para evitar la recidiva del derrame se puede optar por distintas sustancias que instiladas dentro de la cavidad cumplirían ese propósito. Se describe en la literatura la utilización de tetraciclinas, thio-thepa, fluoracilo, bleomicina, Au 199 y otros. El procedimiento habitual consiste en evacuar el derrame con un catéter e introducir a través del mismo la medicación elegida. Algunos autores prefieren dejar el catéter hasta que el débito del líquido drenado sea inferior a 25 cc/día[1,7,17-20].

Todos nuestros pacientes recibieron tratamiento sistémico, y dos de ellos (adenocarcinoma de pulmón y carcinoma medular de tiroides) requirieron además tratamiento local.

El enfermo con adenocarcinoma de pulmón tuvo recidiva del derrame pericárdico a pesar del tratamiento. La evolución fue desfavorable y el paciente falleció a los dos meses por sepsis y progresión de la enfermedad de base.

Con respecto al portador de carcinoma de tiroides, la respuesta sólo fue parcial y se perdió su seguimiento.

La sobrevida media del resto de los pacientes (casos 1, 2 y 6) fue de 11 meses. Aquí es destacable la respuesta y sobrevida de los enfermos con carcinoma pulmonar de pequeñas células, en quienes se logró la no reproducción del líquido pericárdico como respuesta al tratamiento sistémico. Otro hecho de interés es que esos pacientes tuvieron progresión de la enfermedad en sitios distintos al pericardio, lo que puede explicarse en base a los diferentes clones celulares que este tumor puede tener.

En el caso del enfermo con linfoma, la respuesta inicial fue buena pero tuvo recaída al octavo mes y si bien reprodujo el derrame pericárdico, éste no tuvo la jerarquía suficiente para requerir drenaje.

Summary

NEOPLASTIC PERICARDITIS
Report of six cases

We report our experience about pericardial neoplasic disease. There were six patients (small cell carcinoma 3, non-Hodgkin lymphoma 1, lung adenocarcinoma 1, thyroid carcinoma 1). Two patients developed cardiac tamponade. Echocardiographic examination was very usefull to confirm pericardial effusion. Citologic examination of pericardial fluid showed malignant cells in 3 patients. Systemic chemotherapy was administered to patients with small cell carcinoma and lymphoma, and there was remission of systemic disease and pericardial effusion. The other patients (lung adenocarcinoma and thyroid carcinoma) received intracavitary bleomycin and there was partial remission. In conclussion: 1) Half of our patients with neoplasic pericardial had small cell carcinoma. 2) Echocardiogram was the best non-invasive study to confirm pericardial effusion and for long term follow-up. 3) Citologic examination of pericardial fluid was positive for neoplastic cells in the patients in whom it was performed. 4) Full remission of pericardial effusion was produced by systemic chemotherapy in small cell carcinoma and lymphoma. 5) Partial remission in pericardial effusion was produced by intracavitary bleomycin.

Bibliografía

1. Posner MR, Cohen GI, Skarin AT: Pericardial disease in patients with cancer. *Am J Med 71*: 407, 1981.
2. Krikorian RC, Hancock EW: Pericardiocentesis. *Am J Med 65*: 808, 1978.
3. Stewart RJ, Fajardo LF: Radiation-induced heart disease. Clinical and experimental aspects. *Rad Clin North Am 9*: 511, 1971.
4. Ahmed M, Slayton RE: Report on drug-induced pericarditis. *Cancer Treat Rep 64*: 353, 1980.
5. Agner RC, Gallis HA: Pericarditis. Differential diagnostic considerations. *Arch Intern Med 130*: 407, 1979.
6. Pres OW, Livington R: Management of malignant pericardial effusion and tamponade. *JAMA 257*: 1088, 1987.
7. Kralstein J, Frisham W: Malignant pericardial diseases: diagnosis and treatment. *Am Heart J 4*: 785, 1987.
8. Fraser RS, Viloria J, Wang NS: Cardiac tamponade as a presentation of extracardiac malignancy. *Cancer 45*: 1697, 1980.
9. Roberts WC, Glancy LD, De Vita UT: Heart malignant lymphoma (Hodgkin's disease, lymphosarcoma, reticulum cell sarcoma and mycosis fungoides). A study of 196 autopsy cases. *Am J Cardiol 22*: 85, 1968.
10. Roberts WC, Buoley GP, Wertlake PT: The heart in acute leukemia: A study of 420 autopsy cases. *Am J Cardiol 21*: 388, 1968.
11. Kline IK: Cardiac lymphatic involvement by metastatic tumor. *Cancer 29*: 799, 1972.
12. Theologides A: Neoplastic cardiac tamponade. *Sem Oncol 5*: 181, 1978.
13. Adenle AD, Edwards JE: Clinical and pathologic features of metastatic neoplams of pericardium. *Chest 81*: 166, 1982.
14. Bisel HF, Wroblewski F, La Due JS: Incidence and clinical manifestations of cardiac metastases. *JAMA 153*: 712, 1953.
15. Zipf RE, Johnston WW: The role of cytology in the evaluation of pericardial effusions. *Chest 62*: 593, 1972.
16. King DT, Nieberg RK: The use of cytology to evaluate pericardial effusions. *Ann Clin Lab Sci 9*: 18, 1979.
17. Smith FE, Lane M, Hudgins PT: Conservative management of malignant pericardial effusion. *Cancer 33*: 47, 1974.
18. Biran S, Brufman G, Klein E, Hochman A: The management of pericardial effusion in cancer patients. *Chest 71*: 182, 1977.
19. Davis S, Sharma SM, Blumberg ED, Kim CS: Intrapericardial tetracycline for the management of cardiac tamponade secondary to malignant pericardial effusion. *N Engl J Med 209*: 1113, 1978.
20. Shepherd FA, Morgan CD, Ginsberg JS et al: Control of malignant pericardial effusion by tetracycline sclerosis. *Proc Am Clin Oncol 5*: 246, 1986.

APLICACION DE SISTEMAS EXPERTOS EN INTERACCION DE DROGAS ANTIARRITMICAS (INTERDRO V.1.9.)

Rafael E. Manzur*, Ing. Julio O. Trajtenberg, Ricardo Alvarez**

En la práctica médica ambulatoria es frecuente que un paciente se encuentre recibiendo tratamiento con más de una droga en forma simultánea. Si bien cualquier compuesto medicamentoso puede producir reacciones adversas, esto sucede con una relativa frecuencia, y no suele ser necesario adoptar medidas al respecto con carácter de urgencia. La situación es diferente cuando se trata de pacientes internados en salas de terapia intensiva o en unidades cardiológicas.

En pacientes con arritmias severas, que reciben medicaciones múltiples y presentan compromiso miocárdico importante y alteraciones funcionales de diferente tipo, el médico puede estar obligado a actuar con premura, debiendo utilizar a veces asociaciones de drogas antiarrítmicas, siendo difícil que pueda prever adecuadamente los posibles efectos indeseables de las mismas. Este problema es complejo, pues las combinaciones de drogas que pueden efectuarse son muy numerosas y sus interacciones son frecuentemente no bien conocidas. En este sentido, las variables que deben tenerse en cuenta para predecir una interacción dependen de dos factores: el paciente en su contexto general y el tipo de fármaco administrado[4].

El objetivo del presente trabajo es brindar al médico que actúa en emergencias cardiológicas la información necesaria y oportuna de todas las posibilidades de interacciones positivas y adversas ante la combinación e interacción de dos o más drogas antiarrítmicas, para una adecuada y racional toma de decisiones, lo más predictiva posible, con la ayuda de herramientas informáticas, Sistemas Expertos, conocidos como lenguajes de Inteligencia Artificial (de quinta generación).

I. Inteligencia Artificial: Consideraciones generales y Sistemas Expertos

Para la solución del problema de interacción de drogas antiarrítmicas en la urgencia cardiológica se escogió *software* de quinta generación (inteligencia artificial). Se define como Inteligencia Artificial (IA) al procedimiento que posibilitaría la resolución del problema, analizándolo razonablemente (o inteligentemente), sumado al conocimiento de un experto en el tema.

Para permitir una mejor comprensión del tipo de enfoque informático elegido para la solución de la problemática planteada, se desarrollan a continuación algunas consideraciones generales.

La IA constituye una importante área de estudio dentro de las ciencias de la computación, cuyos métodos y técnicas se han aplicado con éxito a problemas tales como: demostración automática de teoremas, robótica, visión artificial, tratamiento de lenguajes naturales, recuperación inteligente de datos y desarrollo de sistemas expertos, entre otros.

Entre los principales objetivos científicos en esta área se destaca el desarrollo de sistemas computarizados que fueran capaces, en algún sentido, de imitar la capacidad humana de resolver problemas en forma inteligente.

El desarrollo de programas de propósitos generales resultó muy dificultoso y con pobres resultados finales: cuanto mayor era la generalidad pretendida en el tratamiento de los problemas, menor era la eficacia lograda respecto del tratamiento particular del problema.

Los científicos decidieron que debía existir otra forma de hacer que un programa fuera "inteligente", concentrando sus esfuerzos en desarrollar métodos para emplearlos en programas especializados.

A partir de la década de los '70 se concentraron en técnicas de representación (cómo formular el problema de manera que fuera fácil de resolver) y de búsqueda (cómo controlar en forma inteligente la búsqueda de una solución, sin desperdiciar tiempo y capacidad de memoria de máquina).

Recién a fines de la década de los '70 se llegó a la conclusión de que la capacidad para la resolución de problemas proviene del conocimiento que de éste se posea, y no exclusivamente de los formalismos y esquemas de inferencias. Esta revelación condujo al desarrollo de programas de propósitos especiales: Sistemas Expertos (SE) en área específica de problemas.

II. Sistemas Expertos

La tecnología de SE implica la creación de un *software* para la resolución de problemas en un área del conocimiento especializado e incluye la representación y el uso efectivo del conocimiento de alto nivel proveniente del especialista con gran experiencia[5].

Un SE se puede definir como un programa de computación basado en el conocimiento, que emula a un ex-

* *Dirección postal*: Dorrego 284, (4200) Santiago del Estero.
** Estudiante carrera de Ingeniería en Computación.

perto humano en la resolución de un problema en un dominio específico[6]; programa de computación que sea capaz, en algún sentido, de pensar, es decir, resolver problemas en una forma considerada inteligente, como si fuera realizada por un humano.

Son sistemas que representan conocimientos especializados en forma explícita y la utilización de formas efectivas para la resolución de problemas dentro de un dominio de conocimiento determinado.

Existen diversos formalismos para la representación del conocimiento, tales como:redes semánticas, marcos, sistemas basados en reglas; siendo estos últimos los de mayor difusión y aplicación en la actualidad.

Los sitemas basados en reglas proveen un medio natural de representación del conocimiento de expertos a través de reglas estructuradas.

Estos SE basados en reglas están compuestos por: a) un cuerpo de reglas que representan el conocimiento obtenido del experto; b) una máquina de inferencias, que partiendo de los hechos ingresados (c) por el usuario y mediante la activación de las reglas adecuadas, permite arribar a conclusiones o recomendaciones sobre un dominio de conocimiento bien determinado.

En la generación de SE, los principales participantes en la construcción del sistema son: un experto en el dominio del conocimiento, el ingeniero de conocimiento, una herramienta para el desarrollo de sistemas expertos (*software*) y el usuario final[7].

El experto es una persona con conocimientos y amplia experiencia en la resolución de problemas en un campo de conocimiento particular. Además del saber del experto, el sistema puede contener conocimientos provenientes de otras fuentes, tales como textos científicos o técnicos, o publicaciones especializadas.

El ingeniero de conocimiento es un profesional con conocimientos de informática e IA, que se encarga de entrevistar al o a los expertos y organizar el conocimiento de éstos, volcándolo a una representación susceptible de procesarse electrónicamente.

La herramienta informática para la construcción de SE es un lenguaje de quinta generación o bien una herramienta especializada (orientada al desarrollo de SE: *shell*) que utiliza el ingeniero de conocimientos para la construcción del sistema.

El usuario final es quien emplea el sistema una vez que éste es desarrollado y para quien fue creado. Todos estos factores interactúan entre sí de una manera dinámica, constituyendo un proceso altamente relacionado.

Los SE generados en forma de reglas formuladas al "extraerle" los conocimientos a un experto humano no crean conocimiento sino que lo encapsulan y lo vuelven reutilizable, ya que lo máximo a lo que puede aspirarse es a imitar los conocimientos en pertenencia de dicho experto.

En cambio, sí pueden generar nuevos conocimientos los sistemas que en IA utilizan la capacidad de autoaprendizaje basado en una cantidad mínima de reglas o premisas iniciales que autogeneran todas las demás reglas o conocimientos derivados de las mismas.

Actualmente existen varias herramientas para el desarrollo de SE vinculados a la IA, entre los cuales se puede mencionar:

– **LISP**: es un lenguaje funcional, que estructura la información general en forma de listas, existiendo numerosos dialectos.

– **PROLOG**: es un lenguaje de programación basado en la lógica, presenta una aptitud clara para manipulación simbólica y un motor de inferencias, que le permite contestar automáticamente preguntas referidas, tanto al conocimiento que contiene el programa, como al conocimiento que se puede deducir de él.

Posteriormente, debido a las dificultades en la comprensión, depuración y mantenimiento de estos sistemas, aparecieron programas que separaban totalmente el código que implementaba el motor de inferencias, del que implementaba la base de conocimientos, surgiendo así, con esta separación, que el motor de inferencias podía ser reutilizado con otras bases de conocimiento para dar lugar al desarrollo de nuevos SE sin necesidad de recodificarlos.

Estos sistemas, llamados esqueletos, cáscaras o *shells*[6], facilitaron el desarrollo del SE, permitiendo a los ingenieros en conocimiento concentrarse en el aspecto más importante de su trabajo: la adquisición y formalización del conocimiento del experto.

III. Sistemas Expertos desarrollados en medicina general

La presencia de SE en medicina es actualmente una realidad, utilizándose estas técnicas heurísticas como base de procesamiento simbólico, en vez del procesamiento numérico, como sucede en los sistemas tradicionales de informática, debido esto último al fracaso en la resolución de problemas específicos aplicados a la automatización del razonamiento humano.

La IA aplicada a la medicina trata de implementar a través de los SE el procesamiento lógico del médico, tanto durante el diagnóstico y tratamiento, como en el pronóstico de la enfermedad, aplicación muy controvertida al principio, por el rechazo al sistema del personal médico y porque era considerado como un tema meramente académico, sin aplicación práctica.

Se pudo revertir la situación cuando se intentó imitar el razonamiento humano mediante un sistema de información, donde la estructura tenga un conocimiento variable, es decir, donde a la lógica se la trata también como un dato (como ocurre en los sistemas tradicionales informáticos).

Estos sistemas de inferencias básicas, con razonamiento hacia atrás, posibilitaron su uso en aplicaciones médicas.

El pensamiento actual de la aplicación de estos sistemas en medicina intenta de alguna manera inmortalizar los conocimientos "privados" de las personalidades más destacadas en la medicina mundial, extrayendo previamente, mediante técnicas adecuadas, no solamente sus conocimientos objetivos sino también los basados en experiencia, afectando a las reglas generadas de un factor de probabilidad de cumplimiento.

Esta metodología permite la conservación de los conocimientos y experiencia del experto después de su muerte y la difusión del mismo mediante programas de entrena-

miento y reciclajes, mejorando la enseñanza médica y especialmente el postgrado del futuro especialista.

Por lo tanto, los SE en medicina están destinados a ser una herramienta de trabajo para el especialista y también a poner el conocimiento del médico especialista al alcance del médico general, e incluso del personal sanitario no médico.

Los primeros trabajos desarrollados tomaron como base herramientas o *shells*, generándose:

– **CADUCEUS**[8]: Llamándose originariamente Internist, desarrollado en la Universidad de Pittsburg, con la colaboración de un científico en ordenadores, Paple, y un especialista en medicina interna, Myer, a partir de 1970, y cuyo objetivo era ayudar al diagnóstico de enfermedades en medicina clínica, contando con conocimientos de más de 650 enfermedades. Tiene más de 100.000 reglas que relacionan enfermedades y síntomas, incorporando una serie de avanzadas características, como por ejemplo un sistema para razonar sobre estructuras anatómicas y un sistema que permitió tener en cuenta, durante el diagnóstico, el conocimiento del tratamiento inicial de una enfermedad (**LISP**).

– **MYOYN**[8]: Desarrollado en la Universidad de Stanford, a partir de 1975, siendo su objetivo el diagnóstico de meningitis e infecciones bacterianas y sus recomendaciones terapeúticas. Tiene aproximadamente 400 reglas; es el primer gran sistema experto que demostró la posibilidad de un rendimiento equivalente al desarrollado por un experto humano y dio origen a gran parte de los conceptos que hoy se utilizan en el área de la construcción de SE (**LISP**).

IV. Sistemas Expertos desarrollados en Cardiología

– **ANNA**[9]: Facilita el análisis de la dosificación de digital en pacientes con enfermedades cardiológicas (arritmias, insuficiencia cardíaca) (**LISP**).

– **DIAGNOSER**[9]: Facilita el diagnóstico de las cardiopatías congénitas (**LISP**).

– **DIGITALES ADVISOR**[9]: Ayuda a elegir la terapia adecuada de digital en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y trastornos de conducción.

– **MEOS-AI**[9]: Realiza diagnósticos y recomendaciones terapéuticas en enfermedades cardiovasculares y tiroideas.

– **MI**[9]: Realiza diagnóstico de infarto de miocardio de acuerdo con el análisis de la actividad enzimática.

V. Sistemas Expertos desarrollados en interacción de drogas

– **INTERACCION DE MEDICAMENTOS**[9]: Base de datos que posibilita consultar medicamentos y sus interacciones con otros fármacos, señalando sus contraindicaciones específicas (desarrollado por Smali Software Medic).

– **DRUG INTERACTION CRITIC**[9]: Aconseja sobre la administración de fármacos en presencia de otras drogas.

– **SISTEMA DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN TERAPIAS INTENSIVAS**[10]: Desarrollado en el país. El sistema está integrado en dos partes; en la primera se ingresan datos del paciente y las probables drogas a administrar; en la segunda parte, actúa de dos maneras: suministrando la información de las interacciones medicamentosas y como consultor, brindando información adicional sobre las características de las drogas, dosis, etc. Comenzó desarrollándose en **TURBO PROLOG**. Finalmente se utilizó un *shell*: **PERSONAL CONSULTANT**.

VI. Desarrollo del Sistema

Partiendo de la premisa de que el objetivo del sistema es tratar de detectar situaciones de asociaciones de drogas que puedan alterar sus efectos terapéuticos y predecir sus probables consecuencias negativas, el sistema debe tener:

a) Capacidad para comunicarse interactivamente con el profesional médico, en lenguaje familiar para el usuario.

b) Capacidad de representación del conocimiento especializado en forma explícita.

c) Capacidad para reconocer situaciones a partir de la información ingresada por el usuario, en relación con el estado del paciente; y

d) Capacidad de poder inferir las consecuencias posibles de las decisiones adoptadas.

En relación con los requisitos mencionados que debe tener el sistema, los mismos deben estar orientados al razonamiento simbólico, con aplicación de reglas heurísticas y activación de cadenas inferenciales.

El desarrollo del programa fue enfocado: A) desde el punto de vista informático; y B) desde el punto de vista médico.

A) PUNTO DE VISTA INFORMATICO

Se utilizó un *shell* llamdo **VP-EXPERT**, cuya composición es:

a) Base de hechos;
b) Base de conocimientos;
c) Máquina de inferencias; y
d) Interface con el usuario.

a) Base de hechos o memoria de trabajo

Se representan simbólicamente hechos y evidencias que constituirán el punto de partida de la consulta al SE.

b) Base de conocimiento o reglas de producción

Está constituida por un conjunto de reglas que representan el conocimiento obtenido acerca del dominio. En este caso, las reglas tienen la siguiente forma: *if condition then conclusion*; o bien: *if condition then action*.

La primera parte de la regla se denomina antecedente y la segunda consecuente. El antecedente contiene una condición o una serie de condiciones relacionadas por conectivos lógicos, refiriéndose a ciertos elementos involucrados en la solución del problema.

En el consecuente se establecen modificaciones sobre estados o atributos de los elementos del dominio o tam-

bién se ejecutan acciones tales como presentación de conclusiones por pantallas.

c) **Máquina de inferencias**

Es un mecanismo de control que forma parte de la herramienta de desarrollo y se encarga de ejecutar las reglas de la base de conocimiento, procediéndose de la siguiente manera: compara el antecedente de las reglas con los hechos contenidos en la base de hechos o memoria de trabajo y ejecuta las reglas cuyos antecedentes son satisfechos por la base de hechos.

Se produce una realización de pasos en forma sucesiva, determinando un encadenamiento de reglas, que son denominadas cadenas de inferencias; estos encadenamientos se producen de dos formas: **hacia atrás** (*backward chaining*) **y hacia adelante** (*forward chaining*).

Cuando el encadenamiento es hacia adelante, se aparea el antecedente de las reglas con la base de hechos, y si el antecedente de las reglas es satisfecho por los hechos contenidos en la base de hechos, se agregan los hechos indicados en el consecuente o se realizan las acciones que se establecen en el mismo.

Cuando el encadenamiento es hacia atrás, la máquina de inferencia parte de un objetivo cuya veracidad se trata de determinar a partir de los hechos conocidos. Se parte de objetivos: situaciones que tratan de comprobar y que están representadas en el consecuente de una regla.

En primer lugar se busca en la base de hechos para ver si existe el hecho que coincida con el objetivo a comprobar; en caso de no ser así, se buscan las reglas cuyo consecuente coincide con el objetivo buscado; si las condiciones del antecedente en cada una de estas reglas no son satisfactorias en forma inmediata, se convertirán en subobjetivos.

En la implementación del sistema se utilizaron ambos tipos de encadenamientos.

d) **Interfase con el usuario**

Incluye los mecanismos incorporados en la herramienta y reglas destinadas al control de los mismos, para permitir la comunicación con el usuario. Esto abarca la solicitud de ingreso de información por parte del usuario, como la presentación de las deducciones y conclusiones.

El **VE-EXPERT** es una herramienta especializada para el desarrollo de SE, recurriéndose a este tipo de herramienta para agilizar la tarea de implementación y permitir una mejor comprensión por parte del experto de las reglas empleadas en su encadenamiento y de la obtención de las conclusiones.

El usuario de **VP-EXPERT** codifica las reglas a partir del conocimiento obtenido del experto y las incorpora, constituyendo así una base de conocimiento.

El *hardware* utilizado es una microcomputadora personal (XT) IBM compatible, con 640 Kb de memoria RAM y un *hardisk* de 30 MB; y el *hardware* necesario para el corrido de este programa es una PC IBM compatible, con 512 Kb de memoria RAM y dos disqueteras para disco flexible de $5\,^1/_4$ pulgadas y 360 kb.

Se integró un grupo interdisciplinario compuesto por:

Ingeniero de conocimiento, quien dirigió y coordinó el desarrollo del programa, con entrevistas frecuentes con el resto del grupo, verificando el desarrollo del trabajo.

Programador (estudiante de la carrera de Ingeniería en Computación, sirviendo este trabajo como tesis final para la obtención del diploma de Ingeniero en Computación), quien aportó aproximadamente 400 horas/máquina y en contacto diario con el experto.

Experto, que más que experto es un especialista en Cardiología, con años de guardias en Unidad Coronaria, aportando conocimientos públicos (extraídos de libros, revistas, publicaciones, folletos, etc.) y el conocimiento privado (basado en las reglas y normas prácticas diarias, por la actividad profesional, cursos, congresos, etc., conocidos como conocimientos heurísticos)[6].

El formalismo de representación del conocimiento utilizado está basado en reglas y se compone de:

– Hechos ingresados por el usuario, que constituyen el motivo de la consulta.

– Un cuerpo de reglas que representan los conocimientos del experto acerca de la interacción entre 10 drogas utilizadas como antiarrítmicas, y su interacción con 50 drogas de uso general.

– Una máquina de inferencias, que confronta y correlaciona las acciones e interacciones de todo el conjunto de drogas ingresadas, siempre apareadas, permitiendo arribar así a recomendaciones sobre la consecuencia del uso de determinada droga para el paciente que presenta tales características patológicas, mediante la utilización de una escala numérica (de 0 a 100), establecida como factor de certeza o coeficiente de confiabilidad), siendo ésta mayor, cuanto mayor valor tenga la escala.

B) **PUNTO DE VISTA MEDICO**

Desde el punto de vista médico, el programa confrontará la asociación medicamentosa entre las drogas que está recibiendo el paciente y todas las otras posibles cargadas al sistema, para finalmente establecer el factor de certeza, mediante una calificación como droga indicada, con la correspondiente interacción de **aumento** (sumación o potenciación), **disminución y/o anulación** o antagonismo buscado y **efectos indeseables** y el correspondiente **mensaje de advertencia** sobre reducción o supresión de dosis.

Biológicamente resulta imposible predecir con exactitud, en la asociación de dos drogas, cuánto (en porcentual) será el resultado de interacciones de las mismas, en relación con sus efectos de sumación, sinergismo o antagonismo.

Estos efectos pueden ser tanto para las drogas no antiarrítmicas que vienen siendo administradas al paciente antes de su episodio de arritmia aguda, como para la droga antiarrítmica indicada, estableciéndose diversas posibilidades de asociaciones, que el programa tendrá que evaluar mediante la confrontación apareada y brindar la información en forma cuantitativa por intermedio de una escala elaborada.

Resulta necesario, de alguna manera, cuantificar estos efectos para poder proporcionar datos concretos a la computadora, elemento necesario para la elaboración de la escala, Factor de Certeza o Coeficiente de Confiabilidad, por parte del programa, destinado a realizar el confrontamiento de todas las drogas que están siendo

administradas y las drogas sugeridas o indicadas, y proporcionar un listado, con sus correspondientes valores indicativos de efectos.

En función de esos elementos, se estableció una escala numérica, un tanto arbitraria farmacológicamente, de las distintas combinaciones entre drogas administradas e indicadas, sus probables efectos, contraindicaciones a la droga indicada por la patología del paciente, estableciéndose un valor o coeficiente, con su correspondiente mensaje.

Las drogas administradas pueden ser antiarrítmicas, no antiarrítmicas, cardiológicas y de uso general; las drogas indicadas son únicamente antiarrítmicas.

De la escala elaborada se desprende que la falta de efectos (antagonismo, sinergismo o sumación) entre una droga administrada no antiarrítmica y una droga indicada antiarrítmica existe su acción normal de la droga antiarrítmica con un coeficiente de 50 (ejemplo: antidiabéticos orales más quinidina).

Cuando se está administrando una droga no antiarrítmica y se indica una droga antiarrítmica, cuya asociación provoca un efecto antagónico para la droga antiarrítmica, el valor del coeficiente es de 30 (ejemplo: droga administrada no antiarrítmica: **colinérgico**; droga indicada antiarrítmica: **quinidina**, se produce efecto antagónico por acción antagónica del colinérgico sobre la quinidina).

Cuando se está administrando una droga no antiarrítmica y se indica una droga antiarrítmica, cuya acción provoca un efecto sinérgico para la droga antiarrítmica, el valor del coeficiente será de 80 (ejemplo: droga administrada no antiarrítmica: **cimetidina**; droga indicada antiarrítmica: **lidocaína**, hay efecto sinérgico para la lidocaína, porque disminuye la depuración y eliminación de lidocaína en presencia de cimetidina).

Cuando se está administrando una droga antiarrítmica y se indica una droga antiarrítmica cuya asociación provoca un efecto de sumación para ambas drogas, el valor del coeficiente es de 100 (ejemplo: droga administrada antiarrítmica: **disopiramida**, y droga indicada: **amiodarona**).

Cuando hay una condición patológica del paciente de tipo cardiológica, la droga indicada antiarrítmica se halla contraindicada, siendo el valor del coeficiente de 10 (ejemplo: condición del paciente: **insuficiencia cardíaca**, y droga indicada: **disopiramida**).

Resumiendo, se establece un factor de confiabilidad de mayor o menor efecto, consistente en sumación, que puede ser (+), (=), (−), sinergismo o antagonismo, además de la contraindicación cardiológica que pueda existir.

VII. Resultados del Sistema

Como resultado, el sistema trabaja proporcionando información, sucesivamente, en dos etapas operativas:

Primera etapa: Ingreso de información (alimentación al sistema, que se hace en tres fases, a cargo del profesional usuario del sistema).

Fase a: Selección de arritmia a tratar.

Fase b: Ingreso de información acerca de patología cardíaca que sufre el paciente y la medicación específica que recibe.

Fase c: Ingreso de información acerca de patología no cardíaca que sufre el paciente y las medicaciones para la misma que recibe.

Segunda etapa: Presentación de conclusiones (proporciona la información en dos fases, a cargo del sistema).

Fase a: Listado de las drogas sugeridas para el tratamiento de la arritmia con sus respectivos coeficientes de confianza y presentación de las interacciones detectadas entre las drogas aconsejadas y las ya administradas.

Fase b: Información general acerca de las drogas antiarrítmicas: clasificación, mecanismo de acción, efectos indeseables clínicos y a nivel del ECG de superficie, contraindicaciones, dosis y vías de administración y tiempo promedio de comienzo de la acción.

VIII. Funcionamiento del programa (Manual del Usuario)

El programa puede activarlo cualquier médico, no siendo necesarios conocimientos de informática, ya que basta seguir las instrucciones del mismo, mediante los menú de opciones que ofrece.

La consulta comienza con un menú de opciones de pantalla, sobre el tipo de arritmia a tratar (Cuadro 1), mostrando en pantalla una lista de las arritmias, supraventriculares, ventriculares y W-F-W, que el médico tendrá que indicar, mediante el marcado de una de ellas con

ESQUEMA DE PROBABILIDADES DE SUS VALORES: COEFICIENTE DE CONFIABILIDAD

Orden	*DROGAS*		*EFECTOS*			*Contraind.*	*Mensaje*	*CCOEFICIENTE*
	Admin.	*Indic.*	*Antag.*	*Sinerg.*	*Sumac.*			*Valor*
1	No	Sí	No	No	No	Sí	Contraind.	10
2	Sí	Sí	Sí	No	No	No	Antagonis.	30
3	Sí	Sí	No	No	No	No	Normal	50
4	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Antag. + Sinerg.	60
5	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	Antag. + Sumac.	70
6	Sí	Sí	No	Sí	No	No	Sinergismo	80
7	Sí	Sí	No	No	Sí	No	Sumación	100

CUADRO 1
PANTALLA INICIAL DEL TIPO DE ARRITMIA A TRATAR, CON LAS INDICACIONES DE LAS TECLAS QUE SE DEBEN UTILIZAR PARA AVANZAR CON LA CONSULTA

Teclee >	*<Flechas>* *Desplazamiento*	*<Enter>* *Selección*	*<Del>* *Borrado*	*<End>* *Finalizar*

Indique qué tipo de arritmia se desea tratar

Taq-Sinusal	Taq-Ventricular	Taq-de-la-Unión
Extras-Sup-Vent	Taq-Wolf-Par-White	Extras-de-la-Unión
Aleteo-Auricular	Extras-Vent	
Fibril-Auricular	Taq-Vent-Lenta	

CUADRO 2
PATOLOGIA CARDIACA QUE PRESENTA EL PACIENTE

Teclee >	*<Flechas>* *Desplazamiento*	*<Enter>* *Selección*	*<Del>* *Borrado*	*<End>* *Finalizar*

Indique si el paciente sufre alguna de estas patologías cardíacas

Bloq-Seg-Grado	Bloq-Ter-Grado	Bradicardia
Enf-Nódulo-Sinusal	Hipotens-Arterial	
Insuf-Cardíaca	Insufic-Coronaria	Intoxic-Digitálic
Vasculopatías		* Otras Patologías

CUADRO 3
MEDICACION CARDIOLOGICA QUE RECIBE EL PACIENTE

Teclee >	*<Flechas>* *Desplazamiento*	*<Enter>* *Selección*	*<Del>* *Borrado*	*<End>* *Finalizar*

Indique si el paciente recibió alguna de estas drogas cardiológicas

Amiodarona	Antiagreg-Plaquet	Beta-Bloq
Digital	Disopiramida	Diuréticos
Lidocaína	Mexitilina	Potasio

CUADRO 4
PATOLOGIA NO CARDIOLOGICA QUE PRESENTA EL PACIENTE

Teclee >	*<Flechas>* *Desplazamiento*	*<Enter>* *Selección*	*<Del>* *Borrado*	*<End>* *Finalizar*

Indique si el paciente sufre alguna de estas patologías

Alt-Func-Tiroidea	Alt-pH-Orina	Diabetes
Enfer-Pulmonar-Obs	Glaucoma	Hiperkalemia
Hipert-Prostática	Hipopotasemia	Hipoproteinemia
Insuf-Hepática	Insuf-Renal	Trast-Gast-Int
* Otras Patologías		

CUADRO 5
MEDICACION NO CARDIOLOGICA QUE RECIBIA EL PACIENTE

Teclee >	*<Flechas>* *Desplazamiento*	*<Enter>* *Selección*	*<Del>* *Borrado*	*<End>* *Finalizar*

Indique si el paciente recibió alguna de estas drogas

Acetazolamida	Adrenérgicos	Aminofilina
Analgésicos	Anfotericina-B	Antag-Calcio
Antiácidos	Antibióticos	Anticoagulantes
Anticolinérgicos	Anticonvuls	Anti-Parkins
Barbitúricos	Bio-Sodio	Bloq-Neuromusc
Calcio	Cimetidina	Clonidina
Colinérgicos	Diazepán	Fenitoína
Fenobarbital		Hipnóticos
Hipogluc-Oral	Insulina	Metroclopramida
Narcóticos	Neomicina	Potasio
Relajante-Muscular	Rifampicina	Sedantes
Sulfonilurea	Tubocumarina	* Otras Drogas

la tecla (enter), previo desplazamiento del cursor con teclas (flechas), avanzando pantallas con tecla (End).

Posteriormente el programa pregunta acerca de las condiciones patológicas del paciente a ser tratado. Estas condiciones son: si tiene patología cardíaca (Cuadro 2) y si toma medicación cardiológica (Cuadro 3), marcando las mismas, según corresponda.

A continuación pregunta las condiciones de patología no cardiológica (Cuadro 4) y si toma medicación (Cuadro 5); seleccionadas las mismas, el programa comienza a tabular toda la información incorporada para mostrar en pantalla un listado de drogas indicadas con sus respectivos coeficientes de confianza, en el orden de mayor a menor valor, sugiriendo su administración (Cuadro 6).

A partir de allí el programa pregunta la opción a seguir en relación con la información que briandará y que el usuario escogerá, siendo éstas:

a) Las interacciones que podrían provocar las drogas indicadas a las drogas ya administradas, seleccionando las más adecuadas, con sus correspondientes mensajes sobre las interacciones ocurridas y el porqué de las mismas.

b) Las características correspondientes a cada droga, en relación con: clasificación, mecanismos de acción, efectos indeseables y contraindicaciones, dosis y vías de administración, etc.

Finalmente, presenta opciones de continuar con consulta o finalizar con el programa.

IX. Comentarios

El comienzo de la utilización de herramientas informáticas de avanzada con técnicas de inteligencia artificial (lenguajes de quinta generación), que posibilitan el procesamiento del conocimiento, a diferencia de técnicas tradicionales de informática, que procesan datos, es toda una experiencia interesante para incursionar en un campo poco difundido en nuestro medio, con escasa disponibilidad informativa, especialmente, en el ambiente médico.

Estos antecedentes fueron lo suficientemente atractivos como para iniciarnos en el tema, avanzando lentamente, con importante cantidad de horas/máquina, durante el desarrollo del programa.

La implementación del sistema demandó varias etapas:

CUADRO 6
LISTADO DE DROGAS ANTIARRITMICAS SUGERIDAS POR EL PROGRAMA CON SU CORRESPONDIENTE MENSAJE DE ADMINISTRADA Y/O SUGERIDA Y EL VALOR DEL COEFICIENTE DE CONFIABILIDAD

Drogas sugeridas para el tratamiento de arritmias supraventriculares

Digital		Quinidina	
Administrada	CNF 0	Indicada	CFN 30
Amiodarona		D-F-H	
Indicada	CNF 100	Acción Antag	CNF 30
Beta-Bloqueantes		Verapamil	
Contraindic	CNF 10	Indicada	CNF 70

se comenzó con la creación de un prototipo con una cantidad reducida de reglas, a fin de poder verificar la efectividad de las etapas anteriores. La base de conocimiento así creada fue gradualmente ampliada y modificada.

El proceso de conceptualización, formalización, implementación y verificación llevó generalmente a replantearse nuevamente la conceptualización y a reiniciarse nuevamente la secuencia, debido a la gran interdependencia entre dichas etapas.

La selección y utilización de estas técnicas del procesamiento del conocimiento en la problemática médica planteó diferentes enfoques, que inicialmente no satisfacían los objetivos propuestos, motivo por el cual se tuvieron que ir acondicionando situaciones reales de presentación de casos de pacientes en condiciones de emergencias por arritmias cardíacas y tratar de establecer una categorización cuantitativa, expresando numéricamente las distintas interacciones de drogas administradas e indicadas, tanto antiarrítmicas como de uso general.

Pero tal vez las mayores dificultades presentadas fueron la alimentación al programa de datos de asociaciones de drogas, información que había que procurar de manera especial, siendo necesario disponer de los efectos de dos drogas en forma apareada, una antiarrítmica y la otra similar o bien de uso general, siendo dificultoso conseguirlas, especialmente porque una buena cantidad de antiarrítmicos usados actualmente son relativamente recientes y es escasa la bibliografía existente.

Sin embargo, se pudo crear una base de conocimientos relativamente importante, tal vez no completa, pero lo suficiente para un funcionamiento aceptable del programa, con la posibilidad de seguir alimentando con nuevas drogas y mayor posibilidad de situaciones patológicas de pacientes, posibilitando un enriquecimiento del sistema en forma ilimitada, a medida que se va profundizando en el tema, con visión de nuevos enfoques de problemas a resolver y la participación de experiencias particulares, discusión y evaluación de las mismas, con la incorporación de nuevas drogas o situaciones diversas.

Esto es el comienzo del desarrollo de un tema que, potencialmente, puede proporcionar importante ayuda al médico, no sólo de brindar asesoramiento para distintas situaciones, sino también en dar solución a problemas médicos variados, tal cual lo harían los expertos más experimentados en el tema.

Bibliografía

1. Ceraso O: Interacciones medicamentosas número 1. Servicio Médico de Postgrado. Boheringer Ingelheim.
2. Hanstein PD: Interacción de las drogas. Editorial Panamericana, Buenos Aires, 1981 (4ª ed).
3. Bertolasi C: Cardiología clínica, Tomo II. Intermédica, Buenos Aires, 1987, p 814 (1ª ed).
4. Feldstein C, Burucúa J' Terapéutica Clínica Cardiovascular. Ed Panamericana, Buenos Aires, 1981.
5. Martínez A: ¿Necesito un Sistema Experto PC? *Magazine 1*: 103, 1988.
6. Carnota RJ: Sistemas Expertos y Representación del Conocimiento. Ed Kapelusz, Buenos Aires, 1987, p 9.
7. Waterman DA: A guide to Expert Systems. Ed Addison Wesley Publishing Co, 1986, p 272.
8. Alty JL, Coombs MJ: Sistemas Expertos. Conceptos y ejemplos. Ed Ediciones Díaz de Santos SA, Madrid, 1986 (1ª ed).
9. Cover R: Informática en la Sanidad Moderna. *Micros 44*: 39-47.
10. González V, García R et al: Sistema interacciones medicamentosas en terapia intensiva. VI Congreso Nacional de Informática, Teleinformática y Telecomunicaciones. Buenos Aires, 9 a 15 de marzo de 1988.

COMENTARIOS DE LIBROS

INSUFICIENCIA CARDIACA SEVERA
Interpretación y tratamiento
E. I. Cabrera Fischer, J. C. Chachques, R. H. Pichel

El avance de la ciencia médica y el apoyo que para ello le brindan otras disciplinas, como la bioingeniería, hacen que la información sea muy variada y de complejo rendimiento. Es por eso que este texto, con lenguaje claro y sin caer sobre simplificaciones, permite una comprensión rápida y adecuada sobre un tema de tanta actualidad como es la insuficiencia cardíaca severa. Esos pacientes en los cuales los tratamientos convencionales, fármacos, cirugía valvular o de revascularización miocárdica, etc., ya han agotado sus beneficios. Su manejo es muy ingrato y en cierta forma son puntos rechazados por la mayoría de los médicos y casi ninguno desea hacerse cargo de su tratamiento, ya que son vistos como un problema sin solución.

Este libro nos aporta las nuevas opciones disponibles para el manejo de este estado terminal, como recientes drogas inotrópicas, dispositivos de asistencia circulatoria mecánica, cardiomioplastia y trasplante cardíaco, sin olvidarnos de los ya consagrados balón de contrapulsación y circulación extracorpórea.

Los distintos capítulos están desarrollados de una forma didáctica y clara, y permiten introducirnos fácilmente en los variados temas y conocer sus indicaciones y utilidades. El capítulo sobre cardiomioplastia está escrito por el médico que desarrolló esta novedosa técnica y que mayor experiencia tiene en el tema.

En estas 240 páginas y 14 capítulos se reúne información bibliográfica muy valiosa de las principales publicaciones en inglés, francés y castellano, constituyendo así una brillante puesta al día sobre insuficiencia cardíaca terminal que se le brinda al cardiólogo, logrando su objetivo con creces.

Luis M. De la Fuente

CORRESPONDENCIA

ESTENOSIS MODERADA, ESTENOSIS SEVERA. ¿DIFERENTE VALOR PRONOSTICO? UNA TEORIA INACABADA SOBRE EL UMBRAL DE ESTENOSIS

Señor Director:

Existen nuevos y diferentes discernimientos clínicos aportados por cambios en los conceptos de la fisiopatología de la enfermedad arterial coronaria. La fisiopatología en pacientes que desarrollan un infarto agudo, en ausencia de lesiones coronarias angiográficamente significativas, es incompletamente conocida, estando implicado el espasmo, la trombosis coronaria sobreimpuesta, el accidente de placa o embolias de sitios extrínsecos. El concepto tradicional de estratificación de riesgo en la enfermedad coronaria basado en la severidad de la obstrucción no es seguro como elemento predictor de infarto agudo o muerte. Es necesario diferenciar a través del concepto de estructura de placa entre morfología-grado de obstrucción, y el comportamiento de esa lesión, para clasificar y valorizar modelos de comportamiento evolutivo, lo que plantea cierta dificultad a la luz de estos aspectos anatomicistas y de criterios clínicos y terapéuticos.

Cuando una oclusión aguda ocurre en pacientes con estenosis moderada, es muy probable que dicho evento pueda precipitar consecuencias hemodinámicas y clínicas mayores. Cuando ocurre un evento oclusivo agudo, en pacientes que sólo tienen una obstrucción del 50 % que compromete la arteria descendente anterior en su porción proximal, por un accidente de placa, ruptura o ulceración de la placa, espasmo, agregación plaquetaria, o trombos parciales, éstos tienen un alto riesgo de desarrollar un infarto agudo con compromiso hemodinámicamente más severo que aquellos que tienen un 90% de estenosis. En base a estas consideraciones, en un paciente sin síntomas isquémicos antes de la oclusión "sin tiempo", es muy probable que la obstrucción fija sea menor del 70%, es decir, que esta lesión no produzca isquemia y por lo tanto no provea el estímulo necesario para el desarrollo de colaterales o éstas son inadecuadas. Sabemos que la circulación colateral no es visualizada en estos pacientes con estenosis coronaria que no producen obstrucción mayor del 70%. Es decir que cuando el IAM es la manifestación inicial de la presencia de enfermedad coronaria, sugiere que la obstrucción previa era menor del 70%, con una estructura de placa blanda, y el componente principal o predominante de la obstrucción fue el trombo o un factor dinámico (espasmo). El IAM frecuentemente resulta de la oclusión de una arteria coronaria que previamente no poseía un alto grado de obstrucción. La evolución de las lesiones no significativas resulta muy difícil de predecir; y cuando la oclusión se produce, es frecuentemente rápida.

En presencia de una oclusión coronaria severa, mayor del 70%, la magnitud del desarrollo de la circulación colateral se incrementa en respuesta a una estenosis coronaria crónica.

Ha sido demostrado histológica y angiográficamente lo que había sido intuido por los clínicos durante muchos años: la circulación colateral aparece en respuesta al estímulo de la isquemia provocada por una enfermedad oclusiva coronaria crónica, donde aquélla no sólo se desarrolla sino que adquiere una capa muscular que la vuelve receptiva a los efectos vasodilatadores de la nitroglicerina. La presencia de circulación colateral en una arteria con obstrucción severa mayor del 70%, con un tipo de placa dura e inactiva o estable con una progresión crónica ("con tiempo") servirá de protección durante la oclusión, limitando la extensión del infarto o evitando el mismo. La morfología o severidad de la obstrucción previa generando el desarrollo de circulación colateral cambiará el pronóstico a corto plazo.

Es asumido que un paciente con una estenosis del 50% o menor del 70% de su luz es de más bajo riesgo que el paciente con un 90% de obstrucción. Se sostiene que existe una correlación directa entre el grado de severidad de una lesión y el curso evolutivo de la misma; es decir que las arterias que tienen más propensión a la oclusión son aquellas que tienen obstrucciones más severas. Sin embargo, lo expuesto más arriba cambia en parte nuestro tradicional concepto de estratificación del riesgo en pacientes con lesiones moderadas. Estos conceptos están en oposición a fijar un umbral de estenosis, pero acuden en apoyo del criterio del uso de agentes fibrinolíticos en pacientes con eventos agudos sin síntomas previos, ya que, cuando es lisado el coágulo, la lesión residual en la arteria culpable es frecuentemente sólo leve o moderada, como lo demostraron numerosos autores, sobre todo en estudios angiográficos tardíos, que confirmaron la presunción de que una lesión leve puede servir como nido a una trombosis coronaria, resultando en la provocación de un infarto. Esto implica que la severidad de la estenosis no es factor primario de oclusión, realzando la importancia del accidente de placa en la fisiopatología del infarto agudo, que no siempre se produce sobre las lesiones más severas y sí sobre obstrucciones leves.

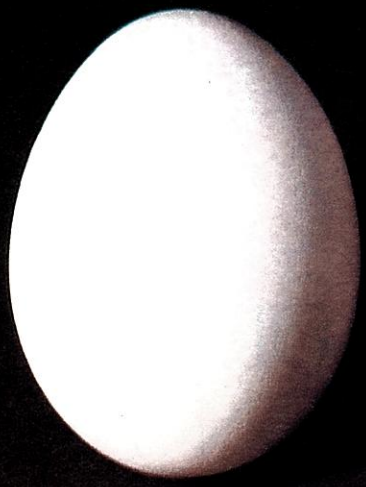
La coronariografía puede no brindarnos una información pronóstica sustancial y ser inadecuada para predecir qué obstrucción sufrirá una subsecuente oclusión si no se correlaciona con el cuadro clínico.

La distinción entre una lesión progresiva y una estable es de gran importancia en la evaluación del paciente con enfermedad coronaria porque los criterios convencionales en cuanto al valor diagnóstico, valor pronóstico y terapéutico de la severidad de las lesiones obstructivas se han transformado.

Carlos E. Schiro
David J. Vetcher
(Paraná, Argentina)

Bibliografía

1. Sarmiento R, Bluguermann J, Rodríguez A, Díaz R, Turri D, Bertolassi C: Possible link berween acute myocardial infarction. Related coronary artery narrowing and presence of a previous event. *Am J Cardiol 60*: 721, 1987.
2. Ambrose JA, Winters StL, Goldstein J, Rentrop KP, Gorlin R, Fuster V: Coronary angiographic morphology in miocardial infarction. Link between the pathogenesis of unstable angina and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol 6*: 1233, 1985.
3. Rentrop KP, Thornton J, Feit F, Van Ruskirk M: Determinants and protective potential of coronary arterial collaterals as assessed by as angioplasty model. *Am J Cardiol 61*: 671-684, 1988.
4. Rodríguez A, Pérez Baliño N: Sustrato anatómico del infarto agudo de miocardio postrombolisis. *En*: Tendencias Actuales en Cardiología. Ed Intermédica, Buenos Aires, 1988, Cap 11.
5. De la Fuente LM: Cateterismo cardíaco, angiocardiografía y cardiología intervencionista. *REV FED ARG CARDIOL 16*: 176, 1987.



LOS GRANDES DESCUBRIMIENTOS SE HACEN UNA SOLA VEZ

El propranolol es investigación y desarrollo original de ICI.

INDERAL® (propranolol, ICI) fue el primer betabloqueador de uso clínico en el mundo.

Actualmente algunos otros comercializan propranolol.

Pero en propranolol solo INDERAL® es la experiencia insustituible.

ICI **INDERAL®**

EL PROPRANOLOL ORIGINAL

ICI ICI-farma

división de Duperial

Paseo Colón 285 - 1330 Buenos Aires
Relaciones Médicas -
Paseo Colón 221 - 6º Piso - Buenos Aires

REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

SUSCRIPCIONES AÑO 1989

(4 NUMEROS)

Suscripción anual: 60 galenos
Exterior: u$s 40

Enviar cheque o giro postal sobre Buenos Aires a la orden de

REVISTA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA
Pueyrredón 860, 9º piso "B" - 1032 Buenos Aires

Nombre .....

Domicilio .....

Localidad ..... C. Postal ..... Provincia .....

Teléfono ..... Adjunto cheque/giro Nº .....

c/Banco ..... Importe .....

....

Lugar y fecha Firma

Cuando el diagnóstico es hipertensión arterial o cardiopatía isquémica, el objetivo último es evitar sus complicaciones para...

SALVAR VIDAS



REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

La Revista de la Federación Argentina de Cardiología publica trabajos de cardiología clínica o de investigación cardiológica, los que deberán ser originales e inéditos, pudiendo haber sido comunicados en Sociedades Científicas o publicados en forma de "resúmenes".

Los artículos deberán mecanografiarse por duplicado, a doble espacio, en hojas numeradas escritas de una sola carilla, sin enmiendas ni tachaduras. La redacción de los mismos se ajustará a las especificaciones que a continuación se mencionan.

1. **Encabezamiento.** El título del trabajo será consignado en mayúsculas y sin abreviaturas. En renglón aparte, en mayúsculas y minúsculas, la nómina de autores, separados por comas, comenzando en cada caso por el primer nombre, iniciales de los segundos nombres y apellido completo. A continuación y en renglón aparte, el Hospital o Institución en que fuera realizado el trabajo. Finalmente, en renglón aparte, la dirección postal para separatas.

2. **Introducción.** Explicando los fundamentos y objetivos del trabajo.

3. **Material y Métodos.** Detallando las características del material, la metodología de trabajo empleada y el método estadístico utilizado.

4. **Resultados.** Mostrando los mismos con claridad.

5. **Discusión.** Analizando los resultados, los hechos que tengan relación directa con los mismos, las relaciones entre éstos y el objetivo inicialmente propuesto y su confrontación con los conocimientos establecidos previamente.

6. **Conclusiones.** Este punto puede ser excluido cuando no se considere necesario precisar en forma particular los datos proporcionados por el trabajo, los que pueden haber sido expresados satisfactoriamente en el curso de la discusión.

7. **Resumen.** En castellano y en inglés, cada uno en hojas aparte.

El resumen en castellano no más extenso de doscientas palabras, que permita por sí mismo proporcionar una idea concisa de cada uno de los puntos antes mencionados. No se aceptarán resúmenes expresando conceptos generales tales como "se discuten los resultados", etc. El resumen en inglés (**Summary**) deberá ser explicativo, de hasta setecientas palabras, con su título completo en mayúsculas, y en caso necesario referencias a figuras o tablas.

8. **Bibliografía.** En hoja aparte. Sólo se incluirán las referencias que hayan sido consignadas en el artículo, ordenadas por números correlativos. Se hará figurar inicialmente la nómina de autores separados por comas, comenzando en cada caso por el apellido, seguido de las iniciales de los nombres. Cuando el número de autores sea mayor de seis, se hará mención de los tres primeros seguidos de la sigla "**y col**". A continuación se consignará el nombre de la revista en forma abreviada de acuerdo al estilo del "**Index Medicus**", el número de volumen subrayado, dos puntos, página inicial, coma, y año de la publicación. Ejemplo:

Contreras R, Espino Varela J, Espinosa Morett CA: Endocarditis bacteriana en válvulas sin palogía previa. Arch Inst Cardiol México 34: 431, 1964.

Cuando se trate de libros se hará figurar el nombre del autor, título, editor, ciudad, año de aparición y página, separados por comas, agregando el número de edición si no fuera la primera. Ejemplo:

Friedberg ChK: Diseases of the Heart. Saunders, Philadelpia, 1966, pág 734, 3ª ed.

Cuando corresponda, deberá iniciarse la cita mencionando en primer término el autor y el capítulo del libro al que se hace referencia. Ejemplo:

De la Serna F: Manifestaciones cardiovasculares en los trastornos metabólicos. **En:** Podio RB: Aparato cardiovascular. Buenos Aires. Intermédica, 1969, pág. 235.

9. **Ilustraciones.** (Radiografías, dibujos, registros, etc.). Deben presentarse en forma de fotos en blanco y negro con adecuado contraste en tamaño de 9 x 12 cm o mayor, numeradas correlativamente al dorso en caracteres arábigos. En hoja aparte se consignarán las leyendas correspondientes. Al dorso de cada fotografía deberá agregarse el nombre del primer autor y una flecha indicativa de la parte superior de la figura a efectos de su correcta orientación al ser diagramados los textos.

10. **Tablas.** Deben presentarse en hojas individuales, confeccionadas en forma clara y comprensibles por sí mismas, numeradas en caracteres romanos y con un título que explique su contenido con claridad. En general, las tablas se presentarán cuando sean realmente indispensables para complementar lo expresado en el texto. No se aceptarán las tablas extensas que ocupen una superficie mayor a la de una página de la Revista. Los autores deberán abonar los gastos que demande el excedente de espacio.

Se aceptará la comunicación de casos aislados cuando sean considerados de real interés en relación con el aporte científico que representen, debiendo haber sido debidamente comprobados los datos expuestos. El texto e ilustraciones no deberán exceder tres páginas de la Revista. No se aceptará en estos casos una nómina mayor de cuatro autores.

El Comité Editorial podrá introducir en los trabajos aceptados para su publicación, con el conocimiento de los autores, las modificaciones que considere convenientes en la redacción de los mismos sin alterar su significación, a efectos de adecuarlos a las necesidades tipográficas o de compaginación de la Revista y para mantener la necesaria unidad en el estilo de la misma.

Los artículos de las secciones **Editorial, Temas de Actualidad, Progresos en Cardiología,** etc., serán exclusivamente solicitados por el Comité Editorial, el que hará conocer en cada caso la correspondiente reglamentación.

Correo Argentino Suc. 12
TARIFA REDUCIDA CONCESION Nº 2224
FRANQUEO PAGADO CONCESION Nº 5360

Imprimió Stilcograf S.R.L.,
Pujol 1046, Buenos Aires, Argentina

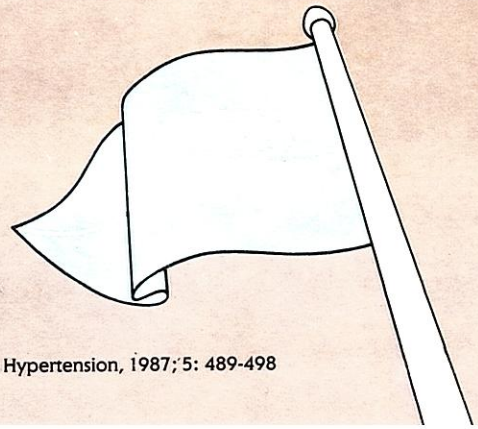
"...el control óptimo de la presión sanguínea y un seguimiento médico regular salvó una cantidad significativa de vidas durante un período de diez años."*

HIPERTENSION - CARDIOPATIA ISQUEMICA

PRENORMINE®

Es protección que salva vidas





ICI Farma

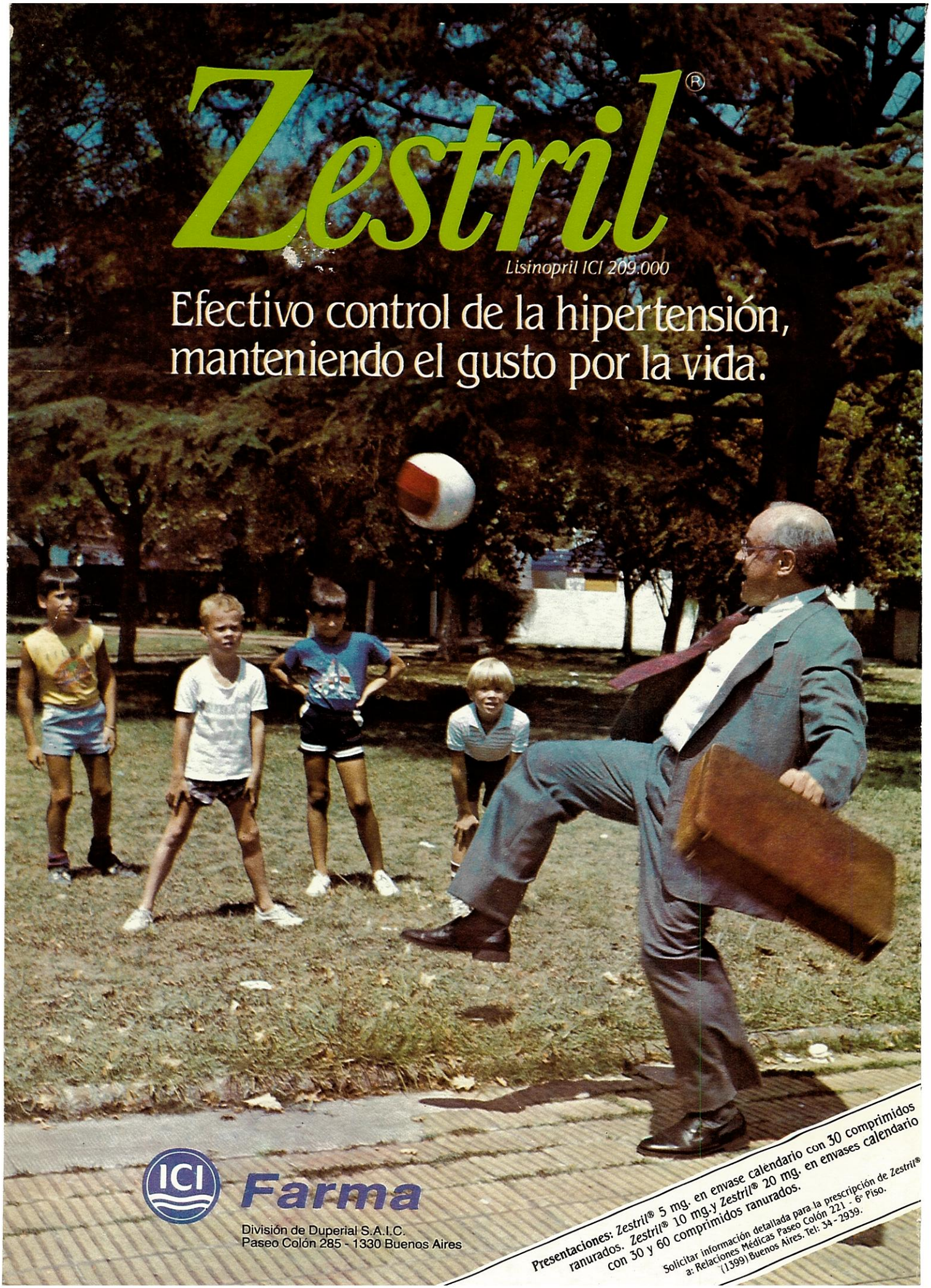
División de Duperial S.A.I.C.
Paseo Colón 285 - 1330 Buenos Aires

Para mayor información
Relaciones Médicas:
Tel.: 34-2939.

ICI Farma
ha investigado y desarrollado
este medicamento original

*Estudio Clatterbridge: Cruickshank J. M. y cols., J. Hypertension, 1987; 5: 489-498

Prenormine® es Atenolol ICI N° 66082


Zestril®
Lisinopril ICI 209.000
Efectivo control de la hipertensión,
manteniendo el gusto por la vida.
ICI
Farma
División de Duperial S.A.I.C.
Paseo Colón 285 - 1330 Buenos Aires
Presentaciones: Zestril® 5 mg. en envase calendario con 30 comprimidos ranurados. Zestril® 10 mg.y Zestril® 20 mg. en envases calendario con 30 y 60 comprimidos ranurados.
Solicitar información detallada para la prescripción de Zestril® a: Relaciones Médicas Paseo Colón 221 - 6° Piso. (1399) Buenos Aires. Tel: 34 - 2939.