ISSN 0326-646X

REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

SOCIEDADES FEDERADAS



VOLUMEN 26 Nº 2
ABRIL-JUNIO 1997

Contenido

EDITORIALES

Enfermedad coronaria en la Argentina. *Carlos Cúneo*

Presente y futuro de los antagonistas periféricos de la angiotensina. *Felipe A. Martínez*

TEMAS DE ACTUALIDAD

Preacondicionamiento isquémico. *Fernando de la Serna, Susana M. Mosca*

Tratamiento quirúrgico de la insuficiencia cardíaca refractaria en Argentina. *Sergio V. Perrone, Jorge Trainini, Javier Binstein, Alejandra I. Christen, Mariano A. Giorgi, E. I. Cabrera Fischer*

Conceptos actuales sobre electrogénesis del nódulo sinusal. *Amira Z. Ponce Zumino, Adolfo J. Gambarte*

ARTICULOS ORIGINALES

Evaluación de la eficacia, tolerabilidad y seguridad de nifedipina OROS en hipertensos esenciales. Estudio colaborativo chileno-argentino. *Gloria Valdés, Emilio Kuschnir, Oscar Roman, Eduardo Fasce, Benjamín Stockins, Mordo Alvo, Iván Godoy, Roberto García, Norbert Otipka, Jorge Resk, Mario Bendersky, Yankel Plotquin, Alfredo Wasserman, Tobías Kirzner, Aristóbulo Balestrini, Horacio Slater, Marcelo Saez, Patricia Rentschler, Jesús Manrique, Claudia Lara, Isabel Manríquez*

Escasa confiabilidad del *clearance* de creatinina fórmula-derivado en la población hipertensa. *Vasu Thakur, M. Eilen Cook, Catherine Anderson, Efrain Reisin*

Efectos de trandolapril en hipertensos leves y moderados: covariables y respuesta antihipertensiva. Efectos en un subgrupo de hipertensos severos. *Pablo U. Copertari, Alberto Vázquez, Armando Garsd. En nombre del grupo de participantes*

CASOS CLINICOS

Contrapulsación intraaórtica por arteria axilar. Experiencia inicial. *Héctor A. Bonaccorsi, Jorge E. Dotti, José L. Sgrosso, José L. Ameriso*

ESTUDIOS MULTICENTRICOS

PROGRAMAS INSTITUCIONALES

CARDIOASPIRINA®



ANTIAGREGANTE PLAQUETARIO TOTAL

Bayer AG Leverkusen ha investigado y desarrollado este medicamento original

Bayer

Si es Bayer, es bueno.

Volumen 26 Nº 2
Abril-Junio 1997

Rev Fed Arg Cardiol
ISSN 0326-646X

REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Director: RAUL BREGLIA
Directores Asociados: DANIEL BOCCARDO
FELIPE MARTINEZ
Secretarios: RAUL ALASINO
CARLOS RUBIO

COMITE EDITORIAL 1996-1997

CARLOS BAUDINO (Córdoba)
WILLIAM BOMMER (USA)
EDMUNDO CABRERA FISCHER (Bs. Aires)
RODOLFO CALVO (Mendoza)
ALAIN CARPENTIER (Francia)
JUAN C. CHACHQUES (Francia)
HORACIO CINGOLANI (La Plata)
NESTOR DE GENNARO (Rosario)
LUIS M. DE LA FUENTE (Bs. Aires)
JULIO DE LA RIVA (Córdoba)
FERNANDO DE LA SERNA (Tucumán)
GEORGE DUREAU (Francia)
CARLOS FERNANDEZ (Tucumán)
FLORENCIO GAROFALO (Rosario)
EMILIO KUSCHNIR (Córdoba)
JUAN C. LINARES CASAS (Rosario)
JORGE LOPEZ SOSA (Salta)
RADI MACRUZ (Brasil)
IVAN MENDOZA MUJICA (Venezuela)
JOSE MILEI (Bs. Aires)
RICARDO H. PICHEL (Bs. Aires)
JUAN PLASTINO (La Plata)
ADOLFO POLICHE (Tucumán)
GREGORIO RABAGO JUAN-ARACIL (España)
LEONARDO REISIN (Israel)
OSVALDO ROBIOLO (Rosario)
ALFREDO ROMERO DAVALOS (Bolivia)
JOSE SALA (Córdoba)
NORBERTO SANTAMARINA (Córdoba)
CESAR SERRA (Córdoba)
PEDRO TUERO (Rosario)

FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA (FAC)

MESA DIRECTIVA 1996-1997

Presidente
SERGIO D. HAUAD
Vicepresidente
ADOLFO V. POLICHE
Secretario
ENRIQUE ALONSO (h)
Pro Secretario
JUAN MUNTANER
Tesorero
LUIS PEREZ BAROT
Pro Tesorero
VICTOR JABIB
Vocales
SOFIA BERGMAN
ROBERTO CARAM
EDUARDO HASBANI
HECTOR LUCIARDI

COMITES DE SUBESPECIALIDADES
Presidentes (período 1996-1997)

Arritmias y electrofisiología:
JOSE L. RAMOS
Bioingeniería:
Ing. MAXIMO VALENTINUZZI
Cardiología nuclear:
RICARDO CASTRO
Cardiología pediátrica:
OSCAR SARAVALLI
Cardiopatía isquémica:
HECTOR LUCIARDI
Cirugía cardiovascular:
MIGUEL CHIAPPE
Chagas:
EDUARDO PUGLIESE
Docencia:
HAROLDO SGAMMINI
Ecocardiografía:
EDUARDO ESCUDERO
Enfermedades vasculares, cerebrales y periféricas:
LADISLAO ENDREI
Epidemiología y prevención primaria:
JOSE DE ROSA
Ergometría y rehabilitación:
JORGE SANAGUA
Hemodinamia y Cardiología Intervencionista:
CARLOS RUBIO
Hipertensión arterial:
NORMA RISLER
Informática:
ARMANDO PACHER
Miocardiopatías:
HUGO LASTIRI
Reuniones Científicas
JUAN C. LINARES CASAS

La REVISTA DE LA FAC es 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,
1032 Buenos Aires. Tel. 961-2557 y 962-2765 - Fax (01) 962-2765
e-mail: fac @ fi.uner.edu.ar / **Internet:** http:/www.arcride.edu.ar/fac
Sede de la FAC: Av. Mitre 786 (4000) Tucumán - Telefax (081) 23-7602
Suscripción anual (4 números): $ 40. Exterior: u$s 40
Tirada de esta edición: 4.500 ejemplares
Prohibida la reproducción total o parcial salvo autorización expresa de la Dirección de la Revista

acuson

A su Alcance





Sistema de Ultrasonido Sequoia MR

Sistema de Ultrasonido Aspen ®

Sistema de Ultrasonido 128XP ®

UD SABE QUE ACUSON ES UN EXCELENTE EQUIPO, SEGURAMENTE EL MEJOR.
PERO QUIZA PIENSE QUE NO ESTA A SU ALCANCE.
PERMITANOS DEMOSTRARLE LO CONTRARIO.

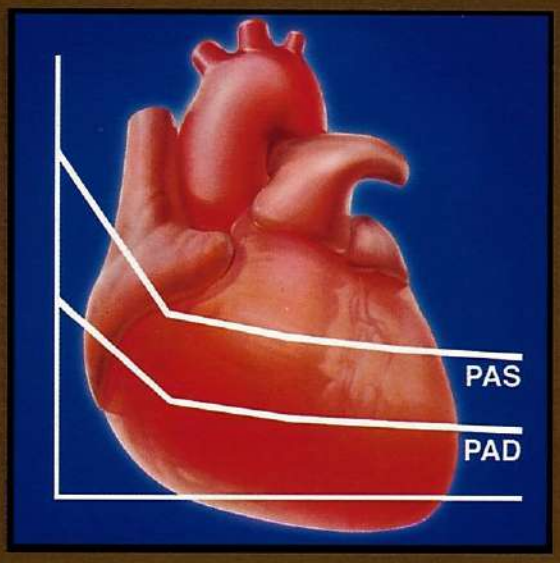
UD. TAMBIEN PUEDE TENER UN ACUSON.

DIGIMED
INGENIERIA AL SERVICIO DE LA MEDICINA

REPRESENTANTE EN ARGENTINA

DIGIMED s.a. Zabala 3669 (1427) - Capital - Tel.: 555-3322 Tel/Fax: 551-8377 - email: digimed@satlink.com

Diseñado para liberar 24 horas de efectivo y constante control en hipertensión y en angina...



...ofreciendo un exclusivo perfil hemodinámico y de seguridad

FDA APPROVED

HART® CD

180 mg
240 mg
300 mg

Diltiazem de única toma diaria

LABORATORIOS SYNCRO

Un triunfo en el remodelado vascular



1 comprimido diario

COVERENE®

PERINDOPRIL

en la hipertensión y en la insuficiencia cardíaca...

... el remodelado cardiovascular es la principal característica patogénica. Coverene combate activamente el remodelado cardiovascular al corregir las alteraciones estructurales y funcionales de las arterias y del corazón.[1-4]

Coverene es realmente un inhibidor de la ECA de una sola toma diaria con una eficacia antihipertensiva garantizada de hasta 24 horas después de su administración.[5]

En la insuficiencia cardíaca, Coverene (medio comprimido) ofrece un inicio de tratamiento seguro gracias a la ausencia de una hipotensión significativa en respuesta a la primera dosis.[6]

Con estas propiedades originales, Coverene es un inhibidor de la ECA de alto resultado en ambas indicaciones.

1. SIHM I y cols. *Eur Heart J.* 1993; 14 (suppl): 63 - 2. LEVY BI y cols. *Circ Res.* 1988; 63: 227-239 - 3. ASMAR RG y cols. *J Hypertens.* 1988; (suppl 3): S33-S39 - 4. MICHEL JB y cols. *Circ Res.* 1988; 62: 641-650 5. MORGAN TO y cols. *Am J Hypertens.* 1993; 6: 116 A - 6. MAC FADYEN RJ y cols. *Br Heart J.* 1991; 66: 206-211.

Coverene es un inhibidor de la E.C.A. de acción duradera. **Denominación común internacional:** Perindopril. **Indicaciones:** Hipertensión esencial. Insuficiencia cardíaca congestiva (terapia coadyuvante). **Dosificación y administración:** *Hipertensión:* 4 mg, una toma diaria, por la mañana. Si es necesario, la dosis puede ser aumentada a 8 mg diarios después de un mes de tratamiento. Se recomienda la administración de Coverene antes de las comidas. *Personas de edad avanzada:* iniciar el tratamiento a razón de 2 mg por día. *Insuficiencia cardíaca congestiva:* se recomienda iniciar Coverene bajo vigilancia médica a razón de 2 mg por la mañana. Esta dosis puede ser aumentada a 4 mg siempre y cuando la tolerancia tensional haya sido demostrada. **Contraindicaciones:** Niños, embarazo, lactancia, antecedentes de hipersensibilidad al perindopril. **Precauciones:** De ser necesario determinar la función renal antes y durante el tratamiento. Hipertensión renovascular. Cirugía/anestesia. En la insuficiencia renal: ajustar la dosis teniendo en cuenta el aclaramiento de la creatinina (ver información completa adjunta). Se observaron raros casos de hipotensión sintomática, pero puede presentarse en pacientes con depleción de volumen, pacientes que reciben diuréticos o durante las primeras 2 tomas. En pacientes tratados con diuréticos, suspender el mismo 3 días antes de iniciar el tratamiento con Coverene. Si fuese necesario, posteriormente podrá asociarse un diurético al tratamiento con Coverene. No se recomienda el uso de diuréticos ahorradores de potasio. La asociación con neurolépticos o drogas tipo imipramina puede aumentar el efecto hipotensor de Coverene. Las concentraciones séricas de litio pueden verse aumentadas en pacientes bajo este tratamiento. **Efectos secundarios:** Poco frecuentes y leves, se han descrito sobre todo al inicio del tratamiento. Tos, fatiga, astenia, cefalea y trastornos del humor y del sueño. Con menor frecuencia se han descrito trastornos del gusto, molestias epigástricas, náuseas, dolor abdominal y rash. En sangre pueden observarse aumentos reversibles de urea y creatinina. Algunos pacientes han presentado proteinuria. En casos aislados, edema angioneurótico y disminución de los valores de hemoglobina, glóbulos rojos y plaquetas. **Composición:** cada comprimido contiene 4 mg de sal de terbutilamina de perindopril. Para mayor información remitirse al Laboratorio. **Les Laboratoires Servier**, 45520 Gidy, Francia.

SERVIER

INOFAR S.A. Franchise Servier International B.V. - Av. BELGRANO 1480 (1099) BUENOS AIRES TEL.: 383-5061 - FAX: 381-4145

95 CO 602 IE

Zestril®

LISINOPRIL ICI 209.000



Aligera la carga de la presión arterial.*

*Como **carga de la presión arterial** se define al porcentaje de valores anormales de la presión arterial registrados durante 24 hs.[1]

24 horas de efectivo control con una sola toma diaria.

APOYE LA INVESTIGACION UTILICE MEDICAMENTOS ORIGINALES

ZENECA Farma

Leandro N. Alem 1134 - 10º piso
(1001) Capital Federal

Fórmula: Cada comprimido contiene lisinopril 5, 10 ó 20 mg. **Accción terapéutica:** Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. **Posología:** Según criterio médico. Usualmente, 5 a 40 mg una vez al día. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al lisinopril u otros inhibidores ECA. **Efectos colaterales:** Generalmente leves y transitorios: mareos, cefaleas, diarrea, tos, fatiga, hipotensión ortostática, náuseas. Ocasionalmente puede provocar reacciones alérgicas cutáneas o edema angioneurótico. **Precauciones y advertencias:** Administrar con precaución, disminuyendo la dosis en enfermos con insuficiencia renal, depleción hidrosalina e hipertensión renovascular. Los diuréticos potencian su efecto antihipertensivo.
Presentaciones: ZESTRIL® 5 mg: Envases calendario con 15 y 30 comprimidos. ZESTRIL® 10 mg: Envases calendario con 15, 30 y 60 comprimidos. ZESTRIL® 20 mg: Envases calendario con 15 y 30 comprimidos.
Para mayor información sobre dosificación, efectos colaterales, contraindicaciones y precauciones:Relaciones Médicas - Tel.: 312-1595.
Referencia: 1. White WB et al. Am Heart J 1989; 118: 782.

En hipertensión...

DIOVAN®

Cápsulas 80 mg

VALSARTAN

...una nueva calidad de vida.



EFICAZ CONTROL DURANTE 24 HS.

EFECTOS ADVERSOS SIMIL PLACEBO

APROBADO POR LA FDA

Composición:
Valsartán: Cápsulas de 80 mg.

Indicaciones:
Hipertensión.

Dosificación:
80 mg una vez al día.
Si la presión sanguínea no es adecuadamente controlada, la dosis diaria puede ser aumentada a 160 mg, ó puede agregarse otro antihipertensivo (por ejemplo un diurético).

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad conocida a los componentes de Diovan. Embarazo.

Precauciones y advertencias:
Riesgo de hipotensión en pacientes deplecionados de sodio y/o de volumen, estenosis de la arteria renal, insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 10 ml/min), cirrosis biliar o colestasis. Precaución en conductores de vehículos. Se aconseja tener precaución con el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, amiloride o triamtireno) o suplementos de potasio, dado que puede conducir al incremento del potasio sérico. Lactancia.

Reacciones adversas:
En los trabajos clínicos controlados con placebo, en general la incidencia fue similar al placebo, por ejemplo: cefaleas, vértigo, fatiga.
En los trabajos clínicos controlados la incidencia de tos observada con Valsartán fue significativamente menor que la observada con los inhibidores de la ECA y similar a la observada con placebo.

Presentación:
Envases por 14 y 28 cápsulas.

Nov- 1995

Para mayor información consultar el prospecto del envase o al Departamento Médico
Ramallo 1851 (1429) - Buenos Aires - Tel. (01) 703-7000

NOVARTIS

MEDICAMENTO ORIGINAL
ES EL ELABORADO POR EL INVENTOR O CON SU AUTORIZACION

El Valor de la Experiencia — Línea Cardiovascular — El Beneficio de la Investigación

Novartis líder mundial en ciencias para la vida, formada por la fusión de **Ciba** y **Sandoz**

UNA SOLA TOMA DIARIA



Volumen 26 Nº 2
Abril-Junio1997

Rev Fed Arg Cardiol
ISSN 0326-646X

REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Contenido

EDITORIALES

Enfermedad coronaria en la Argentina. *Carlos Cúneo* 153

Presente y futuro de los antagonistas periféricos de la angiotensina. *Felipe A. Martínez* 165

TEMAS DE ACTUALIDAD

Preacondicionamiento isquémico. *Fernando de la Serna, Susana M. Mosca* 173

Tratamiento quirúrgico de la insuficiencia cardíaca refractaria en Argentina. *Sergio V. Perrone, Jorge Trainini, Javier Binstein, Alejandra I. Christen, Mariano A. Giorgi, E. I. Cabrera Fischer* 191

Conceptos actuales sobre electrogénesis del nódulo sinusal. *Amira Z. Ponce Zumino, Adolfo J. Gambarte* 201

ARTICULOS ORIGINALES

Evaluación de la eficacia, tolerabilidad y seguridad de nifedipina OROS en hipertensos esenciales. Estudio colaborativo chileno-argentino. *Gloria Valdés, Emilio Kuschnir, Oscar Roman, Eduardo Fasce, Benjamín Stockins, Mordo Alvo, Iván Godoy, Roberto García, Norbert Otipka, Jorge Resk, Mario Bendersky, Yankel Plotquin, Alfredo Wasserman, Tobías Kirzner, Aristóbulo Balestrini, Horacio Slater, Marcelo Saez, Patricia Rentschler, Jesús Manrique, Claudia Lara, Isabel Manríquez* 209

Escasa confiabilidad del *clearance* de creatinina fórmula-derivado en la población hipertensa. *Vasu Thakur, M. Eilen Cook, Catherine Anderson, Efrain Reisin* 221

Efectos de trandolapril en hipertensos leves y moderados: covariables y respuesta antihipertensiva. Efectos en un subgrupo de hipertensos severos. *Pablo U. Copertari, Alberto Vázquez, Armando Garsd. En nombre del grupo de participantes* 235

CASOS CLINICOS

Contrapulsación intraaórtica por arteria axilar. Experiencia inicial. *Héctor A. Bonaccorsi, Jorge E. Dotti, José L. Sgrosso, José L. Ameriso* 241

ESTUDIOS MULTICENTRICOS 245

PROGRAMAS INSTITUCIONALES 251

ANTAGONISTAS DE LA ANGIOTENSINA II...

Para la mayoría de sus pacientes,
una nueva clase de antihipertensivos que cubre todas las necesidades de tratamiento.



Cumple un rol clave en el control de la hipertensión.



Incrementa la eficacia con excelente tolerancia.

Presentación: *Envases por 28 comprimidos*

Antes de prescribir, por favor consulte la Información para Prescribir adjunta.
Cozaarex® es marca registrada de E. I. du Pont de Nemours and Company, Wilmington, Delaware, U.S.A.

MSD

3-98-CZR/HYZ-97-RA-837-J

Sumario Analítico

Volumen 26 - Nº 2 **Abril-Junio 1997**

1. **EDITORIALES**

Enfermedad coronaria en la Argentina 153
Carlos Cúneo

Presente y futuro de los antagonistas periféricos de la angiotensina 165
Felipe A. Martínez

2. **TEMAS DE ACTUALIDAD**

Preacondicionamiento isquémico 173
Ischemic preconditioning
FERNANDO DE LA SERNA y col

La isquemia miocárdica genera una serie de trastornos metabólicos y energéticos que van aumentando hasta que se produce la muerte celular. Durante ese proceso progresivo se activan mecanismos sensores y protectores que tratan de evitar o postergar el final, y que se ponen en marcha ante la emergencia. Cuando períodos de isquemia son seguidos de períodos de reperfusión, se produce un estado, en el cual el miocardio queda protegido para nuevas injurias isquémicas, que ha sido denominado preacondicionamiento (PCI). Hay evidencias clínicas de su existencia en humanos. El PCI ha podido obtenerse en distintas especies de animales experimentales y con distintos protocolos, observándose marcadas diferencias entre ellas. Se han revisado publicaciones sobre distintos aspectos del preacondicionamiento. Se ejemplifica presentando el resultado experimental del preacondicionamiento en el conejo (S.M.M.), producido por isquemia previa o por adenosina o dipiridamol, lográndose una evidente disminución del atontamiento postisquémico.

Tratamiento quirúrgico de la insuficiencia cardíaca refractaria en Argentina 191
Surgical treatment of refractory heart failure in Argentine
SERGIO V. PERRONE y col

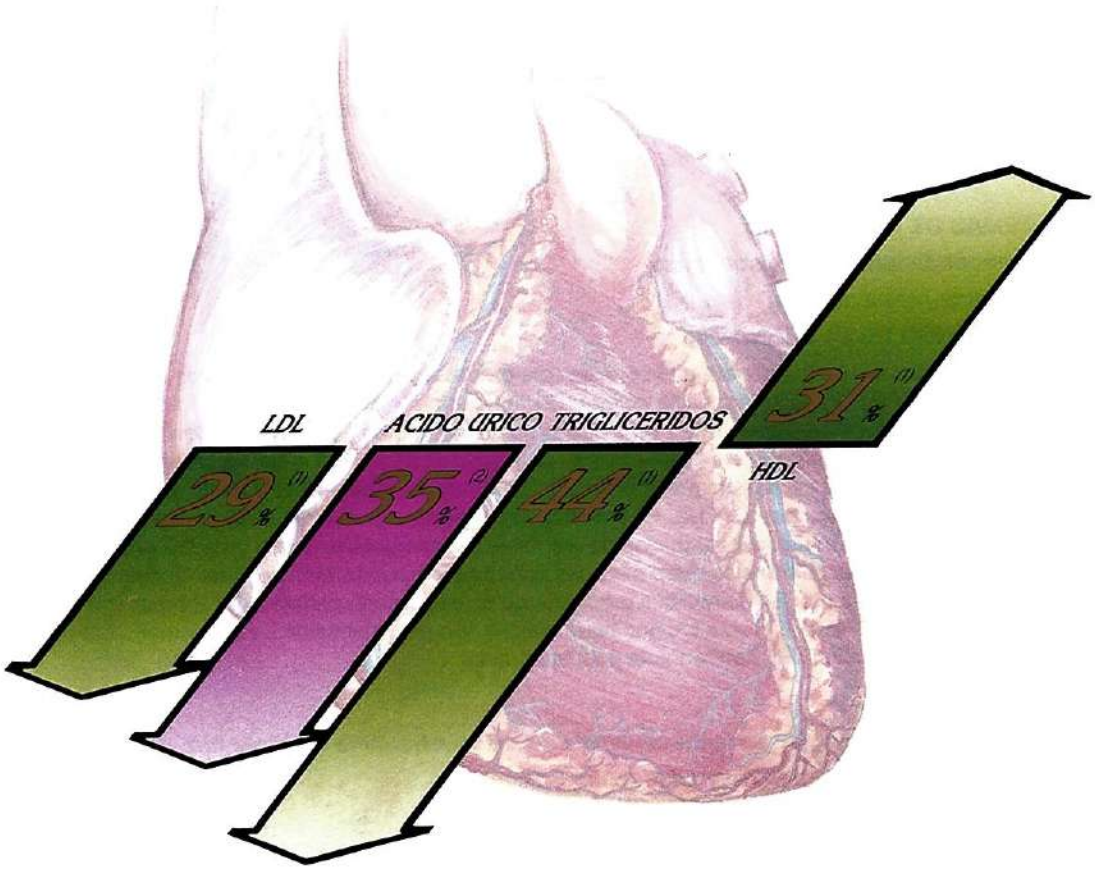
La insuficiencia cardíaca grave refractaria al tratamiento médico tradicional comprende a un número de pacientes que se incrementa cada vez más, y que obliga a utilizar medios que se encuentran en faz experimental o que no constituyen aún una alternativa de uso masivo. El objetivo de este trabajo es presentar, en forma resumida, una experiencia nacional en el tema de la asistencia circulatoria biológica en pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento médico. La fisiopatología y el estudio experimental de técnicas de asistencia circulatoria constituyen las bases de los tratamientos que luego serán aplicados en casos de insuficiencia cardíaca grave. La cardiomioplastia, aún en su faz experimental, ha sido aplicada con éxito por algunos grupos que, teniendo experiencia en insuficiencia cardíaca, optaron por la asistencia circulatoria biológica. El trasplante cardíaco es una alternativa válida de tratamiento, que tiene como limitante el número de pacientes a los que puede ser aplicado, los costos y el intenso tratamiento postoperatorio. Los distintos tipos de tratamiento de la insuficiencia cardíaca, lejos de competir u oponerse, intentan cumplir el objetivo ambicioso de solucionar un número cada vez más elevado de casos intratables.

Conceptos actuales sobre electrogénesis del nódulo sinusal 201
Current concepts on sinoatrial node electrical activity origin
AMIRA Z. PONCE ZUMINO y col

La actividad de marcapaso es sin duda uno de los más grandes desafíos de la electrofisiología cardíaca, tanto es así que aún hoy su mecanismo íntimo no ha sido totalmente dilucidado. Los registros intracelulares obtenidos con microelectrodos de vidrio, demostraron que los potenciales de acción

El ácido úrico elevado asociado a hiperlipidemia, aumenta el riesgo de enfermedad coronaria

The Framingham Study



El único antiaterogénico de alta eficacia y amplio espectro

(1) Bertolini S. y cols. - Eur J Clin Pharmacol; 34: 25-28
(2) Aubarre R. y cols. - Medicina; 42, 6: 906-907

SCLEROFIN U.D.®

Corrige los niveles alterados de lípidos y ácido úrico

LABORATORIOS SYNCRO

Sumario Analítico

Volumen 26 - Nº 2 **Abril-Junio 1997**

sinusales poseen una característica fase de despolarización espontánea, que determina su frecuencia de descarga. Mediante la técnica del clampeo de voltaje en pequeños trozos de tejido primero, y luego, la más moderna del *patch-clamp* en células sinusales aisladas, se investigaron los flujos iónicos involucrados en esta característica. Hasta la fecha se han podido individualizar numerosas corrientes iónicas en células sinusales, a saber: I_{Na}, I_{CaT}, I_{CaL}, I_K, I_f, que son dependientes de tiempo y voltaje. Además, las independientes de tiempo: $I_{Na\,Cu}$, I_{NaK}, I_{bNa}, a las que hay que agregar las potásicas operadas por receptores, como $I_{K\text{-}Ach}$, $I_{K\text{-}ATP}$, $I_{K\text{-}Ado}$. La despolarización progresiva de las células marcapaso se debería tanto a una disminución de I_K como a un aumento de I_{CaT} y, posteriormente I_{CaL} durante el último tercio del intervalo diastólico. En los casos de hiperpolarización cobra mayor importancia I_f, como corriente iniciadora de la fase 4.

3. ARTICULOS ORIGINALES

Evaluación de la eficacia, tolerabilidad y seguridad de nifedipina OROS en hipertensos esenciales. Estudio colaborativo chileno-argentino 209

Chilean-argentinean cooperative study of the efficacy and tolerance of nifedipine OROS in high blood pressure patients

GLORIA VALDES y col

El objetivo del trabajo es evaluar la eficacia antihipertensiva y la tolerancia de una forma farmacéutica de lenta liberación osmótica (OROS) de nifedipina. *Material y método*: fueron estudiados 355 pacientes hipertensos leves (62,7%) y moderados (37,3%), 145 varones, con una edad promedio de 61 años (entre 45 y 84 años) en 8 centros de Chile y 5 de Argentina. Los pacientes libres de efecto medicamentoso entraron a un período placebo de 2 semanas y luego nifedipina OROS 30 mg por 4 semanas que se elevó a 60 mg en monodosis matinal si no se lograba objetivo terapéutico. Las evaluaciones tensionales se efectuaron en el momento valle 24 hs postingesta. En un subgrupo de pacientes chilenos se estudió la excreción urinaria de Na y se agregó una medición tensional 6-8 hs postingesta para evaluar relación valle:pico. *Resultados*: la tensión arterial sistólica (TAS) descendió de 165 a 142 (Δ 23) mmHg ($p < 0,001$) y la tensión arterial diastólica (TAD) de 102 a 87 (Δ 15) mmHg ($p < 0,001$). La FC no mostró cambios significativos. No se observó correlación entre el descenso tensional y la excreción urinaria de Na. La relación valle:pico, para TAS y TAD, fue 0,95/0,91 para la dosis inicial y 0,91/0,94 luego del tratamiento de mantenimiento. El objetivo terapéutico (TAD $\leq$ 90 o descenso $\geq$ 10 mmHg) se alcanzó en 87% de los pacientes (leves 84% y moderados 93%) siendo estos porcentajes similares en los distintos grupos etáreos. La dosis útil para lograr el objetivo terapéutico fue de 30 mg en el 67% de los pacientes y de 60 mg en el 33%. Se presentaron efectos adversos atribuibles a la droga en 29% de los pacientes; los más comunes fueron: cefaleas, mareos, edemas, palpitaciones y calor facial; la mayoría (87%) fueron leves y moderados. Once pacientes (3,1%) suspendieron el tratamiento por efectos adversos. *Conclusión*: el estudio cooperativo mostró alta eficacia terapéutica y buena tolerancia de nifedipina OROS en monodosis, con una relación valle:pico superior al 90%.

Escasa confiabilidad del clearance de creatinina fórmula-derivado en la población hipertensa 221

Unreliability of formula-derived creatinine clearance in the hypertensive population

VASU THAKUR y col

La fórmula de Cockroft-Gault (FCG) se utiliza comúnmente para estimar el *clearance* de creatinina. Aunque este *clearance* fórmula- derivado (CCFD) ha probado su validez en situaciones clínicas diversas, no ha sido convalidado en la población hipertensa. En este estudio se examinaron los registros de 109 pacientes hipertensos. Para cada paciente, la tasa de filtración glomerular (TFG) fue medida en forma directa mediante la técnica del *clearance* plasmático de Tc-99 DTPA. La FCG fue utilizada para

LINEA CARDIOLOGICA ROEMMERS

Vasotenal®

SIMVASTATINA

EL HIPOLIPEMIANTE

EL MÁS RECONOCIDO REDUCTOR DEL COLESTEROL PLASMÁTICO, POR EFICACIA Y SEGURIDAD.



COMPROBADA REDUCCIÓN DE LA MORTALIDAD TOTAL Y CORONARIA, SOBRE 4.444 PACIENTES, SEGÚN EL ESTUDIO 4S (SCANDINAVIAN SIMVASTATIN SURVIVAL STUDY).

DE LOS INHIBIDORES DE LA 3-HMG CoA REDUCTASA, EL DE MAYOR ESPECIFICIDAD Y EFICACIA.

A BAJAS DOSIS DEMOSTRÓ SER MÁS EFECTIVO Y TOLERADO QUE LOS FIBRATOS.

UNA DOSIS 1 NOCTURNA

ROEMMERS

CONCIENCIA POR LA VIDA

Sumario Analítico

Volumen 26 - Nº 2 **Abril-Junio 1997**

obtener el CCFD. El CCFD fue luego comparado con la TFG medida. La correlación global fue modesta, con un valor r de 0,529. En este estudio, sólo 20% de los CCFD estuvieron dentro del 10% y 36% dentro del 20% de la TFG. Al agrupar los datos según edad, sexo, creatinina sérica y peso, los resultados no mejoraron significativamente. Igualmente cuando se definió como aceptable la precisión de un CCFD que se encontrara dentro de un tercio de la TFG, sólo aproximadamente dos tercios de las predicciones estuvieron dentro de este rango, en oposición al 95% referido por Cockroft y Gault. Se concluye que la FCG no correlaciona bien con la TFG medida con Tc-99 DTPA en la población hipertensa.

Efectos de trandolapril en hipertensos leves y moderados: covariables y respuesta antihipertensiva. Efectos en un subgrupo de hipertensos severos 235

Effects of trandolapril in mild to moderate hypertensive patients: covariables and antihypertensive response. Effects in a severe hypertensive subgroup

PABLO U. COPERTARI y col

A partir de los resultados de un estudio de eficacia y tolerancia del inhibidor de la ECA trandolapril en 727 hipertensos esenciales, se analizan ciertas covariables con potencial valor predictivo de respuesta tensional. Un grupo de 387 hipertensos leves y moderados (grupo protocolo eficacia) y otro grupo de 148 severos (fuera de protocolo) conforman la base de análisis. Trandolapril produce descensos muy significativos ($p < 0,001$ vía ANOVA) de PAD y PAS en ambos grupos, aunque la velocidad de descenso es menor y las dosis mayores en los hipertensos severos. El análisis por ANCOVA y regresión logística muestra que algunos factores no predicen o influencian la respuesta farmacológica: ellos son la edad, el sexo y el índice de Quetelet. Dos covariantes son en cambio importantes: el peso corporal (1,3 mmHg más de PAD por kilo) y la PAD inicial. La PAD inicial actúa en dos sentidos opuestos: el análisis muestra que a mayor PAD inicial, más reducción de presión (protocolo: -16mmHg; severos: -23 mmHg). Por otro lado, la tasa de normalización es menor en hipertensos severos. El pulso se correlaciona con el peso, siendo más alto en obesos que en normales. Dado el esquema de ajustes progresivos de la dosis, las tasas finales de normalización son, sin embargo, muy semejantes en ambos grupos (82,7% y 83,2% respectivamente).

4. CASOS CLINICOS

Contrapulsación intraaórtica por arteria axilar. Experiencia inicial 241

Intraaortic counterpulsation through the axillary artery. Preliminary report

HECTOR A. BONACCORSI y col

La contrapulsación intraaórtica es un método de asistencia circulatoria mecánica sumamente útil en diversas situaciones clínicas y quirúrgicas. En los pacientes con falla de bomba severa refractaria al tratamiento médico, su indicación es perentoria. La vía de colocación más frecuente es a través de la arteria femoral; sin embargo, si existe arteriopatía severa de miembros inferiores, la misma está contraindicada. Se describe el caso de un paciente con estas características, en el cual se implementó la contrapulsación con balón intraaórtico por la arteria axilar. Los autores interpretan que esta técnica no habría sido realizada hasta ahora en este país y creen importante su difusión, ya que la misma se presentaría como factible, relativamente sencilla, eficaz y segura.

5. ESTUDIOS MULTICENTRICOS 245

6. PROGRAMAS INSTITUCIONALES 251

Sistemas Analizadores de Holter Computarizados

Holter for Windows™*



Estado Sólido

Decodifica:

- Grabador de Estado sólido de 3 canales.
- Grabador de Estado sólido de 3 canales con análisis de espiga de marcapasos.
- Grabador de Estado sólido 3 canales con análisis de 12 derivaciones (stress 24 horas) para estudio y medición de: *Dispersión del Q-T / *R-R / *P-R / *S-T* Q-RS / *Q-T / *Alternancia de la Onda T (próximamente).
- Gráfico Triaxial (3D) del ST.



Cassettes

Decodifica:

- Grabadores de Cassettes de 4 canales.
- Grabadores de Cassettes de 3 canales con análisis de espiga de marcapasos.
- Presurometría.
- Ergometría 12 derivaciones.
- Potenciales tardíos.



Grabador de 3 Canales

- Cassette común de audio.
- Bajo consumo: una batería de 9 Volts rinde 5 estudios.
- Totalmente compatible con otros sistemas de Holter.
- Posibilidad de grabar hasta 48 horas de estudio con nuestra exclusiva batería de larga duración recargable.

*Windows is a trademark of Microsoft Corp.

Características de su software:

- Análisis en 2 y 3 canales.
- Análisis de ST y Arritmias en 2 y 3 canales.
- Decodificación de cassettes, cinta abierta y estado sólido.
- Análisis de Variabilidad de Frecuencia Cardíaca en dominio de tiempo y frecuencia.
- Análisis de Marcapasos.
- Análisis Espectral.
- Codificación de las Arritmias en diferentes colores.
- Capacidad de cargar el estudio, analizarlo e imprimirlo al mismo tiempo.
- Capacidad de enviar los reportes vía fax/ modem desde la PC Internet.
- 180 muestras por complejo.
- Indicación de correcto funcionamiento de la velocidad del grabador de Holter.
- Calibración del ST y Línea de Base de los 3 canales en pantalla.
- Uso de mouse o lápiz óptico, Touch Screen.
- Filtro de artefactos.
- Análisis Pediátricos y Adultos.
- Software en Español.
- Compatible con Windows 95.

Tipos de lectura:

- Superimposición con Arritmiógrafo.
- Templates en Arritmias.
- Eventos críticos.
- Páginas (1, 2, 4, 8, 16, 32 minutos en pantalla).
- Trends de Arritmias y ST.
- Histograma de Gauss de Variabilidad de Frecuencia.
- Muestreo de diferentes morfologías automáticamente.
- Zoom de Arritmia.

Gráficos de Trend:

- Frecuencia Cardíaca (40 bpm/cm, 250 bpm/ cm).
- Nivel de ST +/- 7.00 mm en los 3 canales.
- Intervalos de R.R.
- Arritmias.

Clasificación automática en las siguientes categorías:

- VPB, VPB Pares.
- Ventricular Prematura.
- V-Taquicardia.
- R sobre T.
- Bigeminia, Trigeminias, Cuadrigeminias.
- V-Taquicardia más larga y rápida.
- SVPB, SVPB Pares.
- SVT, SVT más larga y rápida.
- Depresión y Elevación del ST.
- Línea de base y Comienzo del ST.
- Máxima Frecuencia Cardíaca.
- Máxima desviación.
- Final del ST.
- Pausa.
- Paro Cardíaco.
- Taquicardia, Bradicardia.
- R-R Irregular.
- Frec. Cardíaca Mínima y Máxima.
- R-R Mínimo y R-R Máximo.
- Falla de Captura y Sensado.
- Inibición.
- Eventos señalados por el paciente en el estudio.

CARDIOSISTEMAS S.R.L.

Av. Callao 257 - 1º P. - Of. "H" - (1022) Capital Federal - Tel: 372-9662 / 375-2808 / Fax: 375-2808

M&R

LINEA CARDIOLOGICA ROEMMERS

LOSACOR®

LOSARTÁN

EL ANTIHIPERTENSIVO DEL FUTURO HOY

De elección, como monoterapia, en el tratamiento inicial de la hipertensión arterial leve y moderada.

Excelentes resultados en el tratamiento prolongado de la hipertensión arterial sola o asociada a enfermedades concomitantes (insuficiencia renal, diabetes).

Significativa mejoría de los parámetros hemodinámicos en la insuficiencia cardíaca.

1 UNA TOMA DIARIA

LOSACOR-D®

LOSARTÁN / HIDROCLOROTIAZIDA

POTENCIA ANTIHIPERTENSIVA POR EXCELENCIA.

Sinergismo antihipertensivo las 24 horas, con una sola toma diaria.

Máxima eficacia en el tratamiento de la hipertensión arterial moderada y severa, cualquiera sea el nivel de renina basal.

Excelente tolerancia y equilibrio en los niveles séricos de potasio y ácido úrico.

1 UNA TOMA DIARIA

ROEMMERS

CONCIENCIA POR LA VIDA

Bioexcel S.A. *Azcuénaga 797 2º Piso C - (1029) Capital Federal, Argentina*
Tel: 951-4422 – Tel/Fax: 952-9989 – Celular 412-4154

¿Sabía usted que...

Bioexcel S.A. tiene los mejores precios, entrega, planes de financiación y asistencia técnica?

Usted puede adquirir cualquiera de nuestros kits. Al momento de la instalación en su PC, usted abona un ***mínimo anticipo*** *y le propondremos el* ***mejor plan*** *para la adquisición de un producto de última generación con garantía del fabricante de quien somos distribuidores directos.*

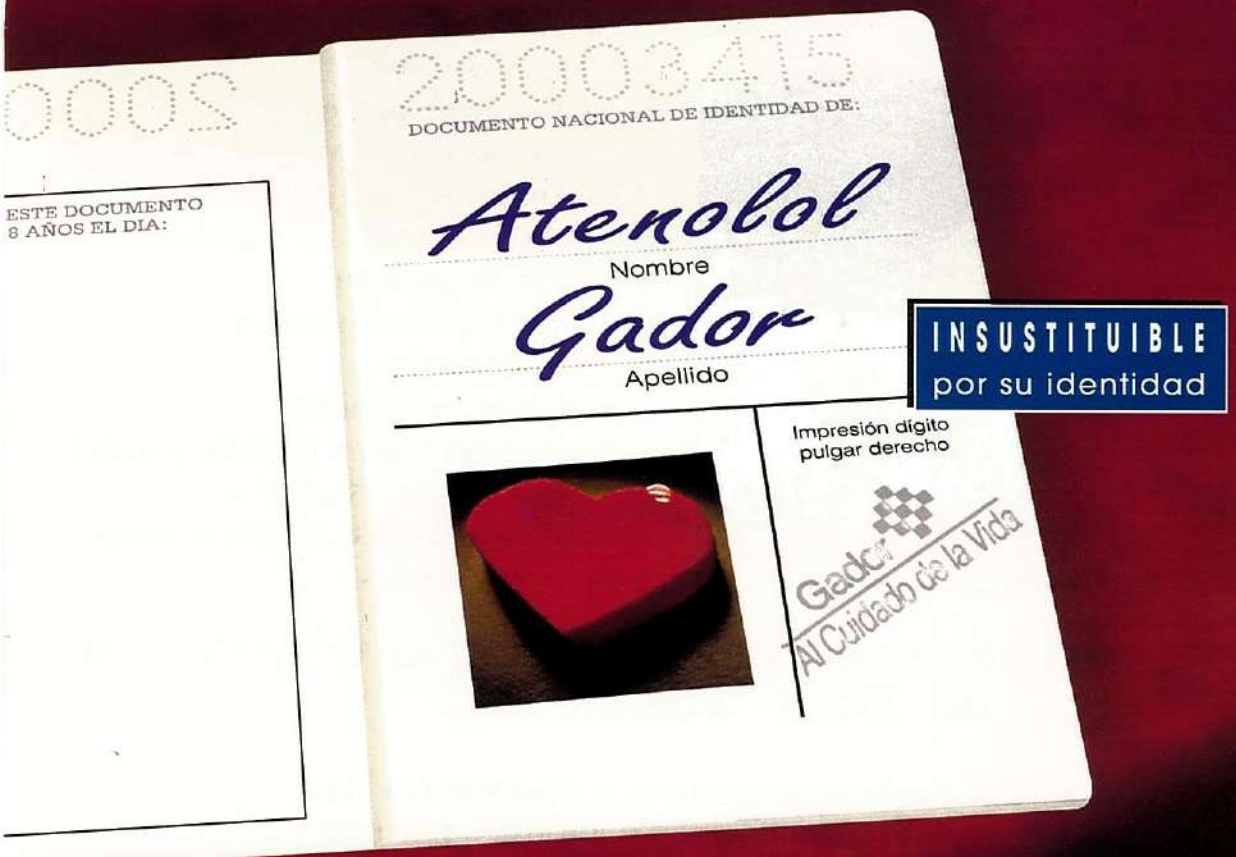
Seguramente llegaremos a un acuerdo.

NUESTROS KITS:

HOLTER
PRESUROMETRÍA
SEÑALES PROMEDIADAS
ERGOMETRÍA
ESPIROMETRÍA
TOTAL DISCLOSURE ANALYZER

EL MEJOR PRECIO DE CONTADO DE LATINOAMERICA

El Atenolol con identidad asegurada...



ATENOLOL GADOR 25/50/100

Antihipertensivo cardioprotector de una sola toma diaria

Gador en Cardiología

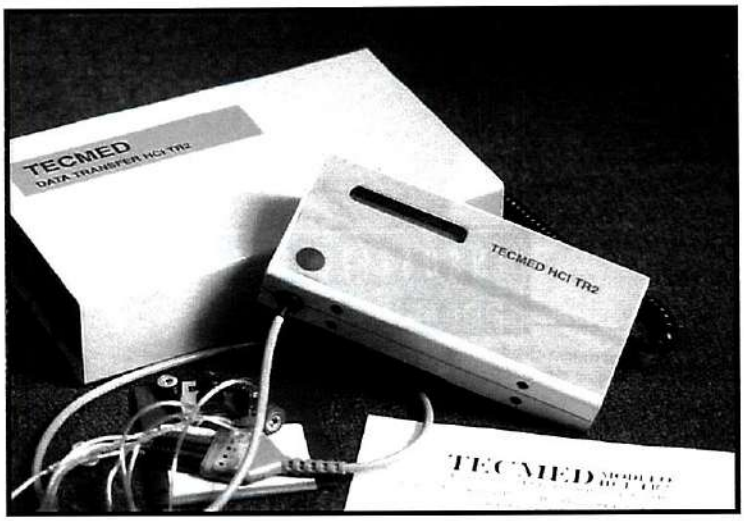
PRESENTACION: ATENOLOL GADOR: envases calendario (MEMORIPAK®) con 14,28 y 56 comprimidos ranurados conteniendo 100 mg. ATENOLOL GADOR 50: envases calendario (MEMORIPAK®) con 28 y 56 comprimidos ranurados conteniendo 50 mg. ATENOLOL GADOR 25: envases calendario (MEMORIPAK®) con 28 y 56 comprimidos ranurados conteniendo 25mg. Venta Bajo receta.

Gador
Al Cuidado de la Vida

HOLTER

TECMED HCI TR2

SISTEMA EN TIEMPO REAL, ANALISIS DE LAS 24 HORAS EN DOS CANALES



- display alfanumérico
- sin casette ni partes móviles
- memoria en estado sólido
- silencioso 100%
- sin costos de proceso
- simple manejo
- sin entrenamiento
- informe automático e inmediato
- un año de garantía
- compatible con cualquier PC e impresora
- monitoreo en pantalla
- escala ECG real en pantalla y papel
- informe de 4 a 25 páginas
- clasifica arritmias, ST, frecuencias, etc, en 2 canales

TENGA SU PROPIO EQUIPO COMPLETO POR UNA CUOTA MENSUAL DE **U$S 165.-** (*)

Se paga solo: cuota equivalente a 3 estudios por mes
o el costo de 6 "desgrabaciones e informes por mes"

(*) 24 cuotas sin anticipo. (todas las tarjetas)

Kit Completo:

(Incluye: analizador ambulatorio en dos canales, interfase optoacoplada para conectar a la PC, todos los cables necesarios y el Software bajo Windows para la computadora)

Plan Canje: descontamos el equivalente de U$S 528.- contra entrega de su grabador con el viejo sistema de cinta o casette.

SATISFACCION GARANTIZADA:
Devolución del pago dentro de los 30 días si por alguna razón no le resulta satisfactorio

S. C. SERVICIOS COMPUTADOS S.A. – Av. Las Heras 3257 (1425) Capital Federal
VENTAS E INFORMES: (01) 807-8080 - Fax 24 hs. (01) 803-6221

EN HIPERTENSION
E INSUFICIENCIA CARDIACA

POR PRIMERA VEZ UN INHIBIDOR DE LA ECA HA DEMOSTRADO EN HUMANOS EN FORMA SOSTENIDA

MEJORAR Y REVERTIR LA DISFUNCION ENDOTELIAL

QUINAPRIL Comprimidos 10 y 20 mg

ACCUPRIL

CAMBIA EL CURSO DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Línea Cardiovascular

PARKE-DAVIS
DE TODO CORAZON

PARKE-DAVIS

LESCOL®

Fluvastatina

Estatina de Ultima Generación

APROBADO FDA

La ARMONIA necesaria...

- Monoterapia de alta eficacia.[1]
- Efectivo y comprobado[2] en combinación con:
  - Resinas
  - Fibratos
  - Acido Nicotínico
- Mínima interacción con otras drogas.[1]

INFORMACION SUCINTA PARA PRESCRIBIR. Composición: Cada cápsula de LESCOL® contiene 20 mg de Fluvastatina (como sal sódica). **Indicaciones:** Hipercolesterolemia primaria en pacientes que no responden adecuadamente a un control dietético. **Posología:** Antes de iniciar el tratamiento con LESCOL® el paciente debe ser sometido a una dieta reductora del colesterol. El régimen dietético debe continuarse durante el tratamiento medicamentoso. La dosis recomendada es de 20-40 mg una vez al día por la noche. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad conocida a la Fluvastatina. Pacientes con enfermedad hepática activa o aumento persistente e inexplicado de los niveles de las transaminasas séricas. Embarazo, lactancia y en mujeres en edad de concebir, a menos que tomen precauciones anticonceptivas adecuadas. **Precauciones:** Se requiere precaución cuando se administra LESCOL® a pacientes que presentan una historia de enfermedad hepática o de abuso de alcohol; pacientes con mialgias difusas inexplicadas, sensibilidad o debilidad muscular y aumento marcado del nivel de creatinfosfoquinasa; pacientes con insuficiencia renal grave. Como todos los medicamentos, LESCOL® debe mantenerse fuera del alcance de los niños. **Interacciones:** Agentes fijadores de los ácidos biliares, cimetidina, ranitidina, omeprazol, rifampicina. **Efectos secundarios:** Dispepsia, náuseas, insomnio, cefalea, dolor abdominal, síntomas gastrointestinales de menor importancia. Aumento de los niveles de transaminasas. **Presentación:** Envase calendario conteniendo 28 cápsulas.

REFERENCIAS. 1. Deslypere JP. *Current Therap Res* 1995; **56:** 111-128. 2. Garriett WR. *Clin Cardiol* 1994; **17**(Suppl IV): IV9-IV10.

Para obtener información completa del producto, dirigirse al Departamento Médico al teléfono (01) 703-7000.



...para bajar el colesterol

Con este emblema de seguridad se identifica el Medicamento Original

LESCOL® está siendo promocionado en forma conjunta con Laboratorios Bagó S.A.

Ciba-Geigy Argentina S.A.I.C. y F. - Ramallo 1851 (1429) Buenos Aires.

NOVARTIS

EDITORIAL

ENFERMEDAD CORONARIA EN LA ARGENTINA

CARLOS CUNEO

Siguiendo las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud se puede comprobar cómo las cifras de mortalidad por enfermedades cardiovasculares en la República Argentina van en continuo aumento, hasta llegar a casi un 50%[1].

Este sostenido aumento de las tasas de mortalidad de origen cardiovascular, en el que la enfermedad coronaria tiene participación destacada, se produce a pesar de varios esfuerzos individuales o grupales en favor del control de los factores mayores de riesgo aterosclerótico coronario: la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial y el tabaquismo[2,3].

Hipercolesterolemia

La prevalencia de hipercolesterolemia en la población argentina oscila entre 50% y 65% según las regiones, siendo por esto el factor de riesgo mayor más prevalente. La mitad de estos pacientes hipercolesterolémicos padecen formas moderadas o graves, que los harían especialmente susceptibles a las enfermedades isquémicas cardíacas[4-6].

Tratamiento de hipercolesterolemia. La alimentación adecuada

Durante muchos años los investigadores clínicos han intentado hallar métodos terapéuticos válidos para reducir la incidencia de ataques cardíacos en la población que padece hipercolesterolemia sin o con manifestaciones clínicas de enfermedad coronaria aterosclerótica (prevención primaria o secundaria).

Los beneficios de la dieta hipograsa se conocen desde hace mucho tiempo. El primer estudio para reducir el colesterol con dieta y encontrar resultados positivos a nivel de eventos ateroscleróticos (*Los Angeles Veterans Study*) se inició en 1959[7]; le siguieron muchos otros con dieta o con intervenciones múltiples no farmacológicas, y hoy nadie duda del beneficio de la dieta hipograsa, aislada o acompañada de otras medidas de modificación del estilo de vida, tanto en prevención primaria como secundaria[8].

Dirección postal: Las Higueras 101. 4400 Salta. Argentina.

Prevención primaria con drogas hipolipemiantes

En 1965, la OMS encaró el primer estudio de magnitud con terapia farmacológica en prevención primaria, el *WHO Cooperative Trial*, usando clofibrato; más de 10.000 pacientes se trataron con 1.600 mg de clofibrato por día *vs* placebo, durante 5,3 años. Se logró una notable disminución en la colesterolemia y en la incidencia de infarto de miocardio no fatal (-25,2%) pero al mismo tiempo aumentó la tasa de muertes coronarias en un 5,2% y la mortalidad general en un 26,7%, lo que era totalmente inaceptable. Nunca pudo probarse ni descartarse un efecto tóxico de la droga en estas cifras adversas[9].

En 1973 se inició el *Lipid Research Clinic - Coronary Primary Prevention Trial*, con colestiramina 24 g/día iniciales *vs* placebo. Casi 2.000 pacientes en cada grupo fueron seguidos durante 7,4 años. Se logró disminuir la mortalidad coronaria en un 24% y la mortalidad total en un escaso 7%, debido a un exceso de mortalidad por otras causas en el grupo tratado. No se pudo probar influencia de la droga en el exceso de muertes violentas o accidentales[10].

En 1987 se publicó el *Helsinky Heart Trial*, con más de 4.000 pacientes que fueron aleatorizados a gemfibrozil 1.200 mg/día o placebo. Seguidos durante más de 5 años, la mortalidad coronaria descendió un 27,6% pero la mortalidad total aumentó un 6%, no significativo, nuevamente por exceso en el grupo tratado de fallecimientos por accidentes, suicidio, etc. Nunca pudo probarse efecto del fármaco en los resultados adversos[11].

Estos estudios probaron que reducir el colesterol de las LDL (o el colesterol no-HDL) con dieta hipograsa y fármacos hipolipemiantes dismininuía las tasas de eventos cardiovasculares, en particular las de infarto de miocardio y muerte coronaria, pero pruebas mas duras, como reducir mortalidad general o eventos cardiovasculares fatales daban resultados más ambiguos y en ocasiones francamente desalentadores.

En esa época, pocas dudas quedaron de que reducir el colesterol podía reducir el riesgo coronario. El debate se centró en los métodos disponibles, que parecían poco adecuados o incluso peligrosos. Esto provocó un fuerte escepticismo en la opinión médi-

ca internacional[12,13], que llevó a los colegas a mostrarse reacios a tratar con fármacos la hipercolesterolemia resistente a dietoterapia de pacientes que no han tenido un evento clínico isquémico, es decir en nivel de prevención primaria.

Recién en 1995, treinta años después del *WHO Cooperative Trial*, se publicó el Estudio WOSCOP, *West of Scotland Study*; más de 6.000 pacientes fueron tratados con pravastatina, un potente inhibidor de la HMGCoA, *vs* placebo. Por primera vez en la historia de la prevención cardiovascular primaria se probó que una droga hipolipemiante era capaz de disminuir significativamente la incidencia de eventos cardiovasculares agudos, pero también y muy principalmente (a pesar de que el estudio no fue diseñado con suficiente potencia para esto), la incidencia de muerte general. El estudio WOSCOP demostró una disminución del 31% en las tasas de muerte de origen coronario o infarto de miocardio no fatal, 31% de disminución en la incidencia de infarto de miocardio no fatal, y un 22 a 24% de reducción del riesgo de mortalidad general en el grupo tratado con pravastatina[14]. Estos beneficios han sido más destacados recientemente: el Grupo WOSCOP informó en pacientes "cumplidores" (adherencia > 75%) una reducción del 38% en el riesgo de muerte coronaria o infarto de miocardio no fatal. Los otros puntos finales del estudio también aumentaron sus tasas de reducción: muerte cardiovascular 37%, y muerte total 32%[15].

Esta disminución significativa en las cifras de mortalidad general en los grupos tratados marca una clara diferencia con los estudios anteriores.

Prevención secundaria con drogas hipolipemiantes

En individuos con enfermedad coronaria clínicamente evidente, la terapia hipolipemiante con drogas inhibidoras de la HMGCoA reductasa ("estatinas") ha demostrado recientemente notables reducciones en las tasas de eventos cardiovasculares agudos, coronarios y cerebrales, y en la mortalidad cardiovascular y general. Estos beneficios se han demostrado fehacientemente tanto en individuos con colesterol total y LDL muy elevado como en pacientes con colesterol total y LDL apenas por encima de las cifras consideradas de riesgo.

El *Scandinavian Simvastatin Survival Study (o 4-S)*, realizado en varones y mujeres con colesterol elevado —colesterol total promedio 260 mg/dl y LDL-colesterol promedio 188 mg/dl—, mostró una reducción de mortalidad coronaria del 42%, con reducciones en la mortalidad cardiovascular del 35% y en la mortalidad general del 30%; al mismo tiempo se logró reducir la incidencia de intervenciones de revascularización, angioplastia y/o cirugía en un 37%[16].

El Estudio CARE (*Cholesterol and Recurrent Events*), realizado en individuos con cifras de colesterol levemente aumentadas —colesterol total 209 mg/dl y LDL-colesterol de 139 mg/dl— cercanas al promedio de la población general, mostró reducciones significativas en la tasa de eventos cuando los pacientes fueron tratados con pravastatina durante 5 años. Se logró reducir el objetivo primario de infarto no fatal y muerte de origen coronaria en un 24%, al mismo tiempo que se redujo la necesidad de cirugía de revascularización miocárdica en un 26% y de angioplastia en un 23%; hubo también un 31% de reducción en la incidencia de accidente cerebrovascular[17].

¿Qué aprendimos en prevención secundaria?

Hoy se sabe que descender el colesterol LDL en individuos con enfermedad aterosclerótica desarrollada provoca disminución de la progresión de la enfermedad e inducción de regresión de placas, estabilización de las placas de ateroma, haciéndolas menos proclives a la ruptura, disminución de la reactividad motora (vasoespasmo) de las arterias musculares como las coronarias, y mejoramiento de la función endotelial, con recuperación de la producción y secreción de NO.

Estos mecanismos, junto a algunos otros que están aún en estudio explican los beneficios de la terapia hipolipemiante en pacientes con enfermedad coronaria demostrada (prevención secundaria).

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial es otro de los factores de riesgo mayor con una alta prevalencia en la población argentina. Encuestas realizadas en nuestro país arrojan resultados muy preocupantes: entre 1/4 a 1/5 de la población argentina está expuesta a la acción deletérea de las cifras elevadas de presión sanguínea[6,18,19].

La hipertensión arterial ha sido extensamente estudiada desde hace más de 40 años. En 1970, el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos inició una campaña para detección y control de cerca de 60 millones de hipertensos que viven en ese país. Entre tanto, en nuestro país sólo se han realizado esfuerzos aislados de grupos de investigación y de algunas entidades oficiales.

Importancia de la hipertensión arterial como factor de riesgo coronario

La presencia de HTA es un poderoso predictor de eventos vasculares, especialmente cuando se asocia a hipercolesterolemia o a hipercolesterolemia y tabaquismo[3]. Los estudios de intervención con fármacos hipotensores sobre pacientes con hipertensión arterial han demostrado sin lugar a dudas que es

posible lograr reducciones muy drásticas en la incidencia de eventos cerebrovasculares; pero las cifras de reducción en eventos coronarios no son tan impresionantes; muestra de ello son los resultados de un reciente metanálisis que reportó un 42% de reducción en la incidencia de accidente cerebrovascular junto a un magro 14% de reducción en eventos coronarios[20]. Muchos autores creen que esto se debe a la falta de un tratamiento integral, que contemple la intervención sobre *todos* los factores de riesgo mayor para la enfermedad coronaria[21].

Tabaquismo

El tabaquismo es el único factor de riesgo mayor totalmente *erradicable*, y al mismo tiempo es la más importante causa de muerte en el mundo occidental. Está relacionado con la aparición de eventos coronarios fatales y no fatales; es responsable del 40% de las muertes cardiovasculares en los EE.UU.[22]. Se lo ha relacionado estrechamente con la actual "epidemia" de enfermedad coronaria en las mujeres occidentales[23] y es el principal factor de riesgo para la aparición y recurrencia de arteriopatía de los miembros inferiores. Se ha demostrado que la prevalencia de tabaquismo en la población tiene una relación inversa con el nivel educacional alcanzado.

Además, como se sabe, es la principal causa de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y es un cancerígeno reconocido para tumores de pulmón, bronquios, labios, lengua, laringe, esófago, vejiga, riñón, estómago, páncreas y útero.

Tratamiento del tabaquismo

El tratamiento del tabaquismo es sumamente difícil, pues la nicotina es uno de los narcóticos que provoca las adicciones más potentes. Cuando se detectan en el paciente fumador signos de adicción a la nicotina, el tratamiento puede incluir la administración de nicotina, por una vía diferente a la inhalada, generalmente por vía oral o trasdérmica.

Los médicos no han tomado conciencia de la importancia del tabaquismo como factor de riesgo mayor; como muestra de esto podemos citar ejemplos recientes de trascendencia internacional: a) En el estudio WOSCOP de prevención primaria, de los más de 6.000 sujetos hipercolesterolémicos que participaron, el 40% fumaba[14]. En el estudio CARE, realizado en pacientes que en su mayoría habían sufrido un infarto de miocardio, entre 3 meses y 3 años luego del infarto el 21% aún fumaba, a pesar de que casi la mitad se había sometido a un procedimiento de revascularización[17].

Estas cifras sólo manifiestan la incapacidad que tenemos los cardiólogos del mundo occidental para luchar contra el cigarrillo; incapacidad agravada por el poderoso aparato de inescrupulosa publicidad que lo ampara.

En nuestro país, las cifras son también alarmantes, pero agravada esta alarma por un increíble 40% de médicos que fuman, según un estudio reciente[24].

Las estrategias para dejar de fumar

Los métodos farmacológicos y compulsivos presentan índices de reincidencia de 80 y 90% al año, por lo que no pueden recomendarse como tratamiento único[25-27]. Sólo la detección oportuna de la adicción, el consejo acertado, la mostración de la realidad a un adicto que la desconoce (o no la quiere reconocer), junto a un profesional que insista en cada visita con la necesidad de la supresión completa y definitiva del hábito de fumar, son los elementos que se han destacado como capaces de tener éxito. Estas medidas de apoyo pueden complementarse con la administración de nicotina en los pacientes en quienes se detecte síndrome nicotínico[28,29].

Esto requiere un convencimiento real, que comience en el profesional de la salud, para luego llegar al paciente y a la comunidad toda.

Programas de prevención

Es encomiable la actitud de la FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA y de sus dirigentes, quienes han encarado un *Programa de Prevención de Enfermedades Cardiovasculares* que apunta al tratamiento integral de los factores de riesgo cardiovascular. Razones de orden organizativo obligan a desarrollarlo por etapas: prevención primaria en hipercolesterolemia; prevención secundaria en hipercolesterolemia, hipertensión arterial y tabaquismo, son distintos programas que lentamente se van concretando. Para muchos de nosotros, los cardiólogos preventivistas, esta es una oportunidad única para recomendar tratamientos normatizados, en base a la actual corriente de *medicina basada en la evidencia*, que propugna la utilización de medidas diagnósticas y terapéuticas de eficacia probada. Este Programa es también el camino para poder reconocer a los individuos de alto riesgo, y tener un canal de comunicación directo con ellos, para acercarles información que les haga conocer cómo evitar o menguar los efectos de estos poderosos agresores arteriales, llamados factores de riesgo para la aterosclerosis.

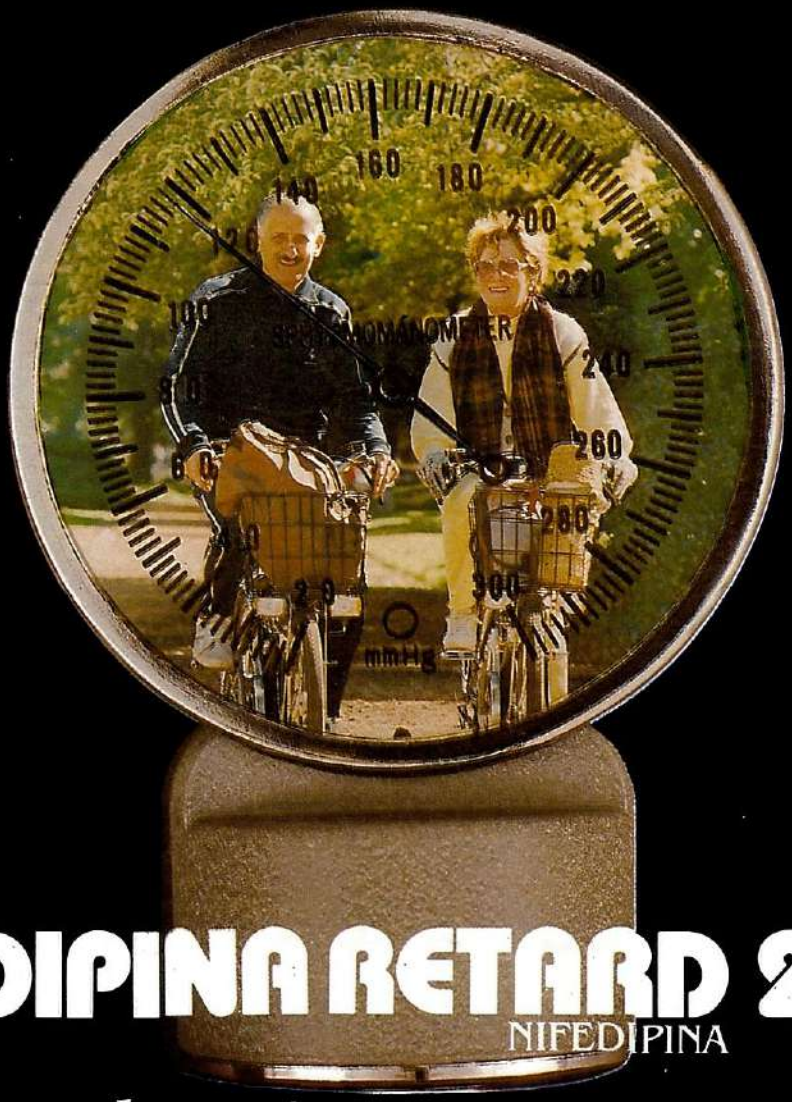
Este es un esfuerzo que debe ser apoyado por todos los que creen que la prevención es el camino.

Bibliografía

1. Informe PWR Argentina, Julio 1993. Organización Panamericana de la Salud OPS/OMS 1991. Las Condiciones

de Salud en las Américas, ed. 1990. OMS
2. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T y col: Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease: The Framingham Study. *Ann Intern Med 74*: 1-12, 1971.
3. Neaton JD, Wentworth D, for the M.R.F.I.T. Research Group: Serum Cholesterol, Blood Pressure, Cigarette Smoking, and Death from Coronary Heart Disease. *Arch Intern Med 152*: 56-64, 1992.
4. Cuneo C, Schaffer L, Laconi MC: El colesterol en un sector de la población de Salta. (Resumen). *REV FED ARG CARDIOL 19*: 167, 1990.
5. Piskorz D, Locatelli H, Enría G y col: Colesterol plasmático total y enfermedades cardiovasculares en Rosario. Un estudio epidemiológico (resumen). *REV FED ARG CARDIOL (Supl)*: 79, 1994.
6. Quinteros EJ, Maccari E, Senestrari C. Prevalencia de factores de riesgo coronario en adultos jóvenes en Bell Ville y Zona. (Resumen) *REV FED ARG CARDIOL (Supl)*: 80, 1994
7. Dayton S, Pearce MI, Hashimoto S et al: A controlled clinical trial of a diet high in unsaturated fat in preventing complications of atherosclerosis. *Circulation 39/40 (suppl II)*: 1, 1969.
8. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW y col: Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial. *Lancet 336*: 129-133, 1990.
9. Committee of Principal Investigators, WHO Clofibrate Trial: Cooperative Trial on primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol: Mortality follow-up report. *Lancet 2*: 379-385, 1980.
10. Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II: The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA 251*: 365-374, 1984.
11. Frick MH, Elo H, Haapa K y col: Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med 317*: 1237-1255, 1987.
12. Oliver MF: Doubts about preventing coronary heart disease. Multiple interventions in middle aged men may do more harm than good. *Brit Med J 304*: 393-394, 1992.
13. Davey Smith G, Pekkanen J: Should there be a moratorium on the use of cholesterol lowering drugs? *Brit Med J 304*: 431-434, 1992.
14. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I y col: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Eng J Med 333*: 1301-1307, 1995.
15. Shepherd J, for the WOSCOP Group: The West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS): Benefits of pravastatin therapy in compliant subjects. *Circulation (Suppl)*: I-539 (Abs3155), 1996.
16. Scandinavian Simvastatin Survival Study: Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet 344*: 1383-1389, 1994.
17. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA y col: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Eng J Med 335*: 1001-1009, 1996.
18. Waisman J, Shehadi J, Hasbani E y col: Factores de riesgo y cardiopatía isquémica, CPC Tucumán (Resumen). *REV FED ARG CARDIOL*: 82, 1994.
19. Mollerach ME, Berardi A: Factores de riesgo en la República Argentina. *En*: Hipercolesterolemia en la Argentina. Publicación CARPAT N° 3, 1990.
20. Collins R, Peto R, MacMahon S: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet 335*: 827-838, 1990.
21. Hypertension Control: Report of a WHO Expert Committee. Geneva. WHO, 1996.
22. McGinnis JM, Foege WH: Actual causes of death in the United States. *JAMA 270*: 2207-2212, 1993.
23. Willet WC, Green A, Stampfer MJ y col: Relative and absolute risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Eng J Med 317*: 1303-1309, 1987.
24. Cúneo C, Saavedra S: Tabaquismo Médico. XV Congreso Federación Argentina de Cardiología. Córdoba, mayo de 1996.
25. Prochazka AV, Petty TL, Nett L y col: Transdermal clonidine reduced some withdrawal symptoms but did not increase smoking cessation. *Arch Intern Med 152*: 2065-2069, 1992.
26. Lee EW, D'Alonzo GE: Cigarette smoking, nicotine addiction and its pharmacologic treatment. *Arch Intern Med 153*: 34-48, 1993.
27. DeNelsky GY: Transdermal nicotine patches: How effective are they? *Cleve Clin J Med 60*: 252-253, 1993.
28. Curry SJ, McBride CM: Relapse prevention for smoking cessation: Review and evaluation of concepts and interventions. *Annu Rev Public Health 15*: 345-366, 1994.
29. Somberg JC (ed): Smoking, smoking cessation, and regulation. Special Symposium: Tobacco dependence and Therapeutic interventions. *Am J Ther 3*: 333-336, 1996.

PAMI DESCUENTO 80%



NIFEDIPINA RETARD 20/40

NIFEDIPINA

Control preciso y permanente del paciente hipertenso.

24 horas de control tensional y cardioprotección.

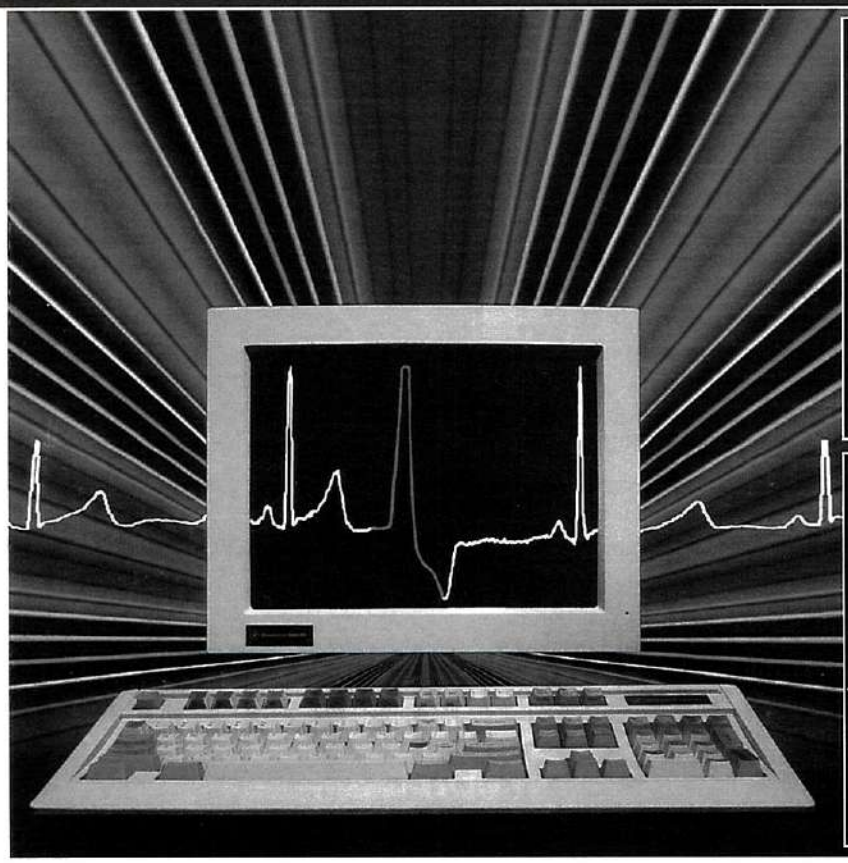
Fórmula:
Nifedipina Retard 20: Nifedipina ..... 20 mg.
Nifedipina Retard 40: Nifedipina ..... 40 mg.

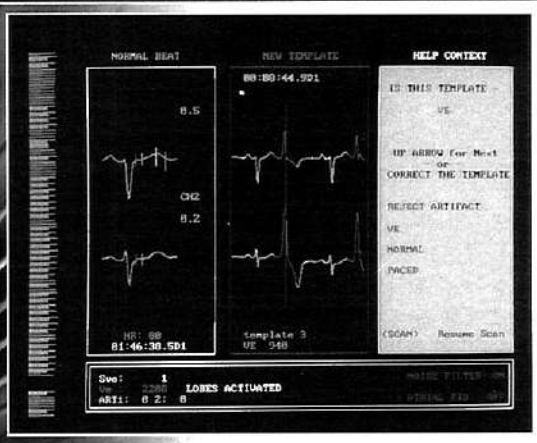
Presentaciones:
NIFEDIPINA RETARD 20: Envases con 24 y 60 cápsulas de acción prolongada.
NIFEDIPINA RETARD 40: Envases con 12 y 36 cápsulas de acción prolongada

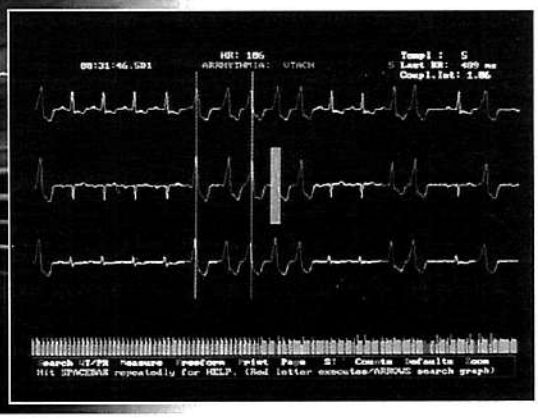
CARDIO-
VASCULAR

Volpino

HOLTER 3 CANALES DE AVANZADA







- Kit para PC: Windows o DOS
- Grabadores de 3 canales:
  Cassette (bajo consumo)
  Flash Card (estado sólido)
- Procesamiento de artefactos.
- Software de análisis del segmento ST en 3 canales.
- "Superimposition."
- Reporte en español.
- Análisis de la Variabilidad de Frec.
- "Full Disclosure" (24 Hs.)
- Análisis de Marcapaso.
- Análisis de la onda P: fibrilación auricular, bloqueos.

EXCELENTE PRECIO Y FINANCIACION

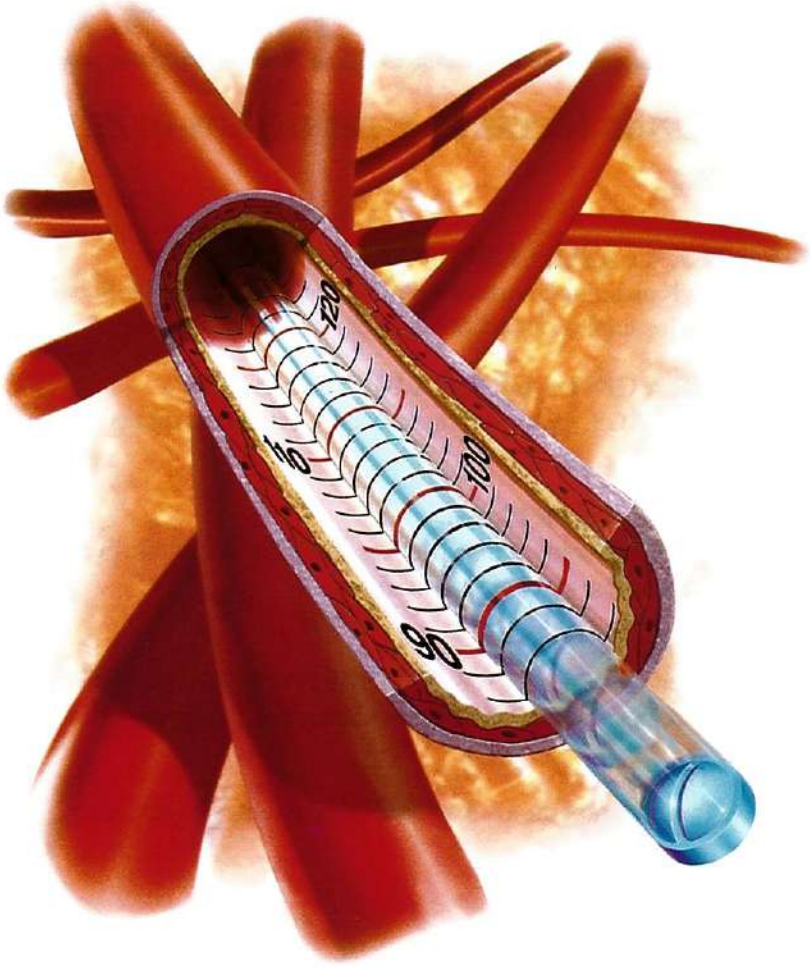
REPRESENTANTE EN ARGENTINA

DIGIMED

INGENIERIA AL SERVICIO DE LA MEDICINA

DIGIMED s.a. Zabala 3669 (1427) - Capital - Tel.: 555-3322 Tel/Fax: 551-8377
E-Mail: digimed@satlink.com

Superando lo conocido



el mejor tratamiento...

y el mejor trato para el paciente hipertenso

FDA APPROVED

NITEN® Losartán

NITEN® D Losartán Hidroclorotiazida

LABORATORIOS SYNCRO

SERVICIO TECNICO

Disponemos de planos técnicos y repuestos originales para los siguientes equipos:

GRABADORES DE HOLTER A CASSETTES DE 3 CANALES:
Rozinn Electronics, Del Mar Avionics, Diagnostic Monitoring, DMS, Scole, Pc Scientific, Datrix, Hillmed, AIR, Zuccolo (Vendemos todos los cables de pacientes, snaps y estuches)

GRABADORES DE HOLTER A CINTA ABIERTA DE 2 CANALES:
Oxford, Scole, Del Mar Avionics, ACS, Galix, Advance Med. (Vendemos cintas, cables de paciente, snaps y estuches)

HOLTER DE PRESIÓN - PRESURÓMETROS:
AND TM 2420/2020 TM2421/2021, Takeda, Pulse Metrics, Del Mar Avionics. (Vendemos toda clase de brazaletes, cables de interfase, estuches, software y micrófonos).

SISTEMAS COMPUTARIZADOS DE HOLTER:
Rozinn Electronics Holter for Windows, Premier 1, 2, 3, 4, DMS Premier, Diagnostic Monitoring, Hillmed, Scole. (Recargamos todo tipo de software, reparamos hardware, pasacassettes, tape transport, upgrade del hardware, etc.)

ELECTROCARDIÓGRAFOS:
Diversas marcas y modelos. También reparamos los cables de pacientes, stylus, etc.

DEFIBRILADORES:
Diversas marcas y modelos.

OXÍMETROS Y OXICAPNÓGRAFOS:
Diversas marcas y modelos.

RESPIRADORES:
Diversas marcas y modelos.

MONITORES Y CENTRALES:
Diversas marcas y modelos. Instalación.

ECÓGRAFOS Y TRANSDUCTORES:
Diversas marcas y modelos.

VIDEO PRINTERS:
Diversas marcas y modelos. Reemplazo de cabezales térmicos.

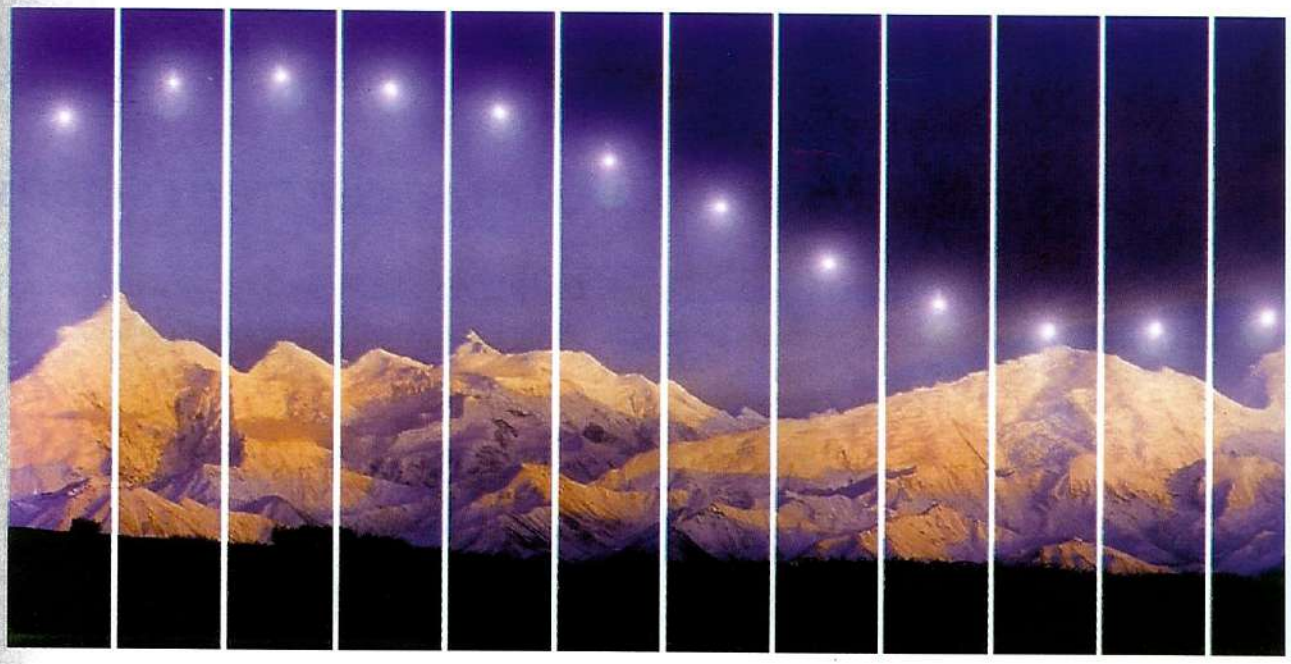
CARdiosistemas S.R.L.
DE JOSE MARIA MIGUENS

Avenida Callao 257 - Piso 1 Of. H - (1022) Cap. Fed.
Tel/Fax: 375-2808 - Tel.: 372-9662

TERVALON®

AMLODIPINA

EL CALCIOANTAGONISTA SUPERIOR POR SI MISMO



TODOS LOS DIAS, TODAS LAS HORAS

INDICACIONES

▼

HIPERTENSION

▼

ANGINA DE PECHO



NUEVO

EXCLUSIVO
ENVASE CON
TAPA DE SEGURIDAD
CON CONTROL DE TOMA DIARIA

24 *HORAS DE PROTECCION CON UNA SOLA TOMA*

Símbolo de confianza desde hace más de 60 años.

LAZAR

Bioexcel S.A.

Azcuénaga 797 2° C - Capital Federal (1029) Argentina
Tel: 951-4422/952-9989 Fax: 952-9989

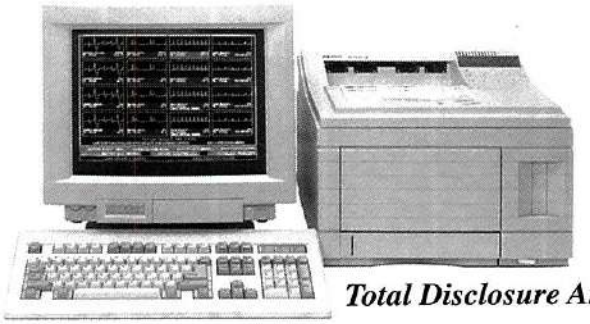
EL ANALIZADOR TIPO HOLTER PARA UTI / UCI QUE CAMBIO PARA SIEMPRE EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES CORONARIOS.

"TOTAL DISCLOSURE ANALYZER" PARA 4, 8, 12 Y 16 CAMAS

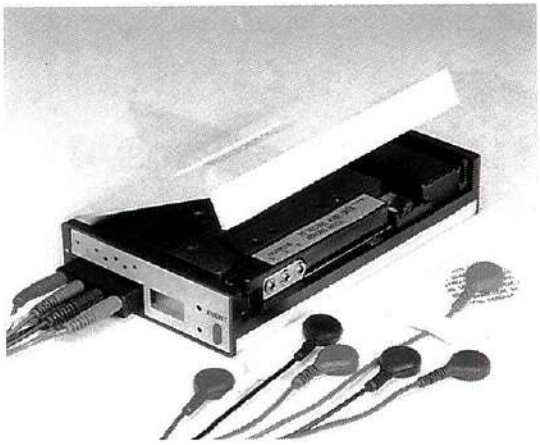
Equipamiento basado en una PC que se conecta a la central de monitoreo de la UTI / UCI por medio de la cual se adquiere la señal de ECG del paciente. Esta señal es almacenada en un disco duro (hasta 72 hs.). El profesional puede acceder al registro almacenado y crear un informe tipo holter de avanzada el cual puede ser visualizado en pantalla o impreso según la conveniencia.

GRABADORAS HOLTER DE 3 CANALES A CASSETTE O ESTADO SOLIDO CON FLASH CARD.

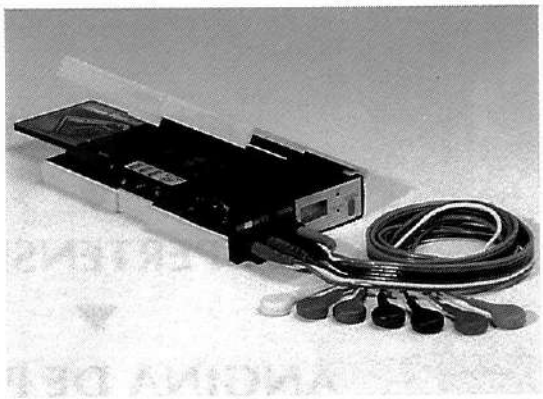
Grabadoras holter de altísima tecnología marca DATRIX USA de 3 canales a cassette o estado sólido con flash card. Vienen con cable paciente en versión de 5 y 7 electrodos (ambas de 3 canales)



Total Disclosure Analyzer



Grabadora a cassette



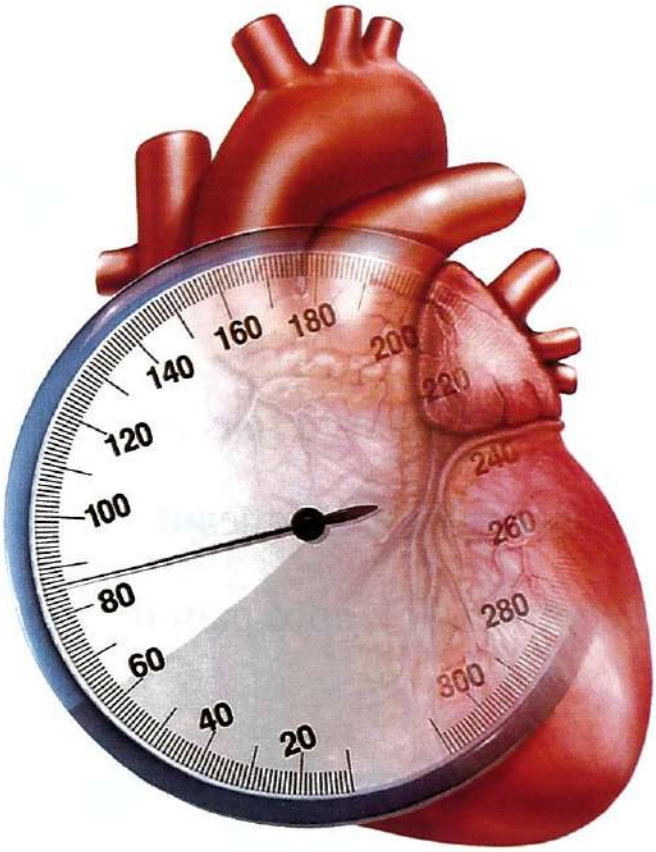
Grabadora estado sólido

Bioexcel S.A., importador y representante directo en Argentina

¡¡¡ Increíbles planes de financiación !!!

Stock permanente; Equipamiento a disposición para demostraciones; Mínimo requerimiento de PC para la instalación; Garantía y respaldo de origen; Amplia gama de accesorios: electrodos descartables para monitoreo continuo o estudios electrofisiológicos, cables pacientes, "cuffs" para presurómetros; service especializado de todo tipo de grabadoras.

En hipertensión y angina...



El control que usted requiere, con la protección que el paciente necesita

TERLOC®

Amlodipina

24 horas de constante protección cardiovascular

LABORATORIOS SYNCRO

FDA
APROBADO
LOSARTAN

PAXON®

losartan 50mg

La respuesta más esperada

Primer antagonista selectivo de la Angiotensina II, bloqueante de los receptores AT1, apto para uso clínico.

En más pacientes hipertensos puede incrementar la expectativa de una mejor calidad de vida



Presentaciones:
Envases MEMORIPAK®
con 14 y 28 comprimidos
recubiertos, conteniendo
50 mg de losartan
potásico cada uno.

Gador en Cardiología

Gador
Al Cuidado de la Vida

EDITORIAL

PRESENTE Y FUTURO DE LOS ANTAGONISTAS PERIFERICOS DE LA ANGIOTENSINA

FELIPE A. MARTINEZ

La angiotensina es una hormona que ejerce múltiples acciones en el sistema cardiovascular, incluyendo vasoconstricción, secreción de aldosterona y equilibrio hidroelectrolítico. Pero además, recientemente se han publicado estudios que muestran que la hormona también juega un rol en el remodelamiento arterial y miocárdico[1,2]. Es especialmente esto último lo que puede determinar que un exceso en los niveles de angiotensina pueda ser perjudicial en situaciones patológicas; y por eso la conveniencia de antagonizar su acción y estimular la investigación de drogas como antagonistas periféricos de la angiotensina (A II A).

Modo de acción

Aunque están descriptos varios tipos de receptores, hasta hoy se acepta que sólo dos de ellos tienen clara influencia en el aparato cardiovascular: son los receptores Tipo 1 (AT 1) y 2 (AT 2).

Los receptores AT 1 son los que más firmemente ejercen efectos de vasoconstricción, liberación de vasopresina y aldosterona, etc.; todas acciones atribuidas a la angiotensina.

Los receptores AT 2, aunque no tan bien estudiados como los anteriores, son antiproliferativos (a la inversa de los AT 1), producen diferenciación celular, y no parecen tener mucho efecto sobre la vasomoción arterial[3,4,8].

Aparentemente existe un equilibrio fisiológico entre los efectos de ambos tipos de receptores[4]. Las drogas más conocidas pertenecientes al grupo A II A (losartán, valsartán, irbersartán) antagonizan fundamentalmente a los receptores AT 1[4-7], y por eso la consecuencia de su acción es vasodilatación, disminución de la secreción de aldosterona, inhibición de los mecanismos antiproliferativos, etc.[8-10].

Experiencia terapéutica

Como fue mencionado más arriba, si bien la lista de los A II A es extensa, los más experimentados clínicamente son losartán, valsartán e irbersartán.

Con estos fármacos ya se ha demostrado un efecto beneficioso en pacientes hipertensos, con eficacia similar a los inhibidores de la enzima convertidora, pero con menos efectos colaterales[11-13]. Además, y como consecuencia del bloqueo específico de los receptores AT 1, estas drogas podrían ofrecer beneficios adicionales en el tratamiento de la hipertensión arterial, tales como inhibición de mecanismos proliferativos de la pared arterial y miocardio, normalización de los niveles excesivos de algunas hormonas (vasopresina, aldosterona), etc.[14-16]. Precisamente, uno de los más conocidos efectos adversos de los IECA, la tos, no está descripta en los pacientes tratados con A II A y esto se debe a que el bloqueo de los receptores no afecta el metabolismo de las quininas, que son responsables de aquel efecto[19].

Pero además de la eficacia en hipertensión arterial, los A II A están siendo estudiados desde hace varios años en la disfunción miocárdica y en el síndrome de insuficiencia cardíaca[17,18]. El fundamento para esta indicación de los A II A está basado en los beneficios hemodinámicos que el bloqueo de los receptores puede ofrecer a pacientes con fallo de bomba, pero además en que potencialmente pueden inhibir el remodelamiento miocárdico que ocurre en tales casos. Recientemente, como hallazgo importante, se han descripto también posibles mecanismos antiarrítmicos o antifibrilatorios con estas drogas[20]. Todo ello puede explicar la disminución de la mortalidad total y más específicamente de la muerte súbita, descripta en muy recientes estudios[20].

Cuál es el futuro

Si las acciones atribuidas a la angiotensina se comprueban y especialmente la influencia de esta hormona sobre la producción de hormonas, el trofismo arterial y la trombogénesis, es probable que los A II A representen un grupo farmacológico de gran futuro. Ello está basado en la posibilidad de no sólo disminuir la presión arterial o impedir el remodelamiento de corazón y vasos, sino de actuar sobre los mecanismos íntimos que determinan la progresión de las enfermedades cardiovasculares, y más

Cátedra de Medicina II. Hospital Córdoba. Libertad 2050. 5000 Córdoba. Argentina.

aún, la sobrevida de los pacientes que las padecen.

En resumen, los antagonistas periféricos de la angiotensina representan un nuevo grupo farmacológico que ya ha demostrado efectividad hipotensora y que ahora se perfila como altamente beneficioso en el tratamiento y prevención de otras patologías cardiovasculares.

Bibliografía

1. Baker KM, Dostal DE, Chernin MI, Wealand AL, Conrad KM: Angiotensin II mediated cardiac hypertrophy in adult rats. *J Cell Biochem 15C*: 167, 1991.
2. Laporte S, Gervais A, Escher E: Angiotensin II antagonists prevent the myoproliferative response after vascular injury. *FASEB J. 5 (Part I)*: A869, 1991.
3. Timmermans PB, Wong PC, Chiu AT, Herblin WF, Benfield P, Carini DJ, Lee RJ, Wexler RR, Saye JM, Smith RD: Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev 45*: 205-251, 1993.
4. Smith RD, Timmermans PB: Human angiotensin receptor subtypes. *Curr Optn Nephrol Hipertens 3*: 112-12, 1994.
5. Wong PC, Timmermans PB: Physiological effects of a new class of highly specific angiotensin II receptor antagonists. *En*: Laragh JH, Brenner BM (ed): Hypertension: Pathophysiology diagnosis and management. Raven Press. New York, 1995, pp. 3079-3098.
6. Cazaubon C, Cougat J y col: Pharmacological characterization of SR 47436, a new nonpeptide AT, subtype angiotensin II receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther 265*: 826-834, 1993.
7. Cazaubon C, Dacour C y col: Effects of AT_1 - receptor blockade on all-induced plasma catecholamines, aldosterone, renin activity and vasopressin responses in conscious rats (abstract). *Br J Pharmacol 113 (suppl)*: 50P, 1994.
8. Delisèe C, Schaeffer P y col: Characterization of cardiac angiotensin AT, receptors by (^{3}H) SR 47436. *Eur J Pharmacol 247*: 139-144, 1993.
9. Burnier M, Hagmann M y col: Short-term and sustained renal effects of angiotensin II receptor blockage in healthy subjects. *Hypertension 25*: 602-609, 1995.
10. Nelson EB y col: Clinical profile of the first angiotensin II (AT-1 specific) receptor antagonists. *En*: Laragh JH, Brenner BM (ed): Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management. Raven Press, Ltd., New York, 1995, pp 2895-2916.
11. Timmermans P, Wong PC, Chin AT y col: Angiotensin II receptors antagonists. *Pharmacol Rev 45*: 250-251, 1993.
12. Sissman J, Bouroudian M y col: Angiotensin II blockade in healthy volunteers: tolerability and impact on renin angiotensin system components of single and repeated doses of a new angiotensin II receptor antagonist, SR47436 (BMS 186295). *J Hypertens 12*: S92, 1994 (abstract).
13. Cockcroft JR, Sciberras DG, Goldberg MR, Ritter JM: Comparison of angiotensin-converting enzyme inhibition with angiotensin II receptor anatagonism in the human forearm. *J Cardiovasc Pharmacol 22*: 579-584, 1993.
14. Brasch H, Sierolawski L, Dominiak P: Angiotensin II increases norepinephrine release from atria by acting on angiotensin subtype 1 receptors. *Hypertension 22*: 699-704, 1993.
15. Minisi AJ, Thames MD: Distribution of left ventricular sympathetic afferents demostrated by reflex responses to transmural myocardial ischemia and to intracoronary and epicardial bradykinin. *Circulation 87*: 240-246, 1993.
16. Martínez F, Schmitt R y col: Effect of irbesartan SR 47436 (BMS 186295) on renal hemodynamics and on glomerular permselectivity in healthy humans. *J Am Soc Nephrol 5*: 607, 1994 (abstract).
17. Smith RD, Timmermans PB: Inhibition of the renin angiotensin system in congestive heart failure. *Current Drugs*: A127-A150, 1992.
18. Klinger G, Jaramillo N, Ikram H y col: Effects of losartan in exercise capacity, morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol 29 (suppl A)*: 205 A, 1997 (abstract).



PRAVACOL®

PRAVASTATIN

Actúa rápidamente para prevenirlo!

WEST OF SCOTLAND

El ÚNICO AGENTE aprobado por la F.D.A en U.S.A. para la prevención de episodios coronarios en pacientes con alto nivel de colesterol, CON O SIN ENFERMEDAD CORONARIA.

West of Scotland Study

Infarto de miocardio no fatal o muerte de causa coronaria ↓31%[1] REDUCCIÓN DEL RIESGO

Mortalidad total ↓24%[1] REDUCCIÓN DEL RIESGO

INDICACIONES:
Hipercolesterolemia.

PRESENTACION:
Envases con 30 comprimidos de 10 mg y 20 mg.

NUEVA PRESENTACION 20 mg

DOSIS SUGERIDA:
10 mg por día, antes de acostarse. En casos severos esta dosis puede aumentarse hasta un máximo de 40 mg/día.

1) Shepherd J, Cobbe S.M, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. New England J Med. 1995; 333: 1301-1307.

Consulte la totalidad de la información acerca de la eficacia, contraindicaciones y efectos colaterales, al Representante o al Departamento Médico de

Bristol-Myers Squibb Argentina S. A.
Carlos Pellegrini 1365 (1011) • Buenos Aires • Argentina • Tel: (541) 819-2300

Bioexcel S.A. *Azcuénaga 797 2° C - Capital Federal (1029) Argentina*
Tel: 951-4422/952-9989 Fax: 952-9989

El Sistema Holter que revolucionó el mercado mundial:



El Interface Holter A/D y el Software de Análisis son el corazón de nuestra herramienta de diagnóstico

Grabadora de tres canales con funda y cable de pacientes para registrar de forma fiable el ECG



HOLTER:
Marca DMSoftware INC de USA. Kit para montar en PC de 3 canales a cassette y estado sólido. Grabadoras a cassette de 3 canales y estado sólido con flash card.

PRESUROMETRIA:
Sistema oscilométrico de alta precisión origen USA con reporte de altísima calidad a través de PC.

POTENCIALES TARDIOS:
Sistema de adquisición de señales promediadas marca ART - Corazonix de USA: Análisis en el dominio del tiempo y de la frecuencia. Análisis espectral.

ANALIZADOR TIPO HOLTER PARA UTI / UCI:
"Total Disclosure Analizer" Sistema tipo holter para conectar a las centrales de monitoreo UTI o UCI, se almacena la información de cada paciente durante 72 hs y se la analiza e imprime un informe como un sistema holter.

Bioexcel S.A., importador y representante directo en Argentina

¡¡¡ Increíbles planes de financiación !!!

Stock permanente; Equipamiento a disposición para demostraciones; Mínimo requerimiento de PC para la instalación; Garantía y respaldo de origen; Amplia gama de accesorios: electrodos descartables para monitoreo continuo o estudios electrofisiológicos, cables pacientes, "cuffs" para presurómetros; service especializado de todo tipo de grabadoras.

Alprazolam

Alplax® 0.25 • 0.5 • 1 • 2

UNIVERSALMENTE APROBADO EN *TODO* EL ESPECTRO DE LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD

- ✔ Modifica positivamente la respuesta emocional.
- ✔ Reduce el tiempo de isquemia silente.
- ✔ Eficaz en todas las formas de ansiedad con o sin depresión asociada.
- ✔ Tratamiento de elección en los trastornos de pánico con o sin agorafobia.
- ✔ Coadyuvante en los trastornos adaptativos con estado de ánimo depresivo.



Gador
Al Cuidado de la Vida

PRESENTACION: Envases con 30 y 60 comprimidos ranurados conteniendo 0,25 mg, 0,50 mg y 1 mg de Alprazolam. Envase con 30 comprimidos multirranurados conteniendo 2 mg de Alprazolam.

LA REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA EN

ExtraMED

UN BANCO DE IMÁGENES PLENAS, SISTEMA DE ENTREGA DE DOCUMENTOS E INDEX MEDICUS - TODO EN UNO

ExtraMED contiene imágenes plenas de más de 200 publicaciones del área biomédica y salud —alrededor de 8.000 páginas por mes, conteniendo el texto completo e ilustraciones de las publicaciones originales, tal como se imprimen. ***ExtraMED*** es "extra" a MEDLINE. Ud. no tendrá la mayoría de estas publicaciones. Esto significa que no habrá duplicación de las fuentes existentes.
ExtraMED es sumamente fácil de usar, y contiene un poderoso *software*. Todos los resúmenes e ítems bibliográficos son íntegramente investigables.

Características de *ExtraMED*

Amplio alcance. Las publicaciones de ***ExtraMED*** comprenden un amplio rango referido a investigación biomédica y en salud y otros hallazgos. Incluyen muchos tópicos que las publicaciones de MEDLINE no cubren adecuadamente, tales como: enfermedades tropicales, medicina tradicional y biodiversidad, SIDA, cólera y otras enfermedades transmitidas por el agua, enfermedades denunciables en general y estudios en marcha sobre salud.
Extenso índice. No se requiere utilizar cualquier otro instrumento de búsqueda para hallar información —*es decir, todo en un disco.* Y cuando Ud. la encuentra, Ud. puede imprimirla. No hay restricciones para imprimir desde el disco.
Sin costos adicionales. Ud. paga un costo fijo. No existen derechos a pagar por imprimir páginas (o aún el disco completo) o por cualquier otro uso lícito.
Las impresiones lucen como fotocopias de las páginas reales de las Revistas, incluyendo todas las fotos y gráficos originales.

ExtraMED se origina en un proyecto de la ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD y se distribuye ampliamente en el mundo por ***Informania Ltd.***

¿Quiénes necesitan *ExtraMED?*

Bibliotecas médicas

ExtraMED proporciona a las bibliotecas médicas las más importantes publicaciones no incluidas en MEDLINE en un solo producto. Los investigadores que concurren a las bibliotecas pueden imprimir los artículos desde este sistema, ya que no existen derechos a pagar.
ExtraMED es también de gran interés para los países en desarrollo. Los CD-ROMs son especialmente adecuados para incorporar grandes cantidades de información en forma compacta. Sólo cuesta unos pocos cientos de dólares añadir un lector de CD-ROM a una computadora. Los usuarios requieren escaso aprendizaje para disfrutar a pleno de los beneficios de esta poderosa fuente de información. No es exagerado llamar a ***ExtraMED*** una biblioteca en un disco. Especialmente cuando los recursos escasean. ***ExtraMED*** representa una rápida y amplia respuesta ante una importante necesidad de obtener información.

Empresas farmacéuticas, hospitales, clínicas, médicos

ExtraMED contiene información de interés para hospitales y médicos, la mayoría insuficientemente tratada en las publicaciones de MEDLINE. Indexando palabras-clave útiles para recuperar información sobre enfermedades tropicales, incluyendo sintomatología, regímenes de drogas y resultados epidemiológicos. Esto posibilita a hospitales y médicos obtener información potencialmente salvadora de vidas en enfermedades tropicales. Las empresas farmacéuticas tendrán un instrumento único para consultar cuando se revisan las aplicaciones de sus productos —y los de la competencia.

Especificaciones técnicas

ExtraMED funciona con una computadora personal Pentium 386/486 con un lector de CD-ROM. El *software* ocupa un espacio de hasta 10 MB en el disco rígido para índices y otros archivos diseñados para agilizar el proceso de búsqueda. Los índices se acumulan durante todo el año. Debe estar instalado Windows en versión 3.1 o ulteriores, y se requieren 8 MB de RAM.

¿Por qué publicaciones *ExtraMED*?

Las publicaciones *ExtraMED* contienen artículos de alta calidad escritos por científicos e investigadores de reputación internacional

"*Many dynamyc country scientists actually partake of the international scientific life but publish most of their findings in national journals... The decision to publish locally is not the reflect of a second-class scientist or the result of rejection*

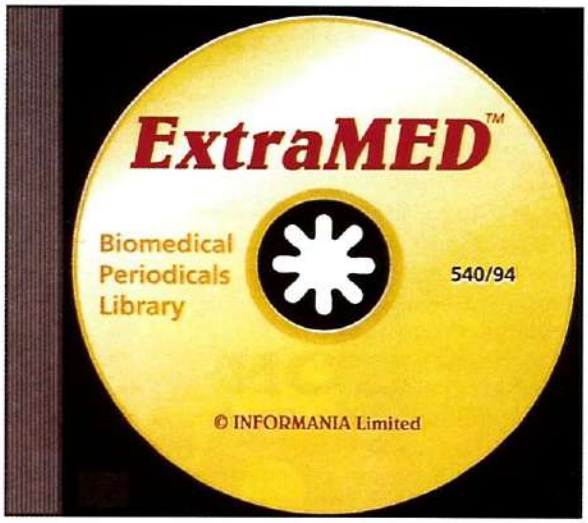
elsewhere. It is the result of choice rather necessity..." - J. Gailard, "Scientific production in developing countries", Scientometrics, 23 (1992).

"The 2% participation in international scientific discourse allowed by Western indexing services is simply too little to account for the scientific output of 80% of the world. To countervail such closed systems of reference, projects such as ***ExtraMED****... have been set up... by the World Health Organization" - C. Zielinsky, British Medical Journal, 10 June 1995.*

"WHO formed a consortium of publishers... [and] began producing a monthly CD-ROM... called ***ExtraMED****... The database is substantially more affordable than the SCI... profits will be split among the participating journals... [ExtraMED] may help bring science from the developing world to the attention of researchers in the US and Europe" - W. W. Gibbs, Scientific American, August 1995.*

Suscripciones

ExtraMED cuesta U$S 1.800 (con un descuento del 50% para los países en desarrollo) por 10 discos anuales. Esto es U$S 180 por disco, u U$S 8 por Publicación —Revistas como *East African Medical Journal* (costo de suscripción: U$S 375), *Egyptian Journal of Pharmaceutical Sciences* (U$S 157), y *Nigerian Medical Journal* (U$S 275). Sólo estas tres cubren la mitad del costo de ***ExtraMED***, sin mencionar las otras 220 publicaciones cuidadosamente seleccionadas, catalogadas e indexadas. Los suscriptores también reciben un detallado contrato, un manual de 160 páginas y boletines informativos.



Nombre .....

Organización/Instituto .....

.....

Dirección .....

Ciudad ..... Cód. Postal .....

País .....

Cheques/Transferencias Bancarias:

Informania Limited
P.O.Box 1359
London W3 OZU
England
Fax (0044) (0) 1730-265398
e-mail 100060.172 @ compuserve.com

Cuando la clave es reducir el riesgo...

LO IMPORTANTE ES

EL EQUILIBRIO LIPIDICO



PAMI 50%

CON

Lopid

EL GEMFIBROZIL ORIGINAL

...el mejor resultado

Lopid 600

El Gemfibrozil Original

Gemfibrozil 600 mg
1 comprimido con el desayuno
y 1 comprimido con la cena.
Envases con 30 y 60 comprimidos.

Lopid UD

GEMFIBROZIL (UNICA DOSIS)

Gemfibrozil 900 mg
1 comprimido por día, media hora
antes de la cena.
Envases con 15 y 30
comprimidos recubiertos.

PARKE-DAVIS

TODA LA VIDA

80 Años de Vida en la Argentina

TEMAS DE ACTUALIDAD

PREACONDICIONAMIENTO ISQUEMICO

FERNANDO DE LA SERNA*, SUSANA M. MOSCA**

La isquemia miocárdica genera una serie de trastornos metabólicos y energéticos que van aumentando hasta que se produce la muerte celular. Durante ese proceso progresivo se activan mecanismos sensores y protectores que tratan de evitar o postergar el final, y que se ponen en marcha ante la emergencia. Cuando períodos de isquemia son seguidos de períodos de reperfusión, se produce un estado, en el cual el miocardio queda protegido para nuevas injurias isquémicas, que ha sido denominado preacondicionamiento (PCI). Hay evidencias clínicas de su existencia en humanos. El PCI ha podido obtenerse en distintas especies de animales experimentales y con distintos protocolos, observándose marcadas diferencias entre ellas. Se han revisado publicaciones sobre distintos aspectos del preacondicionamiento. Se ejemplifica presentando el resultado experimental del preacondicionamiento en el conejo (S.M.M.), producido por isquemia previa o por adenosina o dipiridamol, lográndose una evidente disminución del atontamiento postisquémico.

Rev Fed Arg Cardiol 26: 173-180, 1997

..."Thus, we proposed that multiple brief ischemic episodes might actually protect the heart from a subsequent sustained ischemic insult."
Murry CE, Jennings RB, Reimer KA[1]

Cuando se produce una isquemia de corta duración seguida de un determinado tiempo de reperfusión previamente a una oclusión coronaria prolongada que lleve a un infarto de miocardio (IM), el tamaño de este último será significativamente menor que aquel obtenido sin isquemia previa. Así entendido, *preacondicionamiento isquémico (PCI) es la capacidad adquirida por el miocardio de tolerar la isquemia producida por una oclusión coronaria prolongada, y que le es otorgada por medio de un previo corto episodio de isquemia seguido de reperfusión.*

La protección miocárdica que se obtiene con isquemia-reperfusión se evidencia a través de: 1) disminución del tamaño de IM, clínico o experimental; 2) atenuación del grado de atontamiento miocárdico (disfunción postisquémica); y 3) disminución de arritmias de reperfusión.

En un trabajo reciente, Kloner y Yellon[2] se preguntan si realmente existe el PCI en el ser humano, y señalan: *..."El sustento de la afirmación de que el PCI existe en el ser humano está dado por estudios que muestran aumento de la tolerancia a inflaciones sucesivas de balón durante angioplastia; por algunos estudios que sugieren que la angina preinfarto tiene efecto beneficioso; por estudios que muestran que los pacientes pueden mostrar mejor tolerancia a ejercicios repetidos, o a isquemia inducida por marcapaseo; por estudios de clampeo aórtico intermitente que muestran mejor preservación del ATP miocárdico; o por estudios* in vitro *de músculo aislado o de miocitos aislados que muestran cambios biológicos consistentes con PCI. En el futuro, agentes "preacondicionadores" o que imiten el PCI tendrán el potencial de ser aplicados a un amplio rango de enfermedades cardiovasculares y pueden resultar en una mejor preservación de la estructura y función cardíaca en casos de circulación extracorpórea, trasplante cardíaco, angina de pecho e infarto de miocardio..."*

En enero de 1995, Ottani y col[3] publicaron que los pacientes con angina prodrómica de reciente comienzo presentaban infartos de miocardio de significativo menor tamaño que el de aquellos sin síntomas previos. Dado que los dos grupos estudiados tenían similar tiempo de reperfusión y no presenta-

* Curso Superior de Médico Cardiólogo, Facultad de Medicina de Tucumán.
** Centro de Investigaciones Cardiovasculares, Facultad de Ciencias Médicas de La Plata.
Dirección postal: Dr. Fernando de la Serna. Muñecas 640, piso 11 "A". 4000 Tucumán. Argentina.

ban evidencias de circulación colateral, la diferencia se explicó por efecto protector de la angina previa, o sea PCI.

Hay condiciones o características que se deben cumplir para que se presente el fenómeno del PCI[4]: 1) calidad, intensidad y duración del o de los estímulos que van a preacondicionar; 2) duración del período de reperfusión postisquémico; y 3) tiempo de la oclusión coronaria sostenida.

El estímulo puede consistir en oclusiones coronarias breves, de 2 a 10 min de duración. Murry y col[1] realizaron en perros cuatro oclusiones de la circunfleja de 5 min de duración, cada una separada por 5 min de reperfusión. Li y col[5] usaron una, seis o doce oclusiones de 5 min, cada una seguidas por 10 min de reperfusión, y encontraron una drástica reducción del tamaño del IM, confirmando los resultados de Murry. La repetición de episodios isquémicos no añadió mayor efecto protector, ni lo disminuyó.

Oclusiones parciales coronarias pueden preacondicionar el miocardio[6]. Uno de los ejemplos lo aporta la angioplastia, en la cual se ven adaptaciones a la isquemia en las sucesivas inflaciones del balón[7]. Las variaciones cíclicas de flujo producidas por una estenosis fija e injuria endotelial también preacondicionan[8]. Asimismo puede obtenerse PCI aumentando la demanda de oxígeno en presencia de aporte mantenido de oxígeno[9]. En experimentos con miocitos aislados, el estímulo consiste en la hipoxia del medio, y la reperfusión la reoxigenación, reproduciéndose adecuadamente los efectos del PCI.

Przyklenk y col[10] han señalado que *la oclusión arterial breve no solamente preacondiciona su área de perfusión sino que también protege el miocardio fuera de su territorio (¿**PCI a distancia?**)*. Hay ejemplos de PCI a distancia, como cuando se observa reducción del tamaño del IM luego de la oclusión transitoria de una arteria renal[4,9].

La protección cardíaca también puede obtenerse por estímulos que no causen isquemia: Ovize y col[11] han descripto que el estiramiento miocárdico por sobrecarga de volumen reduce el tamaño del IM en caso de subsecuente oclusión coronaria; se logra también PCI con marcapaseo ventricular rápido[3,12].

El PCI es un fenómeno transitorio[13] y si la reperfusión dura más de dos horas el efecto protector se desvanece. Para Murry[14], el efecto protector se va perdiendo a medida que transcurre el tiempo de reperfusión, estando abolido a las dos horas, aunque esta duración dependerá de la especie estudiada. En el conejo, después de una isquemia por oclusión de 5 min, Miura y col[15] obtuvieron PCI que se perdió a los 25-30 min de reperfusión. Un estímulo aplicado inmediatamente después que el PCI se ha perdido permite reinstalar la acción protectora[16,17], pero si se estimula cuando el miocardio todavía está protegido no se prolonga el período efectivo de protección[18]. Yang encuentra, en el conejo, una duración del PCI de aproximadamente una hora después de 5 min de isquemia y reperfusión[16]. Para Verdouw[4] la protección no se va perdiendo paulatinamente sino que termina bruscamente.

La reperfusión necesita un tiempo mínimo de duración para que se produzca PCI, que según Alkhulaifi y col[19] es de 30 a 60 segundos en la rata, después de isquemia por oclusión de la coronaria izquierda durante 5 min.

Como hecho sorprendente se ha observado que, cuando han pasado 24 horas de reperfusión, el miocardio vuelve a quedar preacondicionado[20,21]. Este fenómeno ha sido llamado "segunda ventana" de protección. Parecería que el mecanismo es distinto al del clásico PCI: Marber[22] encuentra que una proteína miocárdica de estrés o de shock (HSP = *Heat Shock Protein*) estaría involucrada en este fenómeno. Tanaka[23] encuentra HSP sin disminución del tamaño del IM por PCI luego de 24 hs de reperfusión.

Zhou y col[24], experimentando en miocitos aislados, obtienen PCI con 2 ciclos de 5 min de anoxia y 5 min de reoxigenación; o con anión superóxido exógeno. Sus resultados sugieren que la brusca irrupción de radicales ácidos que se produce en los períodos iniciales de isquemia, aumenta la actividad antioxidante 24 horas más tarde, contribuyendo así al efecto protector tardío del PCI.

Con oclusiones sostenidas que duren más de 90 min se pierde el efecto protector del estímulo preacondicionador[1,4]. Murry y col[25] señalaron que con cuatro episodios de isquemia y reperfusión de 5 min de duración se consigue una limitación dramática del tamaño del IM luego de una oclusión sostenida de 40 minutos. Se encontraron evidencias de injuria irreversible a los 20 min de oclusión en los controles, pero recién a los 40 min en los preacondicionados, y aún en estos últimos fue focal contra la homogénea que se vio en los no protegidos.

Después de los cortos episodios isquémicos aparece disfunción contráctil postisquémica o atontamiento, que sería responsable de una reducción de las demandas energéticas[26,27], pero que persiste después de la desaparición del efecto protector, indicando que el atontamiento es insuficiente como causa de PCI. El PCI reduce el atontamiento cuando se reinstala el flujo[28], siendo este efecto imitado por la adenosina.

Con respecto a la protección del PCI sobre el atontamiento miocárdico existen en la bibliografía algunas contradicciones. Asimakis y col[29] encuentran que el PCI atenúa la acidosis y la disfunción postisquémica en el corazón de rata, mientras que Ovize y col[30] muestran evidencias de que el PCI no atenúa el atontamiento cardíaco. En experimentos recien-

tes realizados en nuestro laboratorio[31], utilizando como modelo experimental el corazón aislado isovolúmico de conejo, mostramos que el PCI (logrado con un solo ciclo de 5 min de isquemia/reperfusión) mejora la función sistólica (presión isovolúmica desarrollada del ventrículo izquierdo) y la función diastólica (presión de fin de diástole y *Tau*) del atontamiento miocárdico, obtenido con una isquemia global de 15 min, seguida de 30 min de reperfusión. Resultados similares se obtuvieron administrando adenosina o dipiridamol antes de la isquemia global (Figura 1).

Miura y col[32] también han señalado los efectos potenciadores del PCI por parte del dipiridamol en la limitación del tamaño del IM.

Un nuevo hallazgo, relacionado con el PCI, se da en experimentos en el cerdo consciente en los que se estudió el efecto de diez oclusiones coronarias de 2 min de duración, cada una separada de la otra por 2 min de reperfusión, durante tres días consecutivos[33]. Los resultados mostraron que los episodios isquémicos habían inducido una respuesta adaptativa poderosa y de larga duración (de por lo menos 48 hs) que da una relativa resistencia miocárdica al atontamiento 24 horas después (*PCI tardío contra atontamiento*), y que desaparece a los 10 días del último estímulo isquémico pero que puede ser reactivado por un nuevo estímulo isquémico. En este fenómeno se ha encontrado aumento de la *Heat Shock Protein* (HSP70), sustancia a la que hemos visto aparentemente implicada en la llamada "segunda ventana" y que podría jugar algún rol en la fisiopatología del proceso. Hess y Kukreja[34] concluyen que la atenuación del atontamiento miocárdico por el PCI también podría explicarse por algún miembro de la familia de las proteínas de estrés, tal como la HSP.

Además, los episodios isquémicos repetidos acarrean una depleción acumulativa de nucleótidos de adenina[35] y éstos tardan un tiempo en recuperarse (después de 30 min de isquemia regional en perros, los nucleótidos mitocondriales necesitan 1 a 7 días para recuperarse, pero los citosólicos y la función contráctil más de 7 días[36]). La atenuación del atontamiento no estaría mediada por la adenosina, al menos en el corazón aislado de la rata, según Asimakis[37]. La tasa de utilización de fosfatos de alta energía durante isquemia prolongada está disminuida por el PCI.

Es interesante la comunicación de Richard y col[38], quienes han encontrado que el PC evita la disfunción endotelial postisquémica.

Mecanismos de PCI

El fenómeno de PCI ha recibido mucha atención los últimos años, pero aún no se han aclarado totalmente los mecanismos involucrados en su efecto protector. Varias hipótesis se han vertido para dar explicación a este fenómeno. Una de ellas es la vinculada a la presencia de alteraciones metabólicas y energéticas intra y extracelulares, habiéndose desechado la idea de una vinculación del PCI con la existencia de circulación colateral, dado que se observa también en especies que carecen de ella.

El PCI reduce los niveles iniciales de ATP en un 29%. También provoca enlentecimiento de la tasa

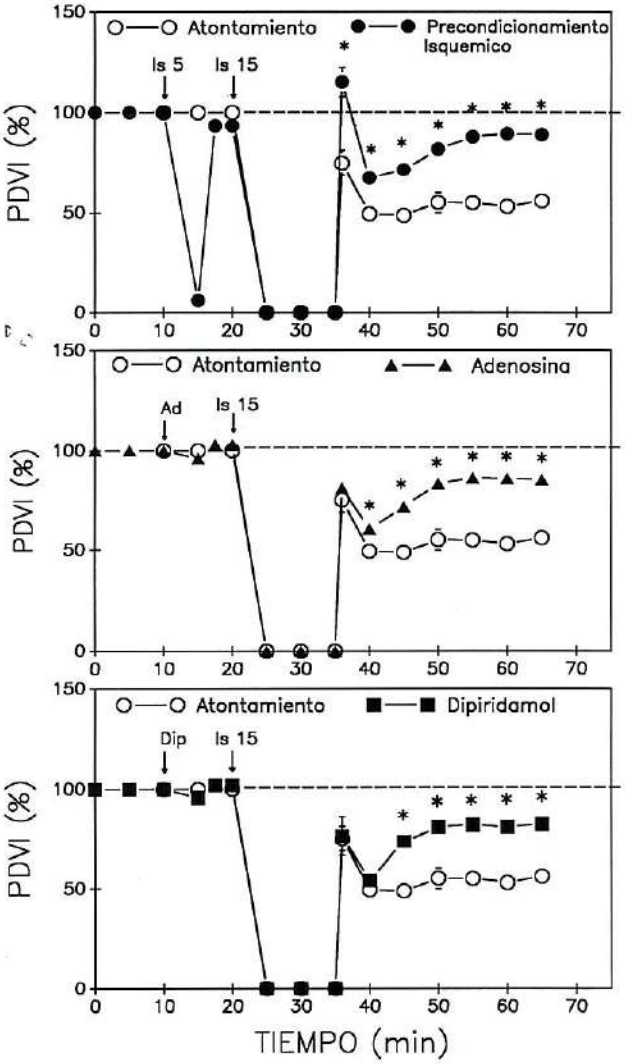


Figura 1. *Efectos del preacondicionamiento isquémico, adenosina y dipiridamol sobre la presión desarrollada del ventrículo izquierdo (PDFVI) en un preparado isovolúmico de conejo. Nótese cómo una isquemia de 15 min (símbolos abiertos) produce luego de la reperfusión una disminución de la contractilidad (atontamiento miocárdico), representada por una PDFVI menor que la control (el 100% aparece en línea punteada). Esta recuperación puede aumentar (símbolos llenos), por una isquemia previa corta (o varias) y por administrar previamente adenosina o dipiridamol. (Modificada de: Mosca y col[31])*

de depleción de ATP durante el episodio de isquemia sostenida, de tal forma que, después de 10 min de isquemia, el corazón preacondicionado tiene más ATP que los controles. Sin embargo, después de los 40 min no se ven diferencias significativas. La preservación de ATP se debe más a la utilización reducida y no a estimulación de la producción del mismo. El PCI disminuye las demandas energéticas durante la isquemia, lo cual resulta en una reducida tasa de utilización de fosfatos de alta energía y menor glucólisis anaeróbica. La preservación del ATP o la reducción de la carga celular de catabolitos podrían explicar el retardo de la muerte celular.

Investigaciones de Downey y col[39,40], proponen la intervención de la adenosina en el PCI. La adenosina liberada en el líquido intersticial durante la oclusión inicial se uniría a los receptores adenosínicos A_1, confiriendo protección contra la isquemia más larga a través de una serie de pasos que incluyen las proteínas G, la activación de la fosfolipasa C y la translocación de la proteína-kinasa C (PKC). La activación de los canales de potasio sensibles a ATP, ligados al receptor A_1, es uno de los mecanismos efectores más importantes. La activación de los canales de K^+ con la consiguiente hiperpolarización y acortamiento del potencial de acción, contribuye a la reducción de los requerimientos energéticos del miocardio. Hemos visto que la tasa de producción celular y liberación de metabolitos purínicos está disminuida durante la isquemia en el miocardio preacondicionado.

Para Kitakaze y col[41,42] el aumento de la actividad de la 5'-nucleotidasa y liberación de adenosina son los factores principales para producción del PCI, corroborando los hallazgos de Liu[43] y de Thornton[44].

Yao y Gross[46] han logrado imitar los efectos del PCI por medio de la inyección intracoronaria de adenosina, pero suponen que, además, hay otros mecanismos involucrados. La adenosina actuaría activando los canales de K^+ dependientes del ATP. Estos mismos autores[47], usando el *bimakalim*, un abridor de los canales de K^+-dependientes de ATP, hallaron que esta droga reduce el umbral de tiempo necesario para producir PCI en perros anestesiados, lo que sugiere que el efecto se debe a la disminución de duración del potencial de acción.

Coincidiendo con lo anterior, se ha visto que en algunas especies animales, el PCI se debe a activación de canales de potasio sensibles al ATP[48,49]. La glibenclamida, inhibidor de los canales de K^+-dependientes de ATP, impide el PCI observado en humanos durante PTCA luego de repetidas inflaciones de balón. Este mecanismo vinculado a canales de K^+ no es operativo en ratas[50].

Distintos investigadores señalan el papel protagónico de la activación y translocación de la PKC como mecanismo responsable del efecto protector del PCI. Las evidencias experimentales de esta hipótesis se obtuvieron mediante el uso de inhibidores de la PKC como polimixina B, staurosporina[51], celeritrina[52], calpostina C[53] o colchicina[51]. Otras evidencias incluyen la mimetización del efector protector del PCI mediante la administración de ésteres de forbol y derivados del glicerol[51,52,54], como el diacilglicerol, formado a partir de los fosfoinositósidos de la membrana por la proteína lipasa C. Mitchell y col[55] encuentran una activa participación de la PKC en el PCI en la rata. Estos autores muestran que la protección inducida por estimulación del receptor $alfa_1$-adrenérgico es inhibida por antagonistas de la PKC; que este efecto puede reproducirse administrando diacilglicerol; y que tanto la isquemia transitoria como la estimulación del receptor $alfa_1$ adrenérgico se caracterizan por similar translocación de la PKC. Experimentos llevados a cabo por Liu y col[56] demuestran que la activación de la PKC por la angiotensina II, a través de los receptores AT^1, disminuye el tamaño del IM en corazones aislados de conejo. También la bradiquinina parece intervenir en el PCI[57]. Se ha propuesto que la activación del receptor de bradiquinina participa en el PCI. Los conejos pretratados con HOE 140, un inhibidor del receptor B_2 de la bradiquinina, no muestran cambios en el tamaño del IM en corazones no preacondicionados, pero queda abolida la protección del PCI. Pero si el inhibidor es administrado durante la fase inicial del período de reperfusión subsiguiente a la isquemia, el efecto protector no es abolido. La infusión de bradiquinina imita el PCI, y la protección no es afectada por el L-NAME (inhibidor del óxido nítrico) o por la indometacina (inhibidor de la ciclooxigenasa, o sea de la formación de prostaglandinas), pero puede ser abolido completamente por inhibidores de la PKC como la polimixina B y staurosporina, así como por el HOE 140. La activación de los receptores B_2 de bradiquinina, A_1 de adenosina[58], los muscarínicos M_2[59,60], los alfa-adrenérgicos y la acción de otros agonistas, tales como la endotelina[61], protegen al miocardio al acoplarse a la PKC (Figura 2).

A pesar de las evidencias a favor de la participación de la PKC en el PCI, en experimentos realizados en perros[62], usando inhibidores de la PKC tales como el H-7 y la polimixina B, no disminuye el efecto reductor del tamaño del IM logrado con el PCI.

Se ha planteado la hipótesis de que las catecolaminas elevadas causan suficiente estrés como para convertirse en estímulo de PCI. Se ha visto que con noradrenalina exógena o endógena se imitan los efectos de PCI en conejos[63]. También ha sido señalado que se pierde el efecto protector de la isquemia previa en el conejo tratado previamente con reserpina,

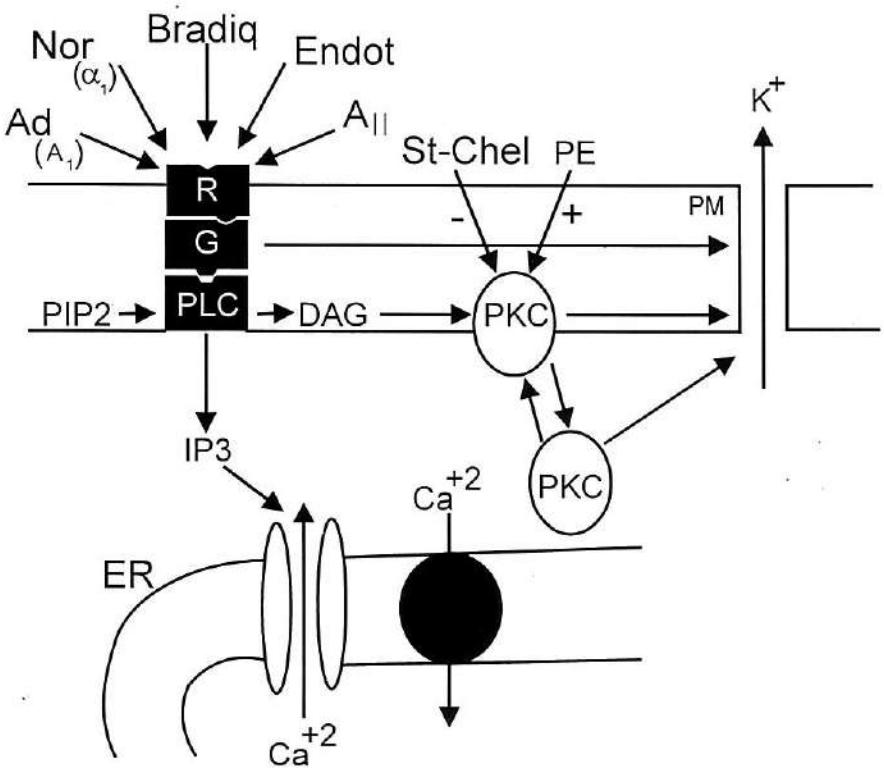


Figura 2. *Esquema que muestra la translocación desde el citosol hacia la membrana plasmática (PM) de la proteína kinasa C (PKC) y la activación de la misma por diversos sustratos (adenosina, noradrenalina, bradiquinina, endotelina y angiotensina II). Estos sustratos se unen a sus receptores específicos, activan a proteínas G y éstas aumentan la actividad de la proteína lipasa C. Esta proteína, a partir de los fosfoinositósidos de la membrana (PIP_2) forma diacilglicerol (DAG) e inositoltrifosfato (IP_3). El DAG activa a la PKC y el IP_3 promueve la salida de Ca^{+2} del retículo sarcoplásmico (ER). Los ésteres de forbol (PE) activan a la PKC; staurosporina (St) y celeritrina (Chel) la inhiben. La activación de PKC promueve varias acciones intracelulares y una de ellas estaría vinculada al aumento de la permeabilidad de los canales de K^+. (Modificado de: Downey y col[58])*

indicando que la adecuada liberación de noradrenalina es fundamental para el PCI[64]. Según Thornton y col[65] las catecolaminas inducen la acción de la adenosina pero no intervienen directamente. Recientemente Asimakis[66] encuentra que con la estimulación ß-adrenérgica se puede obtener PCI en la rata, probablemente por isquemia transitoria por demanda, interviniendo además una disminución parcial de glucógeno.

Simkhovich y col[67] han investigado los efectos del PCI sobre el metabolismo de la carnitina y los fosfatos de alta energía, y encuentran que el PCI previene la acumulación de acil-carnitina de larga cadena en el miocardio isquémico y reperfundido. Murphy y col[68] han planteado la hipótesis de que un metabolito de las lipooxigenasas podría estar involucrado en el PCI, dado que el 12-HPETE (hidroxiperoxieicosatetraenoico) ha mostrado aumentar la actividad de los canales de K^+ y disminuir la de los de Ca^{+2}, lo cual puede tener un efecto protector ante la injuria isquémica. Cuando se añaden inhibidores de la lipooxigenasa antes y durante PCI se bloquean los efectos protectores sobre la recuperación de la capacidad funcional después de 30 minutos de isquemia global. Además, estos inhibidores bloquean la capacidad de atenuación del ascenso del Ca^{+2} citoplásmico en la isquemia. De esta forma se establece una correlación entre la recuperación funcional postisquémica y la estimulación de la vía ácido araquidónico-lipooxigenasa-5.HPETE.

Un más reciente trabajo del mismo grupo de investigadores[69] sugiere un mecanismo de alteración del potencial redox interviniendo en el PCI. Pequeñas alteraciones en la óxido-reducción pueden regular la función celular. En el PCI hay una significativa pérdida de glutatión (oxidante). Se puede inhibir la pérdida de glutatión con n-acetilcisteína, provocando así la desaparición del efecto preacondicionador.

Mitani y col[70], por otra parte, a través de sus investigaciones concluyen que el efecto protector del PCI no puede ser atribuido a una disminución del trabajo miocárdico durante la isquemia sostenida ni a diferencias en el grado de acidosis extracelular.

Consideraciones finales

La isquemia genera una serie de trastornos metabólicos y energéticos que van aumentando hasta que se produce la muerte celular. Pensamos que en el transcurso del proceso deben existir mecanismos sensores y protectores que tratan de evitar o postergar el final, y que se ponen en marcha ante la emergencia. El PCI se ha estudiado en distintas especies, con distintos protocolos experimentales, observándose marcadas diferencias entre ellas. Además, se ha examinado su efecto frente a isquemia global y regional. Llama la atención el PCI a distancia, que obliga a suponer una reacción sistemática, más que una parcial y limitada. En algún momento, la reacción tiene cierta similitud con la "res-

puesta de fase aguda" hepática ante estímulos (*acute phase response*) con la intervención de citokinas de fase aguda (como la IL-6, TNF, IL-1, HSP70, etc).

SUMMARY

ISCHEMIC PRECONDITIONING

Acute myocardial ischemia causes several metabolic and energetic alterations that progress up to cellular death. During the progressive process, protecting and sensing mechanisms are activated in the emergency, trying to prevent or delay the end. When brief episodes of ischemia are followed by reperfusion the myocardium gets a protection state against new ischemic injuries, called preconditioning (PCI). There are clinical evidences of its existence in human beings. PCI could be obtained in different species of experimental animals and with different protocols, but with remarkable differences among them. Publications about aspects of PCI have been reviewed. As an example, it is presented the experimental results (S.M.M.) of PCI in rabbits whether from an episode of ischemia or from the administration of adenosine (or dipiridamol), with manifest attenuation of myocardial stunning.

Bibliografía

1. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA: Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation 74*: 1124-1136, 1986.
2. Kloner RA, Yellon D: Does ischemic preconditioning occur in patients? *J Am Coll Cardiol 24*: 1133-1142, 1994.
3. Ottani F, Galvani M, Ferrini D, Sorbello F, Limonetti P, Pantoli D, Rusticali F: Prodromal angina limits infarct size. A role for ischemic preconditioning. *Circulation 91*: 291-297, 1995.
4. Verdouw PD, Gho BSG, Duncker DJ: Ischemic preconditioning: is it clinically relevant? *Eur Heart J 16*: 1169-1176, 1995.
5. Li GC, Vázquez HA, Gallagher KP, Lucchesi BR: Myocardial protection with preconditioning. *Circulation 82*: 609-619, 1990.
6. Ovize M, Przyklenk K, Kloner RA: Partial coronary stenosis is sufficient and complete reperfusion is mandatory for preconditioning the canine heart. *Circ Res 71*: 1165-1173, 1992.
7. Deutsch E, Barger M, Kussmaul WG, Hirschfeld JW, Hermann HC, Laskey WK: Adaptation to ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty: clinic, hemodynamic, and metabolic features. *Circulation 82*: 2044-2051, 1990.
8. Ovize M, Kloner RA, Hale SL, Przyklenk K: Coronary cyclic flow variations "precondition" ischemic myocardium. *Circulation 85*: 779-789, 1992.
9. Iwamoto T, Bai XJ, Downey HF: Preconditioning with supply-demand imbalance limits infarct size in dog heart. *Cardiovasc Res 27*: 2071-2076, 1993.
10. Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, Kloner RA, Whittaker P: Regional ischemic "preconditioning" protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation 87*: 893-899, 1993.
11. Ovieza M, Kloner RA, Przyklenk K: Stretch preconditions canine myocardium. *Am J Physiol 266*: H137-H146, 1994.
12. Szilvassy Z, Ferdinandy P, Bor P, Jakab I, Lonovics J, Koltai M: Ventricular overdrive pacing-induced antiischemic effect: a conscious rabbit model of preconditioning. *Am J Physiol 266*: H2033-H2041, 1994.
13. Li Y, Whittaker P, Kloner RA: The transient nature of the effect of ischemic preconditioning on myocardial infarct size and ventricular arrhythmia. *Am Heart J 123*: 346-353, 1992.
14. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA: New insights into potential mechanisms of ischemic preconditioning. *Circulation 84*: 442-445, 1991.
15. Miura T, Ogawa T, Iwamoto T, Tsuchida A, Iimura O: Infarct size limiting effect of preconditioning. Its duration and "dose response" relationship. *Circulation 82 (suppl III)*: III-271 (abstract), 1990.
16. Yang XM, Arnoult S, Tsuchida A, Cope D, Thornton JD, Daly JF, Cohen MW, Downey JM: The protection of ischemic preconditioning can be reinstaled in the rabbit heart after the initial protection has waned. *Cardiovasc Res 27*: 556-558, 1993.
17. Li Y, Kloner RA: Cardioprotective effects of ischemic preconditioning can be recaptured after they are lost. *J Am Coll Cardiol 23*: 470-474, 1994.
18. Sack S, Mohri M, Arras M, Schwarz ER, Schaper W: Ischemic preconditioning-time course of renewal in the pig. *Cardiovasc Res 27*: 551-555, 1993.
19. Alkhulaifi AM, Pugsley WB, Yellon DM: The influence of the time period between preconditioning ischemia and prolonged ischemia on myocardial protection. *Cardioscience 4*: 163-169, 1993.
20. Kuzuya T, Hoshida S, Yamashita N. Fuji H, Oe H, Hori M, Kamada T, Tada M: Delayed effects of sublethal ischemia on the acquisition of tolerance to ischemia. *Circ Res 72*: 1293-1299, 1993.
21. Baxter GF, Marber MS, Patel VC, Yellon DM: Adenosine receptor involvement in a delayed phase of myocardial protection 24 hours after ischemic preconditioning. *Circulation 90*: 2993-3000, 1994.
22. Marber MS, Latchman DS, Walker JM, Yellon DM: Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation 88*: 1264-1272, 1993.
23. Tanaka M, Fujiwara H, Yamasaki K, Miyamae M, Yokota R, Hasegawa K y col: Ischemic preconditioning elevates cardiac stress protein but does not limit infarct size 24 or 48 hs later in rabbits. *Am J Physiol 267*: H1476-H1482, 1994.
24. Zhou X, Zhai X, Ashraf M: Direct evidence that initial oxidative stress triggered by preconditioning contributes to second wind of protection by endogenous antioxidant enzymes in myocites. *Circulation 93*: 1177-1184, 1996.
25. Murry CE, Richard VJ, Reimer KA, Jennings RB: Ischemic preconditioning slows energy metabolism and delays ultrastructural damage during a sustained ischemic episode. *Circ Res 66*: 913-931, 1990.
26. Jones RM, Bagchi M, Das DK: Preconditioning of heart by repeated stunning: adaptative modification of myocardial lipid membrane. *Basic Res Cardiol 87*: 527-535, 1992.
27. Murry CE, Richard VJ, Jennings RB, Reimer KA: Myocardial protection is lost before contractile function recovers from ischemic preconditioning. *Am J Physiol 260*: H796-H804, 1991.
28. Steenbergen C, Fralix TA, Murphy E: Role of increased cytosolic free calcium concentration in myocardial ischemic injury. *Basic Res Cardiol 88*: 456-470, 1993.
29. Asimakis GK, Inners-McBride K, Medellin G, Conti VR: Ischemic preconditioning atenuates acidosis and postischemic disfunction in isolated rat heart. *Am J Physiol 263*: H887-H894, 1992.
30. Ovize M, Przyklenk K, Hale SL, Kloner Ra: Precondition-

ing does not attenuate myocardial stunning. *Circulation 85*: 2247-2254, 1992.
31. Mosca SM, Gelpi RJ, Cingolani HE: Adenosine and dipyridamole mimic the effects of ischemic preconditioning. *J Mol Cell Cardiol 26*: 1403-1409, 1994.
32. Miura T, Ogawa T, Iwamoto T, Shimamoto K, Iimura O: Dipyridamole potentiates the myocardial infarct size-limiting effect of ischemic preconditioning. *Circulation 86*: 979-985, 1992.
33. Sun JZ, Tang XL, Knowlton AA, Park SW, Qiu Y, Bolli R: Late preconditioning against myocardial stunning. An endogenous protective mechanism that confere resistance to postischemic dysfunction 24 h after brief ischemia in conscius pigs. *J Clin Invest 96*: 388-403, 1995.
34. Hess M, Kukreja RC: Free radicals, calcium homeostasis, heat shock proteins, and myocardial stunning. *Ann Thorac Surg 60*: 760-766, 1995.
35. Asimakis GK, Shandu GS, Conti VR, Sordahl LA, Zwischenberger JB: Intermittent ischemia produces a cumulative depletion of mitochondrial adenine nucleotides in the isolated perfused rat heart. *Circ Res 66*: 302-310, 1990.
36. Asimakis GK, Zwischenberger JB, Inners-McBride K, Sordahl LA, Conti VR: Postischemic recovery of mitochondrial adenine nucleotides in the heart. *Circulation 85*: 2212-2220, 1992.
37. Asimakis GK, Inners-McBride K, Conti VE: Attenuation of postischemic dysfunction by ischemic preconditioning is not mediated by adenosine in the isolated rat heart. *Cardiovasc Res 27*: 1522-1530, 1993.
38. Richard V, Kaeffer N, Tron C, Thuillez C: Ischemic preconditioning protects against coronary endothelial dysfunction induced by ischemia and reperfusion. *Circulation 89*: 1254-1261, 1994.
39. Lawson CS, Downey JM: Preconditioning: state of the art myocardial protection. *Cardiovas Res 27*: 542-550, 1993.
40. Downey JM, Liu GS, Thornton JD: Adenosine and the anti-infarct effects of preconditioning. *Cardiovasc Res 27*: 3-8, 1993.
41. Kitakaze M, Hori M, Takashima S, Sato H, Inoue M, Kamada T: Ischemic precontioning increases adenosine release and 5'-nucleotidase activity during myocardial ischemia and reperfusion in dogs. Implications for myocardial salvage. *Circulation 87*: 208-215, 1993.
42. Kitakaze M, Hori M, Morioka T, Minamino T, Takashima S, Sato H y col: Infarct size limiting effect of ischemic preconditioning is blunted by inhibition of 5'-nucleotidase activity and attenuation of adenosine release. *Circulation 89*: 1237-1246, 1994.
43. Liu GS, Thornton J, Van Winkle DM, Stanley AWV, Olsson RA, Downey JM: Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A_1-adenosine receptors in the rabbit heart. *Circulation 84*: 350-356, 1991.
44. Thornton JD, Liu GS, Olsson RA, Downey JM: Intravenous pretreatment with A_1-adenosine analogue protects the heart against infarction. *Circulation 85*: 659-665, 1992.
45. Thornton JD, Thornton CS, Downey JM: Effect of adenosine receptor blockade: preventing protective preconditioning depends on time of initiation. *Am J Physiol 265*: H504-H508, 1993.
46. Yao Z, Goss GJ: A comparison of adenosine-induced cardioprotection and ischemic preconditioning in dogs. Efficacy, time course, and role of K_{ATP} channels. *Circulation 89*: 1229-1236, 1994.
47. Yao Z, Gross GJ: Activation of ATP-sensitive potassium channels lowers threshold for ischemic preconditioning in dogs. *Am J Physiol 267*: H1888-H1894, 1994.
48. Gross GJ: ATP-sensitive potasium channels and myocardial preconditioning. *Basic Res Cardiol 90*: 85-88, 1995.
49. Tomai F, Crea F, Gaspardone A, Versaci F, De Paulis R, Penta de Peppo A y col: Ischemic preconditioning during coronary angioplasty is prevented by glibenclamide, a selective ATP-sensitive K^+ channel blocker. *Circulation 90*: 700-705, 1994.
50. Lu H, Remeysen P, De Clerck F: The protection by ischemic preconditioning against myocardial ischemia- and reperfusion-induced arrhythmias is not mediated by ATP-sensitive potassium channels in rats. *Coron Art Dis 4*: 649-657, 1993.
51. Liu Y, Ytrehus K, Downey JM: Evidence that translocation of protein kinase C is a key event during ischemic preconditioning of rabbit myocardium. *J Mol Cell Cardiol 26*: 661-668. 1994.
52. Speechly-Dick ME, Mocanu MM, Yellon DM: Protein kinase C. Its role in ischemic preconditioning in the rat. *Cir Res 75*: 586-590, 1994.
53. Li Y, Kloner RA: Does protein kinase C play a role in ischemic preconditioning in the rat? (Abstract). *J Mol Cell Cardiol 26*: 141, 1994.
54. Cohen MV, Downey JM: Ischemic preconditioning: can the protection be bottled? *Lancet 342*: 6, 1993.
55. Mitchell MB, Meng X, Ao L, Brown JM, Harken AH, Banerjee A: Preconditioning of isolated rat heart is mediated by protein kinase C. *Circ Res 76*: 73-81, 1995.
56. Liu Y, Tsuchida A, Cohen MV, Downey JM: Pretreatment with angiotensin II activates protein kinase C and limits myocardial infarction in isolated rabbit hearts. *J Mol Cell Cardiol 27*: 883-8492, 1995.
57. Goto M, Liu Y, Yang XM, Ardell JL, Cohen MV, Downey JM: Role of bradykinin in protection of ischemic preconditioning in rabbit hearts. *Circ Res 77*: 611-621, 1995.
58. Downey JM, Cohen MV, Ytrehus K, Liu Y: Cellular mechanisms in ischemic preconditioning: the role of adenosine and protein kinase C. *En*: Cellular, biochemical, and molecular aspects of reperfusion injury. New York Academy of Sciences, New York, 1994; 723: 82-97
59. Przyklenk K, Kloner RA: Acetylcholine acts as a "preconditioning-mimetic" in the canine model (Abstract). *J Am Coll Cardiol 23*: 396A, 1994.
60. Yao Z, Gross GJ: Role of nitric oxide, muscarinic receptors, and the ATP-sensitive K^+ channel in mediating the effects of acetylcholine to mimic preconditioning in dogs. *Circ Res 73*: 1193-1201, 1993.
61. Wang P, Gallagher KP, Downey JM, Cohen MV: Pretreatment with endothelin-1 mimics ischemic preconditioning against infarction in isolated rabbit heart. *J Mol Cell Cardiol 28*: 579-588, 1996.
62. Przyklenk K, Sussman MA, Simkhovich BZ, Kloner RA: Does ischemic preconditioning trigger translocation of protein kinase C in the canine model? *Circulation 92*: 1546-1557, 1995.
63. Bankwala Z, Hale SL, Kloner RA: Alfa-adrenoceptor stimulation with exogenous norepinephrine or release of endogenous catecholamines mimics ischemic preconditioning. *Circulation 90:* 1023-1028, 1994.
64. Toombs CT, Wiltse AL, Shebuski RJ: Ischemic preconditioning fails to limit infarct size in reserpinized rabbit myocardium. *Circulation 88*: 2351-2358, 1993.
65. Thornton JD, Daly JF, Cohen MV, Yang XM, Downey JM: Catecholamines can induce adenosine receptor-mediated protection of the myocardium but do not participate in ischemic preconditioning in the rabbit. *Circ Res 73*: 649-655, 1993.
66. Asimakis GK, Inners-McBride K, Conti VR, Yang CJ: Transient beta adrenergic stimulation can precondition the rat heart against postischemic contractil dysfunction. *Cardiovasc Res 28*: 1726-1734, 1994.
67. Simkhovich BZ, Hale SL, Ovize M, Przyklenk K, Kloner RA: Ischemic preconditioning and long chain acyl carnitine in the canine heart. *Coron Art Dis 4*: 387-392, 1993.
68. Murphy E, Glasgow W, Fralix T, Steenbergen C: Role of lipoxygenase metabolites in ischemic preconditioning. *Circ Res 76*: 457-467, 1995.

69. Chen W, Gabel S, Steenbergen C, Murphy E: A redox-based mechanism for cardioprotection induced by ischemic preconditioning in perfused rat heart. *Circ Res 77*: 424-429, 1995.

70. Mitani A, Yasui H, Tokunaga K: Effect of ischemic preconditioning on ischemia-induced contractile failure and accumulation of extracellular H^+ and K^+. *Jpn Circ J 58*: 894-902, 1994.

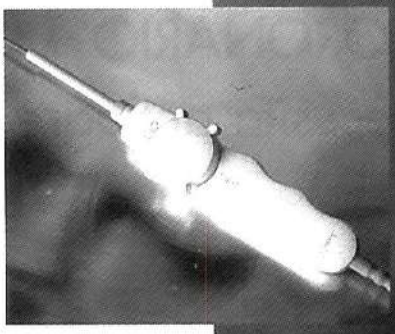
ANTE UN PACIENTE CORONARIO
al que usted necesita antiagregar,

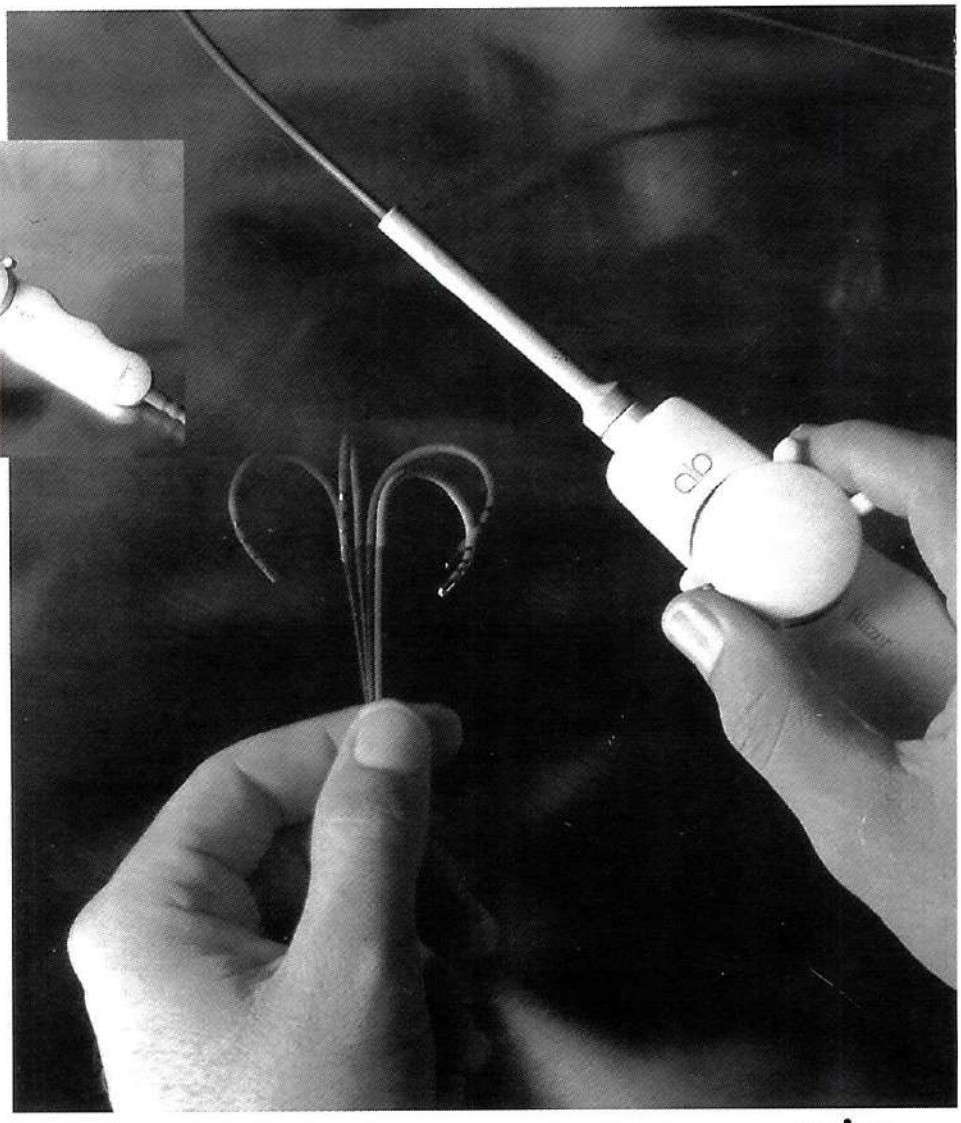
¿en qué antiagregante
piensa primero?

Blazer™ Catheter

The Blazer Catheter´s high performance torque control sets a new standard for maneuverability in steerable catheters.

Blazer's advanced torque control, coupled with the advantages of EPT's bidirectional steerability, give you the maneuverability you need to save time in all your procedures–from the routine study to the most challenging mapping procedure. Built with a unique composite tubing that has both longitudinal flexibility *and* exceptional torque response, Blazer combines ease of handling with optimum positioning capability and stability. Each rotation of the catheter's proximal shaft is translated with a high degree of precision along the entire body of the catheter allowing fine incremental movement of the distal tip. Steering is controlled by a single knob featuring automatic curve retention for simple, one-handed operation. Blazer's capabilities make it a highly responsive and versatile catheter, suitable for nearly any EP procedure.





EPT

alp

Representante en Argentina de EPT

ULTRA-TECH S.A.

TECNOLOGIA MEDICA

Av. Córdoba 2390 - 11 "A" (1120) Buenos Aires
Tel/Fax: 953-1049 - Celular: 447-6663

ASPIRINA



Droga de elección
en antiagregación plaquetaria
- La más experimentada:
- ISIS 2
- GISSI 2
- APRICOT
- ISIS 3
- Estudio de la administración de veteranos, etc.

Y cuando piensa en un tratamiento con aspirina,...

¿qué aspectos piensa que podría mejorar?

SERVICIO TECNICO

Disponemos de planos técnicos y repuestos originales para los siguientes equipos:

GRABADORES DE HOLTER A CASSETTES DE 3 CANALES:
Rozinn Electronics, Del Mar Avionics, Diagnostic Monitoring, DMS, Scole, Pc Scientific, Datrix, Hillmed, AIR, Zuccolo (Vendemos todos los cables de pacientes, snaps y estuches)

GRABADORES DE HOLTER A CINTA ABIERTA DE 2 CANALES:
Oxford, Scole, Del Mar Avionics, ACS, Galix, Advance Med. (Vendemos cintas, cables de paciente, snaps y estuches)

HOLTER DE PRESIÓN - PRESURÓMETROS:
AND TM 2420/2020 TM2421/2021, Takeda, Pulse Metrics, Del Mar Avionics. (Vendemos toda clase de brazaletes, cables de interfase, estuches, software y micrófonos).

SISTEMAS COMPUTARIZADOS DE HOLTER:
Rozinn Electronics Holter for Windows, Premier 1, 2, 3, 4, DMS Premier, Diagnostic Monitoring, Hillmed, Scole. (Recargamos todo tipo de software, reparamos hardware, pasacassettes, tape transport, upgrade del hardware, etc.)

ELECTROCARDIÓGRAFOS:
Diversas marcas y modelos. También reparamos los cables de pacientes, stylus, etc.

DEFIBRILADORES:
Diversas marcas y modelos.

OXÍMETROS Y OXICAPNÓGRAFOS:
Diversas marcas y modelos.

RESPIRADORES:
Diversas marcas y modelos.

MONITORES Y CENTRALES:
Diversas marcas y modelos. Instalación.

ECÓGRAFOS Y TRANSDUCTORES:
Diversas marcas y modelos.

VIDEO PRINTERS:
Diversas marcas y modelos. Reemplazo de cabezales térmicos.

CARdiosistemas s.r.l.
DE JOSE MARIA MIGUENS

Avenida Callao 257 - Piso 1 Of. H - (1022) Cap. Fed.
Tel/Fax: 375-2808 - Tel.: 372-9662

CORPLUS 80 160 300

Acetil Salicilato de Lisina

LA SOLUCIÓN ANTIAGREGANTE

Sal soluble de la aspirina que le asegura:

VELOCIDAD

TOLERANCIA

COMPLIANCE

acuson

A su Alcance





Sistema de Ultrasonido Sequoia MR

Sistema de Ultrasonido Aspen ®

Sistema de Ultrasonido 128XP ®

UD SABE QUE ACUSON ES UN EXCELENTE EQUIPO, SEGURAMENTE EL MEJOR.
PERO QUIZA PIENSE QUE NO ESTA A SU ALCANCE.
PERMITANOS DEMOSTRARLE LO CONTRARIO.

UD. TAMBIEN PUEDE TENER UN ACUSON.

DIGIMED
INGENIERIA AL SERVICIO DE LA MEDICINA

REPRESENTANTE EN ARGENTINA

DIGIMED s.a. Zabala 3669 (1427) - Capital - Tel.: 555-3322 Tel/Fax: 551-8377 - email: digimed@satlink.com

CORPLUS 80 / 160 / 300

Acetil Salicilato de Lisina

LA SOLUCION
ANTIAGREGANTE



Envase conteniendo 30 sobres.

Bagó

Bioexcel S.A. *Azcuénaga 797 2° Piso C - (1029) Capital Federal, Argentina*
Tel: 951-4422 – Tel/Fax: 952-9989 – Celular 412-4154

¿Sabía usted que...

Bioexcel S.A. tiene los mejores precios, entrega, planes de financiación y asistencia técnica?

Usted puede adquirir cualquiera de nuestros kits. Al momento de la instalación en su PC, usted abona un ***mínimo anticipo*** *y le propondremos el* ***mejor plan*** *para la adquisición de un producto de última generación con garantía del fabricante de quien somos distribuidores directos.*

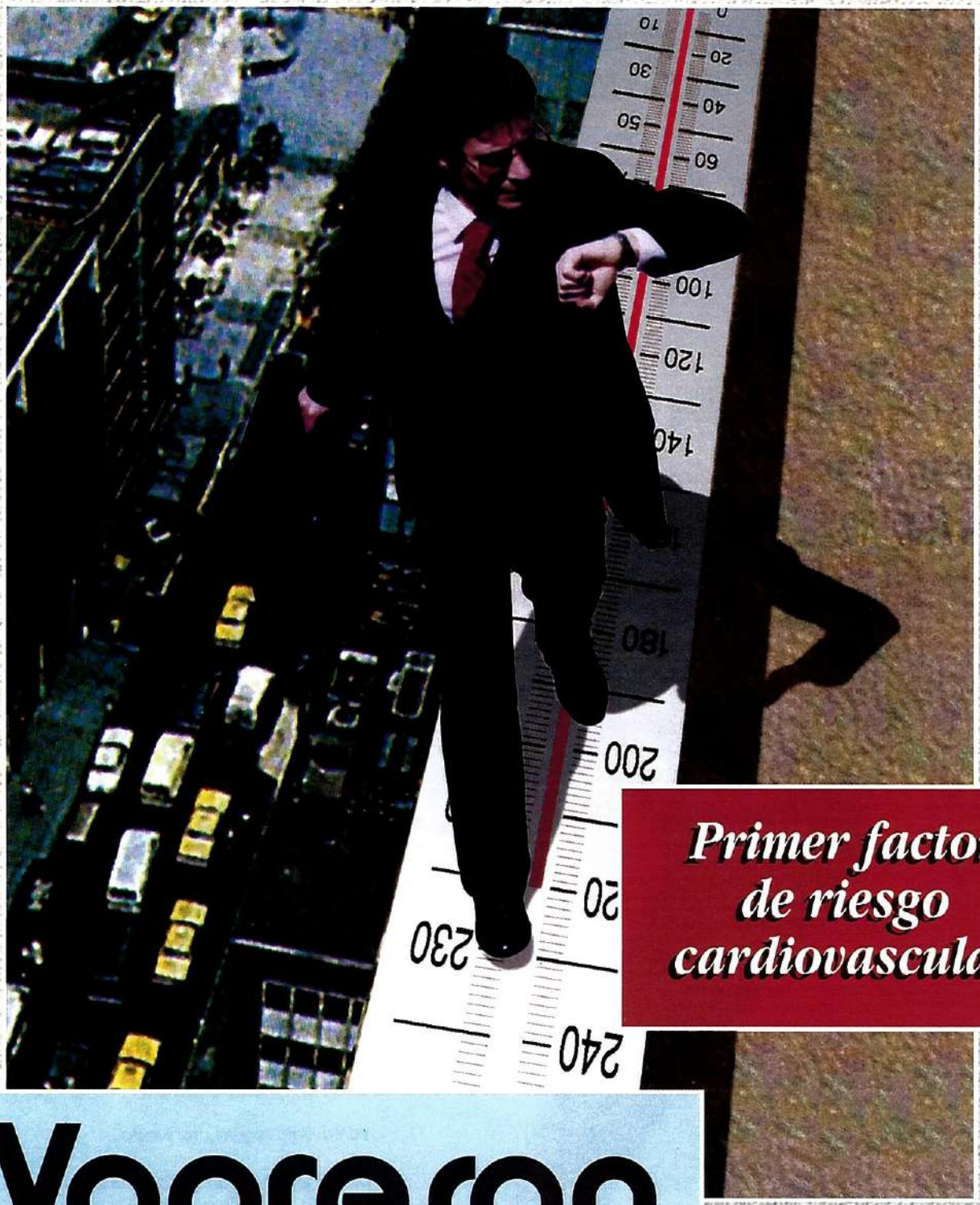
Seguramente llegaremos a un acuerdo.

NUESTROS KITS:

HOLTER
PRESUROMETRÍA
SEÑALES PROMEDIADAS
ERGOMETRÍA
ESPIROMETRÍA
TOTAL DISCLOSURE ANALYZER

EL MEJOR PRECIO DE CONTADO DE LATINOAMERICA

HIPERTENSION



Primer factor de riesgo cardiovascular

Vapresan

ENALAPRIL

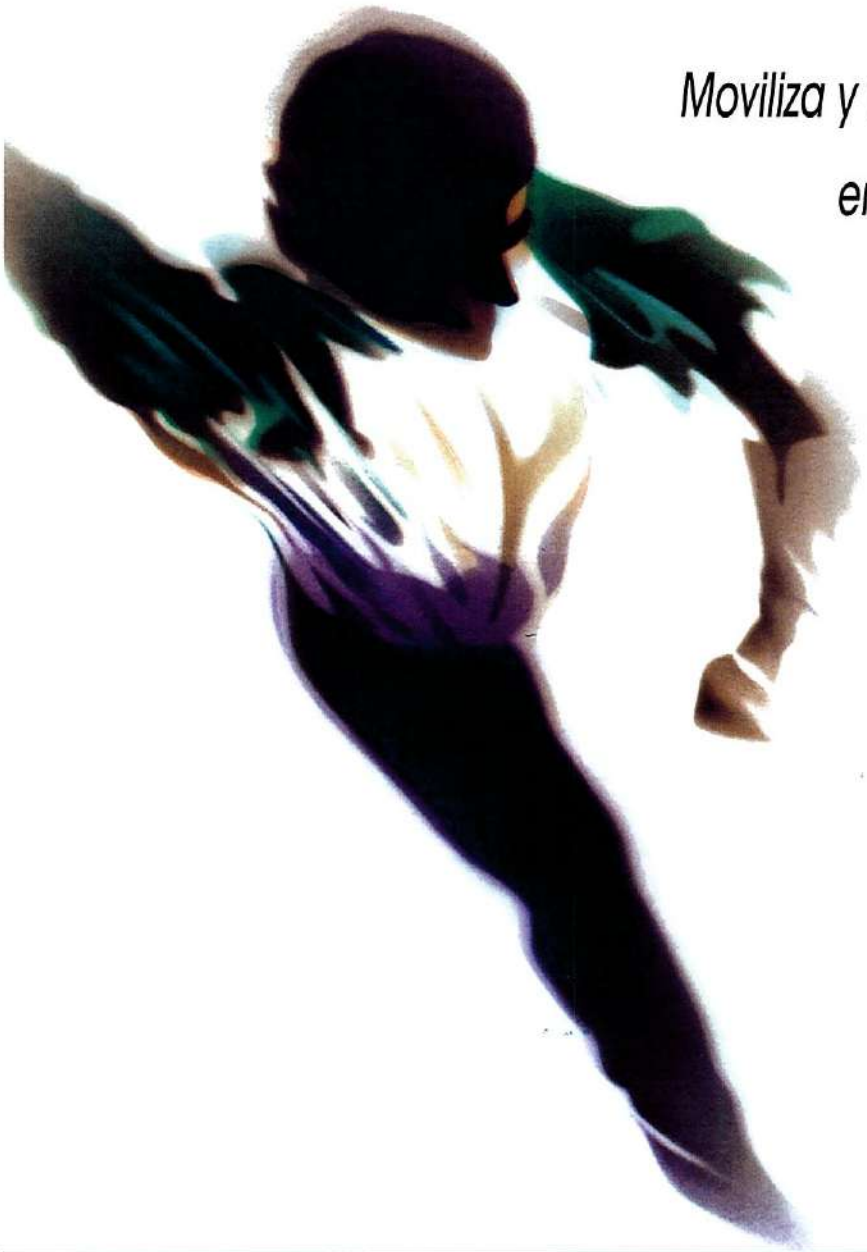
Temis-Lostaló

FLUOXETINA

FOXETIN®



impulsa a la vida



Moviliza y recupera la
energía vital.
Devuelve el interés
y la motivación.
Facilita la comunicación
y la verbalización.
Mayor bienestar y lucidez.

PRESENTACION:

Envases conteniendo 20 , 40 y
60 comprimidos ranurados.
Venta bajo receta archivada.
Mayor información a disposición
del cuerpo médico.

Gador
Al Cuidado de la Vida

TRATAMIENTO QUIRURGICO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA REFRACTARIA EN ARGENTINA

SERGIO V. PERRONE, JORGE TRAININI, JAVIER BINSTEIN, ALEJANDRA I. CHRISTEN, MARIANO A. GIORGI, E. I. CABRERA FISCHER

La insuficiencia cardíaca grave refractaria al tratamiento médico tradicional comprende a un número de pacientes que se incrementa cada vez más, y que obliga a utilizar medios que se encuentran en faz experimental o que no constituyen aún una alternativa de uso masivo. El objetivo de este trabajo es presentar, en forma resumida, una experiencia nacional en el tema de la asistencia circulatoria biológica en pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento médico. La fisiopatología y el estudio experimental de técnicas de asistencia circulatoria constituyen las bases de los tratamientos que luego serán aplicados en casos de insuficiencia cardíaca grave. La cardiomioplastia, aún en su faz experimental, ha sido aplicada con éxito por algunos grupos que, teniendo experiencia en insuficiencia cardíaca, optaron por la asistencia circulatoria biológica. El trasplante cardíaco es una alternativa válida de tratamiento, que tiene como limitante el número de pacientes a los que puede ser aplicado, los costos y el intenso tratamiento postoperatorio. Los distintos tipos de tratamiento de la insuficiencia cardíaca, lejos de competir u oponerse, intentan cumplir el objetivo ambicioso de solucionar un número cada vez más elevado de casos intratables.

Rev Fed Arg Cardiol 26: 191-197, 1997

La insuficiencia cardíaca es una entidad nosológica reconocida desde la época de Celso y tratada con medios que fueron cambiando a través de los tiempos. Las causas de insuficiencia cardíaca fueron estudiadas en profundidad y tratadas en forma cada vez más eficaz[1]. El éxito terapéutico en el tratamiento de las valvulopatías, coronariopatías, arritmias, defectos congénitos y miocardiopatías hizo que los pacientes con insuficiencia cardíaca por falla del elemento contráctil aumentaran en términos numéricos relativos.

Los pacientes, que en algún momento histórico tenían signada su evolución por la progresión de una enfermedad cardíaca actualmente curable, tienen no sólo mejor calidad de vida sino mayor cantidad. Este es uno de los elementos que hace crecer el número de pacientes internados por insuficiencia cardíaca debida a deterioro miocárdico y dilatación cardíaca.

Se calcula que en la Argentina el 1% de la población, aproximadamente 300.000 pacientes, padece algún grado de fallo cardíaco, lo que implicaría unas 90.000 muertes anuales por esta enfermedad[2].

Las alternativas biológicas de tratamiento de la insuficiencia cardíaca tienen el atractivo de no colocar prótesis intracorporales, pero las limitantes son importantes. En el caso del trasplante cardíaco, el escaso número de órganos compatibles hace que esta alternativa válida no pueda ser aplicada más que a un número limitado de pacientes. La cardiomioplastia tiene el atractivo, además de ser biológico, de que cada paciente es su propio donante. Pero la falta de un número adecuado de pacientes seguidos en un estudio randomizado hace que aún se encuentre en el campo experimental[3].

En este trabajo se presentan las bases experimentales de la asistencia circulatoria biológica y los resultados de dos grupos nacionales abocados al tratamiento de la insuficiencia cardíaca mediante trasplante cardíaco y cardiomioplastia dinámica, respectivamente.

BASES EXPERIMENTALES

La experimentación animal permitió el desarrollo de las técnicas del trasplante cardíaco y de la

Centro de Investigación de Ciencias Básicas de la Fundación Favaloro. Buenos Aires. Argentina.

Dirección postal: E. I. Cabrera Fischer. Solís 453. 1078 Buenos Aires. Argentina.

cardiomioplastia. La historia del trasplante cardíaco se relaciona con la evolución de otros tipos de trasplantes de órganos, que fueron desarrollándose durante el siglo XX. Alexis Carrel y C. Guthrie publicaron, en 1905, el primer trasplante cardíaco heterotópico realizado en el cuello de un perro[4]. En 1933, Mann y col describieron por primera vez el "rechazo agudo", observando la presencia de infiltrado linfoplasmocitario y polimorfonuclear, fenómeno similar al observado en otros tipos de trasplante[5]. El cirujano ruso Demikhov, en 1940, desarrolló técnicas de trasplante cardíaco en perros; las prácticas se hicieron en la región inguinal, como así también dentro del tórax[6].

Los problemas del diagnóstico y tratamiento del rechazo continuaban siendo un inconveniente. Las técnicas de inmunosupresión, que habían sido usadas en el trasplante renal, fueron exitosamente aplicadas en modelos animales. Lower, en 1966, publicó el diagnóstico del rechazo cardíaco, detectando en el electrocardiograma la disminución de la amplitud de los complejos QRS, las arritmias auriculares y ventriculares[7].

En 1964 se realizó el primer trasplante cardíaco ortotópico humano; Hardy y col trasplantaron el corazón de un chimpancé en un hombre de 68 años. La cirugía fue técnicamente satisfactoria; sin embargo, el retorno venoso sobrecargó el pequeño corazón del chimpancé, a pesar de la utilización de marcapaso, digoxina y masaje manual[8].

El desarrollo experimental de la cardiomioplastia dinámica permitió que en 1985 se llevara a cabo el primer caso humano con un colgajo pediculado de músculo dorsal ancho electroestimulado, en una paciente con un tumor que involucraba al ventrículo izquierdo. El uso de un colgajo pediculado nace de la cirugía estética; la transformación de las fibras fatigo-sensibles en fatigo-resistentes de un músculo esquelético fue demostrada por Dirk Pette; y para el uso de la electroestimulación muscular se aplican técnicas que habían sido usadas en pacientes con trastornos neurológicos[9]. La utilización de músculos esqueléticos para reparaciones cardíacas tiene antecedentes lejanos en las experiencias con perros hechas por Leriche en 1933[10]. Y la utilización de músculo diafragmático para asistencia circulatoria era también conocida en la década del 50, y fue Kantrowitz el primero en utilizarla para contrapulsar la arteria aorta[11]. El problema aquí residía en la fatiga que sobrevenía luego de unos minutos de electromioestimulación continua.

La conjugación de los diferentes avances científicos arriba descriptos permitió llegar a la configuración de una técnica quirúrgica que podría ser de utilidad en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento médico.

TRASPLANTE CARDIACO

Entre 1980 y 1996 se realizaron 681 evaluaciones para trasplantes intratorácicos; 499 pacientes eran de sexo masculino (73%) y 182 mujeres (27%). La edad media fue de 43 ± 15 años (rango 6 meses-73 años). El 78% de los pacientes fue evaluado para trasplante cardíaco (531 pacientes), el 14% para trasplante cardiopulmonar (94 pacientes) y el 8% para trasplante pulmonar uni o bilateral (56 pacientes). La patología predominante en estos pacientes fue la cardiopatía isquémica dilatada en el 43,1% (229 pacientes), seguida por la miocardiopatía dilatada idiopática en el 34,8% (185 pacientes), cardiopatías dilatadas secundarias a valvulopatías en el 7,35% (39 pacientes), cardiopatías dilatadas secundarias a hipertensión arterial en el 4,33% (23 pacientes), cardiopatías restrictivas o hipertróficas en el 3,02% (16 pacientes), cardiopatías tóxicas en el 2,08% (11 pacientes), cardiopatías congénitas en el 1,69% (9 pacientes), cardiopatías periparto en el 1,33% (7 pacientes), cardiopatías chagásicas en el 1,13% (6 pacientes), por falla del injerto cardíaco en el 0,37% (2 pacientes), por miopatías en el 0,37% (2 pacientes), por tumor cardíaco en el 0,19% (1 paciente) y por miocarditis granulomatosa en el 0,19% (1 paciente).

Entre las patologías congénitas que determinaron la realización de un trasplante cardíaco debemos destacar: dos displasias de ventrículo derecho, una comunicación interauricular con comunicación interventricular, estenosis pulmonar e hipoplasia de ventrículo derecho (desarrolló fibrilación auricular crónica e insuficiencia cardíaca refractaria); una trasposición de grandes arterias con comunicación interventricular e interauricular, dextrocardia, estenosis pulmonar, tronco arterioso tipo Ib; un "situs ambiguous" con dextrocardia, ventrículo único, colector de venas pulmonares con vena pulmonar superior derecha anómala y estenosis pulmonar severa, una enfermedad de Ebstein con miocardiopatía dilatada del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca severa y reiterados episodios de síncope y una falla del ventrículo izquierdo postcardiotomía en una paciente con síndrome de Marfan.

Entre las enfermedades que motivaron la evaluación para trasplante cardiopulmonar o pulmonar predominan los pacientes con síndrome de Eisenmenger y la hipertensión pulmonar primaria, seguidos de pacientes portadores de enfermedad parenquimatosa pulmonar (bronquiectasias, fibrosis quística, enfisema, fibrosis pulmonar idiopática). Sólo en cuatro pacientes se detectó la presencia de hipertensión pulmonar secundaria a tromboembolismo pulmonar recurrente, por lo cual les fue indicada la realización de tromboendarterectomía pulmonar.

Un 4% de los pacientes falleció durante la evaluación debido a su grave estado. Doscientos cuarenta y seis pacientes (46%) evaluados para trasplante cardíaco fueron aceptados e inscriptos en la lista de espera. El 44,7 de ellos fue trasplantado por nuestro grupo (110 pacientes), el 33,3% falleció en la lista de espera (82 pacientes), el 11,5% se encuentra aún en lista de espera (28 pacientes) y el 10,5% fueron excluidos de la lista de espera por distintas razones (26 pacientes), la mayoría de ellos por evidenciar franca mejoría clínica con la terapéutica instituida, y una menor proporción por agravamiento de su patología que se acompañó de deterioro multiorgánico, o la detección de enfermedades que empeorarían el pronóstico postrasplante, como hepatitis C activa, cáncer de próstata en un caso y de colon en dos pacientes, y trastornos psicosociales.

El 66% de los pacientes trasplantados se encontraba en clase funcional IV (NYHA) al momento de la realización del trasplante, el 32% en clase funcional III y el 2% en clase funcional II. Cuarenta y tres pacientes (41%) se encontraban internados al momento del trasplante y 31 de ellos se encontraban internados en unidades de cuidados intensivos (71,1% de los internados). Treinta y cinco de los pacientes internados se encontraban medicados con inotrópicos endovenosos al momento del trasplante (81% de los internados), nueve de éstos (25,7%) tenían asistencia respiratoria mecánica y trece pacientes estaban asistidos mecánicamente con balón de contrapulsación intraaórtico (51,4%), tres pacientes con asistencia ventricular izquierda con bomba centrífuga, un paciente con asistencia derecha y un paciente con asistencia biventricular.

La edad media de los pacientes trasplantados por nuestro grupo es de 44,6 ± 15,2 años (4/74 años), setenta y ocho pacientes son varones y veinticinco son mujeres, y el promedio que permanecieron en lista de espera es de 187 días. El promedio de espera de los pacientes pediátricos en lista de espera que fue trasplantado es de 35 días.

Aproximadamente el 43% de los donantes son obtenidos en ciudades distantes al centro de implante, lo cual conlleva un mayor tiempo de isquemia en el grupo de órganos obtenidos de donantes a distancia *vs* los obtenidos de donantes locales: 199 ± 42 minutos (61-292 minutos) *vs* 122 ± 01 minutos (63-252 minutos). El promedio de internación postrasplante fue de 30 ± 27 días (1-194 días).

En el postoperatorio inmediato (30 días), las causas de muerte más frecuentes fueron: 47% rechazo o falla de injerto (11 pacientes), 13% falla de múltiples órganos (3 pacientes), 13% hemorragias intraoperatorias en pacientes con severo deterioro hepático preoperatorio (3 pacientes), 8,7% infecciones (2 pacientes), 4,3% pancreatitis (1 paciente), 4,3% accidente cerebrovascular (1 paciente), 4,3% tromboembolismo pulmonar (1 paciente) y 4,3% insuficiencia respiratoria (1 paciente). Las infecciones ocupan la primera causa de mortalidad en el período subsiguiente (30 a 90 días): 50% (2 pacientes) y también después de los tres meses: 40% (2 pacientes). Durante el segundo y tercer mes se observó una muerte con falla multiorgánica y otra por accidente cerebrovascular. Después del tercer mes postoperatorio, además de las infecciones, dos pacientes fallecieron por un síndrome linfoproliferativo y un cáncer de pulmón y un tercer paciente falleció por muerte súbita, probablemente por enfermedad vascular del injerto o por rechazo (no se dispuso de autopsia).

Luego de doce meses postoperatorio, la causa de muerte más frecuente fue la enfermedad vascular del injerto en el 55,5% (9 pacientes), seguida de: rechazo del injerto por suspensión de la medicación, infección por *pneumocistis carinii*, sarcoma de Kaposi y muerte súbita, con un paciente cada una.

El seguimiento promedio de los pacientes fue de 829 días (0-3.678 días). El análisis de la sobrevida actuarial de los pacientes evidencia un 78% al año de seguimiento y un 58% a los 10 años, con el 89% de los sobrevivientes sin limitaciones en su capacidad funcional y el 11% de los mismos en clase funcional II (NYHA). El 68% de los pacientes se encuentra trabajando o estudiando, el 20% ha pasado a retiro jubilatorio y el 6% se encuentra aún en fase de recuperación.

CARDIOMIOPLASTIA CLINICA

Un número significativo de enfermos no tiene oportunidad de acceder al trasplante cardíaco y es en ellos en quienes, desde hace muchos años, se han ensayado distintos métodos, con el objetivo de lograr una mejoría de la función ventricular sistólica y diastólica mediante la utilización de músculos estriados. De éstos, la cardiomioplastia dinámica con el músculo dorsal ancho es la técnica más difundida y se utiliza clínicamente desde hace más de 10 años, con creciente interés.

Básicamente, la cardiomioplastia reconoce dos tipos de indicaciones: 1) como apoyo ventricular, en el tratamiento de insuficiencia cardíaca; y 2) como sustitución ventricular, en casos de aneurismectomías y resección de tumores. A éstas pueden sumárseles indicaciones mixtas y otras más ocasionales, como la utilización del músculo para reconstruir un ventrículo derecho hipoplásico o como apoyo auricular en un procedimiento tipo Fontan[12].

A pesar de ser un método paliativo y cuyos mecanismos no son aún del todo conocidos, presenta algunas ventajas, como la de contar con disponibili-

dad de donantes, no sufrir rechazo, tener costos más bajos y no requerir inmunosupresión ni un seguimiento tan estricto en centros especializados. Por estos motivos puede elegirse en casos de contraindicaciones socioeconómicas, culturales, psicológicas o habitacionales para el trasplante. La edad puede ser otro motivo para preferir la cardiomioplastia.

En nuestro medio la miocardiopatía chagásica puede verse beneficiada por esta técnica dadas las dificultades que presenta esta parasitosis para la inmunosupresión postrasplante[13,14].

Algunas comunicaciones relataron un mejor resultado en portadores de coronariopatía y lo justificaron con la demostración de revascularización indirecta del miocardio desde el músculo dorsal ancho transpuesto[15].

La técnica quirúrgica utilizada en los pacientes que se presentan en este trabajo consiste en colocar al músculo inicialmente en la cara posterior del ventrículo izquierdo, continuando su colocación en sentido horario. Dos suturas colocadas estratégicamente, una a nivel del pericardio sobre la vena cava inferior, y la otra en cercanía de la aurícula izquierda, fijan el músculo. El borde lateral remanente del dorsal ancho, como el extremo del mismo, se llevan hacia adelante, intentando cubrir las cámaras ventriculares en su mayor extensión. Cuando el diámetro diastólico del ventrículo izquierdo supera los 80 mm, parte del ventrículo derecho queda sin cubierta del dorsal ancho, debiéndose completar con parche. La técnica descripta podemos resumirla dentro de la nomenclatura como cardio-costal posterior.

Antes de dar por finalizada la colocación del dorsal ancho se implantan dos electrodos en el ventrículo derecho (5548 o 4755, Medtronic) con el fin de sensar la actividad cardíaca. El generador se coloca en la región subcostal izquierda (subcutáneo o supraaponeurótico) y los cables musculares y epicárdicos se tunelizan en forma subcutánea para conectarlos al cardiomioestimulador (SP 1005 o Transform 4710, Medtronic).

Es interesante la experiencia reportada por Carpentier y Chachques, quienes en el período de 1985 a 1987 presentaron una mortalidad del 54%, mientras que a partir de 1988 fue cercana al 10%[16]. El mejoramiento de la técnica quirúrgica no es la única causa de estos resultados. Estos se vieron influidos por la selección más adecuada de pacientes. Así, la mayor mortalidad se relacionó con la edad avanzada, la realización de procedimientos asociados, la presencia de fallo biventricular, y la inestabilidad hemodinámica preoperatoria con necesidad de soporte inotrópico.

En nuestra experiencia sobre 13 pacientes intervenidos, sólo uno se encontraba en clase funcional IV (NYHA) y el resto en clase funcional III, y uno de ellos requirió circulación extracorpórea para la realización de plástica valvular mitral. Durante el postoperatorio inmediato hubo sólo un fallecimiento (7,6%) debido a arritmia ventricular. En la Figura 1 se puede observar el seguimiento actuarial de las cardiomioplastias de los pacientes de la presente serie. En la Figura 2 se puede observar, en forma comparativa, la mortalidad de los trasplantes cardíacos de la serie mundial.

Las complicaciones postoperatorias, aunque manejables, no son infrecuentes[17]. En nuestro servicio se observaron las siguientes complicaciones: síndrome de bajo gasto cardíaco (n = 4), insuficiencia renal aguda (n = 2), insuficiencia respiratoria (n = 2), arritmias cardíacas (n = 6), accidente cerebrovascular (n = 1), seroma de herida dorsal (n = 3), infecciones (n = 1).

El tiempo de hospitalización varía en relación con la presencia o no de complicaciones. Nuestros pacientes permanecieron en la sala de cuidados inten-

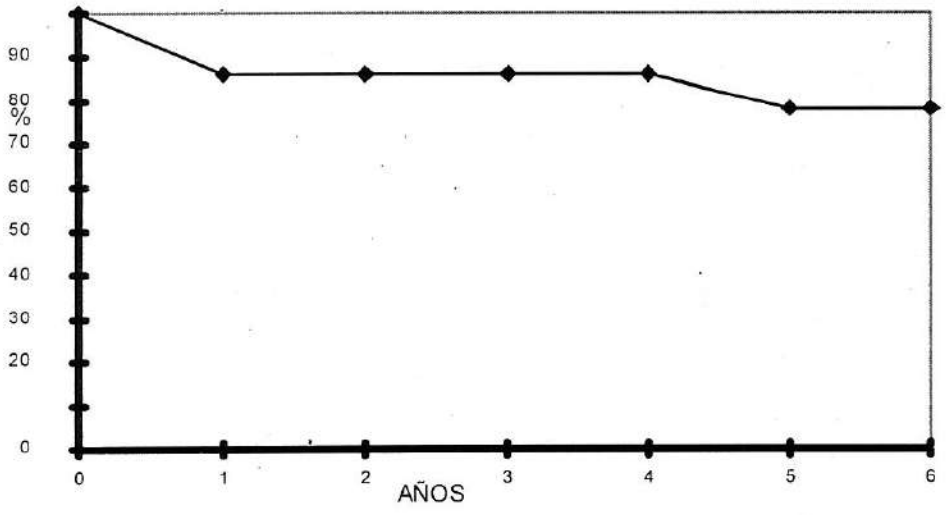


Figura 1. *El seguimiento actuarial de los pacientes con insuficiencia cardíaca (n = 14) sometidos a* cardiomioplastia *muestra una cifra de sobrevida al sexto año que es más que alentadora (78%)*

sivos durante 4,8 ± 2 días en promedio. La estadía hospitalaria total fue de 21,7 ± 11 días, con tendencia actual a disminuir, reduciendo los costos, al realizarse la programación periódica del cardiomioestimulador en forma ambulatoria.

Los beneficios hemodinámicos de la cardiomioplastia no comienzan hasta varias semanas después de la cirugía, período necesario para lograr la adhesión del músculo al corazón, el desarrollo de circulación colateral y, finalmente, el entrenamiento muscular. De los 12 pacientes externados uno falleció a los 2 meses (8,3%) antes de completar el protocolo de estimulación por progresión de la insuficiencia cardíaca congestiva. Los 11 restantes completaron la estimulación, sobrepasando 8 de ellos el período postoperatorio absoluto del año, con una acumulación de 185 meses y un promedio de 23,1 meses/paciente (13-48 meses).

En el análisis de la evolución alejada se tendrá en cuenta, en esta estadística, a los 10 pacientes operados con más de un año de antigüedad. Los 8 sobrevivientes de este grupo a los 6 meses de seguimiento presentaban una capacidad funcional (NYHA) de 1,7 ± 0,5, mientras que en el control a los 12 meses la misma era de 1,8 ± 0,6, hallándose 2 enfermos en capacidad funcional I, 5 en capacidad funcional II y el restante en capacidad funcional III. La medicación específica utilizada en estos pacientes en postoperatorio fue necesaria a baja dosis.

Este grupo de pacientes en el año previo a la cirugía había tenido un promedio de 2,2 ± 0,7 hospitalizaciones/paciente, mientras que en el año posterior a la cardiomioplastia el número de ellas fue de 0,5 ± 0,5 hospitalizaciones/paciente.

Se realizó evaluación de la función ventricular (ecocardiografía, radioisótopos) y de la capacidad funcional (clase funcional, caminata de 6 minutos).

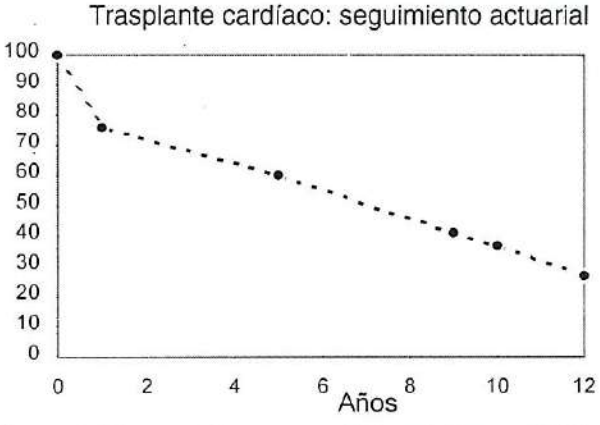


Figura 2. *El seguimiento actuarial a nivel mundial (n = 27.977) muestra la eficacia del* trasplante cardíaco *en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca grave.*

Fue significativa la mejoría observada en la capacidad funcional a los 6 meses. Así, se pasó de un valor preoperatorio de 3,1 ± 0,3 al postoperatorio de 1,7 ± 0,5 ($p < 0,001$). Este nivel de mejoría en la capacidad funcional se mantuvo en el control de los 12 meses, siendo en el orden de 1,8 ± 0,6 ($p < 0,001$). Si bien la prueba de caminata de los 6 minutos no ha mostrado diferencia significativa, de 365 ± 29 metros en el preoperatorio a valores de 397 ± 73 metros a los 6 meses (NS) y a 406 ± 119 metros a los 12 meses (tendencia 0,07), han sido llamativos dos hechos observados, los cuales fueron coincidentes con la mejoría en la clase funcional. Así, fue evidente la disminución en el número de hospitalizaciones, las cuales eran en el año previo a la cirugía de 2,2 ± 0,7 pacientes/año, pasando en el año posterior a la misma a 0,5 ± 0,5 internaciones/paciente. Por otra parte, estos enfermos mostraron una llamativa tendencia a la disminución en la medicación específica utilizada. Estas dos circunstancias, en el análisis de este grupo, las hallamos de importancia, dado que se trata de consideraciones objetivas en relación a la observación médica.

En estos pacientes analizados, como en otras series ya publicadas, hemos observado una franca mejoría a los 6 meses de la cardiomioplastia en lo que hace a la función ventricular. Se incrementó, en forma manifiesta, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), pasando de 22 ± 6% a 32 ± 0,3% ($p < 0,05$) a los 6 meses; y la fracción de acortamiento aumentó de 13,9 ± 3% a 19 ± 7% ($p < 0,05$), en el mismo período. Los valores hallados a los 12 meses de operados mostraron una FEVI de 28 ± 2% ($p < 0,01$) y una FA de 18 ± 4% ($p < 0,0001$), demostrando una tendencia a mantener parámetros de mejoría logrados a los 6 meses, los cuales eran de una mejor función ventricular y capacidad funcional en relación a los datos del preoperatorio.

Con respecto al diámetro diastólico del ventrículo izquierdo, los valores a los 6 meses no se redujeron en relación al preoperatorio, de 73,6 ± 6 mm pasó a 72 ± 9 mm (NS), pero de todas formas se pudo comprobar que el diámetro ventricular no progresó en su dilatación, situación registrada a los 12 meses, con un diámetro de 73,6 ± 7 mm (NS).

El grupo de pacientes presentados en este trabajo es similar, en términos de capacidad funcional y parámetros ecocardiográficos, a los presentados en otras series. En cambio, en relación a la FEVI, los pacientes operados por nosotros tenían promedios más altos (22%) que las estadísticas presentadas por Carpentier y Chachques (16%) y Moreira (19,8%). Sin embargo, el promedio de edad del grupo presentado por nosotros fue mucho más alto (59 años) en relación a las otras series comentadas: 50 años y 48,2 años respectivamente. Esta situación es impor-

tante comentarla ya que el incremento de la edad, sobre todo en esta patología, implica mayor posibilidad de morbilidad perioperatoria.

Los resultados logrados en esta experiencia, tanto en el estudio de la función ventricular como en la evaluación de la capacidad funcional, que fueron de una evidente mejoría en relación con datos del preoperatorio, nos hacen ver a la cardiomioplastia como una técnica posible de aplicar a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que, si bien constituyen un grupo de alto riesgo, pueden encontrar en esta cirugía una alternativa para su supervivencia.

CONCLUSIONES

Cuando se analiza el tema del tratamiento de la insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento médico hay que tener en cuenta la elevada mortalidad de este tipo de pacientes. Estos, a pesar de estar tratados adecuadamente, sufren reinternaciones frecuentes y la tasa de óbitos es alarmante. Por otro lado, los tratamientos que se intentan no necesariamente producen resultados espectaculares en el corto plazo. Así, los primeros cien trasplantes cardíacos tuvieron una sobrevida de 29 días.

En la Argentina existe un tipo de insuficiencia cardíaca, que es la de origen chagásico, que se suma a las derivadas de otras causas. El número elevado de pacientes portadores de esta patología hace pensar que, además de los aspectos éticos, existe un elemento económico que no debe ser olvidado.

La experiencia en cardiomioplastia y en trasplante cardíaco de los dos grupos que muestran sus resultados en este trabajo, evidencia que existe al menos una alternativa para este grupo de pacientes con una patología tan grave. Pero es aquí que hay que llamar la atención sobre un hecho importante: la reactivación que sufre la enfermedad chagásica cuando se usa un inmunosupresor, que en el caso del trasplante cardíaco es obligatorio.

Los métodos biológicos usados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca refractaria a otras terapéuticas pueden reemplazar o asistir al órgano enfermo, pero la utilización masiva de los mismos no es aún posible.

SUMMARY

SURGICAL TREATMENT OF REFRACTORY HEART FAILURE IN ARGENTINE

Severe heart failure refractory to pharmacological treatment develops in a greater population each year, and it demands the utilization of experimental technology or methods not implemented widespread yet. The objective of this paper is to concisely report the national experience in biologic assistance in patients with refractory heart failure. The physiopatology and the experimental study of the assistance technique are the basis of the treatment of this kind of patients. The cardiomyoplasty, yet experimentally, has been successfully used by different medical teams with experience in cardiac failure, that decided to develop biologic circulatory assistance. Cardiac transplant is an alternative in the treatment of terminal heart failure, but the number of eligible patients, the elevated costs and the intensive postoperative treatment limit this possibility. These different sort of treatments for heart failure not only do not oppose each other, but try to reach an ambitious goal: to handle with a great number of patients with cardiac failure refractory to traditional treatment.

Bibliografía

1. Cabrera Fischer EI, Chachques JC, Pichel RH: Insuficiencia cardíaca severa, interpretación y tratamiento. Ed. Akadia, Buenos Aires, 1989, 1ª ed.
2. Cagide A: Insuficiencia cardíaca. Ed. Propulsora Literaria, Buenos Aires, 1993, pp 5.
3. Cabrera Fischer EI, Chachques JC, Pichel RH: Insuficiencia cardíaca severa, interpretación y tratamiento. Ed. Akadia, Buenos Aires, 1994, 2ª ed.
4. Carrel A, Guthrie CC: The transplantation of the veins and organs. *Am J Med 10*: 1101, 1905.
5. Mann FC, Priestly JR, Markowitz J, Yates WM: Transplantation of the intact mammalian heart. *Arch Surg 26*: 219, 1933.
6. Demikhov VP: Experimental transplantation of vital organs. Haig B (trans), New York, Consultants Bureau, 1962, 1ª ed, pp 126.
7. Lower RR, Dong E, Glazener FS: Electrocardiograms of dogs with heart homografts. *Circulation 33*: 455, 1966.
8. Hardy JD, Chavez CM: The first heart transplantation in man: historical reexamination of the 1964 case in the light of current clinical experience. *Transplant Proc 1*: 717, 1969.
9. Pette D, Vrbová G: Adaptation of mammalian skeletal muscle fibers to chronic electrical stimulation. *Rev Physiol Biochem Pharmacol 120*: 115, 1992.
10. Leriche R, Fontaine R: Essai expérimental de traitement de certains infarctus du myocarde et de l'anévrysme du cœur par une greffe de muscle strié. *Bull Soc Artif Intern Organs 6*: 305, 1960.
11. Kantrowitz A: Functioning autogenous muscle used experimentally as an auxiliary ventricle. *Trans Am Soc Artif Intern Organs 6*: 305, 1960.
12. Chachques JC, Grandjean PA, Carpentier A: Atrial cardiomyoplasty after Fontan type procedures. *Circulation 82 (Suppl 4)*: 183, 1990.
13. Rossi N, Braile D, Souza D y col: Dynamic cardiomyoplasty in chronic Chagas' heart disease: clinicopathological data. *Ann Thorac Surg 51*: 649, 1991.
14. Braile D, Soares M, Rodríguez M y col: Cardiomioplastia: estudo clínico de 26 pacientes em 6 anos. *Rev Bras Marcapasso e Arritmia 6*: 71, 1993.
15. Akhmedov E, Krivoschekov E, Pekarskaya M y col: Cardiomyoplasty in the treatment of heart failure patients. *Rebeampa 8*: 191, 1995.

16. Carpentier A, Chachques JC, Acar C y col: Dynamic cardiomyoplasty at seven years. *J Thorac Cardiovasc Surg 106*: 42-54, 1993.

17. Barisani JL, Tainini J, Varini S y col: Cardiomioplastia. Resultados inmediatos. XXI Congreso Argentino de Cardiología. Buenos Aires, 1994.

VIII CONGRESO DE LA FEDERACION MUNDIAL DE ULTRASONOGRAFIA EN MEDICINA Y BIOLOGIA

CAPITULO CARDIOLOGICO

1 al 4 de septiembre de 1997
Sheraton Buenos Aires Hotel & Convention Center

INVITADOS EXTRANJEROS

Harald Becher (Alemania)
Miguel A. García Fernández (España)
Peter Hanrath (Alemania)
Sabino Iliceto (Italia)
Heinz Lambertz (Alemania)
Matsunori Matsuzaki (Japón)
Navin Nanda (EE.UU.)
Natesa G. Pandian (EE.UU.)
Miguel A. Quiñones (EE.UU.)
Nelson B. Schiller (EE.UU.)
James B. Seward (EE.UU.)
James D. Thomas (EE.UU.)
Colette Veyrat (Francia)

ACTIVIDADES PROGRAMADAS

- Simposios
- Mesas redondas
- Conferencias
- Presentaciones de casos
- Temas libres
- Encuentros con expertos

Informes: Congresos Internacionales S.A. Moreno 584, piso 9º - 1091 Buenos Aires
Tel: 342-3216 / 3283 / 3408 Fax: 331-0223 / 334-3811

¿Quién está investigando drogas de última generación para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares?

NOVARTIS

Lider mundial en las ciencias para la vida.
Resultante de la fusión de los grupos Ciba y Sandoz.



A la vanguardia en las ciencias para la vida



Novartis Farmacéutica

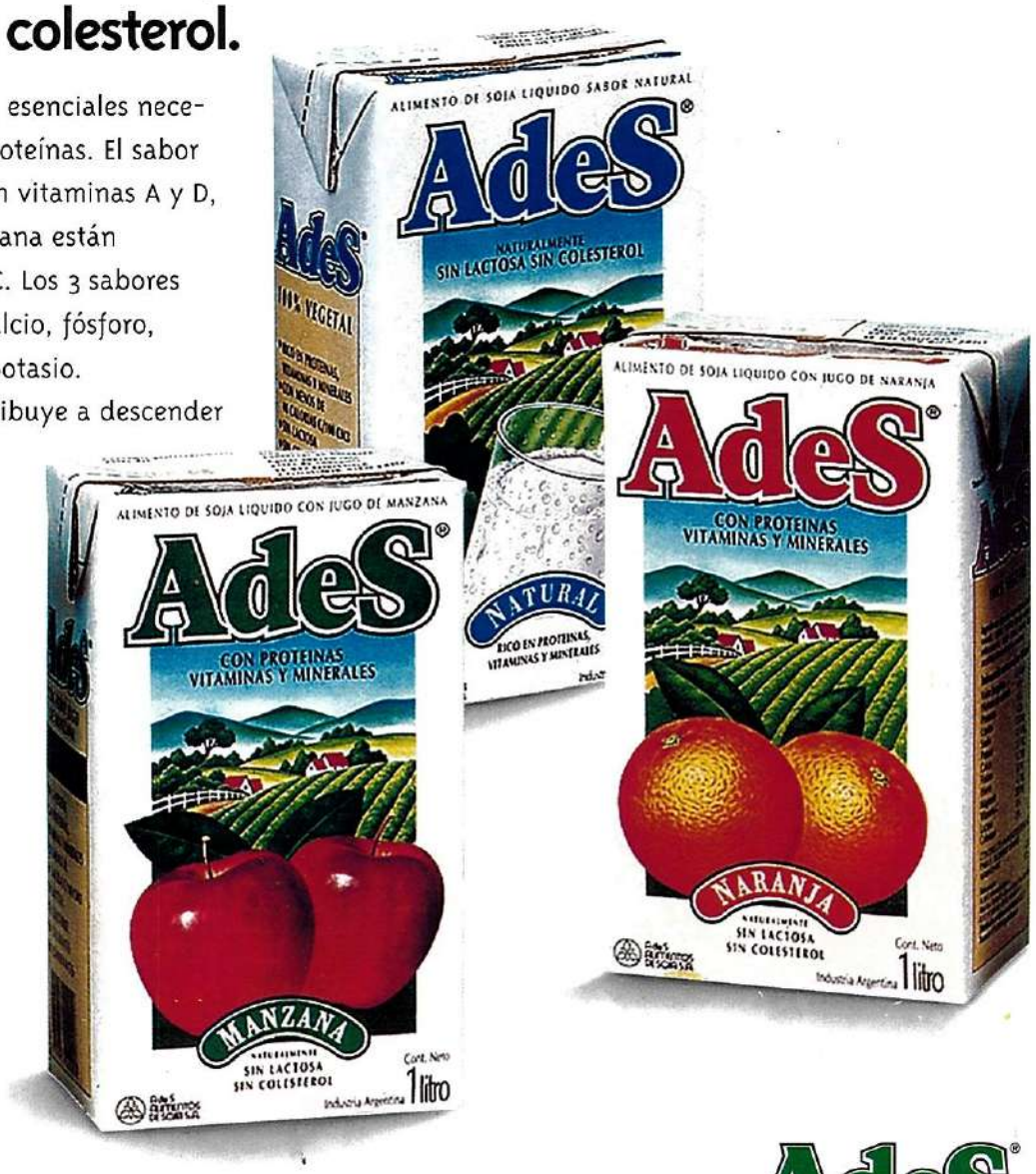
Teléfono: 703-7000 - Internet: http://www.novartis.com

De Luca S.A.

AdeS®

Es un Alimento de Soja líquido, único, natural, 100% vegetal. Sin lactosa, sin colesterol.

Contiene los 9 aminoácidos esenciales necesarios para la síntesis de proteínas. El sabor Natural está adicionado con vitaminas A y D, los sabores Naranja y Manzana están adicionados con vitamina C. Los 3 sabores naturalmente contienen: calcio, fósforo, hierro, magnesio, sodio y potasio.
El consumo de la soja contribuye a descender la hipercolesterolemia.



AdeS®
CON PROTEINAS, VITAMINAS Y MINERALES

INFORMACION NUTRICIONAL por 100 ml.

Principios Alimenticios por Variedad	Carbohidratos g	Proteínas g	Lípidos g	Energía Kcal	Sodio mg	Potasio mg	Calcio mg	Fósforo mg	Hierro mg	Magnesio mg	A U.I.	D U.I.	C mg
Natural	3,0	3,1	1,7	40,0	83,0	165,0	13,0	43,0	0,8	19,4	100	20	0
Naranja	10,0	0,6	0,2	44,0	26,0	47,6	11,0	12,0	0,3	4,0	0	0	15
Manzana	10,0	0,6	0,2	44,0	27,0	45,2	11,0	9,0	0,3	5,0	0	0	15

CONCEPTOS ACTUALES SOBRE ELECTROGENESIS DEL NODULO SINUSAL

AMIRA Z. PONCE ZUMINO* Y ADOLFO J. GAMBARTE**

La actividad de marcapaso es sin duda uno de los más grandes desafíos de la electrofisiología cardíaca, tanto es así que aún hoy su mecanismo íntimo no ha sido totalmente dilucidado. Los registros intracelulares obtenidos con microelectrodos de vidrio, demostraron que los potenciales de acción sinusales poseen una característica fase de despolarización espontánea, que determina su frecuencia de descarga. Mediante la técnica del clampeo de voltaje en pequeños trozos de tejido primero, y luego, la más moderna del *patch-clamp* en células sinusales aisladas, se investigaron los flujos iónicos involucrados en esta característica. Hasta la fecha se han podido individualizar numerosas corrientes iónicas en células sinusales, a saber: I_{Na}, I_{CaT}, I_{CaL}, I_K, I_r, que son dependientes de tiempo y voltaje. Además, las independientes de tiempo: $I_{Na\ Cu}$, I_{NaK}, I_{bNa}, a las que hay que agregar las potásicas operadas por receptores, como $I_{K\text{-}Ach}$, $I_{K\text{-}ATP}$, $I_{K\text{-}Ado}$. La despolarización progresiva de las células marcapaso se debería tanto a una disminución de I_K como a un aumento de I_{CaT} y, posteriormente I_{CaL} durante el último tercio del intervalo diastólico. En los casos de hiperpolarización cobra mayor importancia I_f, como corriente iniciadora de la fase 4.

Rev Fed Arg Cardiol 26: 201-207, 1997

Una de las más importantes y peculiares propiedades del corazón es, sin duda, la capacidad para generar su propia actividad, aún en ausencia de inervación. Desde que Leonardo da Vinci (1452-1519) observó que el corazón podía "moverse por sí mismo" y que William Harvey (1578-1658) evidenció que trozos de tejido cardíaco podían "contraerse y relajarse" separadamente, este hecho despertó el interés de fisiólogos y cardiólogos. Efectivamente, el maravilloso y sorprendente mecanismo por el cual las células del nódulo sinoauricular (NSA) poseen actividad automática apasionó a los investigadores y aún hoy continúan tratando de dilucidar la intimidad del proceso que las lleva a despolarizarse en forma espontánea y disparar rítmicamente.

Deseamos en este artículo hacer una síntesis de lo que hasta hoy se conoce sobre las corrientes responsables de la actividad de marcapaso y destacar los aspectos salientes de la modulación de su actividad.

* Investigadora Independiente del CONICET.

** Jefe del Servicio de Cardiología del Hospital Luis Lagomaggiore. Cátedra de Fisiología. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

Dirección postal: Casilla de Correos 33. 5500 Mendoza.

A manera de introducción de esta parte, es interesante recordar que los primeros registros de potenciales de acción en células de marcapaso (MP), obtenidos con microelectrodos de vidrio, fueron de capital importancia para la comprensión de los movimientos iónicos a través de las membranas de las células sinusales. Posteriormente, el método del clampeo de voltaje complementó esta información. Sin embargo, los recientes avances en la comprensión de la ritmicidad se deben a la introducción de dos nuevos procedimientos, como son la disociación del tejido cardíaco en sus células aisladas y la aplicación a esas células de la técnica del *patch clamp*. Todo ello proporcionó invalorable información sobre la organización funcional del marcapaso cardíaco.

a) Registros obtenidos con microelectrodos intracelulares

En 1949 Ling y Gerard[1] introdujeron el empleo de microelectrodos de vidrio llenos con una solución conductora en el estudio de la actividad eléctrica de las células excitables. Efectivamente, con ellos pudieron registrar el potencial de acción (PA) del músculo sartorio de rana. En 1951, Weidmann y Woodbury los adaptaron para el estudio del músculo cardíaco, haciéndolos flexibles por medio de un hilo de

tungsteno, lo que les posibilita acompañar los movimientos del corazón. Los registros así obtenidos pusieron en evidencia las variadas morfologías de los PA de las distintas estructuras cardíacas y contribuyeron a aclarar los movimientos iónicos que dan lugar a sus fases[2,3].

Se comprobó que los PA de las células que poseen automatismo difieren de los pertenecientes a otras fibras cardíacas, porque en ellos se visualiza una fase de despolarización lenta y gradual que reemplaza la fase 4, potencial de reposo estable, correspondiente a las células auriculares y ventriculares. Este período de despolarización espontánea aparece inmediatamente después de producida la repolarización, durante la diástole, por cuya razón se la denomina: despolarización diastólica, fase 4 inestable o prepotencial (PP).

Los PA sinusales son de menor amplitud porque su fase 0 (despolarización rápida se desarrolla más lentamente, carecen de las fases 1 y 2 que tipifican a los potenciales ventriculares o de Purkinje y tienen menor inversión de la polaridad (*overshoot*), como se ilustran en la Figura 1.

Desde que se determinaron las particularidades que acabamos de describir, se considera que el ritmo sinusal está regulado por factores que pueden modificar:

1. La pendiente de despolarización diastólica o PP
2. El valor del potencial diastólico máximo (PDM), que se desarrolla a partir de -60 a -50mV y/o
3. El umbral de activación (PU), alrededor de -40 mV, que da origen a la fase de despolarización rápida o sea la fase 0 (Figura 2).

b) Registros obtenidos con clampeo de voltaje

A partir de la comprobación de la actividad de marcapaso se pensó que el automatismo derivaba de una corriente neta entrante, que ocasiona la despolarización del potencial de membrana durante la diástole y que este proceso continúa hasta que se activa la corriente responsable de la fase de despolarización rápida del PA. Se trató entonces de individualizar la o las corrientes responsables de esta despolarización espontánea, para lo cual el único método directo es la técnica de clampeo de voltaje.

En 1952, Hodgkin, y Huxley[4] publicaron determinaciones de las corrientes obtenidas en el axón gigante del calamar con la técnica del clampeo de voltaje. La misma consiste en imponer un potencial transmembrana prefijado y mantenerlo constante.

El principio del método se basa en la ley de Ohm, en donde $V = I/G$. Recordemos que V es el voltaje; I la intensidad de la corriente y G la conductancia (inversa de la resistencia). Se fija un valor de V (clampeo de voltaje). Si por cualquier circunstancia el tejido modifica su conductancia (G), se deberá modificar el valor de la corriente (I) para mantener constante el cociente que da como resultado el potencial V elegido. Esto se consigue con un circuito electrónico de retroalimentación negativa.

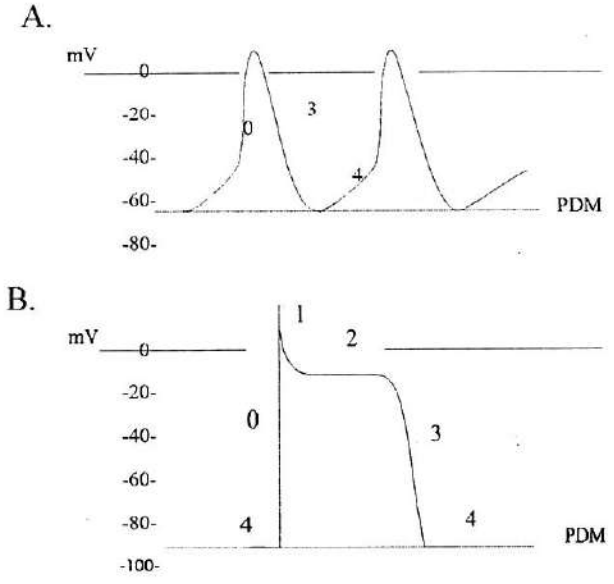


Figura 1. ***A.*** *PA de la célula del nódulo sinusal.* ***B.*** *PA de la célula ventricular. Nótese la diferencia en amplitud y velocidad de ascenso de la fase O. El PA de la célula del nódulo sinusal no tiene fase 1 y 2. La característica principal es la despolarización espontánea, durante la fase 4.*

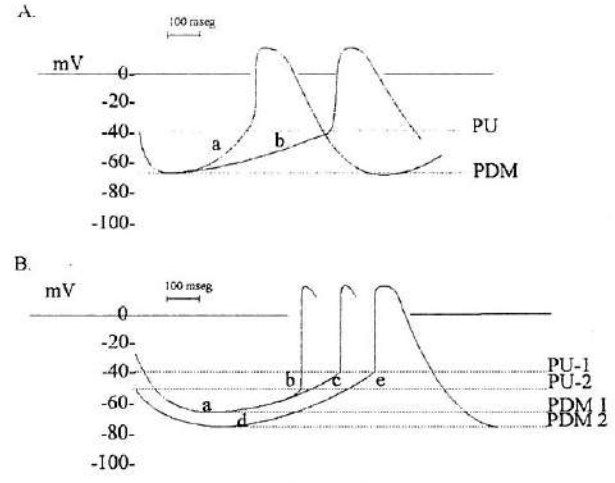


Figura 2. *Factores que modifican la frecuencia de descarga del nódulo sinusal.* ***A.*** *Cambios en la pendiente de la fase 4. (de a → b) .* ***B.*** *Cambios en el potencial umbral (del PU_1 a PU_2) y cambios en el potencial diastólico máximo (de PDM_1 a PDM_2).*

Los flujos iónicos que acompañan a los cambios de conductancia del tejido se pueden cuantificar y también se puede individualizar el tipo de iones en movimiento si se los relaciona con el sentido y magnitud de la corriente observada.

La utilización de esta técnica demoró algún tiempo en aplicarse al músculo cardíaco por las dificultades inherentes a la obtención de un "clampeo" uniforme en una estructura sincicial de compleja geometría como es el corazón. El problema se resolvió parcialmente limitando al máximo la superficie de la preparación y utilizando métodos como el doble puente de sucrosa[5], el simple puente de sucrosa[6], y el clampeo con 2 microelectrodos[7]. Actualmente el método más moderno y generalizado es el *patch clamp*, en configuración de célula entera[8].

c) Registros obtenidos con *patch clamp*

La aparición de métodos relativamente simples que permiten obtener células aisladas de corazones adultos o de animales recién nacidos mediante disociación enzimática hizo posible superar la mencionada dificultad inherente a la compleja organización geométrica del tejido cardíaco. Con el *patch clamp* se puede hacer un clampeo de voltaje en pequeñísimos pedacitos (parches) de membrana para estudiar corrientes que atraviesan canales únicos o de toda la membrana correspondiente a una sola célula para determinar las corrientes que fluyen a través de todos los canales de la misma. Esta última modalidad recibe el nombre de *patch clamp* en configuración de célula entera, y es a la que nos referiremos en esta sección.

Indudablemente, esta revolucionaria herramienta, descripta en 1981[9], trajo aparejado un enorme desarrollo en el estudio del tejido cardíaco, incluyendo las células del nódulo sinusal, y proporcionó nuevos e importantes datos acerca de sus propiedades electrofisiológicas.

Recordemos que los canales por los cuales pasan iones, son grandes glicoproteínas ubicadas en el espesor y a lo largo de la membrana (Figura 3), que se abren ante estímulos apropiados, lo que permite a las cargas iónicas atravesarla y crear flujos de corrientes. Generalmente, los canales son selectivos (exclusivo para un ion).

Algunos tienen un retardo entre el estímulo y su apertura; otros rectifican, que en términos simples quiere decir que conducen los iones con más facilidad en una dirección que en otra.

Los estímulos que aumentan o disminuyen la corriente (moduladores) o que determinan el cierre o la apertura de los canales pueden ser: un cambio en el voltaje de la membrana, señales químicas que influyen sobre receptores específicos o deformaciones mecánicas.

d) Caracterización de las corrientes iónicas

En el momento en que la membrana de una célula, mantenida a un potencial dado, es bruscamente despolarizada, los canales, voltaje dependientes, se activan a un determinado potencial (umbral). La amplitud de la corriente que fluye depende del valor del potencial aplicado, del número de canales activados y de la conductancia (G) del canal.

La corriente registrada es la suma algebraica de todas las corrientes iónicas que atraviesan la membrana en ese momento, por eso es llamada global, total o neta. Si se quiere individualizar una corriente, es decir, saber a que ion corresponde (I_{Na}, I_K, I_{Ca}) es necesario recurrir a métodos farmacológicos, como drogas capaces de abrir o bloquear (cerrar) canales específicos para cada especie iónica. Una vez seguros de qué corriente se trata, con cambios en el voltaje, se determina en qué momento se activa, cuál es su evolución temporal (no decae o se mantiene), en qué sentido fluye y cuándo se invierte.

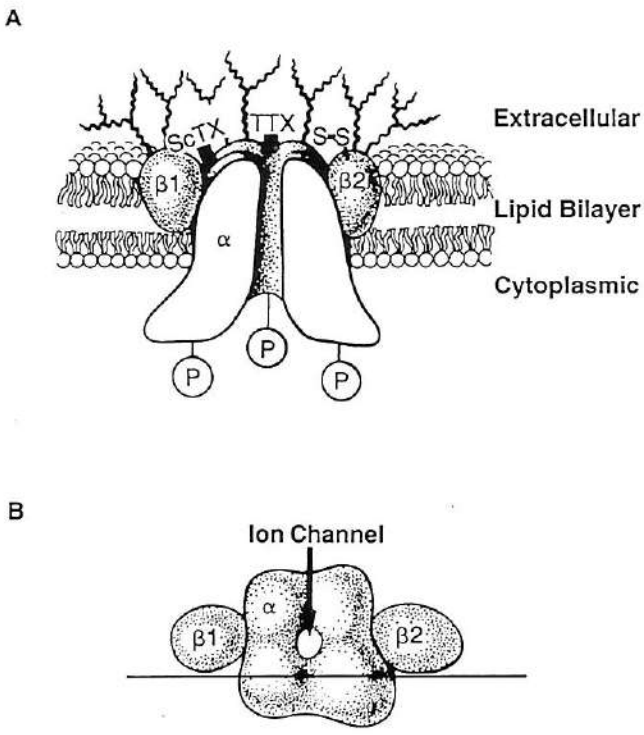


Figura 3. *Estructura de un canal de Na tipo IIA.* ***A.*** *En el corte transversal se observa una estructura compuesta por tres subunidades: una subunidad α (260 KD) asociada a subunidades β_1 (36 KD) y β_2 (33 KD). Las tres subunidades polipeptídicas están firmemente glicosiladas (ψ) en su superficie externa. La superficie intracelular de la subunidad α está fosforilada (P) por múltiples proteínas kinasas. ScTx y TTX son sitios de unión del veneno de escorpión y tetrodotoxina respectivamente.* ***B.*** *Vista del canal desde la superficie externa.*

Con estos conceptos básicos *in mente* podemos hacer algunas reflexiones acerca de la caracterización de las corrientes que se pueden encontrar en las células cardíacas: 1°) Ellas son de muy pequeño valor (intensidad), midiéndose por lo tanto, en nA, nanoamperios (10^{-9} A) o pA, picoamperios (10^{-12} A); 2°) de acuerdo a la dirección en que se registran, pueden ser entrantes, cuando su movimiento produce despolarización de la membrana, o salientes cuando su movimiento producen hiperpolarización; 3°) si no se emplean métodos específicos, lo que se mide es la corriente neta, es decir la resultante final, ya que en un instante dado pueden producirse diferentes corrientes en sentido opuesto que se restan; 4°) una corriente se inicia en un sentido, pero al ir cambiando el voltaje impuesto a la membrana, llega un momento en que cambia el sentido, o sea que se puede determinar el voltaje de inversión (corriente neta = 0) que, si se tratan de un único ion es coincidente con el potencial de equilibrio del mismo y su valor sirve para caracterizar la corriente, lo mismo que: 5°) el potencial al cual comienza a detectarse (umbral de activación); y 6°) su comportamiento en el tiempo (inactivación, decaimiento). La curva I/V relaciona la magnitud de la corriente medida con el voltaje al cual se midió. De ella se extrae como conclusión, la evolución de la conductancia (Figura 4).

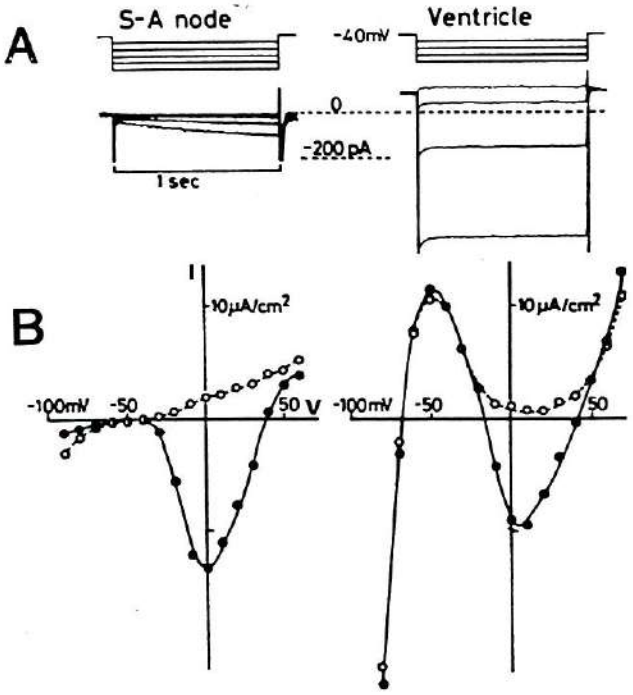


Figura 4. *Curva I/V. Se compara la relación intensidad de la corriente (I) con el voltaje (V) en células del nódulo sinusal y célula ventricular.* ***A****. Registro de corriente (abajo) en respuesta a distintos niveles de clampeo de voltaje (arriba) a partir de -40 mV, en célula sinusal (izquierda) y célula ventricular (derecha).* ***B****. Curva I/V obtenida a partir de los experimentos en A. Los círculos llenos (•) representan la corriente inicial y los círculos vacíos (°) la corriente luego de 1 segundo.*

CARACTERISTICAS DE LAS CORRIENTES INDIVIDUALIZADAS EN CELULAS SINUSALES

Para comprender las bases de la ritmicidad fue necesario estudiar las características de las corrientes iónicas correspondientes a células con automatismo. Las describiremos en forma individual, para considerar luego cómo interactúan para producir el PP.

En la Figura 5 se representan esquemáticamente las principales corrientes tiempo dependiente e independiente de una célula de NSA, a saber:

1. I_{Na} corriente rápida entrante de Na (no importante para estas células).
2. I_{CaT} corriente transiente o transitoria de Ca (bajo umbral entrante).
3. I_{CaL} corriente de Ca de larga duración (alto umbral entrante).
4. I_K corriente saliente de K, con rectificación tardía.
5. I_f corriente entrante, activada por hiperpolarización, también llamada I_h probablemente mixta de Na y K.
6. I_{NaCa} corriente de intercambio Na/Ca con entrada neta.
7. I_{NaK} corriente de la bomba Na/K con salida neta también llamada I_p.
8. I_{bNa} corriente residual de fondo de Na, corriente de pérdida o pasiva del ion Na, también conocida como I_{bgNa} de K.

A estas corrientes hay que agregarles aquellas corrientes de K activadas por transmisores químicos como:

9. $I_{K\text{-}Ach}$ corriente activada por acetilcolina.
10. $I_{K\text{-}ATP}$ corriente que se activa cuando la concentración intracelular de ATP disminuye a menos de 0,1 mM.
11. $I_{K\text{-}Ado}$ corriente activada por la liberación de adenosina.

1. *Corriente de Na.* La velocidad de despolarización rápida de los PA sinusales es muy lenta, entre 5 y 10 V/s, indicando que I_{Na} es muy pequeña o está ausente. Las células del NSA poseen un umbral de activación para la despolarización rápida de alrededor de -40 mV y su PDM es de -50 a -60 mV; por lo tanto, en condiciones fisiológicas I_{Na} estaría inactivada.

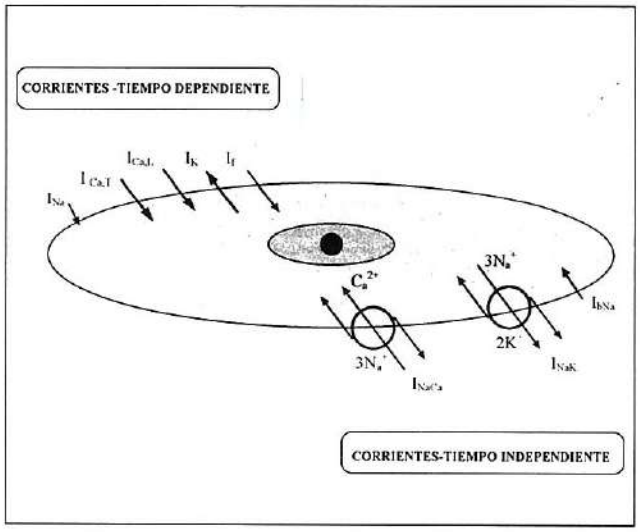


Figura 5. *Corrientes iónicas tiempo dependientes y tiempo independientes encontradas en las células del nódulo sinusal.*

2. *Corriente de Ca.* Los canales de Ca^{2+} son altamente selectivos para este ion. Se han individualizado dos diferentes tipos de corrientes de Ca en varios tejidos excitables, incluyendo las células cardíacas y, dentro de ellas, las del nódulo sinusal, como lo demostraron Hagiwara y col[10] quienes registraron la actividad de canales de Ca aislados en células procedentes del NSA de conejo. Ellos observaron canales tipo T y tipo L:

$I_{Ca,L}$. Los canales tipo L exhibían una actividad mantenida mientras duraba el pulso despolarizante de 300 ms, mostrando una lenta cinética de inactivación.

$I_{Ca,T}$. Encontraron además otro tipo de corriente que se activa a potenciales más negativos (bajo umbral) y que lo hace sólo durante los 30 ms iniciales del pulso, confirmando que estos canales son de tipo T.

3. *Corrientes de K.* Desde que se iniciaron los trabajos individualizando las corrientes de K^+ existentes en el corazón, se pudo comprobar que las mismas eran varias y heterogéneas[11,12]. Los datos aportados por las nuevas técnicas, ya mencionadas, permitieron incrementar el número de canales descriptos al principio. Actualmente se conocen las corrientes de K transportadas a través de canales tiempo y voltaje dependientes I_{Kl}, I_K, I_{to} y los canales operados por ligandos o receptores como $I_{K(ATP)}$, $I_{K(Ach)}$, $I_{K(Ado)}$. Sólo mencionaremos aquí los que han sido individualizados en células marcapaso.

I_K. La activación de la corriente de K, tardíamente rectificada, juega importante papel en la repolarización de todos los PA cardíacos. En las células nodales el umbral de activación de I_K es más negativo que en las ventriculares y, como lo veremos luego, su desactivación es crucial en la despolarización espontánea del PP. Las células nodales carecen de I_{K1} y de I_{to}.

I_f. También llamada I_h es una corriente entrante, mixta de Na y K, que se activa con la hiperpolarización y que para algunos autores[13,14] no tiene mayor importancia en las células sinusales en condiciones fisiológicas. Sin embargo, Di Francesco[15-17] repetidamente ha enfatizado su papel protagónico en los PP, hecho que parece ser confirmado por recientes experimentos de Van Ginnekin[18].

$I_{K(Ach)}$. Es conocido que la acetilcolina, neurotransmisor vagal, disminuye la frecuencia cardíaca hiperpolarizando las células sinusales. La acetilcolina puede activar canales de K específicos. Hoy se sabe que la apertura de estos canales involucra la unión de la acetilcolina a la trifosfato guanosina (GTP) con la proteína G_i[19,20].

Aunque $K_{k(ATP)}$ e $I_{K(Ado)}$ se pueden encontrar en las células nodales, aún se desconoce su papel fisiológico, por cuya razón no las describiremos aquí.

4. *Corriente de la bomba Na / K.* El transporte activo de Na por la bomba Na/K, que se encuentra en el sarcolema, produce una neta corriente de salida que afecta a los potenciales nodales de varias maneras. La evidencia de que en estas células existe una bomba electrogénica fue primeramente provista por Noma e Irisawa, quienes demostraron que su activación provoca hiperpolarización, lo que eventualmente detendría el disparo espontáneo de estas células[21].

5. *Corriente de intercambio Na / Ca.* Durante las dos ultimas décadas se ha reconocido la importancia del intercambio Na/Ca en las células miocárdicas. Este intercambio también es un proceso electrogénico que puede generar una neta corriente entrante a potenciales de aproximadamente -50 mV en células auriculares, ventriculares y de Purkinje. En el NSA también se ha observado este tipo de sistema de intercambio electrogénico[22].

MECANISMO DEL POTENCIAL DE MARCAPASO

Como ya fue mencionado, la característica más conspicua del potencial de acción de una célula marcapaso es su despolarización progresiva durante el intervalo diastólico o PP.

Digamos desde ya que su génesis es compleja, pero trataremos en los párrafos siguientes de ver el papel que en esta fase juega cada una de las corrientes antes descriptas.

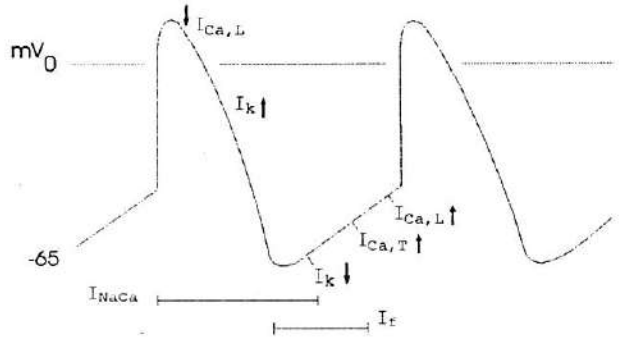


Figura 6. *Principales corrientes responsables de la despolarización espontánea.*

Ya que la membrana de las células nodales se despolariza espontáneamente, la corriente responsable de tal despolarización podría ser una corriente de K que va decayendo, como tradicionalmente se supuso. Sin embargo, como la corriente neta que despolariza la membrana es entrante, una corriente saliente (I_K) que decae no alcanza para explicar totalmente este proceso. De esta manera, diferentes autores han postulado distintas posibles corrientes entrantes que podrían estar involucradas. Las candidatas más probables son las corrientes tiempo y voltaje dependientes: I_{ca} e I_f. También podrían participar corrientes tiempo independiente, residual o de fondo transportada por iones $Na_{(IbNa)}$[23], o la del intercambio Na/Ca, o una disminución de la corriente saliente como la corriente de bomba Na/K.

De todas estas posibilidades, la disminución de I_K junta con la activación de $I_{Ca,T}$ e $I_{Ca,L}$ es la causa más probable de la despolarización del PP. La corriente I_K, que se activa durante la repolarización del PA sinusal, determina el nivel del MPD. De allí en más, el decaimiento de I_K contribuye a la fase inicial de la despolarización espontánea. Cerca del medio o del tercio final se activan los canales de Ca, particularmente $I_{Ca,T}$. Doerr y col[24] pudieron, mediante el uso de bloqueadores específicos, demostrar la contribución de esta corriente al PP y su papel esencial en la segunda parte del mismo.

Conviene recordar que las células nodales tienen una alta resistencia de entrada (1- 5 G Ω); por lo tanto, pequeñas corrientes pueden variar significativamente el nivel y/o la velocidad de despolarización de la membrana.

Cuando se evidenció la presencia de I_f en células sinusales, cuya magnitud incrementaba con la hiperpolarización, se desató una verdadera polémica acerca de su papel real en las células del NSA[15,16]. Por lo tanto, son necesarios nuevos datos para determinar a ciencia cierta su exacto rol[25, 26].

Actualmente es frecuente encontrar trabajos basados en la reconstrucción de los potenciales de acción sinusales o de Purkinje simulando las corrientes que los determinan. Para ello, la mayoría de los autores realizan los cálculos basados en el modelo desarrollado por Noble y col[27]. Sin embargo, algunas de las corrientes así calculadas parecen ser difíciles de probar experimentalmente, por lo menos en cuanto a su magnitud[28, 29].

Resumiendo, podemos decir que se han propuesto dos hipótesis para explicar la progresiva ganancia neta de cargas positivas responsables de la despolarización diastólica espontánea en las células del NSA (Figura 6). Una de las hipótesis es que el primer tercio de la despolarización diastólica resulta de una corriente entrante de fondo, probablemente transportada por iones sodio (I_{bNa}). Concomitantemente se produciría un decremento de la corriente saliente de K (I_K), que es tiempo dependiente y con rectificación tardía que se activa durante el potencial de acción. Este proceso lleva al potencial de membrana a valores en los que se activa la corriente entrante de Ca (I_{Ca}). Durante los últimos dos tercios de la despolarización diastólica, la corriente de Ca tipo T ($I_{Ca,T}$), que es activada a potenciales relativamente negativos, despolariza la membrana hasta el umbral para la activación de la corriente de calcio tipo L($I_{Ca,L}$), lo cual se realiza a potenciales de membrana menos negativos. Una hipótesis alternativa es que la corriente entrante, primariamente transportada por Na, I_f, se activa después de la repolarización del potencial de acción. Esta corriente activada por la hiperpolarización disminuye a medida que la membrana se va despolarizando, pero no antes de que se alcance el umbral para la activación de I_{Ca} (Figura 6).

Cabría preguntarnos entonces, ¿existe una sola o predominante corriente iónica responsable de la actividad de marcapaso?

Los datos provenientes de estudios tanto en preparaciones multicelulares como en células aisladas nos llevan a pensar que la ritmicidad espontánea del marcapaso está causada por la interacción de varias corrientes tiempo y voltaje dependientes junto con corrientes tiempo-independientes de base y que ninguna de ellas es la responsable exclusiva. La remarcable capacidad del nódulo sinusal para continuar descargando, aún aislado, y su posibilidad de tener diferentes modos de descarga, refleja que existen muchos factores de seguridad dentro del NSA y que cuando un área del nódulo falla, hay otra lista para tomar el comando de inmediato.

SUMMARY

CURRENT CONCEPTS ON SINOATRIAL NODE ELECTRICAL ACTIVITY ORIGIN

The origin of the heart beat has been a focus of special interest and research for many years; nevertheless scientists are still unable to explain its detailed mechanisms. Transmembrane records obtained with glass microelectrodes revealed that the characteristic pacemaker activity in nodal cells is due to a spontaneous depolarization during phase 4 of the action potential. This, in turn, commands the heart rate. Application of the voltage-clamp technique in small pieces of tissues and, more recently, the patch-clamp method in isolated cells, has made it possible to identify the ionic fluxes responsible for several of the ionic currents accros the membranes of the sinoatrial celles, including I_{Na}, $I_{Ca,T}$, $I_{Ca,L}$, I_k, I_f, which are voltage and time dependent. Besides these currents, there exist others including I_{NaCa}, I_{NaK}, I_{bNa}, which are time independent, and K currents operated by receptors including $I_{K\text{-}Ach}$, $I_{K\text{-}ATP}$, $I_{K\text{-}Ado}$.

The spontaneous and progressive depolarization of the pacemaker cells during the diastolic period seems to be mediated initially by a gradual decrease in I_K and by an increase in I_{Ca}, followed by a late enhancement of I_{CaL}. In cases of hyperpolarization, I_f is the most conspicuous depolarizing current.

Bibliografía

1. Ling G, Gerard RW: The normal membrane potential of frog sartorius muscle. *J Cell Comp Physiol 34*: 383-396, 1949.
2. Weidmann S: The effect of the cardiac membrane potential on the rapied availability of the sodium carrying system. *J Physiol 127*: 213, 1955.
3. Woodbury JW: Cellular electrophysiology of the heart in: Handbook of Physiology Section 2: Circulation (Vol. l),Washington D.C. American Physiology Society, pág. 237, 1962.
4. Hodgkin AL, Huxley AF: A cuantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol 117:* 500-544, 1952.
5. Irisawa, H: Electrical activity of rabbit sino-atrial node as studied by a double sucrose gap method. *En*: Procceedings of the Satellite Symposium of the XXVth International Congress of Physiological Science. The Electrical Field of the Heart pp 242-248 Ed. P.Lijilant Press Academiques Europèenes, Bruxelles, 1972.
6. Jalife J: Mutual entrainment and electrical coupling as mechanisms for synchronous firing of rabbit sinoatrial pace-maker cells. *J Physiol 356:* 221-243, 1984.
7. Veenstra R D: Physiological modulation of cardiac gap function channels . *J Cardiovasc Electrophysiol 2*: 168-189, 1991.
8. Neher E, Sakmann B: The Patch Clamp Technique. *Scientific American*: 28-35, 1992.
9. Hamil O P, Marty A, Neher E, Sakmann B, Sigworth F J: Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches in Pflugers. *Arch Eur J Physiol 391*: 85-100, 1981.
10. Hagiwara N H, Irisa WA, Kameyama M: Contribution of two types of calcium currents to the pacemaker potentials of rabbit sino-atrial node cells. *J Physiol 395*: 233-253, 1988.
11. Noble D, Tsien RW: Kinetics and rectifier properties of the slow potassium current in cardiac Purkinje fibers. *J Physiol 195*: 185-214, 1968.
12. McAllister R.E., Noble D, Tsien R W: Reconstruction of the electrical activity of cardiac Purkinje fibres. *J Physiol 251*: 1-59, 1975.
13. Yanagihara K, Irisawa H: Potassium current during the pacemaker depolarization in rabbit sinoatrial node cell. *Pflugers Arch 288*: 255-290, 1980.
14. Nakayama T, Karachi Y, Noma A, Irisawa H: Action potential and membrane currents of single pacemaker cells of the rabbit heart. *Pflugers Arch 402*: 248-257, 1984.
15. DiFrancesco D: Characterization of single pace-maker channels in cardiac sino-atrial node cells. *Nature 324*: 470-473, 1986.
16. DiFrancesco D: The contribution of the "pacemaker" current (i_f) to generation of spontaneous activity in rabbit sinoatrial node myocytes. *J Physiol 434*: 23-40, 1991.
17. DiFrancesco D, Mangoni M, Maccafferri G: The pacemaker current in cardiac cells. *En*: Zipes y Jalife (ed): Cardiac electrophysiology. From cell to bedside. Saunders, 1995, 2ª ed.
18. Van Ginneken ACG, Giles WR: Voltage clamp measurements of the hyperpolarization-activated curret I_f in single cells from rabbit sino-atrial node. *J Physiol 434:* 57-83, 1991.
19. Brown A M: Regulation of heart beat be G-protein-complex-channels. *Am J Physiol 259*: H1621-H1628, 1990.
20. Brown A M, Birnbaumer L: Ionic channels and their regulation by G protein subunits. *Annu Rev Physiol 52*: 197-215, 1990.
21. Noma A, Irisawa H: Electrogenic sodium pump in rabbit sinoatrial node cell. *Pflugers Arch 351*: 177-182, 1974.
22. So R R, Chang K S: Na^+-Ca^{2+} exchange transport and pacemaker activity of the rabbit SA node. *Yonsei Med J 32*: 223-230, 1991.
23. Hagiwara N, Irisawa H, Kasanuki H, Hosoda S: Background current in sino-atrial node cells of rabbit heart. *J Physiol 448*: 53-72, 1992.
24. Doerr T, Denger R, Trautwein W: Calcium currents in single SA nodal cells of the rabbits heart studied with action potential clamp. *Pflugers Arch 413:* 599-603, 1989.
25. DiFrancesco D F, Porciatti F, Cohen I S: The effects of manganese and barium on the cardiac pacemaker current I_f in rabbit sino-atrial node myocytes. *Experientia Basel 47*: 449-452, 1991.
26. DiFrancesco D F, Porciatti F, Janigro D, Maccaferri G, Mangoni M: Block of the cardiac pacemaker current (i_f) in the rabbit sino-atrial node and in canine Purkinje fibres by 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridine. *Pflugers Arch 417*: 611-615, 1991.
27. Noble D, Noble S J: A model of sino-atrial node electrical activity based on a modification of the DiFrancesco-Noble (1984) equations. *Proc R Soc Lond B Biol Sci 222*: 295-304, 1984.
28. Noble D, DiFrancesco D, Denyer J C: Ionic mechanisms in normal and abnormal cardiac pacemaker activity. *En*: Jachlet JW (ed): Neuronal and cellular oscillators, New York. Dekkes, 1989, p. 59-85.
29. Noble D, Denyer J C, Brown H F, Winslow R, Kimball A: Modelling of cardiac rhythm: from single cells to massive networks. *En*: Taylor JG, Mannion CLT (ed): Coupled oscillators. Heidelberg, (Germany) Springer-Verlag, p. 59-85, 1992.

Gador en Cardiología

CUANDO LA OXIDACION EXCESIVA ES UN RIESGO CIERTO:

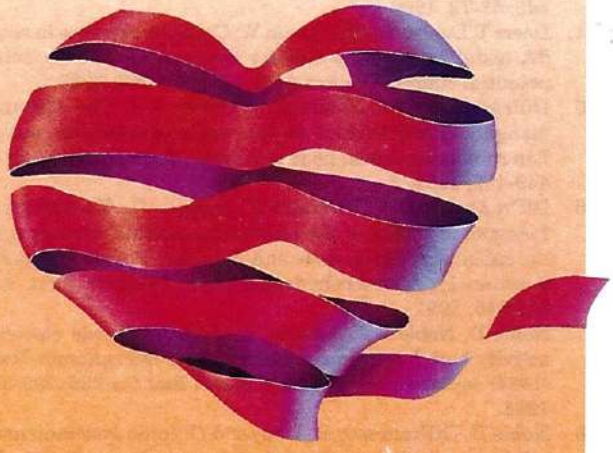
SENEXON®

Beta-caroteno + Vitamina E + Vitamina C

EL ANTIOXIDANTE DE ACCION SINERGICA

Protege a las LDL de la oxidación

Reduce la progresión de la ateroesclerosis y el riesgo coronario



PRESENTACION:
Envase con 30 cápsulas blandas

SENEXON® PLUS

Beta-caroteno + Vitamina E + Vitamina C + Minerales

LA DEFENSA VITAL

Refuerza las defensas antioxidantes endógenas

Evita los estados de estrés oxidativo



PRESENTACION:
Envase con 30 cápsulas blandas

Gador
Al Cuidado de la Vida

ARTICULOS ORIGINALES

EVALUACION DE LA EFICACIA, TOLERABILIDAD Y SEGURIDAD DE NIFEDIPINA OROS EN HIPERTENSOS ESENCIALES. ESTUDIO COLABORATIVO CHILENO-ARGENTINO

GLORIA VALDES[1], EMILIO KUSCHNIR[2] (COORDINADORES); OSCAR ROMAN, EDUARDO FASCE, BENJAMIN STOCKINS, MORDO ALVO, IVAN GODOY, ROBERTO GARCIA, NORBERT OTIPKA (CHILE); JORGE RESK, MARIO BENDERSKY, YANKEL PLOTQUIN, ALFREDO WASSERMAN, TOBIAS KIRZNER, ARISTOBULO BALESTRINI, HORACIO SLATER (ARGENTINA); MARCELO SAEZ[3], PATRICIA RENTSCHLER[4], JESUS MANRIQUE[5], CLAUDIA LARA[5], ISABEL MANRIQUEZ[5]

El objetivo del trabajo es evaluar la eficacia antihipertensiva y la tolerancia de una forma farmacéutica de lenta liberación osmótica (OROS) de nifedipina. *Material y método*: fueron estudiados 355 pacientes hipertensos leves (62,7%) y moderados (37,3%), 145 varones, con una edad promedio de 61 años (entre 45 y 84 años) en 8 centros de Chile y 5 de Argentina. Los pacientes libres de efecto medicamentoso entraron a un período placebo de 2 semanas y luego nifedipina OROS 30 mg por 4 semanas que se elevó a 60 mg en monodosis matinal si no se lograba objetivo terapéutico. Las evaluaciones tensionales se efectuaron en el momento valle 24 hs postingesta. En un subgrupo de pacientes chilenos se estudió la excreción urinaria de Na y se agregó una medición tensional 6-8 hs postingesta para evaluar relación valle:pico. *Resultados*: la tensión arterial sistólica (TAS) descendió de 165 a 142 (Δ23) mmHg ($p < 0,001$) y la tensión arterial diastólica (TAD) de 102 a 87 (Δ 15) mmHg ($p < 0,001$). La FC no mostró cambios significativos. No se observó correlación entre el descenso tensional y la excreción urinaria de Na. La relación valle:pico, para TAS y TAD, fue 0,95/0,91 para la dosis inicial y 0,91/0,94 luego del tratamiento de mantenimiento. El objetivo terapéutico (TAD ≤ 90 o descenso ≥ 10 mmHg) se alcanzó en 87% de los pacientes (leves 84% y moderados 93%) siendo estos porcentajes similares en los distintos grupos etáreos. La dosis útil para lograr el objetivo terapéutico fue de 30 mg en el 67% de los pacientes y de 60 mg en el 33%. Se presentaron efectos adversos atribuibles a la droga en 29% de los pacientes; los más comunes fueron: cefaleas, mareos, edemas, palpitaciones y calor facial; la mayoría (87%) fueron leves y moderados. Once pacientes (3,1%) suspendieron el tratamiento por efectos adversos. *Conclusión*: el estudio cooperativo mostró alta eficacia terapéutica y buena tolerancia de nifedipina OROS en monodosis, con una relación valle:pico superior al 90%.

Rev Fed Arg Cardiol 26: 209-215, 1997

Nifedipina ha sido el primer calcioantagonista empleado en forma masiva en el tratamiento antihipertensivo y constituyó el primer vasodilatador usado como monoterapia.

En su forma original de cápsula, su efecto máximo se logra a los 30 minutos de administración, lo que la ha convertido en una droga útil para el manejo simple y eficaz de la emergencia hipertensiva. La formulación farmacéutica OROS permite la entrega terapéutica de la droga por más de 24 horas, mediante una tableta de doble compartimento, uno osmóticamente activo, que en ambiente acuoso se expande a velocidad constante y que comprime al compartimento que contiene nifedipina, que es expelida por un orificio realizado con rayo láser, entregando dosis diarias de 30 o 60 mg. Esta preparación alcanza niveles plasmáticos máximos a las 6

[1] Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica. Santiago. Chile.
[2] Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba. Argentina.
[3] Bayer Chile S.A.
[4] Bayer Argentina.
[5] Biometría LA, Bayer México.
Dirección postal: Dr. Emilio Kuschnir. Unidad de Medicina Interna N° 1. Hospital Nacional de Clínicas. Santa Rosa 1564. 5000 Córdoba. Argentina.

horas de ingestión, los que permanecen estables por más de 24 horas de la administración. La próxima dosis causa sólo un pequeño ascenso en el nivel plasmático. Las siglas OROS o GITS usadas para caracterizar a esta preparación corresponden a *Osmotic Release Oral System* y *Gastrointestinal Therapeutic System*[1].

Por estimar que esta formulación ofrecía una atractiva opción al tratamiento antihipertensivo, nos interesó evaluar *su eficacia antihipertensiva, tolerancia y efecto sobre parámetros bioquímicos*. El estudio se realizó empleando placebo en fase inicial y droga activa durante 8 semanas en dosis secuenciales de 30 y 60 mg/día, según respuesta. Se incluyeron pacientes hipertensos esenciales seleccionados por cardiólogos o nefrólogos con experiencia en el tratamiento de la hipertensión arterial en Chile y Argentina. Se buscó un rango amplio de edad para detectar la influencia de ésta en la respuesta antihipertensiva, ya que para antagonistas del calcio se ha descripto correlación entre edad y acción antihipertensiva[2]. En subgrupos de pacientes se estudió: 1) el efecto antihipertensivo dentro del período de 2 horas que sigue al mayor nivel plasmático reportado y el de 24 horas postingesta, con el fin de evaluar su intensidad y duración; 2) la relación entre la ingesta de sodio y la eficacia antihipertensiva, pues se ha descripto que tanto la ingesta baja como la elevada de sodio se acompañan de un menor efecto antihipertensivo[3]; 3) los parámetros hematológicos, metabólicos, hepáticos, renales y electrolíticos pre y postratamiento.

MATERIAL Y METODO

Se incluyeron en el estudio de seguridad 355 pacientes y en el de eficacia a 322, que completaron todos sus controles. Los pacientes fueron evaluados en 8 centros chilenos y 5 argentinos. El grupo estudiado fue representativo de la población de ambos países, compuesta por descendientes puros de caucásicos y descendientes de caucásicos mezclados con nativos sudamericanos (Tabla I).

Se excluyeron pacientes con accidentes vasculares encefálicos, isquemias cerebrales transitorias o infarto de miocardio en los 6 meses precedentes al estudio, insuficiencia cardíaca, valvulopatías, arritmias, mujeres en lactancia o en riesgo de embarazo, uso de cimetidina, daño hepático, hematológico o metabólico, diarrea crónica, obesidad importante, alcoholismo y mala adherencia a tratamientos previos. El protocolo de estudio incluyó acta de consentimiento informado y recibió la aprobación ética de las instituciones participantes.

Los pacientes no habían recibido terapia antihipertensiva anteriormente o la habían suspendido antes de iniciar el uso de placebo. Se incluyeron pacientes con presiones diastólicas (TAD) entre 95 y 114 mmHg y sistólicas (TAS) menores de 200 mmHg.

Los pacientes libres de efectos medicamentosos ingresaron en un período de *screening* en el que recibieron placebo por 2 semanas y luego tratamiento con nifedipina OROS en monodosis matinal de 30 mg por 4 semanas, dosis que se ajustó a 60 mg si no se lograba el objetivo terapéutico de normotensión

TABLA I

CARACTERISTICAS DE LA POBLACION INCLUIDA EN ESTUDIO COLABORATIVO DE NIFEDIPINA GITS ($\bar{x} \pm DS$)

	Chile (*n = 194*)	*Argentina* (*n = 161*)	*Mujeres* (*n = 210*)	*Hombres* (*n = 145*)	*Total* (*n = 355*)
Edad (años)	61,8 ± 8,2	60,4 ± 9,4	62,2 ± 9,1	59,9 ± 9,0	61,2 ± 9,1
Duración de la HTA (meses)	68,8 ± 88	80,1 ± 86	82,9 ± 97	60,4 ± 71	73,7 ± 88
PA supina	169 ± 14	165 ± 14	167 ± 14	167 ± 14	167 ± 14
(mmHg)	103 ± 5	103 ± 5	103 ± 6	103 ± 5	103 ± 5
PA de pie	166 ± 13	165 ± 14	165 ± 14	166 ± 13	166 ± 14
(mmHg)	103 ± 5	104 ± 5	103 ± 5	104 ± 6	104 ± 6
IMC	26,9 ± 2,7	26,8 ± 2,9	26,5 ± 3,0	27,1 ± 2,3	26,8 ± 2,8
Obesidad (%)	13	12	13	12	12,4
Creatinina > 1,3 mg/dl (%)	4,1	4,3	2,4	6,9	4,2

HTA: hipertensión arterial. PA: presión arterial. IMC: índice de masa corporal. DS: desvío estándar.

o descenso tensional de 10 o más mmHg de TAD. El período de tratamiento se prolongó por 8 semanas. Se realizaron 3 mediciones por método auscultatorio 24 horas postingesta, luego de 10 minutos en decúbito y otras 3 luego de 2 minutos en posición de pie; en ambas posiciones se consignó la frecuencia cardíaca. En cada control se midió peso y se interrogó por efectos colaterales. En Chile un subgrupo de pacientes fue sometido a un segundo control ambulatorio entre las 6 y 8 horas de ingesta del medicamento.

Antes de iniciar tratamiento activo y al final del estudio se tomaron muestras de sangre para determinaciones de parámetros hematológicos, hepáticos, renales y metabólicos. En un grupo de 46 pacientes se recolectó orina de 8 horas, que correspondieron al reposo nocturno, para evaluar excreción urinaria de sodio[4].

Los resultados se expresan como promedio ± error estándar. Para eficacia y estudio de correlación con ingesta de sodio se empleó ANOVA, al que se agregó test de Duncan para discriminar grupos con significación estadística; para mediciones duplicadas se empleó el test "t" de Student para muestras apareadas. Para el análisis estadístico se consideró el promedio de las dos determinaciones menores en decúbito y de pie. Para el cálculo de la relación entre el efecto antihipertensivo en el momento estimado de pico plasmático y 24 horas postingesta se efectuó sustracción del efecto producido por placebo para ambos períodos; el índice *trough:peak* (valle:pico), está representado por la relación entre los promedios del descenso tensional a las 24 horas (valle) y 6-8 horas postingesta (pico)[5].

RESULTADOS

No se observaron diferencias entre la presión de ingreso al estudio y al finalizar 2 semanas de placebo. Sesenta y siete por ciento de los pacientes respondieron a 30 mg/día, obteniendo un descenso tensional significativo a las 2 semanas (165/102 ± 1/0,3 a 148/91 ± 0,8/0,4 mmHg), el cual se acentuó en el control posterior 142/87 ± 0,8/0,3 mmHg, aún cuando no se modificó la dosis ($p < 0,01$) (Figura 1).

Treinta y tres por ciento de los pacientes presentaron una mayor presión de ingreso (169/106 ± 1,4/0,5 mmHg) y requirieron incrementar la dosis a 60 mg/día, logrando valores de 147/92 ± 1,1/0,6 mmHg al final del tratamiento ($p < 0,01$).

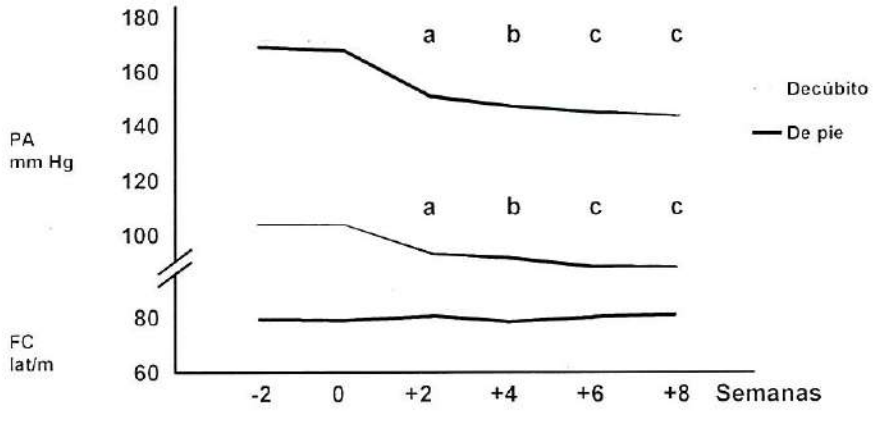
El descenso de presión arterial promedio fue de 23/15 ± 0,6/0,3 mmHg ($p < 0,0001$) para TAS y TAD respectivamente. La dosis de mantenimiento media fue de 39,8 mg/día (215 pts: 30 mg; 107 pts: 60 mg). Las variaciones de presión fueron similares para presión en posición sentado y de pie. No se observaron diferencias significativas en la frecuencia cardíaca en ambas posiciones.

Respondieron 84% y 93% de los hipertensos leves y moderados con descensos de 10 o más mmHg; 59% de los pacientes alcanzaron normotensión.

Si bien el descenso de la presión sistólica presentó la tendencia a aumentar con la edad, las diferencias no alcanzaron significación estadística (21,2 mmHg para los grupos etáreos de 45-54 años, 23,7 mmHg para los de 55-64 años y 24,6 mmHg para los de 65 o más años). Las disminuciones de presión diastólica fueron similares para los tres grupos (14,6 a 15,3 mmHg).

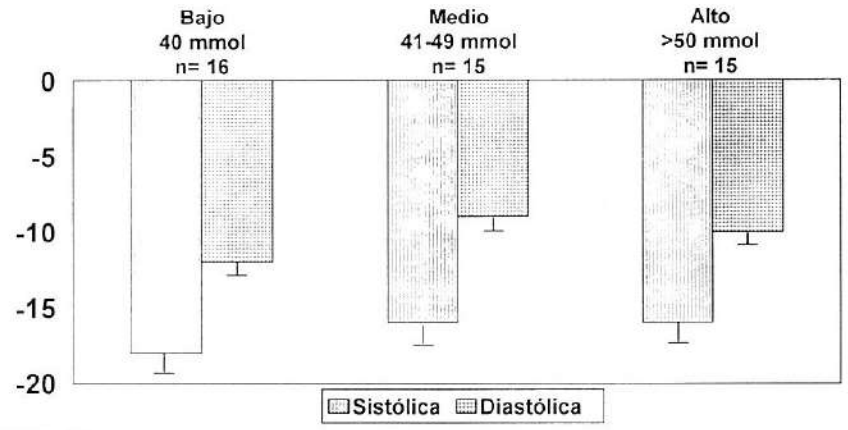
Aún cuando hubo una tendencia a una mayor respuesta antihipertensiva sistólica en aquéllos que excretaron menos de 40 mmol Na/8 hs, no se observaron diferencias significativas en la respuesta según terciles de excreción urinaria de Na nocturna al ingreso del estudio (Figura 2).

La disminución de presión obtenida a las 6-8 y 24 horas postingesta fue similar, dando una relación *trough:peak* (valle:pico) de 0,95/0,91 para la



P< 0.001 por ANOVA. Promedios con letras diferentes difieren de los otros grupos por test de Duncan

Figura 1. *Presión arterial y frecuencia cardíaca en diferentes etapas del estudio colaborativo con nifedipina GITS en 322 pacientes (x̄ ± ES).*



ANOVA: NS.

Figura 2. *Reducción de presión arterial lograda por 30 mg de nifedipina GITS según terciles de excreción nocturna de sodio (8 hs) en 46 pacientes* ($\bar{x} \pm ES$).

dosis inicial y de 0,91/0,94 para la evaluación luego del tratamiento de mantenimiento (Figura 3) para TAS y TAD.

Estudio de seguridad

Los exámenes de laboratorio realizados al comienzo y fin del tratamiento activo no mostraron diferencias en los parámetros hematológicos, metabólicos, electrolíticos y renales (Tabla II).

Efectos colaterales

En las diferentes etapas del tratamiento activo, 29% de los pacientes presentaron efectos colaterales probable o posiblemente atribuibles a la droga. De esos pacientes, 66% presentaron un solo efecto adverso aislado y 22% la asociación de dos. La intensidad de ellos fue leve y resultaron bien tolerados en 67/355 pacientes. Los efectos adversos fueron moderados en 28/355 pacientes; los más frecuentes fueron cefaleas, edema maleolar, calor, rubor y mareos.

Once pacientes debieron ser retirados del estudio por efectos adversos que, sin ponerlos en riesgo, interferían con su vida habitual. De ellos, 7 presentaron cefalea intensa, 7 sensación de rubor y calor, 2 edema maleolar, 1 mareos, 1 vómitos y 6 molestias diversas, como epigastralgia, prurito o nicturia. De estos 11 pacientes 8 recibían nifedipina 30 mg/día y sólo 3 la dosis de 60 mg. Cuatro pacientes se perdieron de control y fueron incluidos en la lista de suspensión por efectos adversos.

Cada participante del estudio fue examinado por un médico en cada uno de sus controles, sin encontrarse hallazgos significativos.

DISCUSION

Los resultados de este trabajo demuestran que nifedipina GITS obtuvo en dos grupos similares de hipertensos chilenos y argentinos un efecto antihipertensivo significativo y mantenido a lo largo de 8 semanas de tratamiento, a dosis baja y media. La comprobación más relevante es un alto efecto residual antihipertensivo a las 24 horas de la ingesta. Las relaciones valle:pico variaron entre 0,91 y 0,95 tomados como efecto pico entre 6-8 horas y efecto valle las 24 horas postingesta. Este índice es similar al encontrado previamente por el grupo argentino de investigadores, estudiando la relación valle:pico para nifedipina OROS con MAPA (monitoreo ambulatorio de PA)[6].

TABLA II
PARAMETROS DE LABORATORIO BASALES Y A LAS 8 SEMANAS DE TRATAMIENTO CON NIFEDIPINA GITS (PROMEDIO ± ES)

	Basal	*Tratamiento*
Hematocrito (%)	42,9 ± 0,3	43,1 ± 0,3
Leucocitos (x ml)	6.798 ± 95	6.666 ± 111
Na plasma (mmol/l)	141 ± 0,2	142 ± 0,3
K plasma (mmol/l)	4,3 ± 0,03	4,3 ± 0,03
Creatinina (mg/dl)	0,9 ± 0,01	0,9 ± 0,01
SGOT (U/dl)	15,5 ± 0,6	15,3 ± 0,6
SGPT (U/dl)	13,7 ± 0,4	13,6 ± 0,5
Bilirrubina (mg/dl)	0,8 ± 0,02	0,8 ± 0,02
Glucosa (mg/dl)	89 ± 1,1	90 ± 1,2
Colesterol (mg/dl)	222 ± 2,3	223 ± 2,3
Colesterol HDL (mg/dl)	44 ± 0,8	44 ± 0,8
Triglicéridos (mg/dl)	148 ± 4,2	151 ± 4,4
Acido úrico (mg/dl)	5,0 ± 0,2	4,6 ± 0,10

ES: error estándar.

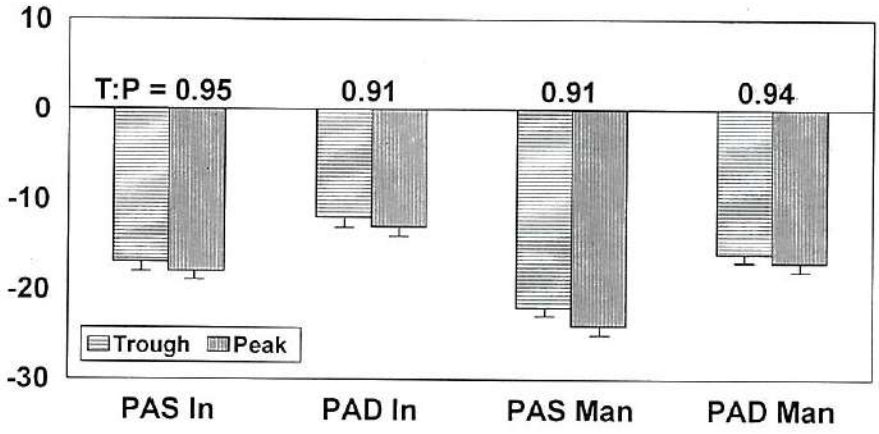


Figura 3. *Descenso de presión arterial a las 6-8 hs* (peak) *y 24 hs* (trough) *de ingesta de nifedipina GITS, en fase inicial y de mantenimiento* ($\bar{x} \pm ES$, $n = 95$).

El alto índice de respondedores, de 84% y 93% para hipertensos leves y moderados, y la obtención de normotensión en un 59%, cifra idéntica a la lograda en un estudio multicéntrico realizado en EEUU[7] demuestra la importancia del componente vasoconstrictor en la población de hipertensos de edad media y avanzada.

Otro hecho que difiere de ciertos estudios anteriores es el efecto antihipertensivo similar dentro de un amplio rango de edad. Este hallazgo puede explicarse por el efecto suave y mantenido de esta preparación de nifedipina, que evita una respuesta adrenérgica refleja más acentuada para los individuos más jóvenes, sobre todo cuando se usan preparaciones de acción corta. Está discutida en la bibliografía la influencia de la dieta hiposódica sobre el efecto antihipertensivo de los antagonistas cálcicos. Este estudio mostró efecto antihipertensivo mínimo y no significativo sólo sobre las cifras sistólicas en el tercil bajo, con excreciones de Na nocturnas que oscilaron entre 20 y 69 mmol/8 hs, las que pueden extrapolarse a excreciones de 24 hs que varían entre 105 y 224 mmol/día, según fórmula de Chen y col (55,97+2,44 x Na de 8 hs)[4]. Este hallazgo parece discrepar con la mejor respuesta antihipertensiva para la ingesta de 120 mmol/día *versus* una extremadamente baja de 10 mmol/día y una elevada de 200 mmol/día que observaron Valdez y col en 1982[3]. Estas diferencias pueden atribuirse a que en este estudio la excreción de Na está representada por un continuo, y no por valores medios y extremos, y a que en condiciones de vida habitual, a diferencia de balances logrados en sala metabólica de estudios anteriores, existe una variabilidad intraindividual de ingesta de Na que hace desaparecer la influencia del Na sobre el efecto antihipertensivo. Es posible que este hallazgo se relacione con la falta de potenciación de los diuréticos al asociarse a antagonistas del calcio que comúnmente se observa en la práctica clínica.

Es conveniente destacar este alto índice de respuesta en un momento en que el lugar de los antagonistas del calcio en el armamento antihipertensivo es cuestionado a raíz del metaanálisis[8] que le atribuye una mayor incidencia de muerte por infarto en pacientes con cardiopatía coronaria. La mayor incidencia de accidentes coronarios en estudios que emplearon dosis altas de nifedipina de "acción rápida" aparece como un hallazgo esperado para un antihipertensivo potente empleado en un tratamiento mal instituido y más que descalificar el tipo de fármacos, enfatiza la necesidad de preparados de acción suave y mantenida como nifedipina OROS u otras dihidropiridinas de tercera generación. Por otra parte, este metaanálisis no es un estudio randomizado sino una mezcla de trabajos retrospectivos sobre pacientes con infarto agudo, estudios de prevención secundaria de IAM y ensayos sobre efecto antiateroesclerosis. Además, en el mismo número de la revista donde se publica este metaanálisis, dos autores, en sendos editoriales, refutan tales conceptos[9,10].

La reciente comunicación que informa sobre un mayor número de cánceres en 202 pacientes gerontes que recibieron antagonistas del calcio, también de acción rápida, causado por un posible efecto facilitador de estos agentes sobre la carcinogénesis (Pahor M y col[11]), no concuerda con la experiencia clínica ni con la evidencia epidemiológica. Contrariamente a esta hipótesis, la información farmacológica sugiere que los calcioantagonistas inhiben el crecimiento de células tumorales. Se han descripto asociaciones entre drogas antihipertensivas y cáncer. Así, reserpina y cáncer de mama, o diuréticos y ß bloqueantes y cáncer renal han sido asociados. Si se efectúa un estricto análisis estadístico, la asociación es independiente de las drogas usadas y probablemente las dos enfermedades, HTA y cán-

cer, tengan una relación epidemiológica que se deberá probar en forma más exhaustiva y que puede tener relación conque en ambas se altera el ciclo celular, con modificaciones del equilibrio necesario entre crecimiento celular y muerte celular programada o apoptosis. Han sido publicados diversos estudios prospectivos que demostraron que la HTA es un factor de riesgo para cáncer[12-17].

La seguridad y eficacia de nifedipina de acción prolongada ha sido corroborada últimamente en ensayos clínicos como el STONE Study (Gong y col, 1995)[18] sobre 1.600 pacientes hipertensos controlados por 36 meses, que mostró una tendencia favorable hacia un menor riesgo de cáncer y significativa disminución del riesgo de *stroke* (riesgo relativo 0,43) y de todos los eventos cardiovasculares (riesgo relativo 0,42).

SUMMARY

CHILEAN-ARGENTINEAN COOPERATIVE STUDY OF THE EFFICACY AND TOLERANCE OF NIFEDIPINE OROS IN HIGH BLOOD PRESSURE

The objective of this study is to assess the antihypertensive efficacy and tolerance of a slow osmotic release nifedipine (OROS).

Material and methods. *355 mild (62.7%) and moderate (37.3%) hypertensive patients were studied at 8 centers in Chile and Argentina. 145 were males and the average age was 61 (range 45-84 yrs). Free from the effects of medication, the patients were put on placebo for two weeks and then nifedipine OROS 30 mg for 4 weeks. This was increased to a morning monodose of 60 mg if the desired therapeutic objective was not reached. The pressure was taken at the trough, 24 hours after the administration of the drug. In a Chilean subset of patients, urinary Na excretion was measured and pressure was taken 6 to 8 hours after intake of drug to study the trough to peak ratio.*

Results. *SBP dropped from 165 to 142 (Δ 23) mmHg ($p < 0.001$) and DBP from 102 to 87 (Δ15) mmHg ($p < 0.001$). There were no significant changes in heart rate. No correlation was observed between reduction in BP and urinary Na excretion. The trough to peak ratios for SBP and DBP were 0.95 / 0.91 for the initial dose and 0.91 / 0.94 after maintenance treatment. The therapeutic objective (DBP < 90 or reduction of 10 mmHg) was achieved in 87% of patients (mild 84%; moderate 93%). These percentages are similar in different age groups. The effective doses to attain the therapeutic goal are 30 mg in 67% and 60 mg in 33% of patients. Twenty nine percent of the patients suffered side effects; the most common were headaches, dizziness, edema, palpitations and flushing. The majority (87%) were mild to moderate. Eleven patients (3,1%) dropped out the treatment because of adverse effects.*

Conclusion. *The cooperative study showed a high therapeutic efficacy and good tolerance of nifedipine OROS administrated in monodoses, with a trough to peak ratio of more than 90%.*

Bibliografía

1. Chung M, Reitberg DP, Gaffney M, Singleton W: Clinical pharmacokinetics of nifedipine gastrointestinal therapeuthic system. A controlled release formulation of nifedipine. *Am J Med 83*: 10-14, 1987.
2. Kiowski W, Buhler FR, Fadoyami MO, Erne P, Muller FB, Hulthen UL, Bolli P: Age, race, blood pressure and renin: predictors of antihypertensive treatment with calcium antagonists. *Am J Cardiol 56*: 81H-85H, 1985.
3. Valdés G, Soto ME, Croxatto HR, Bellolio T, Corvalán RT, Casanegra P: Effects of nifedipine during low, normal and high intakes of sodium in patients with essential hypertension. *Clin Sci 63*: 447S-449S, 1982.
4. Chen J, Klag MJ, Whelton PK, Chen JY, Mo JP, Qian MC y col: Agreement between overnight and 24 hours urinary cation excretions in southern chinese men. *Am J Epidemiol 137*: 1212-1220, 1993.
5. Zanchetti A, for the Italian Nifedipine GITS Study Group: Antihypertensive effects of nifedipine GITS on clinic and ambulatory blood pressure in essential hypertensives. *High Blood Press 3*: 45-56, 1994.
6. Resk J, Bendersky M, Sgammini H, Roldán E, Breglia R, Kuschnir E: El monitoreo ambulatorio de presión arterial en la evaluación del efecto terapéutico de drogas antihipertensivas: un estudio con nifedipina OROS. *REV FED ARG CARDIOL 21*: 361-367, 1992.
7. Krakoff LR, Bravo EL, Tuck ML, Friedman CP, Math Study Group: Nifedipine gastrointestinal therapeutic system in the treatment of hypertension. Results of a multicenter trial. *Am J Hypert 3*: 318S-325S, 1990.
8. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV: Nifedipine. Dose related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation 92*: 1236-1331, 1995.
9. Opie LH, Messerli FH: Nifedipine and mortality, grave defects in the dossier. (Editorial.) *Circulation 92*: 1068-1073, 1995.
10. Kloner RE: Nifedipine in ischemic heart disease. (Editorial.) *Circulation 92*: 1074-1078, 1995.
11. Pahor M, Guralnik JM, Corti MC, Carbonin P, Havlik RJ: Do calcium channel blockers increase the risk of cancer? *Am J Hypert 9*: 695-699, 1996.
12. Wannamethee G, Shaper AG: Blood pressure and cancer in middle-aged British men. *Int J Epidemiol 25*: 22-31, 1996.
13. Buck C, Donner A: Cancer incidence in hypertensives. *Cancer 59*: 1386-1390, 1987.
14. Raynor Jr WR, Shekelle RB. Rossof AH, Maliza C, Paul O: High blood pressure and 17 year cancer mortality in the western electric health study. *Am J Epidemiol 113*: 471-477, 1981.
15. Svardsudd K, Tibblin G: Mortality and morbidity during 13.5 years' follow-up in relation to blood pressure. *Acta Med Scand 205*: 483-492, 1979.
16. Dyer AR, Stambler J, Berkson DM, Linderg HA, Stevens E: High blood-pressure: a risk factor for cancer mortality?

Lancet 1: 1051-1056, 1975.

17. Goldbourt U, Holtzman E, Yaari S, Cohen L, Katz L, Nuefeld HN: Elevated systolic blood pressure as a predictor of long-term cancer mortality: analysis by site and histologic subtype in 10,000 middle-aged and elderly men. *J Nat Cancer Inst 77*: 63-70, 1986.
18. Hamet PP: Cancer and hypertension. An unresolved issue. *Hypertension 28*: 321-324, 1996.
19. Gong y col: Stone Study. VII Scientific Meeting, European Society of Hypertension, Milán, 1995.

VIII CONGRESO DE LA FEDERACION MUNDIAL DE ULTRASONOGRAFIA EN MEDICINA Y BIOLOGIA

CAPITULO CARDIOLOGICO

1 al 4 de septiembre de 1997
Sheraton Buenos Aires Hotel & Convention Center

INVITADOS EXTRANJEROS

Harald Becher (Alemania)
Miguel A. García Fernández (España)
Peter Hanrath (Alemania)
Sabino Iliceto (Italia)
Heinz Lambertz (Alemania)
Matsunori Matsuzaki (Japón)
Navin Nanda (EE.UU.)
Natesa G. Pandian (EE.UU.)
Miguel A. Quiñones (EE.UU.)
Nelson B. Schiller (EE.UU.)
James B. Seward (EE.UU.)
James D. Thomas (EE.UU.)
Colette Veyrat (Francia)

ACTIVIDADES PROGRAMADAS

– Simposios
– Mesas redondas
– Conferencias
– Presentaciones de casos
– Temas libres
– Encuentros con expertos

Informes: Congresos Internacionales S.A. Moreno 584, piso 9º - 1091 Buenos Aires
Tel: 342-3216 / 3283 / 3408 Fax: 331-0223 / 334-3811

EN HIPERTENSION ARTERIAL E INSUFICIENCIA CORONARIA



PELMEC

1 COMPRIMIDO

CADA 24 HORAS

AMLODIPINA

EL CALCIOANTAGONISTA DE PROTECCION PERMANENTE

CASASCO

Desde 1876 con Responsabilidad Farmacéutica

HOLTER

TECMED HCI TR2

SISTEMA EN TIEMPO REAL, ANALISIS DE LAS 24 HORAS EN DOS CANALES



- display alfanumérico
- sin casette ni partes móviles
- memoria en estado sólido
- silencioso 100%
- sin costos de proceso
- simple manejo
- sin entrenamiento
- informe automático e inmediato
- un año de garantía
- compatible con cualquier PC e impresora
- monitoreo en pantalla
- escala ECG real en pantalla y papel
- informe de 4 a 25 páginas
- clasifica arritmias, ST, frecuencias, etc, en 2 canales

TENGA SU PROPIO EQUIPO COMPLETO POR UNA CUOTA MENSUAL DE **U$S 165.-** (*)

Se paga solo: cuota equivalente a 3 estudios por mes
o el costo de 6 "desgrabaciones e informes por mes"

(*) 24 cuotas sin anticipo. (todas las tarjetas)

Kit Completo:

(Incluye: analizador ambulatorio en dos canales,
interfase optoacoplada para conectar a la PC,
todos los cables necesarios y el Software bajo Windows
para la computadora)

Plan Canje: descontamos el equivalente de U$S 528.- contra entrega de su grabador con el viejo sistema de cinta o casette.

SATISFACCION GARANTIZADA:
Devolución del pago dentro de los 30 días si por alguna razón no le resulta satisfactorio

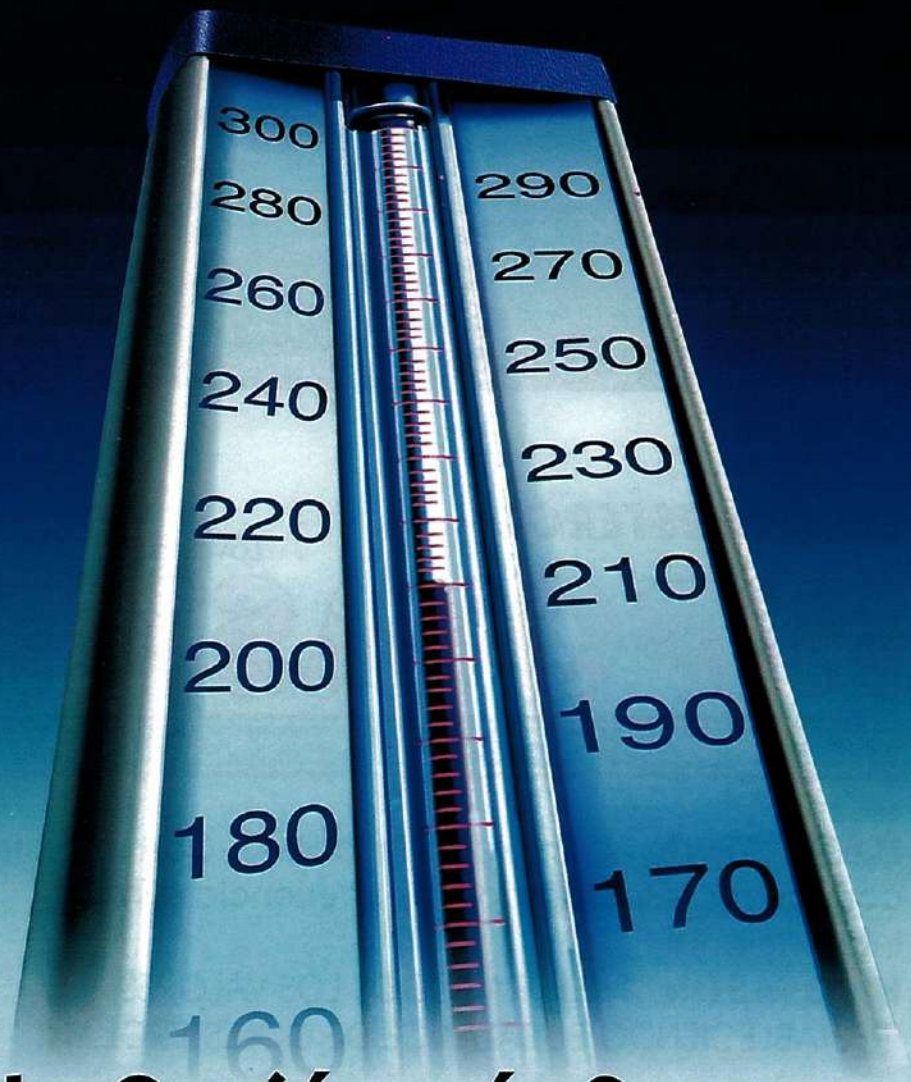
S. C. SERVICIOS COMPUTADOS S.A. – Av. Las Heras 3257 (1425) Capital Federal
VENTAS E INFORMES: (01) 807-8080 - Fax 24 hs. (01) 803-6221

DEFLUIN

Enalapril Volpino

2,5 Nueva Presentación

5, 10 y 20 mg

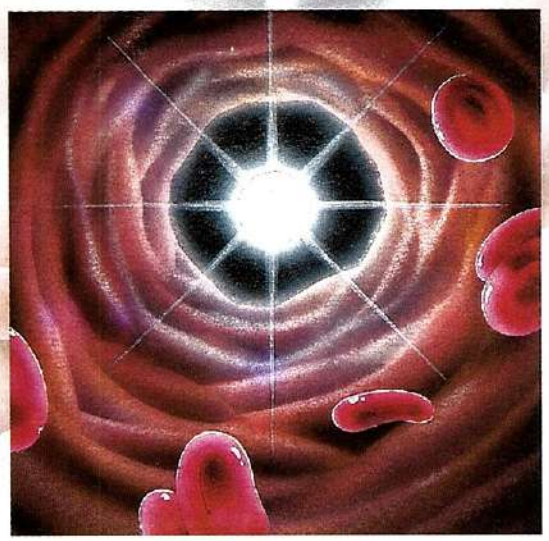


La Opción más Segura en Hipertensión Arterial e Insuficiencia Cardíaca

DESCUENTO PAMI

CARDIO-VASCULAR

Volpino



PARA ASEGURAR LOS VALORES VITALES

EN COLESTEROL

Lovastatina 10/20 mg

HIPOVASTIN®

MEJORA TODOS LOS VALORES

LOVASTATINA: el inhibidor de la HMG-CoA reductasa con mayor respaldo por su experiencia clínica internacional.

HIPOVASTIN® MEJORA TODOS LOS VALORES RESTABLECIENDO EL BALANCE DE COLESTEROL EN:

- **Hipercolesterolemias**
- **Ateroesclerosis coronaria**

PRESENTACION:
HIPOVASTIN®: Envases con 20 comprimidos ranurados.
HIPOVASTIN® 10:Envases con 30 comprimidos ranurados

Gador en Cardiología

Gador
Al Cuidado de la Vida

ESCASA CONFIABILIDAD DEL CLEARANCE DE CREATININA FORMULA-DERIVADO EN LA POBLACION HIPERTENSA

UNRELIABILITY OF FORMULA-DERIVED CREATININE CLEARANCE IN THE HYPERTENSIVE POPULATION

VASU THAKUR, M. EILEN COOK, CATHERINE ANDERSON, EFRAIN REISIN

La fórmula de Cockroft-Gault (FCG) se utiliza comúnmente para estimar el *clearance* de creatinina. Aunque este *clearance* fórmula-derivado (CCFD) ha probado su validez en situaciones clínicas diversas, no ha sido convalidado en la población hipertensa. En este estudio se examinaron los registros de 109 pacientes hipertensos. Para cada paciente, la tasa de filtración glomerular (TFG) fue medida en forma directa mediante la técnica del *clearance* plasmático de Tc-99 DTPA. La FCG fue utilizada para obtener el CCFD. El CCFD fue luego comparado con la TFG medida. La correlación global fue modesta, con un valor r de 0,529. En nuestro estudio, sólo 20% de los CCFD estuvieron dentro del 10% y 36% dentro del 20% de la TFG. Al agrupar los datos según edad, sexo, creatinina sérica y peso, los resultados no mejoraron significativamente. Igualmente cuando se definió como aceptable la precisión de un CCFD que se encontrara dentro de un tercio de la TFG, sólo aproximadamente dos tercios de las predicciones estuvieron dentro de este rango, en oposición al 95% referido por Cockroft y Gault. Se concluye que la FCG no correlaciona bien con la TFG medida con Tc-99 DTPA en la población hipertensa.

Rev Fed Arg Cardiol 26: 221-228, 1997

El *clearance* de inulina está considerado el "patrón oro" para determinar la tasa de filtración glomerular (TFG), pero su uso en situaciones clínicas cotidianas está limitado por tratarse de una prueba engorrosa, que insume demasiado tiempo. En su lugar pueden utilizarse diversas pruebas más simples para evaluar la TFG, entre ellas la medición de los niveles séricos de creatinina. Sin embargo, estos últimos no proporcionan una estimación confiable de la TFG, ya que ésta no depende sólo de la excreción de creatinina sino de su generación, captación y metabolismo[1,2].

En la práctica clínica, el *clearance* de creatinina se utiliza en lugar del *clearance* de inulina para determinar la TFG. La medición del *clearance* de creatinina para estimar la TFG se fundamenta en que

Seccion Nefrología. Departamento de Medicina. LSU School of Medicine, New Orleans, LA, USA

Dirección postal: Vashu Thakur MD. Section Nefrology. Department of Medicine. LSU School of Medicine. 1542 Tulane Avenue. New Orleans, LA 70112. USA

Inulin clearance is considered the 'gold standard' for measuring the glomerular filtration rate (GFR), but its use in day-to-day clinical situations is limited because the test is time-consuming and the technique is cumbersome. Instead, a number of simpler tests are used to estimate GFR, among them measurement of serum creatinine levels. However, the latter does not provide a reliable estimate of GFR since it depends not only on the excretion of creatinine, but on its generation, intake, and metabolism[1,2].

In clinical practice, creatinine clearance is used in lieu of inulin clearance to estimate GFR. The assumption behind measuring creatinine clearance to estimate GFR is that the tubules reabsorb the same amount of creatinine as the amount they secrete. However, this assumption does not always hold. For example, in patients with chronic renal failure, the tubules secrete more creatinine than they excrete[2,3]. Another obvious disadvantage of creatinine clearance is the need for timed urinary collection, which leads to collection and measurement errors.

Radiopharmaceuticals, including ^{99m}Tc DTPA, I^{125}

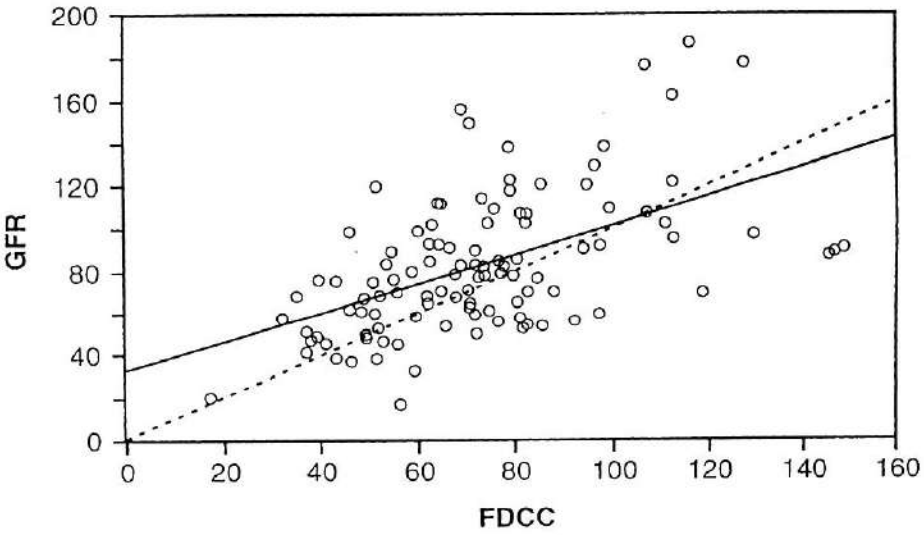


Figura 1. *Correlación entre la TFG y el CCFD. r = 0,529, p < 0,001. La línea continua es la línea de regresión, y la línea punteada es la línea de identidad.*

Figure 1. GFR is plotted against FDCC. r = 0.529, p = < 0.001. The solid line is the line of regression, and the dashed line is the line of identity.

los túbulos reabsorben la misma cantidad de creatinina que secretan. Sin embargo, esta interpretación no siempre es adecuada. Por ejemplo, en pacientes con insuficiencia renal crónica los túbulos segregan más creatinina de la que excretan[2,3]. Otra obvia desventaja del *clearance* de creatinina es la necesidad de recoger orina en un tiempo determinado, lo que puede llevar a errores de recolección y medición.

Radiotrazadores, incluyendo Tc-99 DTPA, I_{-125} Iothalmate y Cr_{-51} EDTA se utilizan ampliamente para medir la TFG[4,5]. Diferentes estudios han documentado una sólida correlación (r = 0,93 a 0,98) entre estos métodos y el *clearance* de insulina para la medición de la TFG[6-9]. Además, cuando estos métodos se comparan con cualquiera de los otros, muestran una excelente correlación (r = 0,95 a 0,98)[7,10]. Sin embargo, ellos requieren cierto grado de experiencia técnica lo mismo que equipamiento, con sus consiguientes costos.

Las fórmulas basadas en la creatinina sérica son métodos mucho más simples para predecir la TFG. Utilizan una ecuación que incluye la creatinina sérica, las características físicas del individuo, y una o más constantes. La literatura describe un número de tales fórmulas[11-13]. En el estudio de Cockroft y Gault[11], 95% de los *clearances* de creatinina fórmula-derivados (CCFD) entraron dentro de un tercio de los *clearances* de creatinina medidos. Cochran y St. John[14] utilizaron la desaparición de DTPA, y Rhodes y col[15] utilizaron el *clearance* de creatinina como indicadores de la TFG; ambos grupos han corroborado su exactitud. La fórmula de Cockroft-Gault (FCG) también ha sido estudiada en ancianos[16], en parapléjicos[17], en pacientes con cáncer[18], y en diabéticos[19]. Como la exactitud de este test en la población adulta hipertensa no está bien

Iothalamate and ^{51}Cr EDTA, are used widely to measure GFR[4,5]. Several studies have documented a solid correlation (r = 0.93 to 0.98) between these methods and inulin clearance for measuring GFR[6-9]. Additionally, when these methods were compared with each other, they had excellent correlation (r = 0.95 to 0.98)[7,10]. However, they do require some degree of technical expertise as well as equipment, and they are costly.

The formulae based on serum creatinine are much simpler methods of predicting GFR. They use an equation involving serum creatinine, physical characteristics of the subject, and one or more constants. The literature describes a number of such formulae[11-13]. In the study by Cockroft and Gault[11] 95% of the formula-derived creatinine clearances (FDCC) fell within one-third of the measured creatinine clearance. Cochran and St. John[14] used plasma disappearance of DTPA, and Rhodes et al[15] used creatinine clearance as indicators of GFR; both groups have validated its accuracy. The Cockroft-Gault formula (CGF) has also been studied in the elderly[16], in paraplegics[17], in patients with cancer[18], and in diabetics.[19] Since this test's accuracy in the adult hypertensive population is not well established, we compared measured GFR to FDCC in this population.

MATERIAL AND METHODS

Patient population. *We analyzed data from patients pooled from four clinical trials on hypertension that included measurement of GFR as part of their protocols. Of the 109 patients studied, 54 were men and 55 were women. Age varied from 25 to 84 (mean = 58.65 ± 10.75); weight from 53.2 to 129 kg (mean = 82.1 ± 16.2), and serum creatinine from 0.8*

TABLA I

COMPARACION ENTRE LA TFG Y EL CCFD SEGUN EDAD

	*Edad**	*N*	*CCFD ±DE*	*Dentro 35%***	*r*	*Tendencia****	*IC 95% para tendencia*	*LC*[21]
Total	19 a 40	10	90 ± 27	08 (80)	0,46	-4,0	-23 a 15	-23 a 15
	41 a 65	71	74 ± 25	51 (72)	0,54	-6,1	-12 a 01	-62 a 60
	> 65	28	64 ± 22	18 (64)	0,62	-23,3	-34 a -13	-88 a 32
Hombres	19 a 40	8	88 ± 29	06 (75)	0,38	-6,1	-30 a 18	-73 a 61
	41 a 65	31	76 ± 26	21 (68)	0,60	-8,4	-18 a 02	-64 a 48
	> 65	15	69 ± 26	07 (47)	0,56	-32,3	-49 a -15	-97 a 33
Mujeres	41 a 65	40	72 ± 24	30 (75)	0,47	-4,4	-13 a 04	-60 a 52
	> 65	13	57 ± 15	11 (85)	0,65	-12,9	-22 a -04	-45 a 19

* Hubo sólo 2 mujeres < 40.
** Número de veces que el CCFD estuvo dentro del 35% de la TFG. Los datos entre paréntesis representan los porcentajes de cada grupo dentro del 35%.
*** Tendencia = CCFD - TFG
Abreviaturas: CCFD: *clearance* de creatinina fórmula-derivado; DE: desvío estándar; r: coeficiente de correlación; IC: intervalo de confianza; LC: límites de coincidencia.

TABLE I

COMPARISON OF GFR AND FDCC BY AGE

	Age*	**N**	**FDCC ± SD**	**Within 35%****	**r**	**Bias*****	**95% CI for bias**	**LOA**[21]
Total	*19 a 40*	*10*	*90 ± 27*	*08 (80)*	*0.46*	*-4.0*	*-23 a 15*	*-23 a 15*
	41 a 65	*71*	*74 ± 25*	*51 (72)*	*0.54*	*-6.1*	*-12 a 01*	*-62 a 60*
	> 65	*28*	*64 ± 22*	*18 (64)*	*0.62*	*-23.3*	*-34 a -13*	*-88 a 32*
Men	*19 a 40*	*8*	*88 ± 29*	*06 (75)*	*0.38*	*-6.1*	*-30 a 18*	*-73 a 61*
	41 a 65	*31*	*76 ± 26*	*21 (68)*	*0.60*	*-8.4*	*-18 a 02*	*-64 a 48*
	> 65	*15*	*69 ± 26*	*07 (47)*	*0.56*	*-32.3*	*-49 a -15*	*-97 a 33*
Women	*41 a 65*	*40*	*72 ± 24*	*30 (75)*	*0.47*	*-4.4*	*-13 a 04*	*-60 a 52*
	> 65	*13*	*57 ± 15*	*11 (85)*	*0.65*	*-12.9*	*-22 a -04*	*-45 a 19*

** There were only 2 females < 40.*
*** Number of times FDCC was within 35% of GFR. Figures in parentheses represent percentage of each group within 35%.*
**** Bias = FDCC - GFR*
Abbreviations: FDCC: formula-derived creatinine clearance; SD: standard deviation; r: correlation coefficient; CI: confidence interval; LOA: limits of agreement.

establecida, hemos comparado la TFG medida con la FCG en esta población.

MATERIAL Y METODO

Población de pacientes. Analizamos el conjunto de datos tomados de cuatro ensayos clínicos de hipertensión que incluían mediciones de la TFG como parte de sus protocolos. De los 109 pacientes estudiados, 54 eran hombres y 55 eran mujeres. La edad varió entre 25 a 84 años (promedio: 58,65 ± 10,75),

to 4.3 mg/dl (mean 1.27 ± 0.48). Common medications included various antihypertensives. Both fasting and non-fasting patients were tested.

***GFR and FDCC**. Precalibrated doses of ^{99m}Tc DTPA were received from the radiopharmacy, and the patients injected. Serial blood collections were drawn 5, 10, 20, 30, 45, 60, 120, and 240 minutes after the radionuclide injection. These samples were then analyzed with a gamma counter and the GFR measured using the plasma clearance of ^{99m}Tc DTPA (PC-DTPA)*

TABLA II

COMPARACION ENTRE LA TFG Y EL CCFD SEGUN CREATININA SERICA

	Cr. Ser	*N*	*CCFD ± DE*	*dentro 35%**	*r*	*Tendencia***	*IC 95% para tendencia*	*LC*[21]
Total	≤ 1,4	86	79 ± 24	60 (70)	0,42	-10,7	-18 a -4	-73 a 51
	> 1,4	23	50 ± 13	17 (74)	0,51	-9	-16 a -2	-45 a 27
Mujeres	≤ 1,4	45	81 ± 28	34 (76)	0,44	-7,1	-15 a 1	-61 a 47
	> 1,4	10	49 ± 10	8 (80)	0,17	-1,6	-12 a 9	-34 a 30
Hombres	≤ 1,4	41	84 ± 24	26 (63)	0,33	-14,7	-26 a -5	-85 a 55
	> 1,4	13	50 ± 15	9 (69)	0,70	-14,7	-24 a -5	-49 a 19

* Número de veces que el CCFD estuvo dentro del 35% de la TFG. Los datos entre paréntesis representan porcentajes de cada grupo dentro del 35%.
** Tendencia = CCFD - TFG
Abreviaturas: Cr Ser: creatinina sérica; CCFD: *clearance* de creatinina fórmula-derivado; DE: desvío estándar; r: coeficiente de correlación; IC: intervalo de confianza; LC: límites de coincidencia.

TABLE II

COMPARISON OF GFR AND FDCC BY SERUM CREATININE

	S. Cr	**N**	**FDCC ± SD**	**Within 35%***	**r**	**Bias****	**95% CI for bias**	**LOA**[21]
Total	*≤ 1,4*	*86*	*79 ± 24*	*60 (70)*	*0.42*	*-10.7*	*-18 a -4*	*-73 a 51*
	> 1,4	*23*	*50 ± 13*	*17 (74)*	*0.51*	*-9*	*-16 a -2*	*-45 a 27*
Women	*≤ 1,4*	*45*	*81 ± 28*	*34 (76)*	*0.44*	*-7.1*	*-15 a 1*	*-61 a 47*
	> 1,4	*10*	*49 ± 10*	*8 (80)*	*0.17*	*-1.6*	*-12 a 9*	*-34 a 30*
Men	*≤ 1,4*	*41*	*84 ± 24*	*26 (63)*	*0.33*	*-14.7*	*-26 a -5*	*-85 a 55*
	> 1,4	*13*	*50 ± 15*	*9 (69)*	*0.70*	*-14.7*	*-24 a -5*	*-49 a 19*

** Number of times FDCC was within 35% of GFR. Figures in parentheses represent percentage of each group within 35%.*
*** Bias = FDCC - GFR*
Abbreviations: S. Cr: serum creatinine; FDCC: formula-derived creatinine clearance; SD: standard deviation; r: correlation coefficient; CI: confidence interval; LOA: limits of agreement.

el peso entre 53,2 a 129 Kg (promedio 82,1 ± 16,2), y la creatinina sérica entre 0,8 a 4,3 mg/dl (promedio 1,27 ± 0,48). Las medicaciones habituales incluyeron diversos antihipertensivos. Se evaluaron pacientes en situación de ayuno o no.

Tasa de FG y CCFD. Se inyectaron a los pacientes dosis precalibradas de Tc-99m DTPA. Se tomaron muestras seriadas de sangre a los 5, 10, 20, 30, 45, 60, 120 y 240 minutos posteriores a la inyección del radiotrazador. Estas muestras fueron luego analizadas con un contador gamma, midiéndose la TFG con el método del *clearance* plasmático de Tc-99m DTPA (PC-DTPA), descripto por Russel y col[19]. Este método ha sido comparado con el *clearance* de inulina encontrándose que tiene un coeficiente de

method as described by Russel et al.[19] This method has been compared with inulin clearance and found to have a correlation coefficient near unity.[8] Cochran et al[14] have previously used the PC-DTPA method to test the validity of CGF.

The FDCC was calculated by using CGF11 as follows:

$$FDCC = \frac{(140 - Age) \times Weight\ in\ kg}{72 \times S.\ Creatinine\ in\ mg/dl}$$

This number was multiplied by 0.85 to obtain FDCC in women.

Data Analysis. *Results of age, weight, and serum creatinine were expressed as mean ± standard deviation (SD). For the linear regression analyses,*

TABLA III

COMPARACION ENTRE LA TFG Y EL CCFD SEGUN PESO

	Obesidad[14]	*N*	*CCFD ±DE*	*Dentro 35%**	*r*	*Tendencia***	*IC 95% para tendencia*	*LC*[21]
Total	Ausente	68	66 ± 21	48 (71)	0,62	-11,3	-17 a -5	-61 a 39
	Presente	41	84 ± 27	31 (76)	0,34	-8,7	-19 a 1	-77 a 59
Mujeres	Ausente	33	61 ± 18	25 (76)	0,44	-7,2	-14 a 0	-49 a 35
	Presente	22	81 ± 25	17 (77)	0,47	-4,3	-17 a 9	-66 a 58
Hombres	Ausente	35	70 ± 23	23 (66)	0,66	-15,2	-25 a -5	-71 a 41
	Presente	19	87 ± 29	14 (74)	0,15	-13,7	-31 a 4	-88 a 60

* Número de veces que CCFD estuvo dentro del 35% de la TFG. Los datos entre paréntesis representan porcentajes de cada grupo dentro del 35%.
** Tendencia = CCFD - TFG
Abreviaturas: CCFD: *clearance* de creatinina fórmula-derivado; DE: desvío estándar; r: coeficiente de correlación; IC: intervalo de confianza; LC: límites de coincidencia.

TABLE III

COMPARISON OF GFR AND FDCC BY WEIGHT

	Obesity[14]	**N**	**FDCC ± SD**	**Within 35%***	**r**	**Bias****	**95% CI for bias**	**LOA**[21]
Total	*Absent*	*68*	*66 ± 21*	*48 (71)*	*0.62*	*-11.3*	*-17 a -5*	*-61 a 39*
	Present	*41*	*84 ± 27*	*31 (76)*	*0.34*	*-8.7*	*-19 a 1*	*-77 a 59*
Women	*Absent*	*33*	*61 ± 18*	*25 (76)*	*0.44*	*-7.2*	*-14 a 0*	*-49 a 35*
	Present	*22*	*81 ± 25*	*17 (77)*	*0.47*	*-4.3*	*-17 a 9*	*-66 a 58*
Men	*Absent*	*35*	*70 ± 23*	*23 (66)*	*0.66*	*-15.2*	*-25 a -5*	*-71 a 41*
	Present	*19*	*87 ± 29*	*14 (74)*	*0.15*	*-13.7*	*-31 a 4*	*-88 a 60*

** Number of times FDCC was within 35% of GFR. Figures in parentheses represent percentage of each group within 35%.*
*** Bias = FDCC - GFR*
Abreviations: FDCC: formula-derived creatinine clearance; SD: standard deviation: r: correlation coefficient; CI: confidence interval; LOA: limits of agreement.

correlación cercano a la unidad[8]. Cochran y col habían previamente utilizado el método de PC-DTPA para corroborar la validez de la FCG.

El CCFD se calculó utilizando la FCG[11] del siguiente modo:

$$CCFD = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso en Kg}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}}$$

Este número se multiplicó por 0,85 para obtener el CCFD en mujeres.

Análisis estadístico. Los resultados de edad, peso y creatinina sérica se expresaron como promedio ± desvío estándar (DE). Para el análisis de regresión lineal, la TFG medida fue asentada en el eje "y",

measured GFR was plotted on the y-axis versus predicted FDCC on the x-axis. Mean FDCC and its standard deviation, Pearson's correlation coefficient (r), mean FDCC and its standard deviation, p value, and bias (mean ECC - mean MCC) were determined for the group overall and on individual categories of patients based on age, sex, weight, and serum creatinine. Using methods described by Bland and Altman (Bland JM et al, 1986), 95% confidence interval for bias and limits of agreement (LOA) were also computed. The proportion of the predictions within 35% of the GFR was also calculated for the whole group and for individual categories. The limits of agreement[21] *were also calculated for the overall subjects and for individual groups on the basis of sex, age, weight, and serum creatinine.*

mientras que el CCFD lo fue en el eje "x". El CCFD y su DE, el coeficiente de correlación de Pearson (r), el CCFD y su DE, el valor de "p" y la tendencia (promedio CCE - promedio CCM) se determinaron para la totalidad del grupo y en categorías individuales de pacientes basadas en edad, sexo, peso y creatinina sérica. Utilizando métodos descriptos por Bland y Altman (Bland JM y col, 1986), se computaron intervalos de confianza al 95% para tendencias y límites de coincidencia. La proporción de las predicciones dentro del 35% de la TFG fueron también calculadas para la totalidad del grupo y para categorías individuales. Los límites de confiabilidad[21] también fueron calculados para la totalidad de los individuos y para grupos individuales sobre la base de sexo, edad, peso y creatinina sérica.

RESULTADOS

Cuando la TFG fue comparada con el CCFD, la correlación global fue modesta, con un valor *r* de 0,529 (Figura 1). En mujeres (n=55), el coeficiente de correlación de Pearson (r) fue 0,521, y en hombres (n=54) fue 0,513. El intervalo de confianza 95% para tendencias (TFG promedio - CCFD promedio) no incluyó cero (-15,9 a -4,7), y los límites de coincidencia fueron amplios (-47 a + 68). Las Tablas I, II y III resumen los resultados, los que no mejoraron incluso aún después que los datos se agruparon en múltiples categorías basadas en sexo, edad, creatinina sérica y peso.

DISCUSION

El DTPA se ha utilizado para medir la TFG por el método de *clearance* renal y ha demostrado ser preciso[6,7]. Una técnica mucho más sencilla utiliza el *clearance* plasmático. Usando 8 muestras de sangre, Rehling encontró que la TFG estimada por el método del *clearance* plasmático se aproximaba estrechamente al *clearance* de inulina[8]. Otros que utilizaron 1-3 muestras han cuestionado que el *clearance* plasmático no es tan exacto[22,23]. Usando la simulación de Montecarlo, Russel descubrió que el mayor número de muestras plasmáticas para medir la función renal en adultos por el método de la inyección única y toma de muestras múltiples es ≥ 6[24]. Como en nuestro estudio hemos utilizado 8 muestras, creemos que nuestros valores correlacionan estrechamente con el *clearance* renal de inulina. Sin embargo, aún con un número adecuado de muestras plasmáticas, el método del *clearance* plasmático mostró una sobreestimación del *clearance* de inulina cercano a 3,5 ml. Creemos que esto no es un factor significativo en nuestro estudio ya que la TFG más baja que obtuvimos fue 17,2 ml/min y sólo 3 de

RESULTS

When GFR was compared with FDCC, the overall correlation was modest, with an r value of 0.529 (Figure 1). For females (n=55), the Pearson correlation coefficient (r) was 0.521, and for men (n=54), it was 0.513. The 95% confidence interval for bias (mean GFR - mean FDCC) did not include zero (-15.9 to -4.7), and limits of agreement were wide (-47 to +68). Tables 1, 2, and 3 summarize the results, which did not improve even after we broke the data into multiple categories based on sex, age, serum creatinine, and weight.

DISCUSSION

DTPA has been used to measure GFR by the renal clearance method and has been found to be accurate[6,7]. A much simpler technique uses plasma clearance. Using 8 plasma samples, Rehling found that GFR estimated by the plasma clearance method closely approximated inulin clearance[8]. Others who used 1-3 samples have claimed that the plasma clearance is not as accurate[22,23]. Using Monte Carlo simulation, Russel discovered that the best number of plasma samples for measuring renal function in adults by the single-injection multisample plasma clearance method is ≥ 6[24]. Since we used 8 samples in our study, we believe that our values closely correlate with renal clearance of inulin. However, even with an adequate number of plasma samples, the plasma clearance method was found to overestimate the inulin clearance by 3.5 ml. We believe that this is not a significant factor in our study since the lowest GFR we had was 17.2 ml/min and only 3 of our subjects had a GFR < 35 ml/mint

The formulae that derive GFR/creatinine clearance from serum creatinine are predictors of the actual GFR. Typically, they give us a range wherein GFR falls. The better the formula, the smaller this range. An ideal predictor should have this range equal to zero, and for any given value of GFR, FDCC should give us the value exactly equal to the GFR. Unfortunately, a perfect predictor exists only in theory. All known predictors are associated with some error. Therefore, in practice we strive to find a predictor that correlates with the GFR and gives us an acceptable degree of error. In statistical terminology, being correlated to another parameter means that the chance of these 2 parameters being independent and random is very small. A positive correlation does not always translate to good prediction. For example, r = 0.5 tells us that only 25% of the variation in GFR is explained by FDCC. The comparison, however, is likely to give us a significant p-value. Therefore, in addition to correlation, we need to look at how accu-

nuestros pacientes tuvieron una TFG menor de 35 ml/min.

Las fórmulas que derivan TFG/*clearance* de creatinina a partir de la creatinina sérica son predictoras de la real TFG. Típicamente, ellas nos proporcionan un rango dentro del cual la TFG cae. Cuanto mejor es la fórmula, más pequeño resulta este rango. Un predictor ideal debería tener este rango igual a cero, y para cualquier valor dado de TFG, el CCFD debería proporcionarnos un valor exactamente igual a la TFG. Desafortunadamente, un predictor perfecto existe sólo en teoría.

Todos los predictores conocidos se asocian a cierto grado de error. Por lo tanto, en la práctica nos esforzamos en hallar un predictor que correlacione con la TFG y nos brinde un grado de error que resulte aceptable. En términos estadísticos, el hecho de correlacionar un parámetro con otro, significa que la posibilidad de que estos dos parámetros sean independientes y aleatorios es muy pequeña. Una correlación positiva no siempre se traslada a una buena predicción. Por ejemplo, r = 0,5 nos dice que sólo el 25% de la variación en la TFG se explica por el CCFD. La comparación, sin embargo, es probable que resulte en un valor significativo de "p". Por lo tanto, adicionalmente a la correlación es necesario observar cuán exacta es la fórmula. Bland y Altman[21] describieron un método más confiable de comparación que el coeficiente de correlación. Ellos sugirieron que un coeficiente de correlación muy elevado no garantiza una predicción exacta. Describieron una vía más confiable para comparar dos métodos que el uso del coeficiente de correlación. Buscaron la diferencia entre el valor medido y el valor predicto e idearon límites de coincidencia (diferencia promedio ± 2 DE). Los investigadores pueden entonces decidir si este intervalo es aceptable en su situación clínica/experimental. Este intervalo para la totalidad del grupo fue 10,3 ± 57,6, sugiriendo que el CCFD podría subestimar la TFG en 68 ml/min y podría sobreestimarla en 47 ml/min. Los límites de coincidencia fueron inaceptablemente amplios igualmente cuando posteriormente los datos fueron desdoblados en varios subgrupos (Tablas I a III).

Concluimos que el CCFD obtenido de la FCG no correlaciona bien en la población hipertensa con la relación Tc-99m DTPA - TFG medida. La razón por la que esta fórmula no es tan exacta en hipertensos puede relacionarse con el hecho de haber sido desarrollada para estimar el *clearance* de creatinina y no la TFG. Adicionalmente, los límites de coincidencia para sujetos obesos fueron algo mayores que en los no obesos, sugiriendo que la obesidad podría ser parcialmente responsable de la inexactitud de la fórmula. De igual modo, aquellos individuos con función renal comprometida podrían haber contribuirate the formula is. Bland and Altman[21] described a more reliable method of comparison than using the correlation coefficient. They suggested that a very high correlation coefficient does not guarantee accurate prediction. They described a more reliable way of comparing 2 methods than using the correlation coefficient. They looked at the difference between the measured value and the predicted value and devised limits of agreement (mean difference ±2 SD). Investigators can then decide if this interval is acceptable in their given clinical / experimental situation. This interval for the whole group was 10.3 ± 57.6, suggesting that the FDCC could underestimate GFR by 68 ml / min and could overestimate it by 47 ml / min. The LOAs were unacceptably wide even after the data were split into several subgroups (Tables 1 to 3).
We conclude that the CGF-derived FDCC does not correlate well with ^{99m}Tc-DTPA-measured GFR in the hypertensive population. The reason the formula is not as accurate in hypertensives may be related to the fact that the formula was developed to estimate creatinine clearance, and not GFR. In addition, the LOAs for obese subjects were somewhat larger than the ones for non-obese subjects suggesting that obesity could be partly responsible for the inaccuracy of the formula. Similarly, those with compromised renal function may have contributed to the inaccuracy of the formula. Other factors, such as compromised renal reserve, and affected autoregulation could have played a part. Further studies are needed to confirm our findings and to elucidate the possible mechanism(s) that undermine the formula's reliability in these patients.

do a la inexactitud de la fórmula. Otros factores, tales como una reserva renal comprometida y una autorregulación afectada podrían haber jugado su parte. Se necesitan nuevos estudios para confirmar nuestros hallazgos y para dilucidar los posibles mecanismos que limitan la confiabilidad de la fórmula en estos pacientes.

Bibliografía

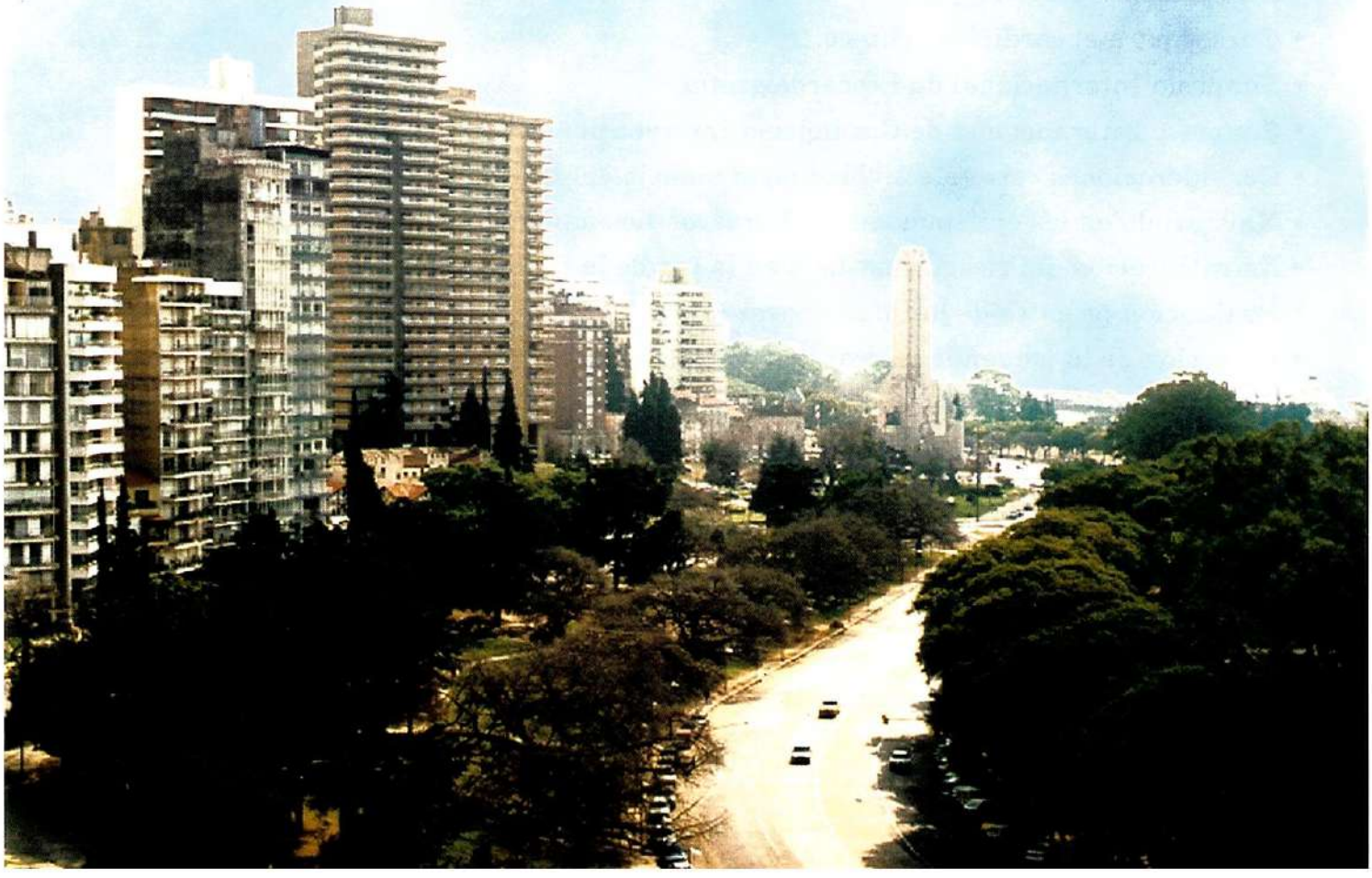
1. Levey A, Perrone RD, Madias NE: Serum creatinine and renal function. *Ann Rev Med 39*: 465-490,1988.
2. Lavender S, Hilton PJ, Jones NF: The measurement of GFR in renal disease. *Lancet 2:* 1216-1218, 1969.
3. Bastl C, Katz MA, Shear L: Uremia with low serum creatinine, an entity produced by marked creatinine secretion. *Am J Med Sci 273*: 289-292, 1977.
4. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G: The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med 330*:877- 884, 1994.
5. Pettinger AW, Lee HC, Reisch, Mitchell HC: Long-term improvement in renal function after short-term strict blood pressure control in hypertensive nephrosclerosis. *Hypertension 13*: 766-772, 1989.
6. Lewis R, Kerr N, Van Buren C, Lowry P, Sandler C, Frazier 0 y col: Comparative evaluation of urographic contrast media, inulin, and DTPA clearance methods for determination of GFR in clinical transplantation. *Transplantation 48*: 790-796, 1989.
7. Perrone RD, Steinman TI, Black GJ, Skibinski CI, Royal HD, Lawlor M, Hunsicker LG: The modification of diet in renal disease study. Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: Simultaneous comparison of 125I-Iothalamate, 169Yb-DTPA, 99mTc-DTPA, and Inulin. *Am J Kid Dis 16*: 224-235. 1990.
8. Rehling M, Moller M, Thamdrup B, Lund J, Trap-Jensen J: Simultaneous measurement of renal clearance and plasma clearance of 99mTc-labelled diethylenetriaminepenta-acetate, 51Cr-labelled ethylenediaminetetra-acetate and inulin in man. *Clin Sci 66:* 613-619, 1984.
9. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD: Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 28:830-838, 1985.
10. Effersoe H, Rsenkilde P, S SG, Jensen LI, Golman: Measurement of renal function with Iohexol. A comparison of Iohexol, 99mTc-DTPA, and 51Cr-EDTA clearance. *Investigative Radiology 25*: 778-782, 1990.
11. Cockroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron 16*: 31-41, 1976.
12. Jelliffe RW: Estimation of creatinine clearance when urine cannot be collected. *Lancet 1*: 975-976, 1971.
13. Lott RS, Hayton WL: Estimation of creatinine clearance from serum creatinine concentration. *Drug Intell Clin Pharm 12*: 140-150, 1978.
14. Cochran M, St John A: A comparison between estimates of GFR using [99mTc]DTPA clearance and the approximation of Cockroft and Gault. *Aust N Z J Med 23*: 494-497, 1993.
15. Rhodes P. Rhodes R, McClelland G, Culbertson V, Jahnigen D, Bloedow D: Evaluation of eight methods for estimating creatinine clearance in men. *Clin Pharm 6*: 399-406, 1987.
16. Nicoll S, Sainsbury R, Bailey R, King A, Frampton C, Elliot J, Turner J: Assessment of creatinine clearance in healthy subjects over 65 years of age. *Nephron 59*: 621-625, 1991.
17. Thakur V, Reisin E, Aguilar E, Solonow M, Solanky T, D'Ambrosia R: Formula derived creatinine clearance in the paraplegics (abstract). *J Am Soc Nephrol 5*: 404, 1994.
18. Davila E, Gardner LB: Clinical value of serum creatinine before the administration of chemotherapy with cisplatin. *Cancer 60*: 161-164, 1987.
19. Sampson MJ, Drury PL: Accurate estimation of glomerular filtration rate in diabetic nephropathy from age, body weight, and serum creatinine. *Diabetes Care 15:* 609-612, 1992.
20. Russell C, Bischoff P, Kontzen F, Rowell K, Yester M, Lloyd L, Tauxe W y col: Measurement of glomerular filtration rates single injection plasma clearance method without urine collection. *J Nucl Med 26:*_1243- 1247, 1985.
21. Bland J, Altman D: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet 2*: 307-310, 1986.
22. Klassen D, Weir M, Buddemeyer E: Simultaneous measurements of glomerular filtration rate by two radioisotpic methods in patients without renal impairment. *J Am Soc Nephrol 3*:108-112, 1992.
23. Notghi A, Merrick MV, Ferrington C, Anderson JL: A comparison of simplified and standard methods for the measurement of GFR and renal tubular function. *Brit J Radiol 59*: 35-39, 1986.
24. Russell CD: Optimum sample times for single-injection, multisample renal clearance methods. *J Nucl Med 34*: 1761-1765, 1993.

FEDERACION
ARGENTINA DE
CARDIOLOGIA

XVII Congreso Nacional de Cardiología

ROSARIO 1998

JUNIO 17 AL 20



TEMARIO GENERAL

- Trombosis y aterogénesis.
- Ateroesclerosis: prevención primaria y secundaria.
- Hipertensión Arterial: drogas de primera elección en 1998.
- Nuevas fronteras de la genética cardiovascular.
- Controversias en Cardiología en los umbrales del siglo XXI.
- Insuficiencia Cardíaca: ¿cuál es el mejor tratamiento actual?
- Cirugía mini-invasiva.
- Cirugía coronaria de alto riesgo.
- Terapia antiarrítmica: drogas, dispositivos, ablación.
- Los megatrials en la práctica clínica.
- Miocardiopatías: nuevas patologías; SIDA y toxicidad por fármacos.
- Stroke: necesidad de un enfoque multidisciplinario.
- Los nuevos regímenes trombolíticos.
- Angina inestable e infarto no Q.
- Angioplastia o trombolisis: ¿fin del debate?
- Estrógenos, Vitamina E y antioxidantes. Su rol en la Cardiología de fin de siglo.
- El remodelamiento ventricular post-infarto.
- Stress farmacológico.
- Cursos para el cardiólogo clínico.
- Simposio Internacional de Ecocardiografía.
- Simposio Internacional de Cardiología Intervencionista.
- Consideraciones costo-efectividad en el manejo del IAM.
- Navegando en los epifenómenos del preacondicionamiento isquémico.
- Estratificación del riesgo post-IAM en la era de la reperfusión.
- Evaluación práctica de los marcapasos en 1998.
- Detección de la isquemia miocárdica por medio de imágenes de perfusión.
- Significado pronóstico del eco-stress.
- Intervenciones farmacológicas en los síndromes coronarios agudos.
- Electrofisiología de la fibrilación auricular.
- Simposio Internacional de disfunción ventricular.
- Protección miocárdica en isquemia-reperfusión: principios, problemas y perspectivas.
- Viabilidad miocárdica, atontamiento e hibernación.
- Estrategias de reperfusión en el Infarto de Miocardio.
- La valvuloplastia mitral en 1998.
- Electrofisiología práctica para el cardiólogo clínico.

INVITADOS EXTRANJEROS

(Nómina Preliminar)

Dr. Eugene Braunwald (U.S.A.)
Brigham and Women's Hospital
Harvard University
Boston, Massachusetts

Dr. Valentín Fuster (U.S.A.)
Director, Cardiovascular Unit
Mount Sinai Medical Center
New York

Dr. Kanu Chatterjee (U.S.A.)
Moffit Hospital
University of California
San Francisco, California

Dr. James H. Chesebro (U.S.A.)
Cardiovascular Institute
Mount Sinai Medical Center
New York

Dr. Arthur E. Weyman (U.S.A.)
Chief, Cardiac Unit
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

Dr. James Shepherd (Gran Bretaña)
Chief, Department of Pathological Biochemistry
University of Glasgow Royal Infirmary
Glasgow, Escocia

Dr. Bijoy K. Khanderia (U.S.A.)
Division of Echocardiography
Mayo Clinic
Rochester, Minnesotta

Dr. Antonio Colombo (Italia)
Director, Cardiac Catheterization Laboratory
Columbus Hospital
Milán

Dr. Barry L. Zaret (U.S.A.)
Divison of Cardiology
Yale University School of Medicine
New Haven, Connecticut

Dr. Edward Frohlich (U.S.A.)
Alton Ochsner Medical Foundation
New Orleans, Louisiana

Dr. John H. Laragh (U.S.A.)
Director, Cardiovascular and Hypertension Center
The New York Hospital
Cornell Medical Center
New York

Dr. Peter Sleight (Gran Bretaña)
John Radeliffe Hospital
Oxford

Dra. Jane Somerville (Gran Bretaña)
Royal Brompton and National Heart Hospital
Londres

Dr. Antonio Bayés de Luna (España)
Departamento de Cardiología
Hospital Sta. Creu i Sant Pau
Barcelona

Dr. Carlos Macaya (España)
Departamento de Cardiología Intervencionista
Hospital Universitario San Carlos
Madrid

Dr. Gilles R. Dagenais (Canadá)
Director, Departamento de Medicina
Université de Montréal
Montréal, Québec

Dr. Juan Badimon (U.S.A.)
Cardiovascular Institute
Mount Sinai Medical Center
New York

Dr. Jules Y. T. Lam (Canadá)
Institut de Cardiologie de Montréal
Montréal, Québec

Dr. Edgardo Escobar (Chile)
Presidente
Sociedad Interamericana de Cardiología

Dr. J. Eduardo Sousa (Brasil)
Presidente
Sociedad Latinoamericana de Cardiología
Intervencionista

Dr. Ignacio Chávez Rivera (México)
Director
Instituto Nacional de Cardiología
México, D. F.

Dr. Eduardo Salazar (México)
Jefe, División de Enseñanza
Instituto Nacional de Cardiología
México, D. F.

Dr. Eulo Lupi (México)
Jefe, Unidad Coronaria
Instituto Nacional de Cardiología
México, D. F.

Dr. Erick Alexanderson (México)
Departamento de Cardiología Nuclear
Instituto Nacional de Cardiología
México, D. F.

Dr. Jesús Vargas Barrón (México)
Jefe, Departamento de Ecocardiología
Instituto Nacional de Cardiología
México, D. F.

Dr. Pedro Iturralde (México)
Departamento de Arritmias
Instituto Nacional de Cardiología
México, D. F.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

		MIÉRCOLES 17	JUEVES 18		VIERNES 19	SÁBADO 20
8.30			Sesiones de Controversias	SIMPOSIO DE CARDIOLOGIA PEDIATRICA	Sesiones de Controversias	Conferencias
9.30						
10.00			Intervalo		Intervalo	Intervalo
11.30	INSCRIPCION	Simposios de los Comités de la F.A.C.	Mesas Redondas		Mesas Redondas	Simposio de Cierre
12.30			Conferencias		Conferencias	
13.00		Intervalo	Intervalo		Intervalo	
14.30		Debates con Expertos	Debates con Expertos		Debates con Expertos	
17.00		Simposios	Mesas Redondas Simposios Temas Libres		Mesas Redondas Simposios Temas Libres	
17.30		Intervalo	Intervalo		Intervalo	
18.30		Conferencias	Conferencias		Conferencias	
19.30		Acto Inaugural	Simposios		Simposios	

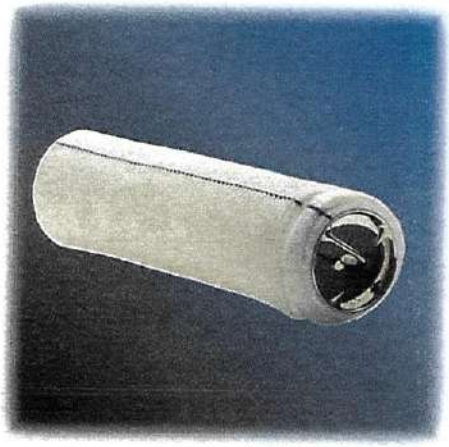
Secretaría del **XVII CONGRESO NACIONAL DE CARDIOLOGIA**

Italia 690 - 3° B (2000) - Rosario Tel/Fax: (041) 494129

Secretaría Permanente **FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA**

Avda. Pueyrredón 860 - 9° B (1032) - Buenos Aires

Tel/Fax: (01) 961-2557 962-2765



MEDTRONIC HALL

Conducto Valvulado Aórtico Impregnado de Colágeno

Elimina la necesidad de precoagular antes de la implantación.
Injerto del conducto Hemashield de doble velour: seguridad y facilidad de uso.
Minimiza la pérdidad de sangre. Reduce la trombogenicidad.
Anillo de sutura del tejido "knitted" que reduce el leak perivalvular.
Diseño cónico del conducto acortado que facilita la anastomosis alrededor de la circunferencia total del injerto sin interferencia de las costuras.
Más de 17 años de duración probada.



PRODIGY™ DR

Acceso a la Más Moderna Tecnología de Estimulación

Soluciones en el control de arritmias: Permite tratar eficazmente a pacientes con TSV, facilita la evaluación de las taquiarritmias, imita la contribución fisiológica auricular al gasto cardíaco con reducción del intervalo AV, completa gama de ajustes de salida y sensibilidad.
Respuesta en frecuencias: Programación de terapia de estimulación flexible y adaptable a las condiciones del paciente.
Excelente longevidad, resultado de una programación óptima combinada con los cables CapSure con dilución de esteroides.



micro Jewel™ II

Nuevas Dimensiones en Desfibrilación

Nuevo criterio de detección: anchura del EGM.
Reduce terapias inadecuadas debidas a taquicardias sinusales, fibrilaciones auriculares o flúteres auriculares que se conducen con rapidez.
Aumento del 88% en la especificidad de la detección de TV.
Utiliza la morfología del EGM ventricular para distinguir las taquicardias de complejo ancho de las de complejo estrecho.
En episodios TV, capta imágenes de los últimos ocho complejos QRS, para confirmar visualmente la clasificación de la anchura del EGM.

Medtronic

Vidal 2321 - (1428) Buenos Aires - Argentina - Tel.:(54-1) 786-1830/1832/1834 - Fax: (54-1) 786-1828

ALEJANDRO KAMPELMACHER & ASOC.



En hipertensos con desórdenes metabólicos asociados

Nortensin® 2mg

Trandolapril

El antihipertensivo eficaz por razones de peso

- **Elevado índice de lipofilia**
- **Mayor afinidad por la ECA**
- **Excelente índice T/P**
- **Prolongada vida media**



MAYOR INFORMACION DISPONIBLE A PEDIDO DEL PROFESIONAL

HOECHST ARGENTINA S.A.
INT. TOMKINSON 2054
SAN ISIDRO - BS. AS.
Tel: (01) 742-3036/38

El empleo de productos originales favorece el descubrimiento e investigación de nuevos medicamentos que contribuyen a una mejor calidad de vida.

knoll

EFECTOS DE TRANDOLAPRIL EN HIPERTENSOS LEVES Y MODERADOS: COVARIABLES Y RESPUESTA ANTIHIPERTENSIVA. EFECTOS EN UN SUBGRUPO DE HIPERTENSOS SEVEROS

PABLO U. COPERTARI*, ALBERTO VAZQUEZ, ARMANDO GARSD (COORDINADORES). En nombre del grupo de participantes

A partir de los resultados de un estudio de eficacia y tolerancia del inhibidor de la ECA trandolapril en 727 hipertensos esenciales, se analizan ciertas covariables con potencial valor predictivo de respuesta tensional. Un grupo de 387 hipertensos leves y moderados (grupo protocolo eficacia) y otro grupo de 148 severos (fuera de protocolo) conforman la base de análisis. Trandolapril produce descensos muy significativos (p < 0,001 vía ANOVA) de PAD y PAS en ambos grupos, aunque la velocidad de descenso es menor y las dosis mayores en los hipertensos severos. El análisis por ANCOVA y regresión logística muestra que algunos factores no predicen o influencian la respuesta farmacológica: ellos son la edad, el sexo y el índice de Quetelet. Dos covariantes son en cambio importantes: el peso corporal (1,3 mmHg más de PAD por kilo) y la PAD inicial. La PAD inicial actúa en dos sentidos opuestos: el análisis muestra que a mayor PAD inicial, más reducción de presión (protocolo: -16mmHg; severos: -23 mmHg). Por otro lado, la tasa de normalización es menor en hipertensos severos. El pulso se correlaciona con el peso, siendo más alto en obesos que en normales. Dado el esquema de ajustes progresivos de la dosis, las tasas finales de normalización son, sin embargo, muy semejantes en ambos grupos (82,7% y 83,2% respectivamente).

Rev Fed Arg Cardiol 26: 235-240, 1997

Diversas covariables, tales como la presión arterial de inicio (PAD/PAS), el sexo, la edad, el peso y el índice de masa corporal (BMI = Body Mass Index) influyen en alguna medida la respuesta antihipertensiva a fármacos[1-8].

La mayoría de los estudios clínicos de nuevos fármacos se restringen por protocolo a pacientes con hipertensión leve a moderada. En ocasiones aún sólo a hipertensos leves, como en el caso del recientemente publicado estudio TOMHS[9].

El presente estudio de campo corresponde a los primeros pacientes que recibieron trandolapril en gran escala en Argentina.

El protocolo, limitado también a casos leves y moderados (estadios 1 y 2 del JNC V[10]) incluyó a más de 700 pacientes, aunque 148 de ellos correspondieron, por transgresión de protocolo, a la categoría severa (estadio 3).

El presente trabajo analiza en ambos grupos ("protocolo" y "fuera de protocolo o severos") la eficacia antihipertensiva de trandolapril en función de las covariables de inicio y procura, además, establecer criterios de predicción de respuesta.

MATERIAL Y METODO

La presente fue una observación clínica, abierta, monitoreada, realizada entre abril y octubre de 1994 por 98 centros participantes. Del grupo inicial de 106 centros, 8 se retiraron al comienzo del estudio y no aportaron pacientes al mismo. Los 98 restantes estudiaron 727 pacientes hipertensos (promedio = 7,4 pac/centro); 47 centros estaban ubicados en Buenos Aires y área de influencia, 26 en el noroeste argentino, 20 en la zona de Córdoba y Cuyo, 6 en el noreste y 7 en la zona sur del país.

Los investigadores responsables de cada centro

* Jefe de la Unidad de Hipertensión Arterial. Instituto de Nefrología del Hospital Francés.

Dirección postal: Dr. Pablo U. Copertari. Instituto de Nefrología, Hospital Francés. La Rioja 951. 1221 Capital Federal. Argentina.

TABLA I

EVOLUCION DE LOS PROMEDIOS DE PRESION ARTERIAL, PULSO Y PESO EN EL GRUPO PROTOCOLO EFICACIA

Semana	*PAD (mmHg)*	*PAS (mmHg)*	*FC (l/min)*	*Peso (kg)*
0	100,4	160,2	77,4	76,8
Línea de base	(387)	(387)	(378)	(382)
3	88,7	143,7	77,1	76,1
	(370)	(370)	(358)	(341)
6	85,4	138,8	76,0	75,7
	(346)	(346)	(310)	(315)
9	83,8	136,3	75,4	75,6
	(338)	(338)	(310)	(291)
p	< 0,001	< 0,001	< 0,02	< 0,001

PAD: presión arterial diastólica. PAS: presión arterial sistólica. FC: frecuencia cardíaca.

concurrieron a una reunión metodológica inicial y fueron, a su vez, auditados por un monitor externo al estudio, en forma periódica.

Los pacientes se incluyeron sobre la base de una presión arterial (PA), repetida en tres oportunidades, mayor de 90 y menor de 110 mmHg para la diastólica (PAD) y una sistólica (PAS) mayor de 140 y menor de 180 mmHg. Todos los registros se efectuaron en posición sentada y acorde con las normas establecidas por el JNC V.

Los pacientes ingresados luego de un lavado (sin droga) de 1 semana eran ambulatorios, de ambos sexos y con edades entre 40 y 75 años.

La PA, pulso, peso e índice BMI, también denominado de Quetelet y expresado en (Kg/m^2) = peso/talla^2, se registraron, al igual que los eventos adversos, en las semanas 0, 3, 6 y 9.

El estudio (y tratamiento) total de un paciente duró 9 semanas, con eventuales ajustes de dosis o agregado de un segundo fármaco en las semanas 3 y 6.

La dosis inicial de trandolapril fue de 2 mg (1

TABLA III

EVOLUCION DE LA PAD (mmHg)

	Semana			
	0	*3*	*6*	*9*
Protocolo eficacia	100,4	88,7	85,4	83,8
Hipertensos severos	107,2	93,0	86,8	83,9

p interacción grupo x tiempo < 0,001

p efecto grupo < 0,001

p efecto tiempo < 0,001

TABLA II

DIFERENCIAS A LINEA DE BASE EN LOS PROMEDIOS DE PRESION ARTERIAL, PULSO Y PESO EN EL GRUPO PROTOCOLO EFICACIA

Dif. a	*PAD (mmHg)*	*PAS (mmHg)*	*FC (l/min)*	*Peso (kg)*
Semana 3	-11,7	-16,5	-0,3	-0,7
Semana 6	-15,0	-21,4	-1,4	-1,1
Semana 9	-16,6	-23,9	-2,0	-1,2
p	< 0,001	< 0,001	< 0,01	< 0,001

Dif. a: promedio de la semana indicada menos promedio en la línea de base. PAD: presión arterial diastólica. PAS: presión arterial sistólica. FC: frecuencia cardíaca.

cápsula) con el desayuno. En el control clínico de la 3ª semana dicha dosis se mantenía si la PAD era igual o menor a 90 mmHg; en caso contrario, la dosis era aumentada a 4 mg (2 cápsulas juntas con el desayuno). En el control de la 6ª semana los respondedores a 2 o 4 mg seguían con igual dosis; los no respondedores (PAD > 90 mmHg) recibían, además de 4 mg de trandolapril, 240 mg de verapamilo de acción prolongada.

Los *criterios de exclusión inicial* fueron:

—promedio de 3 lecturas consecutivas de PAD menor de 90 o mayor que 110 mmHg;

—promedio de 3 lecturas consecutivas de PAS menor de 140 o igual/mayor de 180 mmHg.

De no disponerse de 3 lecturas, en casos individuales aislados, la decisión de inclusión/exclusión se efectuó con las disponibles.

TABLA IV

EVOLUCION DE LOS PROMEDIOS DE PRESION ARTERIAL, FRECUENCIA CARDIACA Y PESO EN EL GRUPO DE HIPERTENSOS SEVEROS (PAD > 110 o PAS ≥ 180)

Semana	*PAD (mmHg)*	*PAS (mmHg)*	*FC (l/min)*	*Peso (kg)*
0	107,2	180,2	82,2	82,1
	(148)	(148)	(142)	(140)
3	93,0	155,0	79,7	81,5
	(138)	(138)	(135)	(114)
6	86,8	145,3	78,4	80,7
	(134)	(134)	(124)	(109)
9	83,9	142,0	76,9	80,7
	(132)	(132)	(119)	(105)
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

PAD: presión arterial diastólica. PAS: presión arterial sistólica. FC: frecuencia cardíaca.

TABLA V
DIFERENCIAS A LINEA DE BASE EN LOS PROMEDIOS DE PRESION ARTERIAL, PULSO Y PESO EN EL GRUPO DE HIPERTENSOS SEVEROS

Dif. a	*PAD (mmHg)*	*PAS (mmHg)*	*FC (l/min)*	*Peso (kg)*
Semana 3	-14,2	-25,2	-1,5	-0,6
Semana 6	-20,4	-34,9	-2,8	-1,4
Semana 9	-23,3	-38,2	-4,3	-1,4
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Dif. a: promedio de la semana indicada menos promedio en la línea de base. PAD: presión arterial diastólica. PAS: presión arterial sistólica. FC: frecuencia cardíaca.

Se definieron como hipertensos severos a aquéllos que no se ajustaron al protocolo por presentar una PAD mayor de 110 mmHg o una PAS igual o mayor de 180 mmHg.

Los límites establecidos para el índice de Quetelet a fin de clasificar a los pacientes como normales, en sobrepeso u obesos fueron desglosados por sexo y acorde a los siguientes parámetros:

Hombres. Normales: 19,5 a 25,4. Sobrepeso: 25,5 a 30,4. Obesos: igual o mayor de 30,5.

Mujeres. Normales: 18,4 a 24,4. Sobrepeso: 24,5 a 30,4. Obesos: igual o mayor de 30,5.

En el *análisis estadístico* se formaron 3 categorías de pacientes:

1. Evaluables para seguridad (todos los pacientes ingresados).
2. Evaluables según intención de tratamiento (todos los pacientes correctamente incluidos).
3. Evaluables para eficacia (todos los pacientes no transgresores al protocolo).

Los métodos estadísticos empleados se detallan en cada sección de Resultados. Debido al uso de análisis de varianza (ANOVA) y de covarianza (ANCOVA), los desvíos estándar son estimados mediante fórmula combinada, que por brevedad no se presentan.

Un grupo de 148 pacientes incluidos y estudiados durante las 9 semanas, con ajustes correctos de tratamiento en las semanas 3 y 6, tenían a la inclusión PAS o PAD o ambas por encima de 180 y 110 mmHg respectivamente. Estos pacientes severos (estadio 3 de la clasificación reciente del *Joint National Committee - JNC V*) fueron analizados fuera de protocolo por su interés clínico, aunque excedieran el marco definido en el protocolo de este estudio (hipertensión arterial leve a moderada).

TABLA VII
REDUCCION TENSIONAL (mmHg) POR GRUPOS DE PESO Y CATEGORIA DE PACIENTE

	Protocolo H/M	*Severos H/M*
Peso normal	-17,0/-17,2	-23,0/-22,6
Sobrepeso	-16,4/-17,0	-23,7/-23,2
Obesidad	-15,0/-16,2	-25,6/-23,0

H: hombres. M: mujeres.

TABLA VI
TASAS DE NORMALIZACION DE LA PAD (90 ó < mmHg) EN GRUPOS PROTOCOLO EFICACIA E HIPERTENSOS SEVEROS

	T:2 mg	*T:4 mg*	*T:4 mg + Verap*	*Total*
Protocolo	64,1% (248)	14,5% (56)	4,1% (16)	82,7% (320/387)
Severos	47,3% (70)	26,4% (39)	9,5% (14)	83,2% (123/148)

T: trandolapril. Verap: verapamilo.

RESULTADOS

A. Hipertensos en protocolo (leves a moderados)

El total de 727 pacientes incorporados fueron estudiados para evaluar la tolerancia al fármaco a través de un análisis exhaustivo11. De estos pacientes, 467 resultaron estar bien incluidos y por lo tanto conformaron el grupo en intención de tratamien-

TABLA VIII
REGRESION LOGISTICA PARA LA PROBABILIDAD DE NORMALIZACION DE LA PRESION ARTERIAL DIASTOLICA

	Coeficientes de regresión logística		*Nivel de significatividad estadística de b_1*	
Covariante	b_0	b_1	*p*	
Sexo 0: mujer - 1: hombre	3,401	-0,857	0,10	NS
Edad	2,683	0,004	0,89	NS
Peso	4,382	-0,019	0,32	NS
Pulso	5,017	-0,027	0,32	NS
PAD Base	18,05	-0,149	0,03	< 0,05
Antihip. 0: no - 1: sí	2,989	-0,087	0,86	NS
Ind. Quet.	3,322	-0,016	0,79	NS
Obesidad (según Quetelet) 0: no - 1: sí	2,996	-0,431	0,43	NS

NS: estadísticamente no significativo.

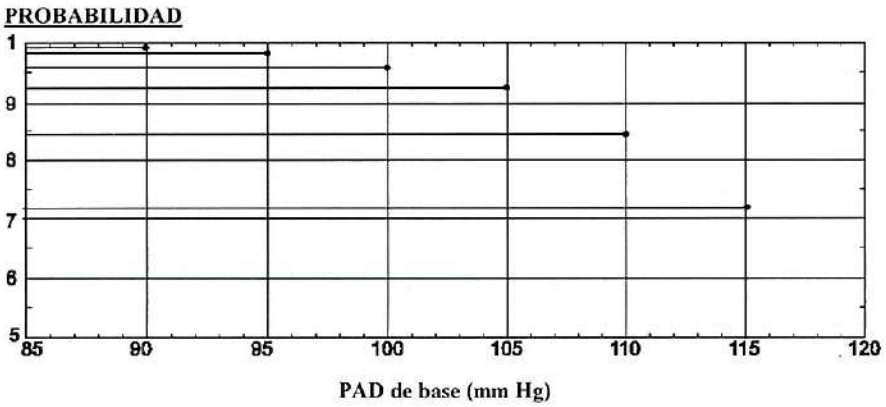


Figura 1. *Probabilidad logística de normalización de la presión arterial diastólica en función de la presión arterial diastólica de base.*

to. A su vez, 80 de estos pacientes bien incluidos registraron transgresiones ulteriores durante el estudio. De esta forma, el grupo eficacia (pacientes sin transgresiones o grupo protocolo-eficacia) constó de 387 pacientes (467 - 80). Finalmente, 349 de los 387 pacientes en el grupo de eficacia completaron el estudio, aunque algunos de ellos con datos faltantes.

La PAD, PAS, pulso y peso a lo largo de las 9 semanas se presentan, como promedios, en la Tabla I.

La PA descendió muy significativamente ($p < 0,001$, ANOVA para muestras repetidas) desde el comienzo. La Tabla II muestra los valores de reducción de PA (diferencia basal-final) en dicho grupo de pacientes.

B. Hipertensos severos

Estos pacientes tuvieron, como era lógico, PAD y PAS superiores al grupo "protocolo eficacia", siendo los valores basales promedio de 180,2/107,2 (N = 148) en contraste con 160,2/100,4 mmHg en el otro grupo, respectivamente.

No obstante a las 9 semanas, los valores finales fueron prácticamente semejantes: 136,3/83,8 (protocolo eficacia) y 142,0/83,9 (severos), aunque la velocidad de descenso fue diferente (Tabla III). Los valores respectivos pueden verse en las Tablas IV y V.

Las tasas de normalización (Tabla VI) bajo monodroga (trandolapril 2 o 4 mg) fueron de 78,6% y 73,0% de los pacientes estudiados en los grupos "protocolo eficacia" y "severos" respectivamente. Al final del estudio la normalización de la PA se alcanzó en el 82,7% y 83,2% de ambos grupos, sin diferencias notorias entre ellos. Al comienzo, sin embargo, la respuesta fue más rápida en el grupo de leves y moderados y se requirió en promedio algo menos de dosis. La dosis media del grupo protocolo fue de 2,37 mg/día y la del grupo severo de 2,72 mg/día.

C. Covariables

1. Sobrepeso

Debido a datos faltantes, el índice de Quetelet pudo calcularse sólo en 442 de los 467 pacientes en intención de tratamiento. De éstos, se encontraron 338/442 (76,4%) con sobrepeso o decididamente obesos, con un índice de Quetelet igual o mayor a 24,5 (mujeres) o 25,5 (hombres). En el análisis de covariancia se observó un incremento significativo de la PAD basal por cada kilo de peso corporal (1,349 mmHg de PAD por kilo; $p < 0,001$). Sin embargo, la reducción tensional (diferencia PAD en mmHg) observada bajo trandolapril solo o asociado a verapamilo (sólo 30 pacientes del total), no difirió entre normales y obesos de ambos sexos (Tabla VII).

El ANOVA bifactorial de PAD y las otras dos covariables (Quetelet y sexo) arrojaron resultados estadísticamente insignificantes.

2. Pulso

El pulso de los pacientes estuvo ligeramente elevado en función del peso, siendo respectivamente de 75, 6 l/min (normales), 78,2 l/min (sobrepeso) y 78,5 l/min (obesos).

3. Medicación antihipertensiva previa

Al clasificar los pacientes por esta covariable no se observó interacción significativa (p = NS), aunque el uso de medicación previa influyó algo en la tasa de normalización (PAD igual o menor a 90 mmHg), como se describe luego.

4. Regresión logística de probabilidad de normalización (PAD)

El análisis global de las covariantes por el método de regresión logística múltiple no detectó influencia significativa de las siguientes variables sobre la respuesta tensional: sexo, edad, peso, pulso, uso de antihipertensivos, índice de Quetelet y obesidad por

dicho índice (Tabla VIII).

El único predictor significativo es la PAD de base ($p < 0,03$). La Figura 1 lo muestra en forma gráfica.

DISCUSION

Este ensayo de campo, en el que participaron 98 centros, reunió a 727 hipertensos, 148 de ellos incorporados pese a exceder la PAS de 180 o PAD de 110 mmHg, se analizan por separado como grupo "severo" (estadio 3 de la JNC V), fuera de protocolo.

Los resultados de eficacia y tolerancia de este ensayo fueron analizados, *in extenso*, por separado[11].

El trabajo que aquí discutimos toma esos datos como base de un análisis más detallado de covariables eventualmente predictivas de la respuesta antihipertensiva.

Trandolapril es un nuevo inhibidor de la ECA caracterizado por su elevada penetración tisular y su prolongada vida media. La droga tiene una vida media efectiva de 24 hs, la más larga de los IECA conocidos[12,13].

Los resultados analizados muestran que la reducción de la PAD/PAS alcanzada no es influida significativamente por las covariables estudiadas. Dos de dichas covariables merecen un comentario detallado: el índice de Quetelet y la PAD basal.

El índice de Quetelet o índice de masa corporal correlaciona el peso con el cuadrado de la talla (Kg/m^2) y se considera en general como un buen indicador de riesgo cardiovascular[14]. Por otra parte, es una covariante muy prevalente. En nuestra muestra, un 76% de los pacientes estaban en sobrepeso (23% de obesos definidos). En el análisis de covariancia (ANCOVA) se observa que la PAD aumenta a razón de 1,3 mmHg por cada kilo de peso ($p < 0,001$). Una reducción de peso de 1 kg produce *per se*, en promedio, un descenso de 1,6/1,3 mmHg en la PAS/PAD según estudios controlados citados por Kaplan[2]. En nuestra serie la pérdida de peso promedio fue de 1,2 kg en 9 semanas. El índice de Quetelet, en cambio, no detecta dicha influencia y esta discrepancia no resulta explicable con los datos disponibles. Trandolapril reduce la PAD y PAS de igual manera en obesos y no obesos, tanto en el grupo "protocolo" (eficacia) como en el grupo "severos".

El segundo cofactor importante es el valor de la PAD de inicio. Del análisis de nuestros datos surge que, en ambos sexos, la caída tensional inducida por el tratamiento es mayor a mayor severidad de la hipertensión. Esto sucede con otras intervenciones terapéuticas, incluyendo las no farmacológicas. La reducción de PAS/PAD fue de -24/-17 mmHg en los pacientes en protocolo y de -38/-23 mmHg en los severos. Sin embargo, la tasa de normalización bajo 2 mg de trandolapril fue menor en los severos respecto de los leves y moderados, aunque en ambos casos la reducción fue significativa. El análisis logístico demostró una clara relación entre PAD inicial y tasa de normalización (Figura 1). El ajuste de dosis y, en contados casos, el agregado de verapamilo permitió, sin embargo, alcanzar tasas de compensación elevadas y similares (-83%).

El pulso inicial guardó relación clara con el peso corporal y el índice de Quetelet aumentando paralelamente a estos (+3 l/min): El descenso posterior, leve, aunque constatable y significativo del pulso, podría corresponder a la acción antiadrenérgica del fármaco.

El análisis no paramétrico (x^2) de las tasas de normalización muestra, por último, que en general los pacientes sin medicación previa se compensan con mayor facilidad con la monodroga. Los premedicados requirieron el antagonista cálcico (1/113 en no medicados *vs* 15/135 en medicados) con mayor frecuencia. El análisis logístico no encontró que este hallazgo tenga, sin embargo, valor predictivo de normalización.

Tampoco produjo diferencias en la respuesta terapéutica el nivel del *clearance* de creatinina calculado a partir de la fórmula de Cockcroft[16]. El descenso de la PAD fue de -17,3 mmHg en 40 pacientes con *clearance* igual o inferior a 30 ml/min y de -16,5 en el resto con valores superiores.

Puede concluirse de lo antedicho que la respuesta antihipertensiva lograda con la droga de estudio resulta influida en escasa medida por las covariables consideradas. La reducción tensional permanece como muy significativa en los subgrupos considerados, *a priori*, como más resistentes a la terapia: obesos y severos.

SUMMARY

EFFECTS OF TRANDOLAPRIL IN MILD TO MODERATE HYPERTENSIVE PATIENTS: COVARIABLES AND ANTIHYPERTENSIVE RESPONSE. EFFECTS IN A SEVERE HYPERTENSIVE SUBGROUP

Based on results from a recent trial concerning the efficacy and tolerance of trandolapril, a new ACE inhibitor in 727 essential hypertensive patients, certain covariates are analyzed in order to assess their potential predictive power.

Two groups are analyzed. A per-protocol group (387 mild to moderate hypertensive patiients) an an off-protocol gruop of 148 severe hypertensives.

It was found that trandolapril induced statistically significant decreases 9p < 0.001, via ANOVA) of diastolic and systolic BP in both groups, the rate of decrease being lower and the dosage higher in the group of severe hypertensive patients relative to per-protocol patients.

ANCOVA analysis and logistic regression show that some factors cannot predict or influence the drug response. These factors were age, sex and the Quetelet index (BMI). However, body weight and baseline diastolic BP are significant predictors of drug response. Body weight induced a gain in DBP of 1.3 mmHg per Kg. Baseline DBP acts in two opposite ways. The higher the initial value, the greater the reduction (per-protocol group: -16.6 mmHg; severe hypertensives: -23.3 mm / kg). On the other hand,the rate of BP normalization is lower in severe hypertensives. Pulse rate in obese patients tends to be higher than in patients of normal weight.

Progressive adjustment of dosage according to protocol made normalization rate at the end of treatment very similar in both groups (82.7% and 83.2%, respectively).

Agradecimientos

Los autores agradecen la importante colaboración de los Dres. J. Fernández y M. Eiletz y de la Lic. A. Proasi, así como la ayuda secretarial de A. Premuzic. Las drogas usadas en este estudio fueron provistas por el laboratorio KNOLL AG de Alemania.

Participaron en el presente estudio los siguientes profesionales: Acunzo R, Aguirre R, Alonso C, Amaya L, Amor M, Annibaldi J, Baravalle E, Barcudi R, Benito O, Bettinalio M, Bocchio CA, Borrego C, Botto HR, Cabral E, Cabrera L, Caravello O, Cariello R, Carpano M, Castellano JL, Castro Olivera C, Cicarelli R, Coll C, Colombo HR, Cotelessa S, Cúneo D, Cúneo G, D'Antochia J, Damonte de Elía A, Del Prete C, Domínguez J, Enríquez R, Fabregues G, Fernández F, Finucci R, Forcada P, Foyé R, Gallo R, Garbe C, Gerchinhorem B, Gioiosa E, Gómez Alvarez JC, Grandin L, Guevara E, Guzmán L, Hershson A, Ilich J, Jure ME, Kramer C, Lagioia R, Lodi MA, Lorente C, Lorenzo O, Lovecchio J, Luciardi HL, Majul C, Marcotullio I, Margulis F, Martínez F, Martire V, May A, Milei J, Modenesi J, Motta D, Neme Scheij A, Ocariz R, Olivella O, Orellano R, Ortega R, Perret R, Piskorz D, Pizzorno J, Preiser R, Prieto O, Quiroga M, Ramos JL, Retamales A, Robles A, Rocha G, Rodríguez P, Salazar CE, Sánchez Brandan I, Sánchez R, Saurit J, Scalise R, Scarello H, Solimei H, Soriano CN, Sosa CH, Stickar R, Tcheichvili G, Toni C, Torres G, Torres Zamora J, Vattuone A, Vázquez J, Ventura H, Vita N, Yáñez C.

Bibliografía

1. Joint National Committee: *Arch Intern Med 148*: 1023, 1988.
2. Kaplan NM: Hipertensión clínica. Acindes (ed). Buenos Aires, 1991 pp 376-378.
3. Haffner SM: Treatment concerns in the obese hypertensive patient. *Adv Ther 8*: 252-267, 1991.
4. Kaplan NM: The deadly quartet: Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med 149*: 1514-1520, 1989.
5. Kaplan NM: Cardiovascular risk reduction: the role of antihypertensive treatment. *Am J Med 90 (Suppl 2A)*: 19S-20S, 1991.
6. Ferrarini E, Defronzo RA: The association of hypertension, diabetes and obesity. A review. *J Nephrol1*: 3-15, 1989.
7. Kannel WB: The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension. The Framingham Study. *Ann Int Med 67*: 48-59, 1967.
8. Houston MC: New insights and new approaches for the treatment of essential hypertension. *Am Heart J (Special report)*: 911-951, 1989.
9. Neaton JD, Grimm RH, Prineas RJ y col: Estudio sobre el tratamiento de la hipertensión leve: resultados finales. *JAMA 3*: 493-511, 1994.
10. The fifth report of the Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. NIH Publication NR 93-1088, 1993.
11. Copertari P, Vázquez A (coordinadores), Garsd A (bioestadística) en nombre de los autores: Trandolapril: un inhibidor ECA de vida media prolongada. Observación clínica multicéntrica controlada. Rev Argent Cardiol (en prensa).
12. Arner P, Wade A, Engfeldt P y col: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of trandolapril after repeated administration of 2 mg to young and elderly patients with mild-to-moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol 23 (suppl 4)*: S44-S49, 1994.
13. Chevillard C, Jouquey S, Breef F y col: Compared properties of trandolapril, enalapril and their diacid metabolites. *J Cardiovas Pharmacol 23 (suppl 4)*: S11-S15, 1994.
14. Chiang BN, Perlman LV, Epstein FH: Overweight and hypertension. A review. *Circulation 39*: 403-421, 1969.
15. Cockroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from creatinine. *Nephron 16*: 31-41, 1976.

CASOS CLINICOS

CONTRAPULSACION INTRAAORTICA POR ARTERIA AXILAR. EXPERIENCIA INICIAL

HECTOR A. BONACCORSI, JORGE E. DOTTI, JOSE L. SGROSSO, JOSE L. AMERISO

La contrapulsación intraaórtica es un método de asistencia circulatoria mecánica sumamente útil en diversas situaciones clínicas y quirúrgicas. En los pacientes con falla de bomba severa refractaria al tratamiento médico, su indicación es perentoria. La vía de colocación más frecuente es a través de la arteria femoral; sin embargo, si existe arteriopatía severa de miembros inferiores, la misma está contraindicada. Se describe el caso de un paciente con estas características, en el cual se implementó la contrapulsación con balón intraaórtico por la arteria axilar, técnica que hasta donde sabemos no ha sido realizada hasta ahora en nuestro país. Creemos importante la difusión de esta técnica alternativa, ya que la misma se presenta como factible, relativamente sencilla, eficaz y segura.

Rev Fed Arg Cardiol 26: 241-244, 1997

La contrapulsación con balón intraaórtico es el método más básico y difundido de asistencia circulatoria mecánica. Desde su creación, a principio de los años sesenta, ha sido usado con éxito en diferentes situaciones clínicas, desde la angina inestable refractaria al tratamiento médico hasta el *shock* cardiogénico, y se ha convertido en un inestimable apoyo de instrumentaciones como la angioplastia coronaria y la cirugía cardiovascular.

En nuestro país, sólo en los últimos años ha ganado más aceptación a nivel general, encontrándose una tasa de utilización en relación con la cirugía de revascularización miocárdica de alrededor del 6%[1,2].

La vía de acceso más utilizada es, sin duda, la arteria femoral, a la cual se puede acceder por punción percutánea o por disección. Este acceso está contraindicado cuando el paciente presenta evidencias de vasculopatía periférica severa, ya que es muy frecuente la isquemia en reposo del miembro inferior correspondiente y las consecuencias de la misma pueden llevar hasta la amputación[3]. La vía alternativa en estos casos, cuando el paciente es sometido a cirugía cardíaca, consiste en la colocación del catéter-balón a través del arco aórtico y, si bien se han publicado en esta situación otras formas de extracción al finalizar el apoyo circulatorio, lo corriente es realizar la reapertura del tórax con el aumento del riesgo que esto implica.

Años atrás algunos grupos médicos describieron la colocación del dispositivo por arteria subclavia y por arteria axilar[4,5]. Esto no tuvo gran difusión y, hasta donde sabemos, no ha sido realizado hasta ahora en nuestro país.

Se relata el caso de un paciente en el cual se implementó la contrapulsación aórtica por arteria axilar y se describe la técnica utilizada.

CARACTERISTICAS CLINICAS

Paciente masculino, de 61 años, con factores de riesgo coronario: diabetes tipo II, hipertensión arterial, tabaquismo e historia de infarto de miocardio de cara diafragmática 6 meses atrás. Portador, desde 15 días antes de su internación actual, de angor y disnea progresivas hasta ortopnea y disnea paroxística nocturna. Fue internado en otra institución por edema agudo de pulmón de presunta etiología isquémica, que recidivó a pesar del tratamiento médico suficiente.

Se le realizó cinecoronariografía que mostró lesión significativa de tronco de la arteria coronaria izquierda, arteria descendente anterior con suboclusión proximal y lesión significativa en tercio medio,

Servicio de Asistencia Circulatoria Mecánica y Servicio de Cirugía Cardiovascular. Instituto Cardiovascular de Rosario. Rosario. Argentina.

Dirección postal: Catamarca 1844, 9° "D". 2000 Rosario. Santa Fe. Argentina.

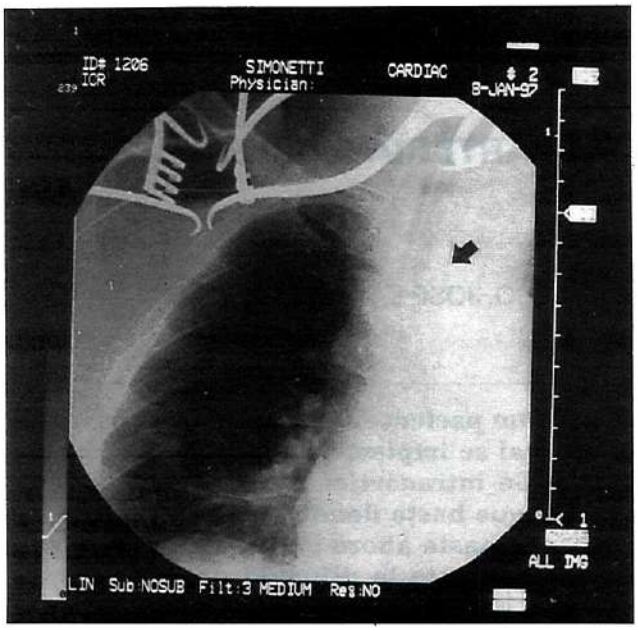


Figura 1. *Radioscopia de tórax durante la colocación de la guía metálica en aorta descendente (flecha).*

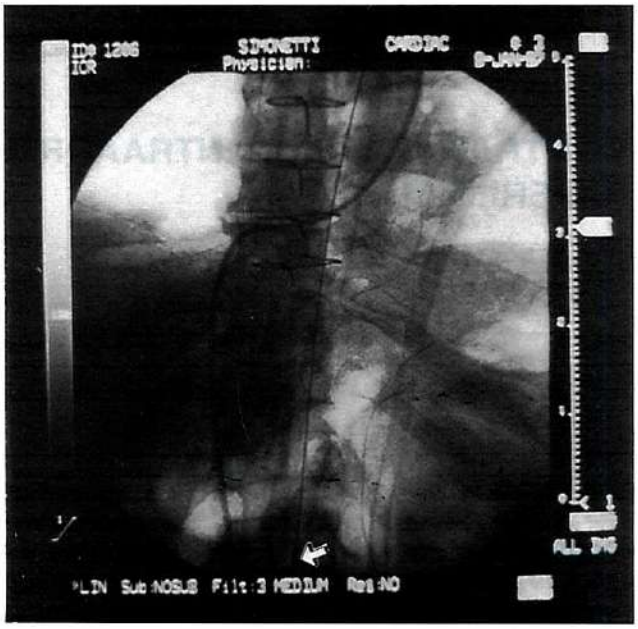


Figura 2. *Radioscopia de tórax durante la colocación, donde se observa el extremo distal del catéter-balón ubicado por encima de las arterias renales (flecha).*

y arteria coronaria derecha ocluida en tercio proximal. Depresión severa de la función sistólica de ventrículo izquierdo con fracción de eyección calculada de 23%. Aquinesia diafragmática e hipoquinesia severa en cara anterior. Se realizó luego un estudio de perfusión con talio 201, observándose viabilidad de la cara anterior y necrosis de la cara inferior del ventrículo izquierdo.

Además, el paciente refería claudicación intermitente progresiva en miembros inferiores desde hacía un año, hasta presentarse a los 100 metros en el momento de la internación. Al examen físico, los pulsos femorales se palparon dificultosamente y no se encontraron los restantes pulsos distales.

El 7 de enero de 1997 se le realizaron 4 *bypass*: arteria descendente anterior, con arteria mamaria interna; arterias diagonal, circunfleja y coronaria

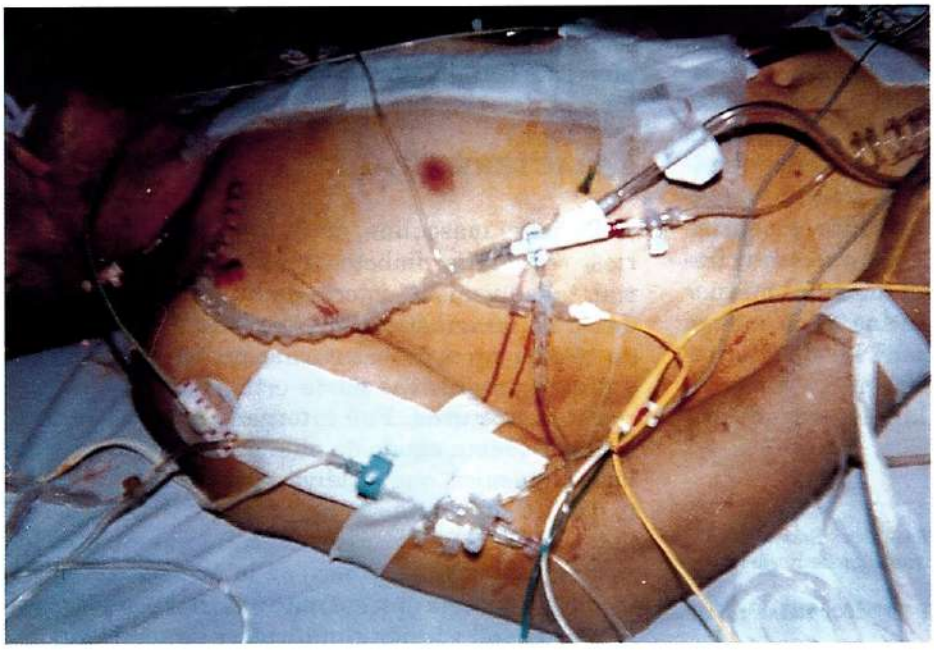


Figura 3. *Incisión infraclavicular derecha, sitio de entrada del catéter-balón.*

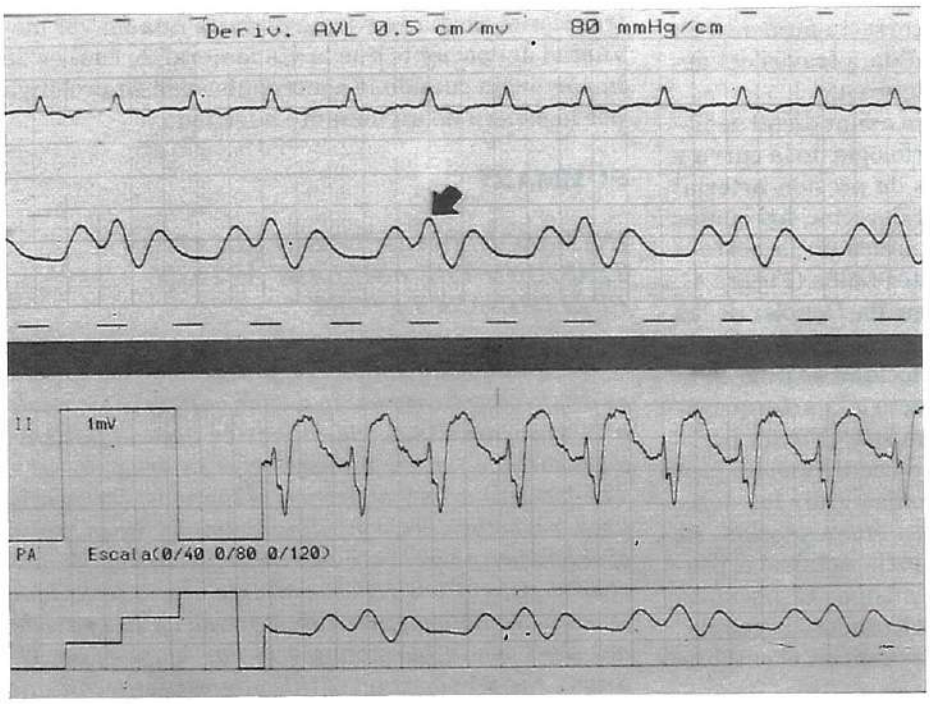


Figura 4. *El trazado superior muestra la curva de presión arterial sistémica obtenida a través del doble lumen del catéter-balón durante asistencia 1:2 donde se observa un correcto aumento diastólico (flecha). El trazado inferior muestra la misma curva de presión obtenida desde la arteria radial derecha, donde se observa que la morfología y la magnitud de los valores de la misma son similares a los obtenidos desde la aorta descendente.*

derecha, con vena safena. Presentó cierta dificultad a la salida de la circulación extracorpórea, que fue manejada con infusión de dobutamina y dopamina. En las primeras 24 hs de postoperatorio se fue instalando un síndrome de bajo volumen minuto cardíaco por falla biventricular, que no respondió a dosis crecientes de dobutamina, dopamina y amrinona, por lo cual se decidió intentar la implementación de contrapulsación aórtica por arteria axilar.

Técnica utilizada

La instrumentación se realizó en la Sala de Hemodinamia. Se efectuó una incisión cutánea transversal en la región infraclavicular derecha. El músculo pectoral mayor fue dividido siguiendo la dirección de sus fibras hasta exponer el paquete vascular. Se confeccionó una jareta con polipropileno 4-0 en la arteria axilar y, luego de punzar en el punto central de la jareta, se introdujo una guía metálica de 0,03" de diámetro con punta en "J" flexible, que se hizo avanzar bajo control radioscópico hasta la aorta descendente (Figura 1). Luego de realizar una arteriotomía sobre la guía metálica se introdujo un catéter-balón Datascope Percor Stat DL® 9,5 Fr de 34 cc de volumen, cuyo extremo distal se ubicó por encima del origen de las arterias renales. El extremo proximal del balón se posicionó distalmente al origen de la arteria subclavia izquierda (Figura 2).

Luego de comprobar la permeabilidad del doble lumen del catéter y el completo inflado del balón se procedió a la sutura por planos de la incisión con técnica habitual.

Se fijó con puntos de sutura el catéter-balón a la pared lateral del tórax y la funda cubre-catéter (Stat-Gard™) al lugar de emergencia en piel en la región infraclavicular (Figura 3).

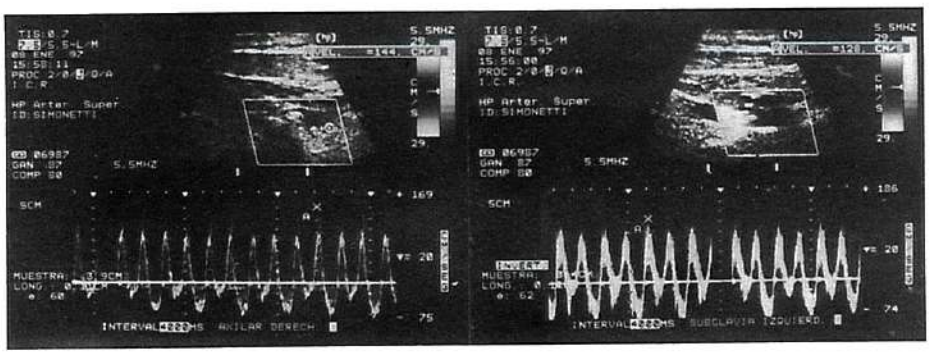


Figura 5. *La fotografía de la izquierda corresponde a la ecografía-Doppler de la arteria axilar derecha y la fotografía de la derecha a la arteria axilar izquierda: los trazados de velocidad de flujo son similares y los valores son sólo ligeramente más altos en la arteria distal al catéter-balón.*

Se obtuvo de este modo un correcto aumento en la curva de presión aórtica medida a través del doble lumen del catéter-balón (Figura 4).

La permeabilidad de la arteria axilar distal al dispositivo se comprobó por la morfología de la curva y por la magnitud de los valores de presión arterial medida desde la arteria radial derecha, los cuales resultaron similares a los obtenidos en la aorta a través del doble lumen del catéter-balón (Figura 4).

Asimismo se realizó una ecografía-Doppler de las arterias axilares de ambos lados, verificándose sólo un muy ligero aumento de la velocidad de flujo en la arteria distal al balón con respecto a la arteria contralateral (144 cm/seg *vs* 128 cm/seg) (Figura 5).

El estado hemodinámico del paciente mejoró progresivamente, lo cual permitió disminuir las dosis de las drogas inotrópicas hasta suspenderlas. Al quinto día de asistencia circulatoria se inició el protocolo de desvinculación de la misma. El paciente respondió satisfactoriamente, retirándose la contrapulsación al séptimo día. La extracción del catéter-balón se realizó en quirófano.

El paciente quedó con pulso radial derecho de amplitud normal y al décimo día de postoperatorio fue dado de alta de la Sala de Recuperación Cardiovascular.

COMENTARIOS

En la presente experiencia se puso de manifiesto que la implementación de la contrapulsación aórtica por arteria axilar fue un procedimiento factible, relativamente sencillo, eficaz y seguro en tanto no comprometió significativamente el flujo en la arteria distal al dispositivo.

Pensamos que esta técnica merece ser tenida en cuenta como vía alternativa en los casos de arteriopatía obstructiva severa de miembros inferiores. Probablemente sea también una buena opción en los casos de asistencia circulatoria como puente al trasplante cardíaco, ya que permite una mayor movilidad del paciente que la vía femoral, lo cual es de importancia cuando la contrapulsación se prolonga por la espera de un donante adecuado.

SUMMARY

INTRAAORTIC COUNTERPULSATION THROUGH THE AXILLARY ARTERY. PRELIMINARY REPORT

Intraaortic balloon counterpulsation is recognized as an effective treatment in a wide variety of medicals and surgicals situations. It may be used in patients with cardiac failure unresponsive to drug therapy. The femoral artery approach is the most frecuently used, nevertheless a contraindication is the presence of severe peripheral vascular atherosclerosis. We describe a patient with these features and a technique for catheter-balloon insertion through axillary artery not used yet in our country to our knowledge. We believe the propagation of this alternative technique is very important since it seems to be feasible, relatively easy, effective and safe.

Bibliografía

1. Bonaccorsi HA, Geromini H, Ameriso JL (h), Ameriso JL: Contrapulsación aórtica: patrones de uso, resultados hospitalarios y alejados. *REV FED ARG CARDIOL 24*: 207, 1995.
2. Berardo N, Henquin R, Bozovich G, Aranda G, Ciruzzi M, Krauss J: CONAREC III. Utilización de balón de contrapulsación aórtico en la cirugía de revascularización miocárdica (Abstract). *Rev Argent Cardiol 64 (S III)*: 163, 1996.
3. Bolooki H: Clinical application of intraaortic balloon pump. Futura Publishing Co, New York, 1984, 2ª ed., pp 136-139.
4. Rubenstein RB, Karhade NV: Supraclavicular subclavian technique of intra-aortic balloon insertion. *J Vasc Surg 1*: 577, 1984.
5. Mc Bride LR, Miller LW, Naunheim KS, Pennington DG: Axillary artery insertion of an intraaortic balloon pump. *Ann Thorac Surg 48*: 874, 1989.

ESTUDIOS MULTICENTRICOS

RELACION COSTO BENEFICIO DEL ECOCARDIOGRAMA PARA LA EVALUACION DEL SINDROME DE INSUFICIENCIA CARDIACA (EMECO)

COMITE DE ECOCARDIOGRAFIA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA.
EDUARDO ESCUDERO, RICARDO RONDEROS, DIOMEDES CORNELLI,
RICARDO LOPEZ SANTI, ADRIAN LAMARQUE

1. Introducción

Durante la última década, la insuficiencia cardíaca se ha convertido en uno de los más importantes problemas de la Salud Pública[1]. Se estima que en los Estados Unidos de América más de 47 millones de personas, tienen insuficiencia cardíaca y en esta población una vez comenzados los síntomas, la mortalidad anual a los 6 años se aproxima al 80% en los hombres y 65% en las mujeres[2]. En nuestro país, estudios multicéntricos realizados en esta década, publicaron resultados de los que se extraen conclusiones similares en lo que se refiere al pronóstico de esta entidad. Así, el GEMICA[3], que incluye pacientes con insuficiencia cardíaca severa (Clase funcional II-III-IV), mostró una mortalidad a 2 años de seguimiento de un 41,4% en un grupo control y un 33,5% en los tratados con amiodarona. En tanto el estudio EPAMSA[4] que ingresó a pacientes con disfunción ventricular izquierda estabilizados, evidenció a 1 año de seguimiento una mortalidad global del 19% (28% en grupo control y 10,5% en grupo tratado con amiodarona).

La insuficiencia cardíaca es la causa mayor de discapacidad y mortalidad en la población cardiovascular y la razón más común de hospitalización de los ancianos. Además, es el mayor contribuyente al costo del cuidado de la salud y a la mayor causa de muerte cardiovascular[1]. Dada la significación enorme de la insuficiencia cardíaca, es de importancia destinar recursos públicos y privados a los efectos de controlar ese síndrome. Sin embargo, es evidente que cada día los cuidados de la salud requieren más excelencia y que los recursos técnicos y humanos son, a su vez, limitados.

Dirección postal: Calle 7 Nº 335, 6º "B". (1900) La Plata. Buenos Aires. Argentina.

El síndrome clínico de insuficiencia cardíaca agrupa un diverso conjunto de situaciones y patologías, que no siempre coexisten con disfunción ventricular. La terapéutica instituida en este grupo de pacientes a partir de la impresión clínica con la ayuda de la radiología y el electrocardiograma, en ocasiones no resulta ajustada a la realidad fisiopatológica que es el sustrato de la producción de los síntomas.

La ecocardiografía, por su disponibilidad y bajo costo, se ha constituido en el método de elección para precisar el estado de la función ventricular izquierda y derecha, sistólica o diastólica, así como la presencia de etiologías causales de los síntomas[5-8]. La información obtenida con el ecocardiograma permitirá ajustar la selección de la terapéutica adecuada, con una reducción en los costos del tratamiento significativamente mayor que los generados por la realización de la práctica.

El Comité de Ecocardiografía de la FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA ha decidido, por lo tanto, analizar el costo beneficio del ecocardiograma en el síndrome de insuficiencia cardíaca en términos del impacto económico que puede causar sobre el diagnóstico y la terapéutica.

2. Características del Estudio

Será abierto, prospectivo y multicéntrico.

Propósito

Este estudio está especialmente diseñado para evaluar:

a. La frecuencia con que un ecocardiograma bidimensional provee información clínica no sospechada sobre las causas del síndrome de insuficiencia cardíaca.

b. La frecuencia con que la información permite cambios en el manejo clínico y terapéutico.

c. Las circunstancias clínicas en que el costo de la evaluación ecocardiográfica de pacientes con insuficiencia cardíaca está o no justificado.

3. Población

El grupo en estudio consistirá en aproximadamente 1.200 pacientes referidos a diferentes laboratorios ecocardiográficos establecidos en el país para la evaluación del síndrome de insuficiencia cardíaca.

4. Metodología

a. Criterios de inclusión

Podrán ser incorporados todos aquellos pacientes en que el médico que indica la práctica infiere la presencia de un síndrome clínico de insuficiencia cardíaca. Al momento del ingreso del paciente en el estudio, deberá contarse indefectiblemente con una telerradiografía de tórax, un electrocardiograma reciente, y el detalle del tratamiento higiénico-dietético y farmacológico recibido en el momento de la realización del ecocardiograma.

b. Observaciones clínicas y tratamiento

La edad, sexo, síntomas (disnea del esfuerzo, disnea paroxística nocturna, ortopnea, edema) y los hallazgos físicos relevantes (tales como presión arterial, distensión venosa yugular anormal, rales, desplazamiento del choque de punta, 4° ruido, galope, soplos, hepatomegalia o edema) serán debidamente consignados.

La radiografía de tórax será considerada de acuerdo a la presencia o ausencia de agrandamiento cardíaco y/o de congestión venosa pulmonar.

El tratamiento médico será documentado en relación a la administración de digital, diuréticos, inhibidores ACE, betabloqueantes, agentes antagonistas cálcicos, nitratos y otras drogas antihipertensivas.

c. Ecocardiografía

Se realizará un registro en Modo M, seleccionado por ecocardiografía bidimensional y un eco-Doppler si se dispone, en todos los pacientes. Utilizando el Modo M se medirá de acuerdo a recomendaciones establecidas[10] las dimensiones internas del ventrículo izquierdo, espesor del septum y la pared posterior, y el diámetro de la aurícula izquierda; la fracción de eyección será calculada por el método área longitud en un solo plano[11] o estimada por el análisis visual de las imágenes bidimensionales[12].

La motilidad parietal del ventrículo izquierdo se estimará de acuerdo al modelo de 16 segmentos[13].

La presencia o ausencia de derrame pericárdico será consignada.

El registro Doppler pulsado cuando se lo obtenga, se lo hará ubicando el selector de muestra sobre el extremo distal de las hojas mitrales desde una vista apical de cuatro cámaras para evaluar el llenado diastólico del ventrículo izquierdo. Las imágenes de flujo color y el registro de onda Doppler continua puede ser usado para evaluar la presencia de anomalías valvulares.

d. Observaciones del manejo

Los hallazgos clínicos y ecocardiográficos deben ser utilizados para determinar la causa primaria del síndrome de insuficiencia cardíaca.

Los pacientes se categorizarán:

a) con función ventricular deteriorada como se esperaba.

b) mejor que lo esperado previo al ecocardiograma.

c) con función sistólica normal.

Con el lanzamiento de este estudio multicéntrico, abierto y prospectivo, a desarrollarse a nivel nacional, el Comité de Ecocardografía de la FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA pretende analizar la relación costo-beneficio del ecocardiograma en el síndrome de insuficiencia cardíaca, siendo los principales objetivos determinar las implicancias diagnósticas y terapéuticas del método en esta población de pacientes, y el impacto económico de su realización.

Bibliografía

1. Garg R, Packer M, Pitt B, Yusuf S: Heart failure in the 1990's: evolution of major public health problem in cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol 22 (Supplement A)*: 3A-5A, 1993.
2. Kannel WB: Epidemiological aspects of heart failure. *Cardiol Clin 7*: 1-9. 1989.
3. Randomized Trial of Low-Dose Amiodarone in severe congestive heart failure - Doval, Nul, Grancelli, Perrone, Bortman, Curiel (Gesica). *Lancet 344*: 493-497.
4. Garguichevich JJ, Ramos JL, Gambarte AJ, Gentile AC, Hauad SD, Scapin O, Sirena JJ, Tibaldi M, Toplikar JC: Effect of amiodarone therapy on mortality in patients with left ventricular dysfunction and asymptomatic complex ventricular arrhythmias: Argentine Pilot Study of Sudden Death and Amiodarone (EPAMSA). *Am Heart J 130*: 494-500, 1995.
5. Echeverría HH, Blisker MS, Myerburg RJ, Kessler KM: Congestive heart failure: echocardiographic insights. *Am J Med 75:* 750-775, 1983.
6. Aguirre FV, Pearson AC, Lewen MC, Mc Cluskey M, Labovitz A: Usefulness of Doppler echocardiography in the diagnosis of congestive heart failure. *Am J Cardiol 63*: 1098-1102, 1989.
7. Escudero EM, Donoso I: Estudio ecocardiográfico de la morfología y función del ventrículo izquierdo en pacientes con insuficiencia cardíaca. *REV FED ARG CARDIOL 20*: 221-226, 1991.
8. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. ACC AHA Task Force Report. *J Am Coll Cardiol 26*: 1376-1398, 1995.
9. Mc Kee PA, Castelli WP, Mc Namara PM, Kannel WP: The natural history of congestive heart failure, the Framingham Study. *N Engl J Med 285*: 1441-1447, 1971.
10. Sahn DJ, De María A, Kisslo J, Weyman AE: Recommendations regarding quantitation in M-Mode echocardiography. Results of survey of echocardiography measurements. *Circulation 57*: 1072-1083, 1978.

11. Folland ED, Parisi AF, Moynihan PF, Jones DR, Feldman CI, Tow DE: Assessment of left ventricular ejection fraction and volume by real-time two dimensional echocardiography. A comparison of cineangiographic and radionuclide techniques. *Circulation 60*: 760-767, 1979.
12. Rich S, Sheik A, Gallastequi J: Determination of left ventricular ejection fraction by visual estimation during real-time two dimensional echocardiography. *Am Heart J 104*: 603-607, 1981.
13. American Society of Echocardiography Committee on Standards. Recommendations for quantification of the ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocard 2*: 358-367, 1989.
14. Oh JE, Seward JB, Jamil Tajik A: Assessment of ventricular function. *En*: The Echo Manual. Little, Brown and Company Ed, Boston, USA, 1994.

ESTUDIO MEDVAS - 1

Los eventos vasculares son la causa más frecuente de morbimortalidad en el mundo occidental, por ello la conveniencia de contar con un modelo epidemiológico-clínico propio, que por la n estimada en 2.500 alcance credibilidad científica. La encuesta de Medicina Vascular (MEDVAS-1) es un relevamiento nacional sobre la enfermedad vascular y sus factores de riesgo. Se trata de un estudio caso-control, clínico epidemiológico de patología vascular. Es un registro abierto, multicéntrico, prospectivo, con un período de reclutamiento de 2 años, 1996-1998, para recolección de datos. La encuesta consta de 77 preguntas, las primeras 52 para ser llenadas por el paciente con verificación de los datos por el médico, y las restantes 25 para ser llenadas por el médico. Fue diseñada para que se marque una sola alternativa por pregunta y se contesten de manera afirmativa, negativa o desconociendo. Se abordan aspectos de la historia clínica, mediciones de presión arterial, exámenes complementarios, y caracterización del paciente como vascular o control. **Objetivos**: 1) Conocer la prevalencia de las causas de enfermedad vascular en dos poblaciones predeterminadas: una con enfermedad vascular reconocida y otra sin aparente enfermedad vascular. 2) Investigar si el grado de control de los factores de riesgo es más eficiente en aquéllos con enfermedad vascular reconocida. 3) Comparar la exposición previa a factores de riesgo en las dos poblaciones estudiadas. 4) Estudiar las características de la hipertensión arterial asociada a la enfermedad arterial coronaria. **Variables**: Se caracterizarán las siguientes causas de enfermedad vascular: dislipidemias, hipertensión arterial, tabaquismo, menopausia, diabetes, sobrepeso, actividad física y alcoholismo. Se estudiarán los antecedentes familiares de hipertensión y enfermedad vascular, variables demográficas como edad, sexo, ocupación, nivel socioeconómico, nivel educativo y sistema de salud. **Población**: *Criterios de inclusión*: Se incorporarán al estudio individuos mayores de 15 años, que concurren a centros de distinta complejidad, de todo el país, los que se agruparán en **G1**: con enfermedad vascular documentada, y **G2**: controles. Se considerará **enfermedad vascular**: cardiopatía isquémica confirmada, enfermedad cerebrovascular documentada, y signos y síntomas de enfermedad vascular periférica. Los **controles** serán individuos sin enfermedad vascular reconocida, que concurren al centro de salud. Se deberán incluir por cada paciente vascular, 2 sujetos control. *Criterios de exclusión*: En G1, los pacientes que evolucionan en etapa aguda (< 2 meses) de su enfermedad. En G2 los que acudan a la consulta con una infección aguda y/o fiebre. **Análisis estadístico**: Las variables en estudio se compararán mediante el test de comparación de proporciones, Chi^2 y probabilidad exacta de Fisher.

COORDINADORES

Bahía Blanca	Dr. Marcelo Ontivero
Capital Federal	Dr. Luis Camera
Catamarca	Dr. Julio Ernesto Maza
Córdoba	Dr. Roberto Madoery
Corrientes	Dra. Stella Ruveda
Chubut	Dr. Ricardo Piegaro
Jujuy	Dr. Gustavo Bustamante Labarta
La Rioja	Dr. Nicolás Suárez
Mar del Plata	Dr. Roberto Fidel
Mendoza	Dr. Gerardo Uceda
Neuquén	Dr. Armando Kremer
Rosario	Dr. Jorge Manera
Salta	Dr. Edmundo Falú
San Juan	Dr. Armando Rosales
San Luis	Dr. Roberto Madoery
Santa Fe	Dra. Alejandra Gaydou
Santiago del Est.	Dra. Inés Avila
Tucumán	Dr. Luis Monteros

INSTITUCIONES

Córdoba	Hospital Privado
Corrientes	Instituto de Cardiología
Chubut	Instituto Médico Los Alerces
Jujuy	Instituto de Cardiología S. y Clínica Lavalle
La Rioja	Sanatorio La Rioja S. A.
Mendoza	Hospital Italiano
	Hospital Lagomaggiore
Salta	Instituto de Cardiología Orán
	Cordis
	Hospital del Milagro
	C. de Especialidades Clínicas
San Juan	Hospital Rawson
San Luis	Clínica Privada de Merlo
Santa Fe	HECA
	Hospital Provincial
	Hospital Eva Perón
	Sanatorio Británico
Sgo. del Estero	Sanatorio 9 de Julio
	Sanatorio Santiago
	Sanatorio San Francisco
	Sanatorio Belgrano
	Sanatorio Fozami
	Clínica Termal Río Hondo
Tucumán	Centro Privado de Cardiología
	Centro Modelo de Cardiología
	Instituto de Cardiología
	Hospital Centro de Salud
	Policlínico Ferroviario
	Sanatorio 9 de Julio

Informes
Sociedad Argentina de Medicina (SAM)
Av. Tte. Gral. Perón 4253 - Capital Federal
Tel. (01) 864-3622 Fax (01) 867-1557
Sociedad de Cardiología de Tucumán (FAC)
Las Heras 880 - 4000 Tucumán
Tel-Fax (081) 246374

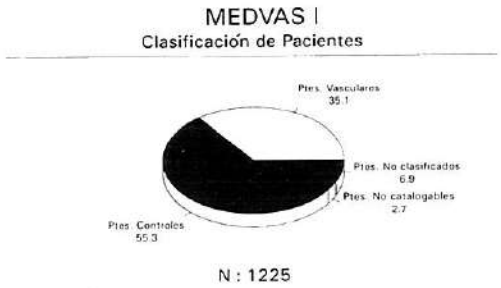


Gráfico 1. *MEDVAS I. Clasificación de pacientes. Datos al 30-5-97.*

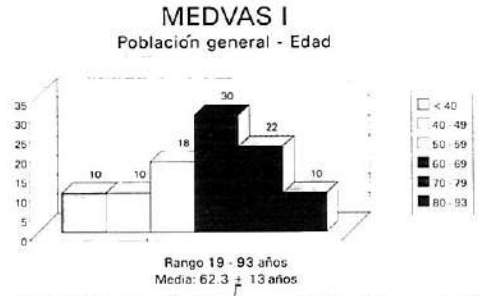


Gráfico 2. *MEDVAS I. Población general. Edad. Datos al 30-5-97.*

Estudio MEDVAS-1

Estudio Caso-Control Clínico Epidemiológico de Hipertensión Arterial y Patología Vascular

Hipótesis

La existencia de dos modos distintos clínicos de HTA:

Tipo I: Esencial, Primaria,
"Hipertensivos".

Tipo II: Pseudoesencial, Secundaria,
"Vasculares".

Criterios de Inclusión

Edad: 20 a 85 años

- Pacientes con enfermedad vascular conocida por **"Eventos"** (AIT, ACV, IAM,...).
- Pacientes con **1 o más Factores de Riesgo.**
- Pacientes sin **ningún Factor de Riesgo.**

Datos Personales

Actitud Laboral
Ingresos

Geografía

Escolaridad
Vivienda

Obesidad

Tabaquismo

Alcoholismo

Diabetes

Dislipidemia

Menopausia

Cardiopatía Isquémica

Insuficiencia Cardíaca

HTA

Objetivos:

- **Conocer y comparar la prevalencia de los FR en dos poblaciones: Una Con y otra Sin enfermedad vascular reconocida.**
- **Conocer el grado de control de los Factores de Riesgo.**
- **Determinar los FR de enfermedad vascular que se asocian a HTA vascular.**
- **Estudiar las características de HTA asociada a cardiopatía isquémica.**

HIPERTENSION VASCULAR

Hipertensión sistodiastólica, que presenta alta morbi-mortalidad disociada de las cifras de TA.

La HTA es un signo de la enfermedad vascular subyacente asociada a múltiples factores de riesgo vascular.

Director:
Dr. Mario Camera

Coordinadores:
Dr. Héctor Luciardi
Dr. Juan Muntaner
Dr. Carlos Galarza
Dr. Cristian Madoery

Sociedad Argentina de Medicina

Sociedad Argentina de Medicina Vascular

Comité de Cardiopatía Isquémica de la Federación Argentina de Cardiología

TRITACE®

Ramipril



Protege desde el hipertenso hasta el paciente post-infarto

El beneficio de la diferencia

INFORMACION ABREVIADA DEL PRODUCTO: Principio activo: ramipril. Cápsulas que contienen 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg respectivamente. **PRESENTACIONES:** 1,25 mg x 30; 2,5 mg x 30 y 60; 5 mg x 30. **INDICACIONES:** Hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca congestiva, reducció de la mortalidad en la insuficiencia cardiaca después de la fase aguda del IAM. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a los componentes del producto, antecedentes de edema angioneurótico, estenosis significativa de la arteria renal bilateral, estenosis significativa de la arteria ren unilateral en el único riñón; obstrucción significativa en el tracto de entrada y salida del ventrículo izquierdo, uso concomitante de ciertas membranas de diálisis de alto flujo o aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano. **DOSIFICACION Y MODO DE EMPLEC** *Hipertensión:* Se recomienda una dosis inicial de 2,5 mg, una vez por día. Tanto en *Insuficiencia cardíaca congestiva* como en *post infarto agudo de miocardio:* se recomienda empezar con una dosis inicial de 1,25 mg, una vez por día, y dependiendo de la respuesta del paciente, aumenta la dosis hasta 10 mg por día repartida en dos tomas. Ingerir las cápsulas enteras con suficiente cantidad de líquido, antes, durante o después de las comidas. No existe experiencia suficiente en pacientes con NYHA IV, después del infarto de miocardio. *En general:* Dosis máxima por día 10 mg. Existen casos especiales de pacientes con insuficiencia hepática, renal o aquellos en que una reacción hipotensiva pudiera ser particularmente riesgosa (estenosis aórtica, coronaria) en los cuales se debe comenzar con 1,25 mg. No existe experiencia suficiente sobre el uso d *Tritace* en niños, en pacientes con disfunción hepática severa y en pacientes con diálisis. **PRECAUCIONES ESPECIALES:** Cercano monitoreo de la presión arterial al comenzar el tratamiento con o al incrementar la dosis de *Tritace* o un diurético adicional. Un monitoreo regular de l función renal, de los niveles de potasio, de sodio y recuento de glóbulos blancos, particularmente en determinados grupos de pacientes con alto riesgo de insuficiencia renal, trastornos electrolíticos o reacciones hematológicas, respectivamente. Se deberá tener especial cuidado e pacientes con mayor riesgo de padecer alteraciones renales o hipotensivas. **EMBARAZO Y LACTANCIA:** *Tritace* está contraindicado durante el embarazo y la lactancia. **REACCIONES ADVERSAS:** Principales reacciones adversas: hipotensión sintomática, arritmias cardiacas exacerbación de los trastornos de perfusión debido a estenosis vascular, isquemia miocárdica o cerebral, insuficiencia renal, hiperkalemia, hiponatremia, edema angioneurótico; rubefacción, conjuntivitis, prurito, urticaria, distintas formas de exantema y enantema, fotosensibilidad, alopecia onicólisis, fenómeno de Raynaud, mayor probabilidad y severidad de sufrir reacciones anafilácticas/anafilactoides a otras substancias; tos seca, rinitis, bronquitis, broncoespasmo; irritación e inflamación de la mucosa oral, reacciones gastrointestinales, pancreatitis, aumento en lo parámetros hepáticos, deterioro de la función hepática, hepatitis; anemia, anemia hemolítica, trombopenia, leucopenia, agranulocitosis, pancitopenia, celaleas y otras reacciones del sistema nervioso central y periférico, reacciones psíquicas: disminución de la libido, impotencia; calambres mialgias, artralgias, fiebre, eosinofilia, vasculitis; elevación en el título de anticuerpos antinucleares. **INTERACCIONES:** Se deben considerar las interacciones con sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, heparina, litio, drogas antiinflamatorias no esteroideas, antidiabéticas sustancias que pueden alterar el hemograma, alopurinol, inmunosupresores y alcohol. **INFORMACION COMPLETA PARA SU PRESCRIPCION DISPONIBLE A SU SOLICITUD.** Venta bajo receta. Industria Argentina.

Mantener el medicamento fuera del alcance de los niños. Certificado Nº 38.802. Director Técnico: Farmacéutico y Bioquímico Silvio M. Riegner. HOECHST MARION ROUSSEL S.A. Paraguay 866, 5° piso, Capital Federal. Ult. Rev.: 001/08/96 (local)

Referencias: 1) The Lancet vol. 342, p. 821-828, 1993. 2) Eichstadt H. et al. J Cardiovasc Pharmacol 13 (suppl 3): S75-S80 1989. 3) Bunning P. Kinetic properties of the angiotensin converting enzyme inhibitor ramiprilat. J Cardiovasc Pharmacol 1987; 10 (Suppl 7) S31-S35. 4) Linz W Wiemer G. Scholkens BA. ACE-inhibitions induces NO formations in cultured bovine endothlial cells and protects isolated ischaemic rat hearts. J Mol Cell Cardiol 1992; 24: 909-10. 5) Norman M. Kaplan, M.D. and the CARE INVESTIGATORS CLINICAL THERAPEUTICS/vol. 15 Nº 5, 1993.

Hoechst Marion Roussel

El empleo de productos originales favorece el descubrimiento e investigación de nuevos medicamentos que contribuyen a una mejor calidad de vida.

Av. Int. Tomkinson 2054 (1642)
San Isidro, Pcia. de Bs. As.
Tel.: 742-3036/38

Hoechst Marion Roussel
Una empresa del Grupo Hoechst

Hoechst

PROGRAMAS INSTITUCIONALES

PROGRAMA DE PREVENCION DEL PRIMER INFARTO (PPPI) FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

I - INTRODUCCION Y FUNDAMENTOS

— Enfermedad coronaria en la Argentina

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en la República Argentina, con cifras que rondan el 50%; entre las que colaboran para este porcentaje se destacan las enfermedades cardíacas isquémicas relacionadas a la aterosclerosis coronaria[1].

La aterosclerosis se desarrolla en las arterias coronarias, y también en otras arterias, por la acción deletérea de una serie de factores etiológicos; los más importantes se denominan *factores de riesgo mayor*, y son: hipercolesterolemia (HC), hipertensión arterial (HTA) y tabaquismo (TAB)[2,3].

— Los factores de riesgo

Estos factores de riesgo son enfermedades afortunadamente erradicables en forma total, como el caso del tabaquismo, o modificables hasta la normalización, como la hipertensión arterial y la hipercolesterolemia.

Respecto del tabaquismo, desde hace décadas se sabe que la abstinencia de fumar disminuye la mortalidad de origen cardiovascular y la incidencia de infarto de miocardio, tanto entre varones como entre mujeres, entre otras mejorías de tasas de morbilidad ampliamente conocidas[4-6].

Lo mismo sucede en el caso de la hipertensión arterial: el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial permite disminuir significativamente las tasas de infarto de miocardio y, muy especialmente, las de accidente cerebrovascular[7].

Pero con respecto a la hipercolesterolemia, se sabía que los beneficios de tratar a los pacientes en el nivel de prevención secundaria (pacientes que habían padecido infarto u otra manifestación de enfermedad coronaria). En ellos la modificación de los niveles elevados de colesterol produce disminución significativa de tasas de morbilidad y mortalidad; y desde la introducción de las "estatinas" esta reducción se acompaña de significativas reducciones en las tasas de mortalidad general[8-10].

En el nivel de prevención primaria, hasta 1995 los estudios realizados para evitar el primer infarto de miocardio en población con hipercolesterolemia, habían dado resultados desalentadores o por lo menos controvertidos. Una breve reseña histórica permitirá comprender mejor este concepto.

— Tratamiento de hipercolesterolemia a nivel de prevención primaria

A. Los estudios de la controversia

— WHO cooperative Trial

En 1965, la OMS encaró el primer estudio de magnitud con terapia farmacológica en prevención primaria, el WHO Cooperative Trial, usando clofibrato; más de 10.000 pacientes se trataron con 1.600 mg de clofibrato por día *versus* placebo, durante 5,3 años.

Se logró una notable disminución en la colesterolemia y en la incidencia de infarto de miocardio no fatal (-25,2%) pero al mismo tiempo no sólo aumentó la tasa de muertes coronarias en un 5,2% sino que aumentó la mortalidad general en un 26,7%, lo que era totalmente inaceptable.

Nunca pudo probarse ni descartarse un efecto tóxico de la droga en estas cifras adversas[11].

— LRC-CPPT Lipid Research Clinic - Coronary Primary Prevention Trial

Este estudio iniciado, en 1973, utilizó colestiramina 24 gr/día iniciales *versus* placebo. Casi 2.000 pacientes en cada grupo fueron seguidos durante 7,4 años.

Se logró disminuir la mortalidad coronaria en un 24%. Esta disminución de la mortalidad coronaria no se vio reflejada en la tasa de mortalidad total que disminuyó en un escaso 7% debido a un exceso de mortalidad por otras causas en el grupo tratado.

No se pudo probar influencia de la droga en el exceso de muertes violentas o accidentales[12].

— HHT - Helsinki Heart Trial

En 1987 se publica el Helsinki Heart Trial, con más de 4.000 pacientes que fueron aleatorizados a gemfibrozil 1.200 mg/día o placebo. Seguidos durante más de 5 años, se detectó un descenso en la tasa de mortalidad coronaria de un 27,6%, pero la mortalidad total no disminuyó sino que aumentó un 6%, estadísticamente no significativo.

Este aumento de la mortalidad total, aunque no significativo por el escaso número de pacientes que terminaron el estudio, desnudaba un exceso de muertes por otras causas (accidentes, suicidios, etc.) en el grupo tratado. Nunca pudo probarse efecto del fármaco en los resultados adversos[13].

B. Las lecciones de estos estudios y la controversia

Estos estudios probaron que reducir el colesterol de las LDL (o el colesterol no-HDL) con dieta hipograsa y fármacos hipolipemiantes, resinas y fibratos, disminuía las tasas de eventos cardiovasculares, en particular las de infarto de miocardio y muerte coronaria, pero pruebas más duras, como reducir mortalidad general o eventos cardiovasculares fatales, daban resultados más ambiguos y en ocasiones francamente desalentadores.

En esa época, pocas dudas quedaron de que reducir el colesterol podía reducir el riesgo de evento coronario y el debate se centró en las drogas disponibles que parecían, a la luz de los resultados, poco adecuadas o incluso peligrosas. El fuerte escepticismo de la opinión médica inter-

nacional se hizo público[14,15] y llevó a los médicos de todo el mundo a mostrarse reacios a tratar con fármacos la hipercolesterolemia resistente a dietoterapia de pacientes que no han tenido un evento clínico isquémico, es decir pacientes en nivel de prevención primaria.

C. El estudio WOSCOP y el fin de la controversia

Recién en 1995, treinta años después del WHO Cooperative Trial, se publicó el WOSCOPS, West of Scotland Study. Más de 6.000 pacientes fueron tratados con pravastatina, un potente inhibidor de la HMG-CoA reductasa *versus* placebo. Por primera vez en la historia de la prevención cardiovascular primaria se probó que una droga hipolipemiante era capaz de disminuir significativamente la incidencia de eventos cardiovasculares agudos, pero también y muy principalmente, la incidencia de muerte general.

El estudio WOSCOP demostró una disminución del 31% en las tasas de muerte de origen coronario o infarto de miocardio no fatal, el 31% de disminución en la incidencia de infarto de miocardio no fatal, y un 22 a 24% de reducción del riesgo de mortalidad general en el grupo tratado con pravastatina, tasas medidas según el principio de intención de tratar[16]. Las dudas previas quedaron aún más aclaradas cuando el mismo grupo de investigadores, en un informe adicional más reciente, mostró que los pacientes que habían cumplido mejor el tratamiento (adherencia > 75%) habían obtenido reducciones aún más importantes, 38% de muerte coronaria o infarto de miocardio no fatal, 37% en la tasa de muerte cardiovascular, 32% de reducción en la tasa de muerte total[17].

Esta disminución significativa en las cifras de mortalidad general en los grupos tratados marca una clara diferencia con los estudios anteriores, y deja en claro que es muy beneficioso tratar con drogas la hipercolesterolemia que no responde a la dieta, en nivel de prevención primaria; además, en informe adicional demostró una vez más que el tratamiento continuado aumenta en forma muy importante los beneficios; lo que pone en evidencia la importancia de la adherencia al tratamiento como factor potenciador de los beneficios. Una visión comparativa más detallada de los datos mencionados puede obtenerse de las Tablas I y II.

— Importancia del estudio WOSCOP

La publicación del WOSCOP Study muestra la disponibilidad de una herramienta farmacológica poderosa, la pravastina, que usada en forma continuada junto a la dieta hipograsa, permite disminuir el riesgo de infarto de miocardio, muerte de origen cardiovascular y muerte general, en pacientes con hipercolesterolemia que no han sufrido aún un evento cardiovascular de origen aterosclerótico, en especial los que padecen hipercolesterolemia de LDL junto a otro factor de riesgo mayor.

— Importancia de la adherencia al tratamiento

Por ser la hipercolesterolemia una enfermedad crónica e incurable, la efectividad del tratamiento hipolipemiante estará en proporción con la continuidad del mismo; esta hipótesis parece haber sido demostrada específicamente para pravastatina y en tratamientos a 5 años en el WOSCOPS, como puede observarse en las diferencias

TABLA I
COMPARACION ENTRE ESTUDIOS DE PREVENCION PRIMARIA CON HIPOLIPEMIANTES

	WHO Cooperative Trial Clofibrato	*Lipid Research Clinic Colestiramina*	*Helsinki Heart Trial Gemfibrozil*	*West of Scotland Study Pravastatina*
Lugar	Europa	EEUU	Europa	Europa
Año	1965	1973	1981	1989
n	10.627	3.806	4.081	6.595
Duración	5,3 años	7,4 años	5 años	4,9 años
Muertes totales	+26,7%	-7%	+6%	-22%
Muertes coronarias	+5,2%	-24%	-27,6%	-31%
Infarto no fatal	-25,2%	-19%	-37,4%	-31%

TABLA II
WOSCOPS: COMPARACION ENTRE POBLACION TOTAL Y "GOOD COMPLIERS"

	Población total (intención de tratar)	*"Good compliers" (>75% de las dosis)*	*Incremento % de mejoría*
Muertes totales	-22%	-32%	10%(45%)*
Muertes coronarias	-31%	-37%	6%(19%)*
Infarto no fatal	-31%	-38%	7% (23%)*

* porcentajes absolutos y relativos respectivamente.

entre cifras de "intención de tratar" y de "buenos cumplidores" de Tabla II.

— Prevalencia de hipercolesterolemia en la República Argentina

La prevalencia de hipercolesterolemia en la población argentina oscila entre 50% y 60% según las regiones, siendo por esto el factor de riesgo mayor más prevalente. La mitad de estos pacientes hipercolesterolémicos padecen formas leves, por lo que podrían ser tratados satisfactoriamente mediante cambios en el hábito alimentario; la otra mitad padece formas moderadas o graves, que los harían por un lado especialmente susceptibles a las enfermedades isquémicas cardíacas, y por otro candidatos a requerir terapia medicamentosa, además de la alimentaria[18-22].

II - PROGRAMA DE PREVENCION DEL PRIMER INFARTO

— Fines del programa

Los fines del Programa de Prevención del Primer Infarto de la Federación Argentina de Cardiología son disminuir en forma sostenida los niveles de colesterol total y colesterol de las LDL de la población tratada; y además evaluar la eficacia de métodos educativos especiales que promuevan la adherencia al tratamiento.

— Objetivos principales

1. Comparar la adherencia al tratamiento hipolipemiante lograda mediante metodología educativa especial para mantener la motivación del paciente, en relación a un grupo de tratamiento habitual.
2. Comparar las modificaciones del perfil lipídico entre el grupo de tratamiento habitual y el grupo motivado mediante educación dirigida.

— Características del programa

El Programa de Prevención del Primer Infarto de la Federación Argentina de Cardiología es un registro abierto, multicéntrico, prospectivo y continuo. Se planea un registro de pacientes hipercolesterolémicos sin manifestaciones de enfermedad aterosclerótica coronaria, que tengan indicación de tratamiento farmacológico hipolipemiante por no haber podido cumplir objetivos de tratamiento mediante alimentación hipograsa, y a quienes sus médicos hayan resuelto administrarles normolipemiantes, siguiendo las recomendaciones de la Federación que se adjuntan a este Programa como Anexo II.

La población a registrar está constituida por pacientes de ambos sexos, con niveles de colesterol LDL entre 130 y 230 mg/dl a pesar de tratamiento dietético apropiado; con o sin la presencia de otro factor de riesgo mayor (hipertensión arterial y/o tabaquismo). Todos los pacientes serán tratados con dieta y fármaco según las recomendaciones, y luego aleatorizados en una relación 2:1 a recibir educación especial dirigida o tratamiento habitual respectivamente.

— Grupos en estudio

Grupo A. Pacientes hipercolesterolémicos tratados con dieta y fármaco normolipemiante según las recomendaciones, en la forma habitual para el investigador.

Grupo B. Pacientes hipercolesterolémicos tratados con dieta y fármaco normolipemiante según las recomendaciones y motivados con educación dirigida para promover adherencia al tratamiento.

— Comité de Etica y Consentimiento Informado

Previo a la iniciación del Programa, este Protocolo y el Consentimiento Informado escrito deberán ser aprobados por el Comité de Etica del Programa Nacional de Prevención de la Federación Argentina de Cardiología (PNP-FAC).

Los aspectos investigacionales de este Programa se llevarán a cabo de acuerdo a la Declaración de Helsinki, cuyo texto está incorporado como Anexo I.

El Consentimiento Informado se hará por escrito y deberá ser aprobado por el Comité de Etica del PNP-FAC. Antes de ser inscripto en este Programa, cada paciente deberá recibir una explicación detallada de este Programa. Una vez que esta explicación haya sido recibida y que el investigador se asegure que el candidato comprende los alcances de su participación, el candidato deberá expresar el consentimiento a participar del Programa firmando la hoja de Consentimiento Informado Escrito.

— Población del Programa

Este Programa será conducido en la República Argentina por la Federación Argentina de Cardiología. Los pacientes a inscribirse provendrán de aquéllos a quienes los investigadores seleccionen por padecer hipercolesterolemia que no ha respondido satisfactoriamente a la terapia dietética. Se estima poder reclutar 30.000 pacientes, los que serán controlados por 500 investigadores.

— Selección de pacientes para el Programa

A los pacientes hipercolesterolémicos que no respondan a un período de por lo menos 3 meses de dieta adecuada (como la del Anexo III), a los cuales los médicos del Programa hayan decidido tratarlos según las recomendaciones, se les ofrecerá la inscripción en el Programa siempre que presenten los siguientes:

— Criterios de inclusión

A) Edad: entre 30 y 75 años.
B) Colesterol LDL: > 130 y < 230 mg/dl (las indicaciones de tratamiento farmacológico se recuerdan en Anexo II).
C) Triglicéridos: < 350 mg/dl.
D) Consentimiento Informado Escrito.

Dado que este Programa implica un tratamiento con fármaco hipolipemiante y requiere seguimiento, deben controlarse exhaustivamente los siguientes:

— Criterios de exclusión

1. Imposibilidad de seguimiento. Si el paciente no posee teléfono en su trabajo o en su domicilio debe considerarse imposibilidad de seguimiento.
2. Infarto de miocardio, angina de pecho que haya requerido tratamiento. Muerte súbita de origen cardiovascular resucitada.
3. Insuficiencia cardíaca grave (III-IV).

4. Insuficiencia renal (creatinina > 1,5 mg/dl).
5. Insuficiencia hepática clínica o alteraciones de laboratorio (TGO, TGP, fosfatasa alcalina y/o bilirrubina).
6. Valores de CPK al doble del máximo normal.
7. Enfermedad endocrina no controlada (diabetes, hipo/hipertiroidismo).
8. Anemia (Hb < 12 gr/dl) no controlada, o leucopenia (GB < 4.000 mm^3).
9. Tratamiento actual o en los 60 días previos con: a- Otras drogas hipolipemiantes. b- Otras drogas de investigación. c- Hormonas o drogas inmunosupresoras, excepto mujeres postmenopáusicas que utilicen TRH.
10. Hipersensibilidad conocida a la Pravastatina (droga Clase I de las recomendaciones) o a cualquiera de los excipientes de la presentación comercial de la Pravastatina (Anexo IV).
11. Antecedentes personales de cáncer, pancreatitits crónica, porfiria, lupus eritematoso sistémico, enfermedades neuromusculares o musculares.
12. Hipercolesterolemia secundaria, consumo excesivo de alcohol (> 50 gr/día de etanol), obesidad con BMI > 40.
13. Bloqueo de rama izquierda, marcapaso definitivo, enfermedad cardíaca reumática, enfermedad pulmonar que afecte al corazón, síndrome de Wolff-Parkinson-White, o cualquier otra condición en el ECG que, a criterio del investigador pueda sugerir enfermedad coronaria.
14. Enfermedad psiquiátrica que a criterio del investigador pueda alterar el seguimiento, o enfermedad digestiva (o cirugía gastrointestinal previa) que a criterio del investigador pueda afectar la normal absorción intestinal del hipolipemiante.
15. Hipertensión arterial no controlada con máximo tratamiento tolerable (TAS > 180 mmHg y/o TAC > 110 mmHg).
16. Mujeres embarazadas, o en período de lactancia, o las que no usen un método adecuado de control de la natalidad.
17. Accidente cerebrovascular con secuelas motoras.
18. Arteriopatía de los miembros inferiores sintomática: claudicación intermitente.
19. Cualquier otra situación que a criterio del investigador haga inadecuada la participación del paciente en este Programa.

IMPORTANTE:

EL INVESTIGADOR DEBERÁ NOTIFICAR DENTRO DE LAS 48 HORAS DE HABER TOMADO CONOCIMIENTO DE LA APARICIÓN DE CUALQUIERA DE LAS CAUSAS DE EXCLUSIÓN EN EL CURSO DEL PROGRAMA. ESPECIALMENTE EN CASO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES, LLENANDO Y ENVIANDO EL INFORME DE APARICIÓN DE EVENTO.

— Intervención

Todos los pacientes recibirán tratamiento dietético y farmacológico, de acuerdo a la recomendación (Anexo II y III). Posteriormente serán aleatorizados en una relación 2:1 para recibir material educativo dirigido al objetivo de mejorar la adherencia al tratamiento.

— Recomendación

Este Programa de Prevención del Primer Infarto, constituye parte inicial del Programa Nacional de Prevención de la Federación Argentina de Cardiología; un esfuerzo muy importante para intentar disminuir las elevadas cifras de eventos cardiovasculares que padece la población argentina; por lo que todos los efectores de este Programa deben acompañar estas medidas terapéuticas controlando en sus pacientes otros factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes, obesidad, sedentarismo, estado postmenopáusico, etc. En este sentido, los médicos tendrán absoluta libertad para indicar a sus pacientes cualquier otro tratamiento que crean de beneficio.

También son parte del Programa Nacional de Prevención de FAC los Programas de Prevención Secundaria en Hipercolesterolemia, de Hipertensión Arterial y de Tabaquismo.

Además, la Federación planea publicar recomendaciones respecto de obesidad, diabetes, sedentarismo, estado postmenopáusico, etc.

— Terapia dietética hipolipemiante

La terapia dietética será uniformemente diseñada, y se entregará por escrito a todos los pacientes inscriptos en el Programa, en el momento del llenado de los datos en la historia clínica (HC o CRF), previo al procedimiento de aleatorización. De esta manera, todos los pacientes inscriptos en el Programa recibirán la misma recomendación respecto de la alimentación. El cumplimiento de la dieta se controlará en muestras de la población en estudio, mediante diarios nutricionales de tres días[23]. El Plan de Alimentación que se entregará a los pacientes se incorpora como Anexo 3.

— Terapéutica farmacológica

La terapia farmacológica se basará en la recomendación que se adjunta como Anexo 2. Se asienta en evidencias científicas nacionales e internacionales previamente publicadas. Este aspecto del Programa Nacional de Prevención está basado en la corriente denominada Medicina Basada en la Evidencia.

— Metodología de educación especial

Todos los pacientes completarán un test denominado "Evaluación de Riesgo de Salud" (Staywell Health Risk Assessment) por sí mismos, sin la participación del médico.

Esta evaluación identifica tres características del paciente: riesgo familiar, riesgo de estilo de vida y deseo de cambiar conductas. Estas tres características son usadas para categorizar los pacientes en cinco categorías (1 a 5). En el extremo inferior (Categoría 1) se ubican pacientes con baja capacidad general para mejorar su salud y baja necesidad de mejorar su salud, categoría denominada Grupo de Bajo Riesgo.

En el extremo superior (Categoría 5), se ubican pacientes con alta capacidad general para mejorar su salud y alta necesidad de mejorar su salud, grupo denominado de Alto Riesgo. También aparecen estadios intermedios que se llaman Grupos de Riesgo Moderado. Basada en esta clasificación, los pacientes se aleatorizarán a recibir información en forma periódica. Todos los pacientes recibirán educación especial, el Grupo de Alto Riesgo recibirá

mayor densidad de información. Como se ejemplifica seguidamente:

Bajo Riesgo	- Revistas - Seguimiento telefónico trimestral
Mediano Riesgo	- Revistas - Cartas personalizadas - Folletos - Seguimiento telefónico trimestral
Alto Riesgo	- Revistas - Cartas personalizadas - Folletos - Artículos de salud - Libros -Cassettes de audio y/o video (opcional) - Seguimiento telefónico trimestral

Esta clasificación se repetirá a los 12 meses de la primera.

Este Programa mide la evolución de los pacientes en tres puntos: En la inscripción mediante la Evaluación del Riesgo de Salud y el perfil lipídico. A los 6 meses con un cuestionario de satisfacción que se incluirá en el correo. Finalmente a los 12 meses con una Evaluación del Riesgo de Salud, perfil lipídico y cuestionario de satisfacción incluido en el correo.

— Procedimiento

Los pacientes serán invitados a participar en el Programa por los investigadores miembros del mismo. Los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión recibirán una explicación completa de los fines del Programa y de la participación que les cabe en el mismo. De aceptar, deberán leer y firmar el Consentimiento Informado Escrito. Los investigadores realizarán una anamnesis y examen físico apropiado para completar los datos requeridos en al Historia Clínica del Programa (HC). Estas HC se imprimirán en papel autocopiativo y contendrán los datos de inscripción y de seguimiento a 6 meses, los datos de laboratorio y los Anexos I al VI.

Una vez inscripto el paciente en el Programa, completará la Evaluación del Riesgo de Salud por sí mismo, sin colaboración del médico, la que será guardada en sobre cerrado y adjunta a las hojas originales de la HC para ser enviadas para registro y archivo central, quedando en manos del efector las copias de la ficha clínica.

Además, los pacientes deberán realizarse un ECG de 12 derivaciones y análisis de sangre y orina para recabar datos sobre perfil lipídico, enzimas séricas, bilirrubina, células sanguíneas, glucemia, función renal y análisis de orina.

Las mujeres premenopáusicas deberán realizarse un test de embarazo antes de ser tratadas con fármacos hipolipemiantes, y en caso de estar bajo tratamiento, deberán ser controladas cada vez que clínicamente se pueda sospechar embarazo (p.e. amenorrea). Los pacientes que completen estos datos recibirán el Plan de Alimentación del Programa y la prescripción del medicamento hipolipemiante según las recomendaciones para nivel de prevención primaria. Además, los investigadores deberán aconsejar y de ser necesario tratar los otros factores de riesgo modificables que el paciente presente, de acuerdo a su criterio y juicio clínico.

— Aleatorización

Los pacientes serán aleatorizados a Grupo A o Grupo B luego de haber sido inscriptos y de tener su HC completa. La aleatorización se hará en forma centralizada en una empresa especializada en logística de investigación clínica, independiente de la Federación y de la empresa patrocinante. Este procedimiento no depende del médico investigador que inscribe un paciente en el Programa.

— Apoyo de monitores

Los Coordinadores Regionales y los efectores del Programa contarán con apoyo de monitores especializados en estudios clínicos; los que harán visitas periódicas a los centros en donde se desarrolla el Programa.

— Cronograma

La forma en que ocurren en el tiempo los acontecimientos descriptos se ejemplifican en las Tablas III y IV para el primer y segundo año respectivamente.

— Análisis de sangre

Se dosará colesterol total (CT), colesterol de las HDL (C-HDL) y triglicéridos (TG), y se calculará colesterol de las LDL (C-LDL) por fórmula de Friedewald (Anexo II) y colesterol no-HDL (fórmula en Anexo II).

Los dosajes lipídicos y otros análisis se realizarán en laboratorios que participen de algún sistema de control de calidad. Estos dosajes y cálculos se harán respetando el cronograma, tal como se especifica en las Tablas III y IV, y en las recomendaciones de Anexo II.

— Electrocardiograma

Se registrarán inicialmente y cada año de seguimiento en cada paciente, podrán ser analizados e informados por el efector. Todos los trazados serán analizados e informados centralmente por el Comité de ECG del Programa.

— Puntos finales

Primarios
- Adherencia al tratamiento farmacológico
- Modificaciones del perfil lipídico (CT, C-LDL, C-HDL, TG)

Secundarios
- Morbilidad y mortalidad cardiovascular
- Satisfacción del paciente

— Análisis estadístico

Se usarán los siguientes análisis estadísticos:

a) Características, hábitos y factores de riesgo: test U de Mann-Whitney, Chi^2 y test exacto de Fisher.

b) Perfil lipídico y otras características de laboratorio: análisis de varianza.

c) Eventos cardiovasculares u otros: regresión logística.

— Informe de aparición de eventos

La aparición de eventos cardiovasculares en el curso del Programa debe ser informada por el investigador, a fin de poder cumplir con el punto final secundario "mor-

TABLA III
CRONOGRAMA PARA EL PRIMER AÑO

	Inicial	*3 meses*	*6 meses*	*9 meses*	*12 meses*
Anamnesis y examen físico	x	x	x	x	x
ECG de 12 derivaciones	x				x
Perfil lipídico	x	x	x)	x)	x
Laboratorio enzimático	x	x	x)	x)	x
Laboratorio gral.	x				x
Informe de eventos	x)	x)	x)	x)	x)
Test de embarazo	x)	x)	x)	x)	x)

x: imprescindible. x): de ser necesario.

TABLA IV
CRONOGRAMA PARA EL SEGUNDO AÑO Y POSTERIORES

	6 meses	*12 meses*
Anamnesis y examen físico	x	x
ECG de 12 derivaciones		x
Perfil lipídico	x	x
Laboratorio enzimático		x
Laboratorio general		x
Informe de eventos	x)	x)
Test de embarazo	x)	x)

x: imprescindible. x): de ser necesario.

bilidad y mortalidad cardiovascular". Además, informar a la brevedad y en forma completa sobre otros eventos que ocurran en un Programa que utiliza fármacos, ayuda al fabricante del medicamento a identificar reacciones que pudieran eventualmente estar relacionadas a la droga, permitiendo así: a) mayor comprensión de la toxicidad; b) reconocimiento de la dosis relacionada a la toxicidad; c) adecuada modificación de protocolos de estudio; d) adhesión a requerimientos regulatorios dirigidos a proteger al paciente, a los profesionales que usan el medicamento y al laboratorio fabricante. Los fármacos de interés son los medicamentos recomendados y/o cualquier otro fármaco usado concomitantemente con ellos.

Eventos adversos clínicos son enfermedades, signos o síntomas que aparezcan o empeoren en el curso del tratamiento. A través de la anamnesis y examen físico del paciente, todos los eventos clínicos que ocurran en asociación con el tratamiento deben ser registrados, sin importar que el investigador crea que el evento esté o no relacionado al fármaco utilizado. El investigador podrá agrupar enfermedades, signos, síntomas o resultados de laboratorio bajo denominaciones comunes, p. e. rinitis, estornudos y secreción nasal pueden ser agrupados como "infecciones del tracto respiratorio superior".

Los pacientes que experimenten efectos adversos que lleven a suspender el tratamiento farmacológico deberán ser controlados hasta que el efecto adverso cese, la condición del paciente se estabilice o hasta que se determine que el evento no estaba relacionado al tratamiento farmacológico. Estos efectos adversos deben ser registrados en el Informe de Aparición de Eventos.

Cualquier información importante respecto del seguimiento del evento deberá ser también informada en forma suplementaria o, si corresponde, en el Informe de Eventos Adversos Serios.

Los eventos adversos que deben ser descriptos en la página de Informe de Aparición de Eventos de la HC, también incluyen resultados anormales de los análisis de laboratorio asociados con una sobredosis de droga, que requieran o que prolonguen una internación o cualquier otra considerada importante por el investigador.

Eventos adversos serios. Un Evento Adverso Serio es el que cumple con los siguientes criterios:

a) es fatal o compromete la vida
b) provoca discapacidad importante o permanente
c) requiere o prolonga una internación
d) cáncer
e) anormalidad congénita
f) sobredosis

En cualquiera de estos casos, además de llenar el Informe de Aparición de Eventos de la HC, **se debe llenar el informe de Eventos Adversos Serios y enviarlo a la brevedad** a:

Programa de Prevención FAC
Hidalgo 462 PB "A"
(1405) Buenos Aires

Estos informes deben ser llenados y enviados cada vez que un evento adverso serio ocurra, sin importar la relación causal que pudiera tener con la droga del tratamiento. Si la información inicial es limitada, podrá ampliarse más adelante.

— Fecha de lanzamiento

El Programa será difundido en todo el país desde marzo a junio de 1997, por parte de los miembros del Comité Central. La inscripción de pacientes se hará a partir del segundo semestre de 1997.

— Subestudios

Se ha planeado realizar una serie de subestudios en este Programa, investigando la respuesta en obesos, diabéticos, hipertensos, mujeres, mayores de 65 años, etc. Todos estos subestudios deberán ser aprobados por el Comité Central, tendrán un Comité propio y no podrán interferir con los objetivos del registro de ninguna manera.

III - CONDUCCION DEL PROGRAMA

Investigador Principal: Carlos Alberto Cúneo

Coordinador General: José Francisco De Rosa

Director General: Sergio Hauad (Presidente de la FAC)

Coordinación:
Eduardo Escudero
Juan Carlos Linares Casas
Alberto Lorenzatti
Felipe Martínez
Ricardo Ronderos
Néstor Vita

Coordinación Regional:
Enrique Alonso (Tucumán)
Marcelo Bellone (Jujuy)
Rodolfo Calvo (Mendoza)
Alfredo Casarini (Mar del Plata)
Hernán del Monte (Buenos Aires)
Guillermo Fabregues (Buenos Aires)
Francisco Gadaleta (Buenos Aires)
Rubén García Durán (Santa Fe)
Julio González Savioli (La Pampa)
Juan Carlos Gómez (Tucumán)
José Antonio Hidalgo (Mendoza)
Melina Huerin (Buenos Aires)
Roberto Ingaramo (Chubut)
José Inza (Azul, Buenos Aires)
Juan Carlos Jiménez (Buenos Aires)
Oscar Kisen Briger (Córdoba)
Ethel Edith Larregle (San Rafael)
Orlando Lepori (Misiones)
Susana Marta Lopardo (Buenos Aires)
Hugo Lúquez (Córdoba)
Fernando Morel (Neuquén)
Heriberto Nanni (Salta)
Carlos Paterno (Buenos Aires)
Daniel Piskorz (Rosario, Sta. Fe)
Juan Carlos Rivas (Rosario, Sta. Fe)
Graciela Romero (Rosario, Sta. Fe)
Raúl Romero (Corrientes)
Armando Rosales (San Juan)
Viviana Rudich (Buenos Aires)
Silvia Saavedra (Salta)
Luis Sonzini (Córdoba)
Carlos Eduardo Valeff (La Plata, Buenos Aires)
David Vetcher (Paraná, Entre Ríos)
Jorge Villariño (Santa Fe)

Comité de Etica y Monitoreo de Resultados:
Prof. Dr. Julio de la Riva (FAC)
Prof. Dr. Carlos Fernández (FAC)
Prof. Dr. Ricardo Sánchez (FAC)

Comité de Redacción de Protocolo e Historia Clínica:
Carlos Alberto Cúneo
José Francisco De Rosa

Comité de Electrocardiografía:
Ricardo Ronderos
Néstor Vita

Comité de Eventos Cardíacos:
José Francisco De Rosa
Carlos Alberto Cúneo

Comité de Eventos Cerebrales:
Eduardo Escudero
Juan Carlos Linares Casas

Comité de Monitoreo de Dieta:
Silvia S. Saavedra
Carlos Alberto Cúneo

Comité de Análisis Clínicos:
Alberto Lorenzatti
José Francisco De Rosa

Bioestadística del Programa:
Ricardo Glancszpigel

Patrocinador:
Bristol-Myers Squibb Argentina S. A.

Bibliografía

1. Informe PWR Argentina, Julio 1993. Organización Panamericana de la Salud OPS/OMS 1991: Las Condiciones de Salud en las Américas, Ed. 1990. OMS.
2. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T y col: Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease: The Framinghan Study. *An Intern Med 74*: 1-12, 1971.
3. Neaton JD, Wentworth D, for the MRFIT Research Group: Serum cholesterol, blood pressure, cigarrette smoking, and death from coronary heart disease. *Arch Intern Med 152*: 56-64, 1992.
4. Rosemberg L, Kaufman DW, Helmrich SP y col: The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. *N Eng J Med 313*: 1511, 1985.
5. Rosemberg L, Palmer JR, Shapiro S: Decline of the risk of myocardial infarction among women who stop smoking. *N Eng J Med 322*: 213, 1990.
6. US Department of Health and Human Services: The health benefits of smoking cessation. A report of the Surgeon General. DHHS Publication N° (CDC) 90-8416. Rockville, MD, US Goverment.
7. Collins R, Peto R, MacMahon S: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressurre: overview of randomized drug trials in their epidemiological contest. *Lancet 335*: 827-838, 1990.
8. The Pravastatin Multinational Study Group for Cardiac Risk Patients: Effects of pravastatin in patients with serum total cholesterol levels from 5.2 to 7.8 mmol/liter (200 to 300 mg/dl) plus two additional atherosclerotic risk factors. Am J Cardiol 72: 1031-1037, 1993.
9. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet 344*: 1301-1389, 1994.
10. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA y col: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Eng J Med 335*: 1001-1009, 1996.
11. Committee of Principal Investigators, WHO Clofibrate Trail: Cooperative trial on primary prevention on ischaemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol: mortality follow-up report. *Lancet 2*: 379-385, 1980.
12. Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II: The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to

cholesterol lowering. *JAMA 251*: 365-374, 1984.
13. Frick MH, Elo H, Haapa K y col: Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med 317*: 1237-1245, 1987.
14. Oliver MF: Doubts about preventing coronary heart disease. Multiple interventions in middle aged men may do more harm than good. *Brit Med J 304*: 393-394, 1992.
15. Davey Smith G, Pekkanen J: Should there be a moratorium on the use of cholesterol lowering drugs? *Brit Med J 304*: 431-434, 1992.
16. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I y col: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Eng J Med 333*: 1301-1307, 1995.
17. Shepherd J for the WOSCOP Group. The Wst of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS): Benefits of pravastatin therapy in compliant subjects. *Circulation 94 (Suppl)*: I-539, 1996.
18. Cúneo C, Schaffer L, Laconi MC: El colesterol en un sector de la población de Salta. (Resumen). *REV FED ARG CARDIOL 19*: 167, 1990.
19. Piskorz D, Locatelli H, Enría G y col: Colesterol plasmático total y enfermedades cardiovasculares en Rosario. Un estudio epidemiológico (Resumen). *REV FED ARG CARDIOL (Supl)*: 79, 1994.
20. Quinteros EJ, Maccari E, Senestrari C: Prevalencia de factores de riesgo coronario en adultos jóvenes en Bell Ville y Zona. (Resumen) *REV FED ARG CARDIOL (Supl)*: 80, 1994.
21. Waisman H, Shehadi J, Hasbani E y col: Factores de riesgo y cardiopatía isquémica. CPC Tucumán. (Resumen) *REV FED ARG CARDIOL*: 82, 1994.
22. Molerach ME, Berardi A: Factores de riesgo en la República Argentina. *En*: Hipercolesterolemia en la Argentina. Publicación CARPAT N° 3, 1990.
23. Cúneo CA, Saavedra SS: Cuantificación del riesgo aterogénico de la dieta. Indice RAD. (Resumen). *REV FED ARG CARDIOL*: 367, 1991.

IV - RECOMENDACIONES

— Recomendaciones nacionales e internacionales sobre terapia hipolipemiante farmacológica en nivel de prevención primaria

La indicación de tratamiento farmacológico en hipercolesterolemia (tal como en otra enfermedad), depende del juicio clínico del médico responsable de la indicación, sin embargo, algunos lineamientos pueden ser útiles para ayudar a decidir terapias.

Asociaciones médicas especializadas de Estados Unidos de Norteamérica y de Europa han revisado las indicaciones en base a las cifras de colesterol y en relación a otros factores de riesgo. En nuestro país, la Federación Argentina de Cardiología hizo las suyas en 1990. Además, pasaremos revista al estudio de prevención primaria con droga hipolipemiante más importante de la actualidad, el Estudio WOSCOP, precisamente el que lleva a la recomendación actual de terapia hipolipemiante en prevención primaria.

Adult Treatment Panel II (ATP II)[1]

Este es el segundo informe del *National Cholesterol Education Program*. Un panel de expertos define recomendaciones sobre detección, evaluación y tratamiento de hipercolesterolemia en adultos.

Es un documento oficial de los Institutos Nacionales de Salud de los EEUU. Fue publicado en setiembre de 1993.

La Tabla V ayuda a decidir terapia farmacológica en base a niveles de colesterol LDL y presencia de otros factores de riesgo.

El mismo ATP II publica un listado de los factores de riesgo a tener en cuenta para la decisión de tratamiento farmacológico. Listados en Tabla VI.

Sociedad Europea de aterosclerosis (SEA)[2]

Consecuencia de una reunión especial de un grupo de trabajo oficial de la Sociedad Europea de Aterosclerosis, realizada en Nápoles de 1986, seguida de otra reunión en Valencia en octubre de 1987. Las normas se publicaron en inglés en *European Heart Journal*. La reunión contó con destacados científicos representantes de Alemania Federal, Alemania Democrática, Gran Bretaña, Italia, Noruega, Bélgica, Suecia, España, Francia, Suiza, Holanda, Hungría, Grecia, Irlanda, Finlandia, Unión Soviética, Checoslovaquia, Austria e Israel. Haremos mención a la tabla de factores de riesgo (Tabla VII) y a las directrices sobre tratamiento farmacológico (Tabla VIII).

Alcanzar estos valores con la terapia se relaciona con menor riesgo de cardiopatía coronaria, estas metas son posibles en una gran cantidad de pacientes, aplicando los tratamientos adecuados. Pero en algunos casos individuales estos niveles no pueden ser alcanzados, allí deberá calcularse el riesgo o beneficio terapéutico sin perder de vista los efectos colaterales negativos de las drogas.

Primer Simposio Federal Médico-bioquímico sobre Dislipidemias FAC[3]

Organizado por el Comité de Epidemiología y Prevención de la Federación Argentina de Cardiología, realizado en Salta en 1990, reunió a destacados especialistas en la materia; fue publicado en la Revista de la Federación al año siguiente.

Tuvo la originalidad de no dividir las indicaciones y metas de tratamiento en niveles de prevención primaria o secundaria, pues se opinó que **la división en niveles primario y secundario es totalmente artificial, y puede ser incluso confusa.**

Dado que ya había en esa época evidencia plena de que niveles de colesterol de las LDL mayores de 130 mg/

TABLA V
TRATAMIENTO FARMACOLOGICO EN AUSENCIA DE ENFERMEDAD CORONARIA

	Nivel de Indicación	*Objetivo*
Con 2 o más factores de riesgo	≥ 160 mg/dl	<130 mg/dl
Con menos de 2 factores de riesgo	≥ 190 mg/dl	< 160 mg/dl

TABLA VI
FACTORES DE RIESGO QUE NO SON LDL-C

— **Edad**
Hombres ≥ 45 años
Mujeres ≥ 55 años

— **Historia familiar de enfermedad coronaria prematura**
Infarto de miocardio o muerte súbita,
- antes de los 55 años en el padre u otro familiar masculino de 1er grado
- antes de los 65 años en la madre u otro familiar femenino de 1er grado

— **Tabaquismo actual**

— **Hipertensión arterial**
TA ≥ 140/90 mmHg o tratamiento antihipertensivo

— **HDL colesterol disminuido** (≤ 35 mg/dl)

— **Diabetes mellitus**

TABLA VII
FACTORES QUE INFLUYEN EN LA TERAPIA DE LA HIPERLIPIDEMIA

A) Factores de riesgo que pueden ser modificados
Hipertensión arterial
Tabaquismo
Diabetes mellitus
Obesidad
Bajo nivel de HDL-C

B) Otros factores
Anamnesis familiar: antecedentes de cardiopatía coronaria o de enfermedad de los vasos sanguíneos periféricos (carótidas, femorales, etc.)
Sexo masculino
Edad juvenil

TABLA VIII
METAS TERAPEUTICAS

	Valores a alcanzar	
	Sin un marcado factor de riesgo adicional	***Con un marcado factor de riesgo o con múltiples factores***
Colesterol LDL	155 mg/dl (4 mmol/L)	135 mg/dl (3,5 mmol/L)
Colesterol sérico	200-215 mg/dl (5,2-5,7 mmol/L)	200 mg/dl (5,2 mmol/L)
Triglicéridos séricos	200 mg/dl (2,3 mmol/L)	200 mg/dl (2,3 mmol/L)

dl son sumamente deletéreos en presencia de factores de riesgo mayor no lipídicos, como hipertensión arterial, tabaquismo o diabetes mellitus; o lipídicos como disminución de C-HDL, se tomó ese nivel como deseable para cualquier individuo con riesgo cardiovascular. Respetando el juicio clínico del médico tratante en la decisión de agregar drogas al tratamiento dietético (Tabla IX).

La conducta se detalla en el Cuadro 1.

West of Scotland Study (WOSCOPS)[4]

El estudio de prevención primaria más importante del siglo, publicado en noviembre de 1995, el único que logró demostrar hasta el momento disminución de incidencia de eventos cardiovasculares y mortalidad coronaria. Esta disminución se logró sin aumentar mortalidad por otras causas. Es decir, se ha logrado trasladar la disminución de la mortalidad cardiovascular a la mortalidad general. Además, un informe posterior dio cuenta de que la mortalidad general era aún más baja entre aquéllos que habían tomado realmente la medicación en más del 75% de las dosis.

El estudio WOSCOP ha dado fin a la polémica sobre uso de fármacos hipolipemiantes en prevención primaria, consagrando a la pravastatina como una droga de primera línea en este nivel de prevención.

Incorporó pacientes con hipercolesterolemia basal > 251 mg/dl (6,5 mmol/L), que luego de 4 semanas con consejo dietético mantuvieron niveles de C-LDL iguales o inferiores a 230 mg/dl (6,0 mmol/L) o que mantuvieran por más de 4 semanas en dos visitas consecutivas 155 mg/dl (4,0 mmol/L) o más de 174 mg/dl (4,5 mmol/L) en una de estas visitas posteriores al consejo dietético.

Las reducciones significativas en las tasas de mortalidad e infarto de miocardio se lograron disminuyendo en el grupo de tratamiento activo (intención de tratar) el nivel promedio de colesterol total en un 20%, y en un 26% el nivel de colesterol LDL.

En los pacientes con cumplimiento de más del 75% de las tomas del fármaco, los porcentajes de reducción de co-

TABLA IX
CLASIFICACION DE NIVELES DE COLESTEROL LDL

Valor deseable	< 130 mg/dl
Riesgo moderado	130-159 mg/dl
Riesgo elevado	160 mg/dl o mayor

CUADRO 1
ACTITUD TERAPEUTICA SEGUN RIESGO

Riesgo moderado: (C-LDL 130-159 mg/dl)

- *Sin otros factores de riesgo cardiovascular (lipídicos o no lipídicos)*
  - Consejo sobre factores de riesgo
  - Consejo dietético
  - Nuevos controles
- *Con otros factores de riesgo cardiovascular (lipídicos o no lipídicos)*
  - Consejo sobre factores de riesgo y tratamiento de los modificables.
  - Dieta por nutricionista o especialista en nutrición y nuevo control al cabo de 30 y 90 días.
  - Indicación de tratamiento farmacológico de acuerdo a la consideración del riesgo global del paciente (Juicio Clínico)

Riesgo elevado

- Corrección de otros factores de riesgo modificables
- Dieta por nutricionista o especialista en nutrición y prescripción de ejercicio físico acorde al estado clínico
- Tratamiento farmacológico en caso de falta de respuesta a la terapia dietética en 30 y 90 días.

lesterol y de tasas de incidencia fueron mayores[5]. Más datos se pueden consultar en Introducción y Fundamentos.

— Recomendaciones del Programa de Prevención del Primer Infarto. Tratamiento hipolipemiante a nivel de prevención primaria

Sistema de clasificación

Se ha utilizado el sistema de clasificación de intervenciones diagnósticas y terapéuticas adoptado por la AHA (American Heart Association) desde hace algunos años, porque su claridad facilita la comprensión. El sistema de clasificación adoptado para las drogas hipolipemiantes es el siguiente:

Clase I: Una opción terapéutica aceptable, considerada útil y efectiva.

Clase II: Una opción terapéutica aceptable, de eficacia incierta, puede ser controvertida. Se divide en dos categorías:

Clase IIa: Con evidencia a favor de su utilidad y eficacia.

Clase IIb: Eficacia no bien establecida, pero puede ser útil, y no es dañosa.

Clase III: Una opción terapéutica inapropiada, sin datos científicos que la soporten (o con evidencia en contra de su utilización), y/o que puede ser dañina.

Consideraciones acerca de las drogas

Al momento no se han comunicado resultados favorables como los del Estudio del Oeste de Escocia (WOSCOPS)[4,5] con otras drogas.

Existe evidencia a favor de colestiramina en nivel de prevención primaria (Estudio LRC-CPPT)[6], junto a muchos años de experiencia en el manejo de este fármaco; y evidencia a favor de simvastatina, pero en nivel de prevención secundaria (Estudio 4S)[7]; lo que podría hacer suponer que estas drogas pueden ser útiles, pero este tema es controvertido. ¿Por qué es tema controvertido?

Respecto de colestiramina, porque no se ha publicado en más de dos décadas otro estudio de grandes proporciones que demuestre una disminución de la mortalidad general relacionada con la disminución de la mortalidad cardiovascular. La única evidencia sigue siendo el citado LRC-CPPT. Y estos resultados se consideran insuficientes para una recomendación formal en la actualidad.

Respecto de simvastatina, porque a pesar de que es una "estatina" como pravastatina, no se ha publicado un estudio de grandes proporciones en nivel de prevención primaria que demuestre su eficacia, y hay evidencia de que simvastatina y pravastatina son "estatinas" diferentes: pravastatina es hidrosoluble, simvastatina es liposoluble; pravastatina no es prodroga, simvastatina es prodroga; pravastatina tendría efectos diferentes de simvastatina a nivel de agregación plaquetaria[8], y acciones antiinflamatorias inmunológicas[9] no compartidas con simvastatina. Por esto, asimilarlas como drogas idénticas no sería correcto a la luz de los conocimientos actuales.

De estas consideraciones surge la siguiente recomendación (Cuadro 2).

CUADRO 2
TRATAMIENTO CON DROGAS HIPOLIPEMIANTES EN PREVENCION PRIMARIA

Clase I:	pravastatina
Clase IIa:	colestiramina simvastatina
Clase IIb:	gemfibrozil (no otros fibratos)[10] lovastatina[11] fluvastatina[12]
Clase III:	clofibrato[13] estrógenos[14*] tiroxina[14#]

* excepto en mujeres postmenopáusicas. # hipercolesterolemia secundaria a hipotiroidismo.

Bibliografía

1. National Cholesterol Education Program. Second report of the expert panels on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. NIH Publication 93-3095, 1993.
2. Assmann G, Lewis B, Mancini M, Paoletti R, Schettler G (co-chairmen): Strategies for the prevention of coronary heart disease. A policy statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J 8*: 77-88, 1987.
3. Comité de Epidemiología y Prevención Primaria. Primer Simposio Federal Médico-Bioquímico sobre dislipidemias. Conclusiones. *REV FED ARG CARDIOL 20*: 78-79, 1991.
4. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I y col: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Eng J Med 333*: 1301-1307, 1995.
5. Shepherd J for tha WOSCOP Group. The West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS): Benefits of pravastatin therapy in compliant subjects. *Circulation 94 (suppl)*: I-539, 1996.
6. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II: The realtionship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA 251*: 365-374, 1984.
7. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: theScandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet 344*: 1301-1389, 1994.
8. Lam J, Latour J, Lesperance J y col: Platelet aggregation, coronary artery disease and future coronary evetns. *Am J Cardiol 73*, 1994.
9. Kobashigawa JA, Katsnelson S, Laks H y col: Effects of pravastatin on outcomes after cardiac trasplantation. *N Eng J Med 333*, 1995.
10. Frick MH, Elo H, Haapa K y col: Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Eng J Med 317*; 1237-1245, 1987.
11. Bradford R, Shear C, Chremos A y col: Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results. I. Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with modrate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med 151*, 1991.
12. Banga JD, Jacotot B, Pfister P y col: Long-term Fluvastation Treatment of Hypercholesterolemia: a 52 week multicenter safety and efficacy study. *Am J Med 96 (6A)*, 1994.
13. Committee of Principal Investigators WHO Clofibrate Trial. Cooperative trial on primary prevention on ischaemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol: mortality follow-up report. *Lancet 2*: 379-385, 1980.
14. The Coronary Drug Proyect Research Group: Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA 231*, 1975.

ANEXO I

TEMAS DE NUTRICION PARA PROFESIONALES MEDICOS*

— Factores de la dieta que influyen sobre la colesterolemia

Tres factores dietarios contribuyen principalmente a la hipercolesterolemia: Alta ingesta de grasa saturada (ácidos grasos saturados). Alta ingesta de colesterol. Y disbalance entre ingesta calórica y gasto calórico, lo que lleva a la obesidad.

El objetivo de un plan de alimentación saludable es disminuir la ingesta de grasa saturada y colesterol y restablecer el balance calórico adecuado a la situación del paciente, al mismo tiempo que se promueve una buena nutrición. La restauración del balance calórico a menudo requiere aumentar el gasto energético junto a una cierta restricción en la ingesta de calorías.

Por lo tanto, **modificar el hábito alimentario, controlar el peso e incrementar la actividad física** son pilares esenciales en el tratamiento de la hipercolesterolemia.

— Los beneficios de una alimentación saludable

El primer objetivo de un plan de alimentación es disminuir el nivel sérico de colesterol LDL, pero la modificación del hábito alimentario junto al aumento de la actividad física trae otros beneficios importantes a tener en cuenta; entre ellos, la reducción del nivel de VLDL y el aumento de HDL; ambas modificaciones contribuyen a disminuir el riesgo de enfermedad coronaria. La reducción de peso, junto a la disminución de la ingesta de sal y de bebidas alcohólicas disminuye la presión arterial y mejora la tolerancia a la glucosa.

— Modificación escalonada de la dieta

La modificación de la dieta se plantea en forma escalonada, en etapas progresivas. Se ha denominado dieta Etapa I a la recomendación que se realiza para la población general (que en la mayoría de los países occidentales ingiere habitualmente una exagerada proporción de grasa y colesterol). Las características de esta dieta son la siguientes:

Grasa total	30% o menos del total de calorías
Grasa saturada	8 a 10% del total de calorías
Grasa poliinsaturada	más del 10% del total de calorías
Grasa monoinsaturada	más del 15% del total de calorías
Carbohidratos	55% o más del total de calorías
Proteínas	alrededor del 15% del total de calorías
Colesterol	menos de 300 mg/día
Calorías totales	las necesarias para alcanzar y/o mantener el peso deseable

Si el paciente se adhiere a esta dieta y no logra los objetivos lipídicos que se han fijado para su situación particular, puede avanzar a la Etapa II, la que es más estricta respecto de la ingesta de grasas saturadas (menos del 7% del total de calorías) y de colesterol (menos de 200 mg/día).

En el cálculo de calorías totales no se incluyen las que corresponden a la ingesta alcohólica.

— Derivación a especialista

Algunos pacientes requieren ser derivados a un profe-

---

* Extractado de *Dietary therapy and physical activity*. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. NCEP. NIH. Septiembre 1993.

sional especializado en nutrición para un adecuado tratamiento alimentario.

ANEXO II

TERAPIA DIETETICA - PLAN DE ALIMENTACION

Las siguientes son las recomendaciones que se difundirán entre los pacientes inscriptos en el PPPI.

Estimado paciente: ¡Bienvenido!

Ud. se ha inscripto en el Programa de Prevención del Primer Infarto de la Federación Argentina de Cardiología.

Sabemos que padece de hipercolesterolemia, nombre que utilizamos para designar los aumentos de colesterol en la sangre. Los aumentos de colesterol en la sangre tienen dos orígenes, los alimentos que comemos y el colesterol que fabrica el hígado.

Los medicamentos para bajar el colesterol de la sangre actúan sobre el colesterol que fabrica su hígado, pero no sobre el colesterol que Ud. come; este último sólo puede bajarse ingiriendo menos colesterol y grasas saturadas. Por este motivo es que la alimentación baja en grasas y colesterol ocupa un lugar importantísimo en el tratamiento de la hipercolesterolemia.

Hay otras medidas que son también importantes: mantener el peso ideal, hacer ejercicios, no fumar, mantener normal la presión arterial, etc. Pero ninguna de estas medidas puede reemplazar una adecuada alimentación.

Hacer un plan de alimentación personalizado para Ud. es imposible por este medio, pero sí es posible acercarle algunos consejos que pueden ayudarle a mejorar su alimentación, haciéndola más saludable para su corazón.

La meta final es que Ud. pueda cambiar su forma de alimentarse, ya que la elevación del colesterol en la sangre es un aviso suficientemente poderoso de que la forma de alimentarse que Ud. había elegido no es la correcta para su organismo, y puede llegar a provocar daño a su corazón.

A continuación le daremos, en forma breve, información nutricional que puede ayudar a cumplir el objetivo de **alimentarse sanamente**.

¿Qué alimentos seleccionar?

Para lograr una alimentación adecuada a su organismo Ud. puede considerar algunos consejos:

Leche y derivados

—Las grasas de la leche son la crema y la manteca. La leche y los alimentos que se fabrican con ella (derivados lácteos) pueden presentarse enteros (con crema) o descremados (sin crema o con muy pequeñas cantidades). Así hay yogur entero y descremado, quesos enteros y descremados, etc.

—Los lácteos descremados mantienen las propiedades alimenticias de la leche, pero al no tener crema (o tener cantidades muy pequeñas), no provocan aumentos de colesterol. Por ese motivo, es muy prudente, desde ahora en adelante, usar leche, yogur, quesos, **descremados**.

—La manteca es grasa, al igual que la margarina; la diferencia es que la manteca es de origen animal y la margarina de origen vegetal; no son alimentos imprescindibles, si puede dejarlos su corazón estará agradecido.

Huevos

—La parte blanca del huevo, la clara, es muy rica en proteínas y no contiene colesterol, por lo que puede consumirla sin límites.

—En cambio la yema, lo amarillo, contiene grandes cantidades de colesterol, no es un alimento conveniente en su plan de alimentación sana.

Carne de vaca

—La carne de vaca fresca de color rojo, sin vetas o estrías blancas de grasa, se llama "carne magra". Los cortes de carne vacuna magra contienen menos grasa saturada y colesterol que los cortes con grasa.

—Si Ud. desea comer carne de vaca, puede hacer dos comidas semanales en base a carne vacuna magra, sin vetas o estrías blancas.

Otras carnes

—La carne de otros animales varía en su composición de grasa y colesterol. Si Ud. quiere cambiar las dos comidas semanales de carne vacuna por otra clase de carne animal, elija carne de conejo. Contiene aún menos grasa que la carne de vaca magra.

Pescado

—Los pescados de río suelen tener más grasa que los de mar. Los de mar, más sanos, contienen además algunas sustancias que pueden hacer subir el colesterol bueno. Por eso es recomendable consumir pescado de mar.

—Comer pescado de mar dos veces a la semana ayuda a bajar el colesterol malo y subir el bueno.

Fiambres y embutidos

—Los fiambres y embutidos, frescos o secos, contienen gran cantidad de grasa, colesterol y sal. Por este motivo son sumamente dañinos para la salud de las personas que, como Ud., padecen hipercolesterolemia.

Pollo

—El pollo contiene colesterol y grasa, pero menos que la gallina. Si Ud. quita la piel y grasa visible del pollo **antes** de cocinarlo, disminuye la cantidad de grasa que contiene.

Vegetales

—**Ningún vegetal contiene colesterol**. El colesterol es fabricado sólo por los animales y el hombre. Por lo que alimentarse con vegetales es más sano que alimentarse con productos animales.

—Las legumbres, soja, garbanzos, porotos, habas, lentejas, arvejas, chauchas, etc., son excelentes alimentos, fuente de proteínas, puede reemplazar la carne.

—Las verduras de hoja, lechuga, espinaca, achicoria, berro, acelga, etc. son fuente de vitaminas y fibra, excelentes alimentos para su corazón (y para su intestino).

—En los planes de alimentación para pacientes hipercolesterolémicos, todos los cardiólogos del mundo reco-

miendan alimentarse con vegetales. Una porción de vegetales cruda y otra cocida todos los días mejora la calidad de su dieta.

—Los cereales son muy buenos para su corazón. Dentro de ellos se destacan por su calidad los cereales integrales, que no sólo aportan vitaminas y energía sino también fibra, que hará funcionar mejor su aparato digestivo.

Frutas

—Las frutas crudas o cocidas, preferentemente con cáscara, son altamente recomendables para su nueva forma de alimentarse más sanamente. También son excelentes los jugos de frutas como bebidas; contienen vitaminas que son indispensables para el buen funcionamiento del organismo.

Aceites

—Los aceites por ser derivados vegetales no contienen colesterol, pero algunos tiene grasas que no son convenientes, por eso hay algunos que pueden recomendarse y otros que no.

—Ud. elija siempre los aceites dentro de la siguiente lista: oliva, girasol, maíz, uva, soja.

—Evite los "aceites comestibles mezclas" que no declaran con qué se ha hecho la mezcla.

—Los aceites mantienen sus propiedades siempre que no los caliente, por eso hay que usarlos en crudo, y evitar las frituras.

Dulces y azúcares

—Pueden ser usados en cantidades moderadas; a pesar de que el azúcar no contiene colesterol, su uso exagerado puede alterar otros metabolismos de su cuerpo.

—Los dulces, mermeladas o jaleas de origen frutal no contienen grasas ni colesterol; pueden ser usados moderadamente, al igual que el azúcar.

—El azúcar y los dulces, mermeladas y jaleas frutales son fuente de energía; no así los edulcorantes artificiales.

—¿Hay algún dulce que contenga grasa y colesterol? ¡**Sí**, el dulce de leche! Cuidado con él.

Condimentos

—Los condimentos naturales como albahaca, laurel, orégano, romero, perejil, salvia, pimentón, estragón, etc., pueden consumirse sin problemas.

—La sal es un condimento que contiene sodio (cloruro de sodio) por lo que puede traer o agravar problemas de presión arterial, por eso su uso debe ser moderado.

—Hoy existen sales con contenido reducido de sodio; son recomendables pues dan el mismo sabor sin provocar tanto daño.

—Algo parecido a la sal sucede con el bicarbonato, común en tantas recetas. El bicarbonato es, en realidad, "bicarbonato de sodio", el mismo sodio de la sal común, por lo que debe ser evitado siempre que sea posible.

—Los condimentos picantes no alteran el colesterol; pueden usarse sin problemas, siempre que no le provoquen a Ud. otras consecuencias de tipo digestivo.

Bebidas

—Las bebidas alcohólicas pueden intoxicar el corazón y el hígado principalmente. Deben ser consumidas con moderación.

—Las gaseosas contienen gas y azúcar, por lo que también deben ser consumidas con moderación.

—Las infusiones, café, té, mate, pueden ser usadas sin problemas. Cuidado con el café, es menos recomendable.

—El agua es el mejor hidratante del mundo, puede ser usado en la cantidad que quiera, también es el más barato. Tomar agua ayuda a la digestión, a los metabolismos y mantiene el cuerpo saludable.

¿Cómo cocinar?

—Las preparaciones al vapor, al horno, a la plancha o a la parrilla son más saludables que las frituras.

—Las frituras incorporan más grasa a los alimentos y además aumentan (por el calor) el grado de saturación de los aceites usados para freír, lo que puede hacer que aumente el colesterol de su sangre.

—Cuando cocine a la plancha, no ponga aceite o grasa sobre la plancha. Primero caliente la plancha seca y ponga los alimentos sobre ella cuando esté bien caliente. Así cocinará más sano.

—Cuando cocine al horno, coloque una rejilla bajo los alimentos, pues de otra manera la grasa que sale de ellos los embeberá y entonces la cocción será más parecida a una fritura que a una horneada.

¿Después de los consejos, que le parecen algunas ideas?

Ideas para el desayuno y la merienda

—Té, mate o café (puede ser descafeinado) con leche descremada. Azúcar o edulcorante.

—Pan francés tostado, 3 o 4 unidades.

—Galletitas (seleccione las que tienen menos del 10% de grasa).

—Quesos blancos descremados.

—Ricotta descremada.

—Yogur o leche cultivada descremados.

—Mermeladas con moderación.

—Frutas y/o jugos de frutas.

Ideas para el almuerzo o la cena

—Sopa de verduras picadas.

—Sopa de verduras con fideos, arroz o avena arrollada.

—Ensalada mixta con todos los vegetales crudos que quiera.

—Ensalada mixta cocida con todos los vegetales y legumbres que quiera.

—Pescado, una porción de merluza, pejerrey, congrio, pollo de mar, besugo, lenguado, lomito de atún, corvina, mero, al vapor, al horno, a la plancha o a la parrilla, acompañado con verduras, arroz blanco, puré de papas y/o zapallo o fideos.

—Pollo, una porción, quitando la piel **antes** de cocinarlo al horno, a la plancha o al vapor, acompañado de ensalada de verduras crudas o cocidas, puré de papas y/o zapallo, arroz blanco o con salsa dietética, o fideos hervidos.

—Una porción de carne de vaca magra, a la plancha o a la parrilla, con los acompañamientos del pescado o el

pollo. O una porción de conejo, a la plancha, hervida a la cacerola, a la parrilla o al horno.

—Una porción de pastas, tallarines, ñoquis, ravioles o capelettis rellenos con verdura o ricotta, con salsa de tomate o al pesto, o usando aceite crudo para condimentar luego de servirlos en el plato. O una porción de arroz, blanco o amarillo, con salsa dietética o aceite de oliva.

—Zapallitos rellenos con arroz, verduras, pollo o arvejas y clara de huevo. O pimientos rellenos. O niños envueltos de acelga o espinaca, rellenos con verduras y arvejas, carne magra y arroz o pollo sin piel. O bombas de papa al horno, rellenas con queso descremado. O milanesas de berenjena, a la napolitana con tomate y queso descremado, cocinadas al horno. O milanesas de soja, igualmente aderezadas.

Bueno, ¡no es necesario que se coma todo el primer día!

Ud. podrá ir variando los menús para que la alimentación sana para el corazón no resulte aburrida para el estómago.

Agradecimiento

Se agradece la participación de los Dres. Silvia S. Saavedra y Carlos A. Cúneo en la elaboración de este plan.



Roche

En el tratamiento de la hipertensión arterial y la angina de pecho



AMLOC*

amlodipina original Pfizer

APROBADO POR LA F.D.A.

- *Simple dosificación: 5mg ó 10 mg.*
- *Dosis única diaria.*
- *Eficacia y seguridad comprobadas.*

INFORMACION PARA PRESCRIBIR RESUMIDA:

INDICACIONES: Hipertensión arterial y angina de pecho.

DOSIFICACION Y ADMINISTRACION: La dosis usual inicial de amlodipina es de 5 mg una vez por día (tanto para la hipertensión arterial como para la angina de pecho). La dosis puede ser incrementada a un máximo de 10 mg dependiendo de la respuesta individual del paciente.

SOBREDOSIFICACION: La hipotensión clinicamente significativa debida a sobredosis de amlodipina, requiere apoyo cardiovascular activo incluyendo el monitoreo de las funciones cardíaca y respiratoria, elevación de las extremidades y control del volúmen del fluído circulante y de la producción de orina. Consultar con el centro toxicológico más cercano.

REACCIONES ADVERSAS: Amlodipina es bien tolerada. En los estudios clínicos controlados con placebo que involucraron pacientes con hipertensión o angina, los efectos secundarios más comunmente observados fueron: cefalea, edema, fatiga, náusea, rubor y vértigo. Con menor frecuencia se observó prurito, rush, disnea, calambres musculares, gingivitis y arritmias.

PRECAUCIONES: Uso durante el embarazo y la lactancia: No se ha determinado la inocuidad de amlodipina en el embarazo o la lactancia en humanos. El uso durante el embarazo sólo se recomienda cuando no existe una alternativa más segura que ésta y cuando la enfermedad en sí conlleve un riesgo mayor para la madre y el niño. Uso en pacientes de edad avanzada: Amlodipina, en dosis similares en los pacientes de edad avanzada o en los más jóvenes, es igualmente bien tolerada. Por lo tanto, se recomiendan regímenes de dosificación normales para los ancianos. Uso en insuficiencia renal: Amlodipina puede ser utilizada en pacientes con insuficiencia renal en dosis normales. Amlodipina no es dializable. Uso en pacientes con deterioro de la función hepática: La vida media de la amlodipina está prolongada en los pacientes con deterioro de la función hepática. Esta droga debe, por lo tanto, ser administrada con cautela en estos pacientes.

CONTRAINDICACIONES: Amlodipina está contraindicada en los pacientes con una sensibilidad conocida a las dihidropiridinas.

PRESENTACIONES: Amloc* 5 mg y 10 mg se presenta en envases conteniendo 20 y 30 tabletas.

APOYE LA INVESTIGACION UTILICE MEDICAMENTOS ORIGINALES

Para mayor información consultar al departamento médico de Pfizer, Virrey Loreto 2477 (1426) Bs. As, Argentina. Tel.: (01) 788-7000

INCLUIDO EN PAMI

Pfizer

*Marca de Pfizer Inc.