

R. 12.175

T.D
0/22

VALORACION ERGOMETRICA Y ECOCARDIOGRAFICA DE LA FUNCION
VENTRICULAR EN EL USO CLINICO DE LA MOLSIDOMINA.

TESIS DOCTORAL



FRANCISCO DIAZ ORTUÑO

SEVILLA a 30 de JUNIO de 1986.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA



DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA Y TERAPEUTICA

Director: Prof. D. José S. Serrano Molina

TITULO: "VALORACION ERGOMETRICA Y ECOCARDIOGRAFICA
DE LA FUNCION VENTRICULAR EN EL USO CLINICO DE LA
MOLSIDOMINA".

TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR:

FRANCISCO DIAZ ORTUÑO

Para optar al grado de DOCTOR en MEDICINA Y CIRUGIA.

1.986



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE MEDICINA
41009 - SEVILLA

DEPARTAMENTO DE
FARMACOLOGIA Y TERAPEUTIC
TELEF. (954) 37 05 78 *
INT. 1417

José S. Serrano Molina, Catedrático de Farmacología y Director del Depto. de Farmacología y Terapéutica, CERTIFICA:

Que D. FRANCISCO DIAZ ORTUÑO ha realizado bajo su dirección y en el Servicio de Cardiología del Hospital Militar de Sevilla la Tesis Doctoral: "Valoración ergométrica y ecocardiográfica de la función ventricular en el uso clínico de la molsidomina" como parte de los requisitos para optar al grado de Doctor.

Sevilla, 10 de Julio de 1986

Prof. José S. Serrano



DEDICATORIA

A mi esposa cuyo espíritu de
trabajo es mi mayor estímulo.

A mi hijo, para que sea norma en
su vida la frase del poeta Antonio
Machado: "Caminante, no hay camino
se hace camino al andar".

F. Diaz Ortuño

AGRADECIMIENTO

Al profesor D. JOSE S. SERRANO MOLINA
Catedrático y director del Departamento
de Farmacología y Terapéutica de la Fa-
cultad de Medicina de la Universidad de
Sevilla; por la revisión crítica, las
sugerencias, las correcciones, y la en-
señanza prestada durante la dirección de
ésta Tesis.

FRANCISCO DIAZ ORTUÑO.

" Nuestro deber no consiste en alcanzar el fin, sino en estar en marcha!"

P. Vallery

PRÓLOGO.

El Cirujano cardiovascular Blalock decía desolado en la pasada década, que los avances en el conocimiento son tan rápidos que aunque nos apresuremos a adquirirlos, cada vez es mayor la distancia entre éstos y nuestro modo de saber.

En la vida de un sólo hombre se ha visto crecer la medicina más, que en los cincuenta siglos a los que se remonta la historia de nuestra disciplina y si en algún campo el crecimiento ha sido espectacular ése es la Cardiología, que ha utilizado las aportaciones de la Bioquímica, Biofísica, Farmacología, Electrónica e Informática; de hecho tal como hoy la concebimos tiene poco más de 30 años, con ello no trato de dejar en el olvido las aportaciones de Galeno en la antigüedad Griega, Vesalio, Malpighi y Morgagni en anatomía, durante los siglos XVI y XVII, Servet, Harvey y Withering en el descubrimiento de la circulación de la sangre y de la digital en los siglos XVI-XVII y XVIII, los clínicos Laënnec (1.821), Heberden (1.901), Stokes (1.878), Starling (1.898), Einthoven (1.920), Wilson (1.945) por las aportaciones que hicieron poco más que con la simple observación los primeros y la identificación objetiva del fenómeno eléctrico del corazón los últimos, genialidades que han soportado en el tiempo todo tipo de verificaciones objetivas; de todos modos hay que reconocer que el avance de la Cardiología se hace vertiginoso a partir de la década de los 40, cuando Cournand introduce el cateterismo cardiaco en la clínica lo que permitió evaluar con precisión la actividad normal y el fallo del corazón como bomba mediante determinación de presiones intracavitarias y rendimiento cardiaco en términos de volumen/minuto; posteriormente, en la pasada década se ha suscitado enorme interés por evaluar la función del corazón como músculo con independencia de su función global (influencia del retorno venoso y resistencia a la eyección ventricular), con el objeto de obtener parámetros que permitan el conocimiento a fondo de la fisiología intrínseca del miocardio para sacar conclusiones válidas de índole diagnóstica y pronóstica. Siguiendo esta ruta, Sonnenblick, Mason, Ross, Braunwald entre otros utilizaron un modelo representativo de la actividad mecánica del músculo, extrapolando al corazón las aportaciones que Hill efectuó en 1.938 con respecto al musculo aislado. De otro lado la introducción de la angiografía del corazón izquierdo y arteriografía coronaria han aumentado las posibilidades de examinar la función ventricular;

Posteriormente el descubrimiento de procederes no invasivos y reproducibles, como la Ecografía, Isótopos y Ergometría han aportado la posibilidad de información comparable a las técnicas cruentas con reducción del sufrimiento de los pacientes.

El análisis de la función del miocardio normal y desfallecimiento no acaba ahí, sino que abarca el intento de llegar al origen molecular Huxley, Ger_tz, Swartz, Chandler, Suko, etc..

Finalmente en el campo de la terapéutica es preciso enfatizar el logro que ha representado la inclusión de los vasodilatadores en el arsenal terapéutico cardiológico.

El reto está ante nosotros y éste desafío afecta no sólo a las nuevas - generaciones, sino también a los que habiendo llegado por la edad cronológica a la madurez, pensamos como W. Churchill, que el " hombre tiene la edad de sus ilusiones".

F. Díaz Ortuño.



I N D I C E

INDICE

Páginas.

<u>RESUMEN</u>	13
<u>INTRODUCCION</u>	
I. Patología	
1.- INSUFICIENCIA CARDIACA.-Concepto.	18
Insuficiencia cardiaca congestiva y miocárdica	18
Determinantes etiológicos	18
Mecanismos compensadores	21
Mecanismos descompensadores	23
La insuficiencia cardiaca a nivel molecular, el sarcóme- ro como unidad contráctil	24
Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca; precarga, postcarga, frecuencia cardiaca, sinergia de contracción, contractilidad	28
Indices para valorar la función ventricular; índices del periodo isométrico, índices del periodo expulsivo, utili- dad clínica y diagrama presión-volumen "línea de fuerza total".	45
Análisis de la relación longitud-tensión , a través de la Ecocardiografía	62
Relación presión-volumen telesistólicos del ventrículo iz- quierdo para valorar la función cardiaca	64
2.- ISQUEMIA CORONARIA.-	
Fisiopatología	67
Reserva coronaria y umbral de isquemia	68
Flujo coronario normal y en la cardiopatía isquémica	71
Evolución anatomoclínica	77
II. Exploraciones	
1.- PRUEBA DE ESFUERZO.	
Consideraciones generales	82
Prevalencia	62
Factores que influyen en el resultado de la prueba de es- fuerzo	83

	Páginas.
Definiciones y ecuaciones epidemiológicas.....	84
Importancia de la prevalencia	88
Indicaciones	92
Contraindicaciones	93
Criterios de interrupción	94
Tabla de frecuencias cardiacas	95
Protocolo de Bruce	96
Clasificación funcional según consumo de oxígeno	97
Clasificación en M.E.T.S. según la N.Y.H.A.	98
Comportamiento del segmento ST	99
Valoración de la prueba de esfuerzo	100
Pronóstico	102
2.- ECOCARDIOGRAFIA.-	
Principios básicos	105
Anatomía ecocardiográfica	105
Valoración de la función ventricular	110
Estrés parietal ventricular izquierdo	112
III. Farmacología	
1.- MOLSIDOMINA.- Introducción:	
	118
Farmacología	118
Regulación de la función cardiaca	119
Aspectos hemodinámicos en la angina de esfuerzo	122
Aspectos clínicos en la angina estable	123
Molsidomina en la insuficiencia cardiaca congestiva ..	125
Molsidomina y espasmo coronario	127
Molsidomina en el infarto de miocardio	129
Resumen	130
Puntos que deben ser analizados al valorar los efectos de Molsidomina	132
Ficha farmacológica	133
<u>OBJETIVO Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</u>	136
<u>PACIENTES, MATERIAL Y METODO</u>	144

	Páginas.
<u>RESULTADOS</u>	154
<u>DISCUSION</u>	206
<u>CONCLUSIONES</u>	219
<u>IMPLICACIONES CLINICAS</u>	221
<u>BIBLIOGRAFIA</u>	222

RESUMEN

RESUMEN.-

La utilización de nitratos en el tratamiento de la angina de pecho es de uso habitual desde hace más de un siglo (248); estudios recientes, han venido a demostrar que estos fármacos, están sujetos a un primer paso hepático con fuerte catabolismo (249) que reduce su efectividad antianginosa al ser administrados por vía oral (250) y crónicamente desarrollan tolerancia, hemodinámica y antianginosa (217),(251).

Estas circunstancias, han propiciado la búsqueda de nuevos agentes antianginosos con efectividad terapéutica más prolongada.

La molsidomina (N-ethoxycarbonyl-1-3-morpholine-sydnonimina) es un fármaco antianginoso reciente, cuyo principal efecto es el aumento de la capacitancia venosa (205) ejerciendo por tanto una acción similar a la de los nitratos, pero mostrando una acción mayor antianginosa (212), la mayoría de autores coinciden en señalar que la eficacia antianginosa de molsidomina (MS) se mantiene hasta 6 horas después de su administración oral, apuntando una relación dosis-efecto, lográndose con dosis más elevadas un efecto antianginoso más prolongado (219).

El objetivo del presente estudio, fué valorar la eficacia de MS en la profilaxis de la angina de esfuerzo y evaluar la magnitud y duración de su efecto, con una dosis oral única en comparación con control y placebo, bajo estrictas condiciones de laboratorio. Consideramos que la existencia de una buena reproductibilidad en los resultados, fuese condición indispensable para la correcta valoración de la eficacia antianginosa del fármaco estudiado. No hubo diferencias significativas de T.A ; F.C ; ni doble producto en comparación con control ni a las 2, ni a las 5 horas.

En todos los pacientes, tras toma oral de MS se objetivó una reducción de los signos electrocardiográficos de isquemia miocárdica (probablemente secundarios a una mejor perfusión miocárdica tras la toma del fármaco), aunque sin significado estadístico, hasta que el descenso ST fué corregido con el tiempo de ejercicio (TE); también objetivamos un retraso significativo en el inicio de la angina, que permaneció con significación estadística hasta la 5ª hora; igualmente se prolongó el tiempo de ejercicio (TE) efecto que puede explicarse por la reducción del consumo de O₂ miocárdico, como hemos demostrado al comprobar la

reducción de precarga por MS en estudio incruento con ecocardiografía, además de un incremento del flujo coronario.

La diferencia respecto a los nitratos en cuanto a la duración de acción antianginosa sugiere diferente mecanismo de metabolización, ya que MS es biotransformada en hígado a 3-morfolinsidnonimina (SIN-1) el cual a su vez es transformado a su vez por mecanismo no enzimático en sangre a N-nitroso-N-morfolino-acetonitrilo (SIN-1A), mostrando éste metabolito una potente acción antianginosa (212).

No hemos encontrado que exista tolerancia al fármaco, tras 4 semanas de tratamiento crónico (252), a los pacientes que manifestaron cefalea les remitió espontáneamente sin tratamiento analgésico; por lo que nuestros resultados sugieren que MS es un nuevo fármaco con una eficacia importante en la profilaxis de la angina de esfuerzo (253) y cuyos beneficios se pueden objetivar hasta las 5 horas de (254), de su administración oral con 2 ó 4 mgs. en dosis única.

INTRODUCCION

I. P A T O L O G I A

1.- INSUFICIENCIA CARDIACA

CONCEPTO DE INSUFICIENCIA CARDIACA.-

La insuficiencia cardiaca, puede definirse como la situación fisiopatológica en la que el corazón es incapaz de expulsar un débito o gasto adecuado a las necesidades tisulares partiendo de una presión de llenado ventricular normal.(1).

La actividad mecánica de un corazón normal o insuficiente las representamos en diagramas de Franck-Starling (Fig.1) , vemos que en condiciones normales la pendiente es acusada y pequeños cambios de presión aumentan notablemente el rendimiento cardiaco. En el insuficiente la curva es plana o declina y cambios importantes en el llenado no aumentan la respuesta contráctil. Si trazamos perpendiculares a la ordenada y abscisa para delimitar el gasto cardiaco (por debajo del cual las necesidades no son cubiertas con clínica de fatiga muscular, oliguria y en situaciones límite shock) y la presión diastólica VI (por encima de la cual habría congestión visceral) veremos que el corazón normal actúa por encima y a la izquierda de éstas líneas y el insuficiente por debajo y a la derecha y como su función la ejerce cerca de un diagrama plano, su capacidad para aumentar su rendimiento con el ejercicio es nula o muy limitada (Fig.1 y 2).

INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA E INSUFICIENCIA MIOCARDICA.-

Tradicionalmente se admite, que la congestión visceral en los cardiopatas se asocia invariablemente a depresión de la función contráctil. En los últimos años el análisis de la función ventricular en términos de mecánica muscular, ha permitido concluir que ésta asociación no es constante (2) ya que condiciones capaces de provocar insuficiencia cardiaca con función contráctil conservada tenemos : sobrecargas diastólicas agudas, estados circulatorios hipercinéticos, miocardiopatías restrictivas, sobrecargas hídricas, taquicardias ectópicas etc. Mientras que depresión severa de la contractilidad sin insuficiencia congestiva, tenemos: miocardiopatías sin reducción de distensibilidad ventricular, insuficiencia mitral y aórtica crónicas, cardiopatía del hipotiroidismo, etc.

FACTORES ETIOLOGICOS Y SU RELACION CON EL FRACASO MECANICO DEL CORAZON.-

- A. Procesos miocárdicos: Cardiopatía isquémica y miocardiopatías.
- B. Sobrecargas hemodinámicas: Sistólicas y diastólicas.
- C. Limitaciones al llenado ventricular o preventricular : Miocardiopatía restrictiva, pericarditis en el primer caso y estenosis aurículo-ventriculares, tumores auriculares en el segundo.

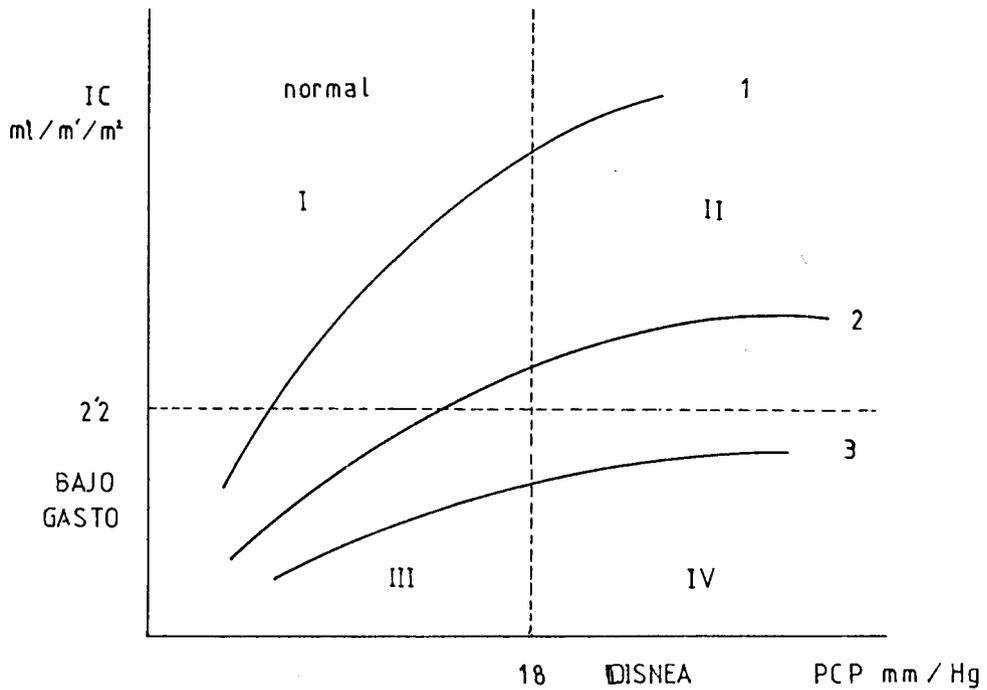


FIG.1 1. Curva de función ventricular normal.
 2. Insuficiencia cardiaca moderada.
 3. Insuficiencia cardiaca severa. En términos de Franck Starling.

Línea punteada horizontal = gasto cardiaco por debajo del cual las necesidades tisulares no son cubiertas, vertical = presión capilar pulmonar, por encima de la cual se engendra congestión visceral.

Cuadrante I = Normal; II = Congestión pulmonar; III = hipovolemia; IV = Shock.

IC = índice cardiaco; PCP = presión capilar pulmonar.

(Iriarte 1980). (2)

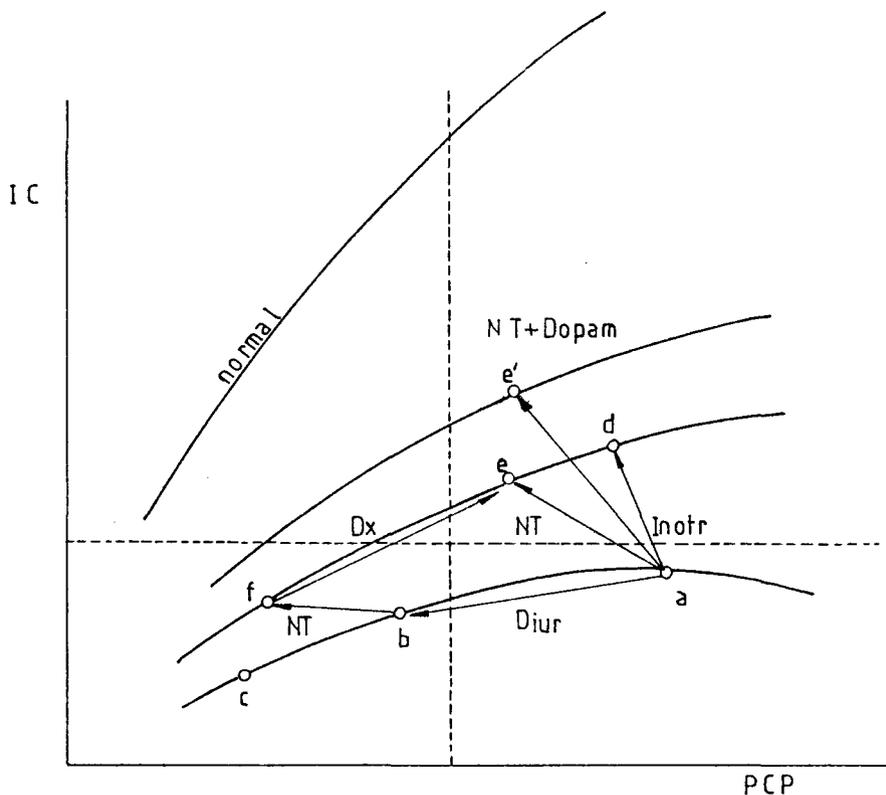


FIG.2 Paciente en ICC que trabaja en una curva de función ventricular aplanada manteniendo el gasto en reposo mediante la utilización del mecanismo de Franck Starling; (a) a expensas de presión de llenado VI elevada, con un diurético disminuye la presión de llenado al punto (b), mientras que el gasto apenas se modifica por la cima aplanada de la curva, si la dosis fuese muy alta no mejoraría la congestión y el gasto descendería sensiblemente (c); con un inotrópico positivo aumenta la pendiente de la curva y por tanto el gasto, no necesitando presiones de llenado tan elevadas para mantener éste (d). Un vasodilatador mixto como el nitroprusiato (NT) también pasaría a una curva de mayor pendiente (e), dependiendo para que aumente el gasto de la presión de llenado VI. Con un inotrópico positivo más un vasodilatador se pasaría al punto (e'). Cuando la presión de llenado o presión capilar pulmonar (PCP) se halla un poco por encima de la normalidad (12 mmHg) punto (b) al emplear el vasodilatador podría descender tanto el gasto como la PCP (f), siendo necesario la infusión de líquidos i.v. (Dx), para desplazarse a un punto más alto de la curva.

Diur=diurético; Inotr=inotrópico; Dopam=dopamina.

(MASON D.T. 1979) (14).

MECANISMOS COMPENSADORES.-

El conocimiento de éstos es fundamental para entender la clínica, la hemodinámica y para establecer un tratamiento racional. Una insuficiencia cardiaca (ICC) está compensada cuando el gasto en reposo es adecuado siendo los mecanismos compensadores los responsables de la sintomatología, sólo en estados muy avanzados de ICC la clínica es consecuencia de bajo gasto; éstos mecanismos pretenden mantener el gasto en reposo, pero tienen unos efectos secundarios que los hacen autolimitados. La compensación se hace a través de DILATACION; HIPERTROFIA Y AUMENTO DE ACTIVIDAD SIMPÁTICA, que incidirán sobre los cuatro principales determinantes del gasto y de modo diferente según el tipo de cardiopatía. (3).

Sistema nervioso simpático.- La estimulación del SNS es el primer mecanismo que se pone en marcha ante el bajo gasto con caída de T.A. que estimula los barorreceptores Ao y carotídeos, con liberación de noradrenalina que a nivel central tiene un efecto inotrope y cronotrópico positivo (taquicardia) por estimulación de los receptores beta cardiacos. Paradójicamente el corazón insuficiente está deplecionado de catecolaminas por defecto de síntesis (4), (5). Los efectos a nivel periférico; son los más importantes produciendo vasoconstricción arteriolar con aumento de resistencias que tienden a mantener la T.A y por otro redistribución de flujos en beneficio de corazón y cerebro y disminución en piel y riñón (palidez, sudoración) y (oliguria, retención hidrosalina). Además hay venoconstricción, aumento de retorno y estímulo del mecanismo de Starling.

La función renal en la ICC, va encaminada a reexpandir la volemia mediante retención hidrosalina, con lo que se favorece el mecanismo de Starling; esta retención es multifactorial (6); la disminución de perfusión renal por descenso del gasto cardiaco, desvia la circulación a las nefronas de asa larga, donde existe mayor reabsorción de sodio y agua; la disminución de filtrado glomerular, produce un aumento de la fracción de filtración, ocasionando también mayor reabsorción de sodio y agua por el túbulo proximal (en condiciones normales un 25 % del gasto pasa por el riñón, es decir un litro/minuto por la arteria aferente del glomérulo, del cual un 10 % se transforma en filtrado glomerular y el 90 % restante se distribuye por la red eferente al glomérulo. La relación volumen de filtración / volumen plasmático es la fracción de filtración, que en la IC el volumen plasmático renal, puede reducirse a un

10 % del gasto y como la velocidad de filtrado permanece constante la fracción de filtración aumenta.) La elevación de presión oncótica en arteriola eferente y capilar peritubular, por mayor filtración (el filtrado contiene los mismos elementos que el plasma, excepto proteínas) produce reabsorción de agua y sal en túbulo proximal; además la circulación disminuye en córtex externo y aumenta relativamente en interno y médula. (7) Disminuye la actividad hormona natriurética (disminuye la reabsorción de sodio proximal; ahora aumentará). La estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumenta la reabsorción de sodio distal con pérdida de potasio y finalmente en estados edematosos hay una secreción inadecuada de ADH que origina hiponatremia dilucional (8). En las fases iniciales de la ICC el factor dominante en la retención de líquidos es el aumento de reabsorción proximal de Na^+ , mientras en las fases finales lo es la secreción inadecuada de ADH con hiponatremia dilucional y el mecanismo R-A-A.

Dilatación ventricular (Mecanismo de Franck Starling). - (9) Es el mecanismo fundamental para las depresiones primarias de contractilidad y sobrecargas de volumen. El aumento de longitud de la fibra o del volumen diastólico produce mayor expulsión de sangre con menor extensión del acortamiento; por tanto el aumento de VTD es la alteración hemodinámica primaria en las sobrecargas de volumen; mientras que en depresiones de la contractilidad el aumento de volumen se debe a disminución de la fracción de eyección, venoconstricción y expansión de volumen por la función renal; si observamos la curva de función ventricular (Fig.1) vemos que la puesta en marcha del mecanismo de Starling se caracteriza porque el corazón trabaja en la parte más alta de una curva aplanada por la depresión de contractilidad y al trabajar más a la derecha el efecto perjudicial es la congestión pulmonar y visceral; además la dilatación aumenta el radio de la cavidad y por lo tanto la tensión parietal con el consiguiente aumento de las demandas de O_2 por el miocardio.

Hipertrofia ventricular. - Es un mecanismo de compensación que se pone en marcha fundamentalmente en las sobrecargas de presión, dando lugar a lo que se llama hipertrofia concéntrica.

El desarrollo de hipertrofia conlleva una depresión de la contractilidad incluso antes de que aparezca congestión y síntomas de insuficiencia car-

diaca congestiva, debido ya que el aumento de masa ventricular provoca un déficit relativo de oxígeno, que acaba deprimiendo la contractilidad y el rendimiento mecánico del corazón. El estímulo de la hipertrofia va a ser el aumento del estrés parietal y su objetivo va a ser precisamente la normalización de este estrés que es directamente proporcional a la presión y radio e inversamente proporcional al grosor parietal: $E = P \times R / Gr.$; como en las sobrecargas de presión el estrés aumenta por estar aumentada la presión, el modo de disminuirlo es o bien disminuir el radio o bien aumentar el grosor de la pared.; dos objetivos que se cumplen mediante la hipertrofia concéntrica. en las sobrecargas de volumen cuyo principal mecanismo compensador es el de Starling, se produce dilatación por aumento del radio y con el consiguiente aumento del estrés parietal y estímulo de la hipertrofia, que en este caso es excéntrica, siendo su finalidad la normalización del estrés por medio de la normalización de la relación radio-grosor.

¿ CUANDO SE INICIA LA CLINICA EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA ? o ¿ Cuándo comienza el efecto de los mecanismos descompensadores?

Los mecanismos compensadores tienen una serie de efectos secundarios o descompensadores; que van a ser los responsables de la sintomatología de la insuficiencia cardiaca congestiva.

- Disnea y edemas por la congestión.
- Angina por la hipertrofia.
- Palidez y sudoración por la simpaticotonía.

Además van a tener unos "efectos perjudiciales" sobre la función ventricular.

- Aumento del estrés parietal y consumo de O₂ por la dilatación, disminuyendo el rendimiento o trabajo efectivo en relación a la energía liberada (10).
- Insuficiencia coronaria funcional, angina.
- Disminución de distensibilidad y de la contractilidad por la hipertrofia.
- Taquicardia y aumento de las resistencias periféricas con el consiguiente aumento de la postcarga por la simpaticotonía.
- La retención hidrosalina determina hipervolemia y por tanto congestión visceral y como contrapartida si el ventriculo trabaja en una curva de función deprimida o plana su efecto compensador sobre el gasto cardiaco es nulo.

Por todo lo cual la mayoría de las medidas encaminadas a corregir la excesiva utilización de los mecanismos compensadores serán terapéuticamente útiles. (11).

LA INSUFICIENCIA CARDIACA A NIVEL MOLECULAR.-

Las alteraciones funcionales a nivel molecular podemos resumirlas así:

- Déficit de síntesis de ATP.
- Alteraciones en el transporte de Calcio desde el retículo sarcoplásmico al sarcómero.
- Reducción de la actividad ATPasa de la miosina.
- Pérdida de afinidad del Calcio por las proteínas reguladoras.(2),(12).

Para revisar someramente éstas alteraciones es preciso recordar los aspectos fundamentales de la bioquímica de la contracción normal. El corazón funciona como una bomba "químico-dinámica", que almacena energía procedente de sustratos (glucosa, lactato, piruvato, cetonas y aminoácidos) que luego es utilizada para desarrollar trabajo mecánico.(13).

El ciclo energético consta de tres fases: (Fig.3) .

- a. Liberación de energía. (mitocondrias)
- b. Conservación de energía. (mitocondrias).
- c. Utilización de energía. (sarcómero).

Los sustratos procedentes de la circulación coronaria, son sometidos a una serie de reacciones químicas que rompen sus enlaces hasta transformarse en acetilCoA que en el interior de las mitocondrias entrará a formar parte del ciclo de Krebs, gran cantidad de energía en forma de electrones de hidrógeno es transferida en primer lugar al sistema NAD (nicotinamida-adenín-dinucleótido) que se reduce a NADH y al FAD(flavín adenín dinucleótido). Finalmente los electrones de hidrógeno son captados por la cadena de citocromos, siendo el último aceptador el oxígeno.

Liberada la energía, se inicia la fase de conservación, en donde la energía es captada por el último enlace de P del ADP para formar ATP. La utilización de la energía se verifica en el sarcómero, cuando el enlace rico en energía P del ATP, es desdoblado mediante la acción

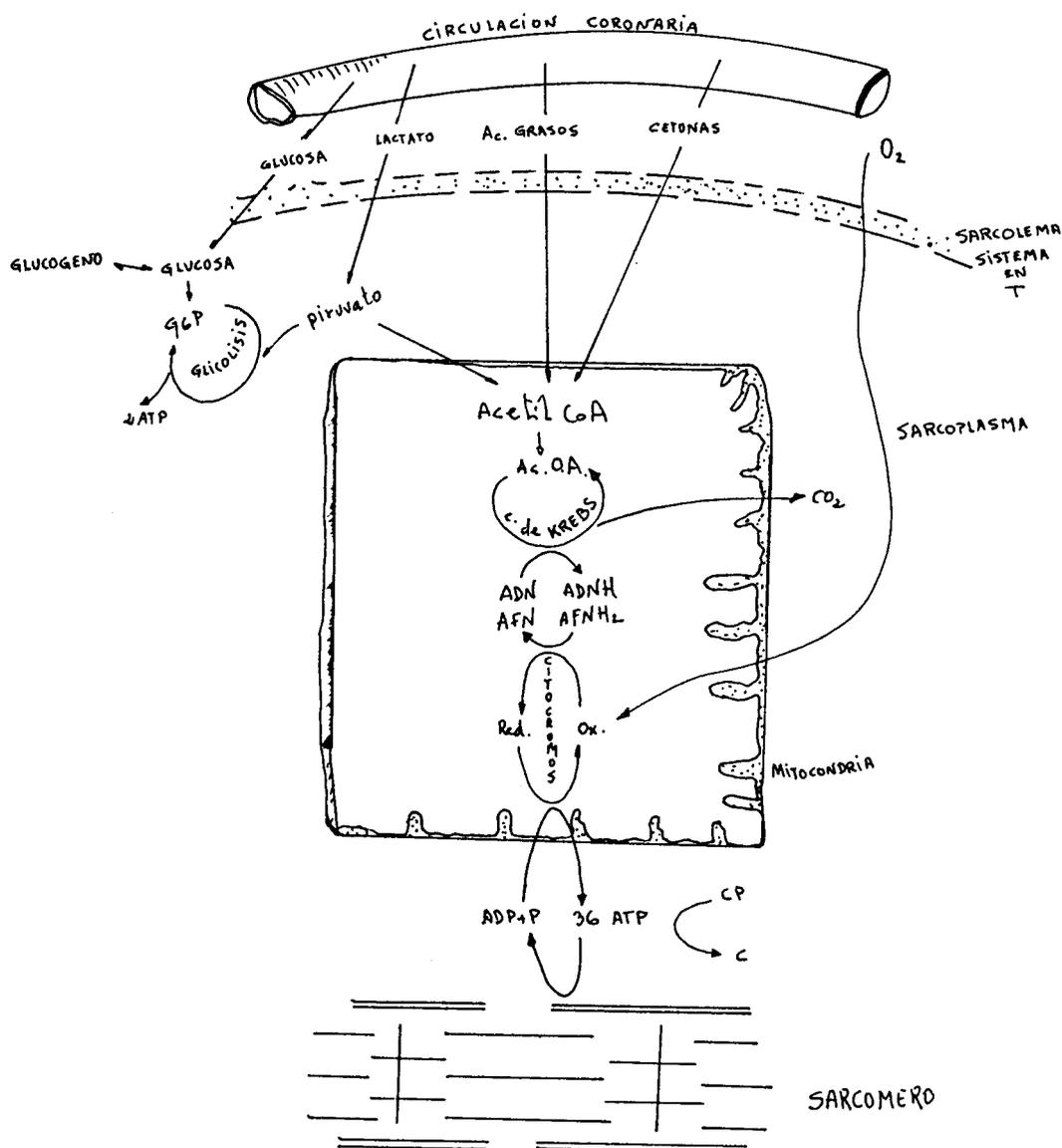


FIG.3

Producción de energía (ATP) en la célula cardiaca. Por vía aerobia se producen 36 moles de ATP, por mol de glucosa y sólo 2 moles por vía anaerobia.

G6P=glucosa 6 fosfato; P=fosfato inorgánico; Ox=oxidación; Red=reducción; ADP=adenosin difosfato; ATP=adenosin trifosfato; C=creatina; CP=fosfocreatina; CoA=coenzima A; AcOA=ác. oxalacético; FAD=flavín adenín dinucleótido, FADH=forma reducida; NAD y NADH=nicotinamida adenina dinucleótido y su forma red. Tomado de Dean T. Mason. Congestive Heart Failure. Yorke Med. Books 1976.

(24)

de la ATPasa en presencia de calcio y magnesio.

A través de ésta vía de fosforilización oxidativa se forma por cada molécula de glucosa 36 de ATP. Cuando falta el O₂, el metabolismo vía anaerobia sintetiza únicamente 2 moles de ATP a partir de una de glucosa. En la insuficiencia cardiaca y en la isquemia coronaria avanzadas se ha encontrado una reducción del nivel miocárdico de fosfatos de alta energía.

Las investigaciones recientes sugieren, que en la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) las alteraciones más significativas surgen en ésta tercera fase de utilización de la energía en los términos:

- 1.- Reducción de la actividad ATPásica de las miofibrillas (miosina y actina).
- 2.- Reducción en la afinidad del calcio por la troponina e incremento de ésta afinidad por las membranas.
- 3.- Reducción en el transporte del calcio desde el retículo sarcoplásmico al sarcómero, que se manifiesta por un descenso en la duración de la fase II del potencial de acción transmembrana.(14).

EL SARCOMERO COMO UNIDAD CONTRACTIL ELEMENTAL.-

en él se va a utilizar la energía para la contracción. Recordemos su composición protéica (Fig.4)

- bandas A, compuestas por miosina, que a su vez consta de meromiosina ligera (filamentos gruesos) y de meromiosina pesada (puentes cruzados que conectan con la actina).

- bandas I, constituidas por filamentos delgados de actina que se fijan a las líneas Z (límite del sarcómero) y que penetran entre los filamentos gruesos de miosina. Las proteínas moderadoras ; unidas a los filamentos delgados son de dos tipos: tropomiosina y troponina. El proceso de contracción según teoría de Huxley se verifica del modo siguiente: (Fig.4) ; durante la relajación, la tropomiosina impide el contacto de los puentes cruzados de la miosina con los sitios de unión en la actina. La excitación eléctrica desplaza el calcio desde el sistema sarcotubular hacia el sarcómero, donde se fija a la troponina. Subsecuentemente, la tropomiosina se deforma dejando libres los sitios de contacto que van a ser ocupados por los puentes de cruzados de miosina; en éste instante la ATPasa de la meromiosina pesada actúa; la energía del P del ATP es utilizada para

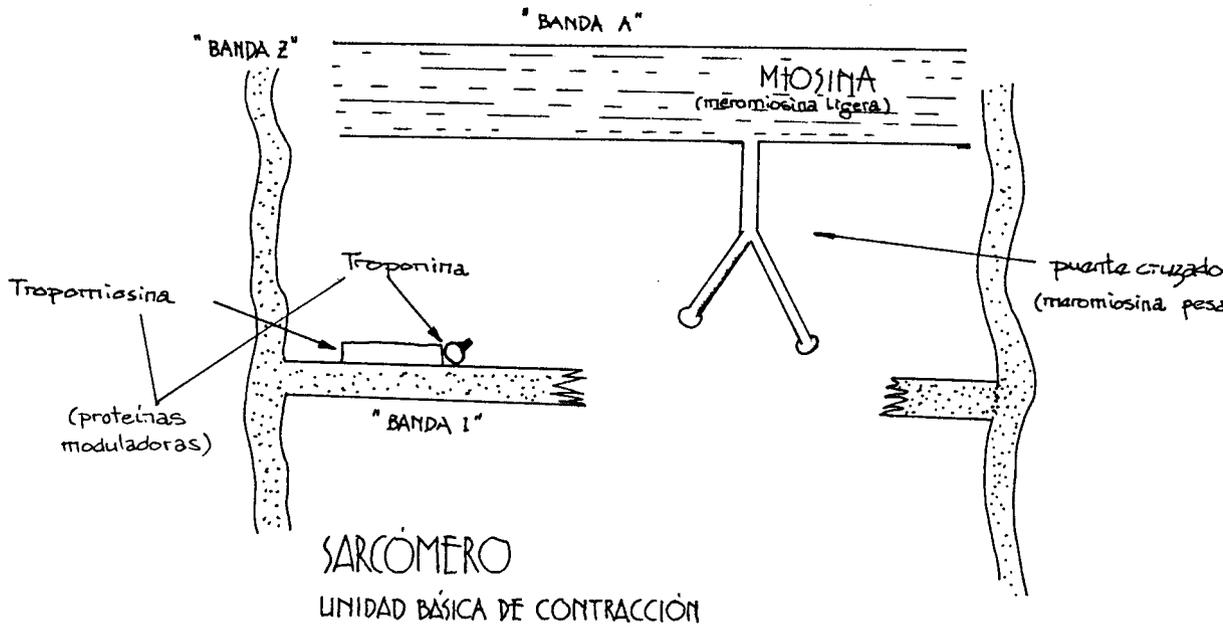


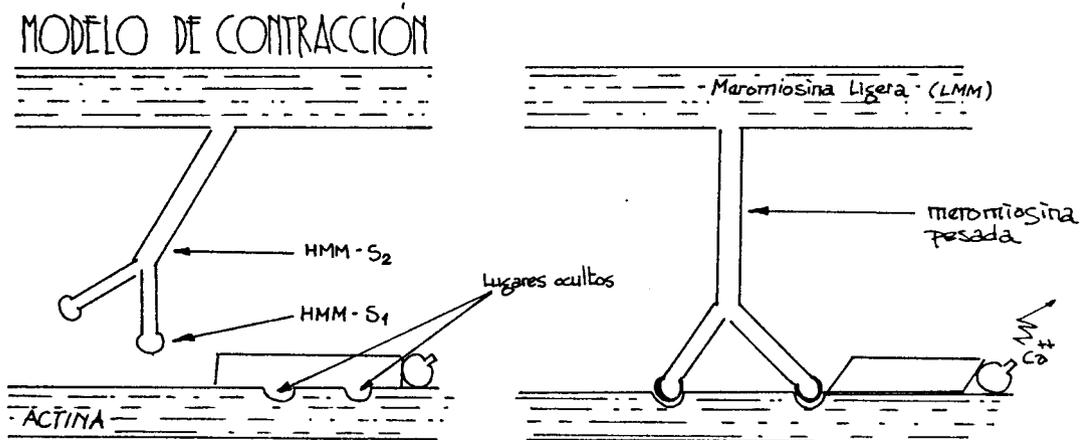
FIG. 4

Arriba: Elemento contráctil. Relación entre proteínas contráctiles y reguladoras.

Abajo: Teoría de Huxley para explicar la contracción. El calcio se fija a la troponina durante la contracción e induce un cambio en la conformación de la tropomiosina, lo que determina un desplazamiento de ésta, con exposición de los "lugares ocultos" de actina, donde se fijan los "puentes cruzados" de miosina.

Tomado de Dean T. Mason. Congestive Heart Failure. Yorke Med. Books. 1976.

(24)



que los puentes de actina traccionen sobre los filamentos delgados provocando fuerza y acortamiento, al penetrar los mencionados filamentos entre los de miosina (14),(15),(16).

Durante la relajación el Calcio, es desplazado desde el sarcómero al retículo sarcoplásmico y probablemente a las mitocondrias, consecutivamente la tropomiosina ocupa el sitio de unión y la actina y miosina se separan.

FISIOPATOLOGIA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA.-

entendemos por insuficiencia cardiaca, la situación en que el gasto no cubre las necesidades del organismo. Este gasto puede serlo en reposo o ante grados variables de ejercicio, lo cual ha dado pie a la clasificación en cuatro grados o situaciones funcionales de la NYHA, que correlaciona las manifestaciones clínicas con las alteraciones hemodinámicas. La situación funcional I, es aquella en la que el gasto se hace inadecuado sólo ante grandes esfuerzos; la II ante medianos y la III ante pequeños. En éstas tres situaciones se dice que la ICC está compensada, porque el gasto en reposo es normal. En la situación IV el gasto es inadecuado incluso en reposo y hablamos entonces de insuficiencia cardiaca descompensada. (3),(17).

En términos de fisiología cardiaca, tanto las alteraciones que conducen a la situación de insuficiencia cardiaca (ICC), como las medidas terapéuticas a tomar, van a incidir sobre los determinantes del gasto cardiaco, que son: Precarga, postcarga ;F.C, sinergia de contracción y contractilidad.

PRECARGA.- En términos de mecánica muscular es la longitud de la fibra en reposo que se consigue mediante una determinada presión (precarga) En clínica se equipara al volumen telediastólico, la longitud y a la tensión o presión telediastólica, que es la que habitualmente se utiliza como sinónimo de precarga.

La precarga, está influenciada por el volumen intravascular, la distribución intravascular de la volemia, los cambios en el volumen telediastólico (que se afectan no sólo por obstrucciones al llenado ventricular o sobrecargas de volumen, sino también por modificaciones en la contractilidad y en la postcarga) y por variaciones en la distensibilidad.

Modificaciones de la precarga en un sentido u otro pueden conducirnos a ICC; así las sobrecargas agudas y crónicas de volumen aumentan la precarga y las obstrucciones al llenado ventricular la disminuyen

Terapéuticamente la podemos modificar en un sentido u otro bien con diuréticos ,venodilatación, sangría o con infusión de líquidos, inotrópicos o vasodilatadores arteriales. Fig.2

Las modificaciones de la precarga incluyen dos objetivos:

a) Mantener una presión de llenado ventricular por encima del límite normal, con expansión de volumen si fuese necesario, para provocar una precarga óptima según la Ley de Starling. La precarga óptima sería aquella que con menor congestión visceral consiga un mayor gasto; éste punto se encuentra situado en la cúspide de función ventricular. En el corazón normal esta cúspide se inscribe a presiones de llenado de 12 a 14 mmHg, mientras que en el infarto de miocardio (en que la distensibilidad está alterada) se encuentra a valores de 20 a 24 mmHg (18). Por lo tanto ante una situación de infarto de miocardio hay que conocer la presión de llenado o presión capilar pulmonar sobre todo si el gasto es bajo, por medio de un cateter de Swan-Ganz, para ver si realmente se trata de un shock cardiogénico o hipovolémico.

b) Aliviar la congestión circulatoria.Fig2.

En el corazón insuficiente al utilizar el mecanismo de Starling, trabaja en la cima de una curva aplanada con la consiguiente congestión visceral.

Los agentes venodilatadores, al disminuir el retorno venoso al corazón, producen disminución del volumen diastólico final con disminución del estrés parietal y consumo de O₂ por el miocardio; también disminuyen la presión telediastólica con el consiguiente descenso de la congestión visceral; el gasto cardiaco no se va a modificar o lo hará muy poco por el hecho de trabajar en curvas de Starling muy planas y por tanto tampoco se producirá taquicardia refleja secundaria a la disminución del gasto. Las resistencias arteriolas periféricas no se van a modificar.

La observación de Starling de que "la energía liberada al pasar del estado de reposo al de contracción es una función de las superficies químicamente activas"; subraya nuestro concepto actual de la curva de tensión activa; bien en longitud en el músculo aislado o el efecto del volumen en el corazón intacto.Figs. 5 y 6 (19).

Los aumentos de precarga se asocian con aumentos en el grado y velocidad de acortamiento de la parte media de la pared, elevando el volumen

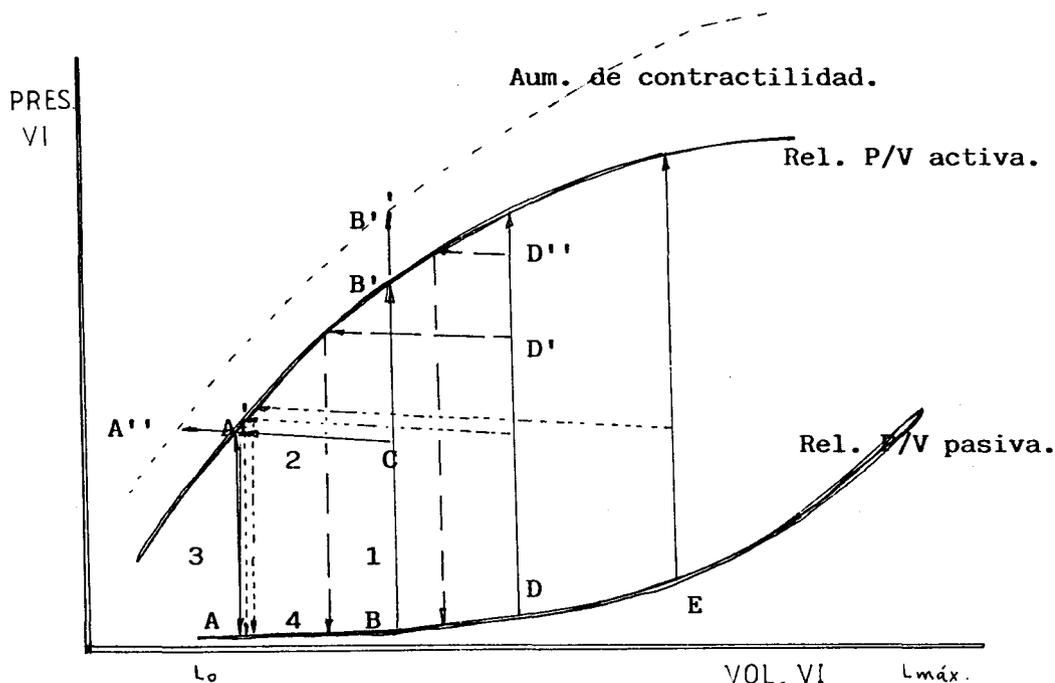


FIG. 5

Representación esquemática de las relaciones teóricas entre precarga, postcarga y contractilidad, en los latidos isovolumétricos y latidos seguidos de expulsión.-

Curva superior: Relación presión-volumen isovolumétrica o activa o sistólica (latidos no expulsores). También indica el límite del volumen sistólico final en los latidos seguidos de expulsión.

Curva inferior: Relación P/V pasiva, de reposo o de llenado diastólico.

La relación P/V telesistólico, de un latido isovolumétrico AA' o BB' es la misma que la de un latido seguido de expulsión B - C - A'. Al aumentar la contractilidad, aumenta la presión en los latidos isovolumétricos B' - B'' y disminuye el volumen telesistólico en los latidos seguidos de expulsión B - C - A' - A''. Siendo el volumen telesistólico independiente del volumen inicial telediastólico o precarga.

1. B-C. Sistole isovolumétrica.

2. C-A'. Sistole (eyección).

3. A'-A. Relajación isovolumétrica.

4. A-B. Llenado ventricular. (diástole).

Durante la contracción isovolumétrica aumenta la fuerza sin cambios

.....

en la longitud, cuando se abre la válvula aórtica, disminuye la longitud, hasta llegar a la línea que define la relación P/V o fuerza - longitud sobre la pared al final de la sístole; posteriormente se relaja el ventrículo y finalmente vuelve a distenderse.

La elevación de la precarga a los puntos D y E, produce un aumento de acortamiento, terminando todas las contracciones en un mismo punto A'. Cuando se aumenta la postcarga (impedancia) a los puntos D' y D'', la fase de acortamiento disminuye; obteniendo una relación inversa P/V o T/L, llegando a la línea que define la contractilidad subyacente.

(IRIARTE 1980)(2).

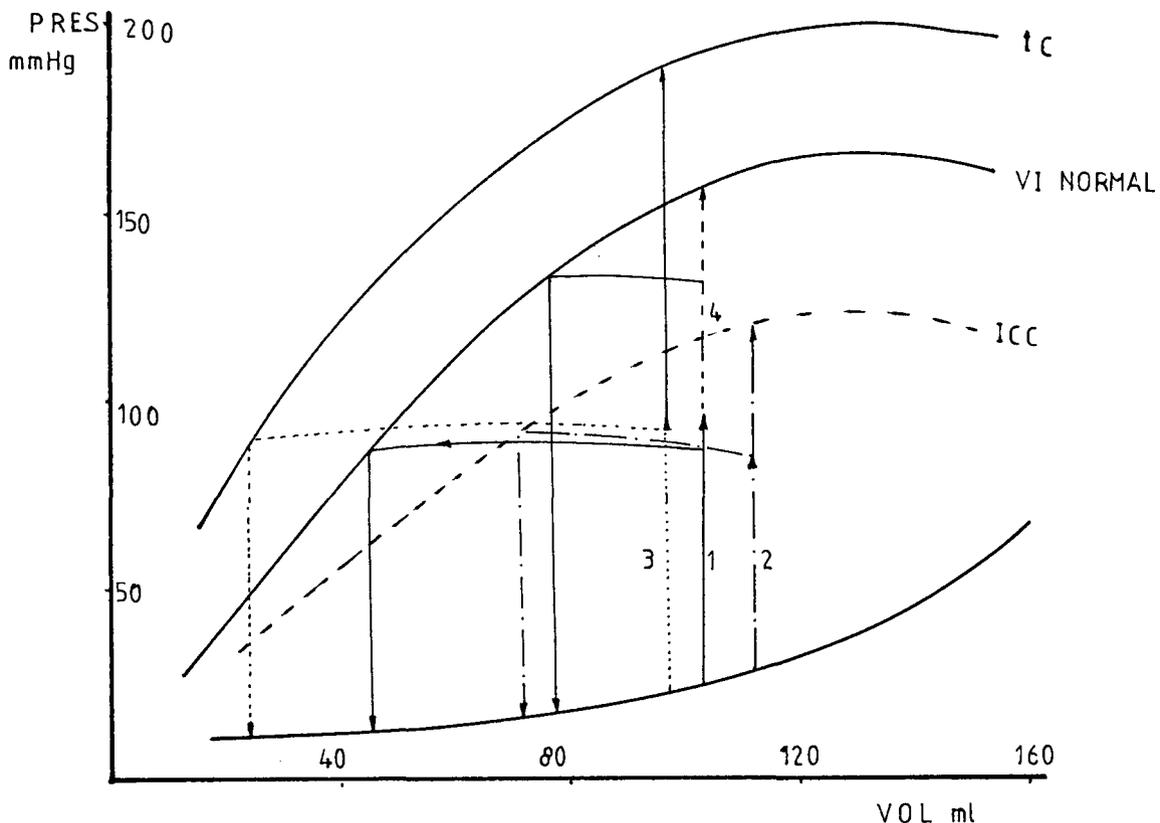


FIG. 6

Representación de la relación presión - volumen VI.

(1) Latido normal.

(2) Al disminuir la contractilidad (ICC), disminuye el volumen latido o acortamiento, para similar postcarga e igual o incluso mayor precarga. Si se incrementa mucho la precarga, el volumen latido podría llegar a normalizarse sobre todo si se desciende la postcarga.

(3) Para similar precarga y postcarga, un aumento de inotropismo aumenta el volumen latido o acortamiento.

(4) Al aumentar la postcarga, desciende el volumen latido.

(IRIARTE 1980) (2).

latido. La comparación del aumento de volumen latido, con el incremento del volumen al final de la diástole, da una curva de función ventricular, cuya inclinación es la fracción de eyección. Fig.7

. Debido a la existencia de una relación no lineal entre PTD (presión telediastólica) y VTD (volumen telediastólico), la FE (fracción de eyección) depende de la precarga a PTD bajas, lo que limita su empleo como índice independiente de la precarga, para determinación de la función VI.

En la práctica clínica, se determina midiendo la presión capilar pulmonar o la presión diastólica de arteria pulmonar.

Condicionantes de precarga.-

Volumen de retorno

Contracción auricular

↓
VOLUMEN DIASTOLICO FINAL

↓
Distensibilidad

↓
PRECARGA

(estrés telediastólico=PTD xDTD / 2 Gr.diast.)



POSTCARGA.- En términos de mecánica muscular es el peso o carga que el músculo debe desplazar a lo largo de la contracción. En el corazón latiendo su cálculo preciso es complejo y viene determinado por el estrés parietal sistólico (20); uno de cuyos determinantes es la presión arterial sistólica, con la que tradicionalmente se ha equiparado. El término más apropiado para expresar la resistencia a la eyección y que además es muy útil para entender el mecanismo de los vasodilatadores es el de impedancia aórtica (21); entendiéndose por tal, la relación instantánea entre la presión y el flujo durante la eyección; los vasodilatadores pueden disminuir la impedancia sin disminuir la tensión arterial, ya que la impedancia puede disminuir no sólo por la presión , sino también por aumento del volumen de expulsión. Los dos determinantes fundamentales de la impedancia son, la distensibilidad de la pared arterial y las resistencias periféricas siendo éstas últimas más importantes.

La postcarga o tensión sistólica ventricular, queda definida por la Ley de Laplace a través del producto "presión sistólica de la cavidad por el radio de la misma". La presión sistólica VI está directamente relacionada con la impedancia aórtica (resistencia al flujo) y el radio dependerá del volumen telediastólico o precarga.

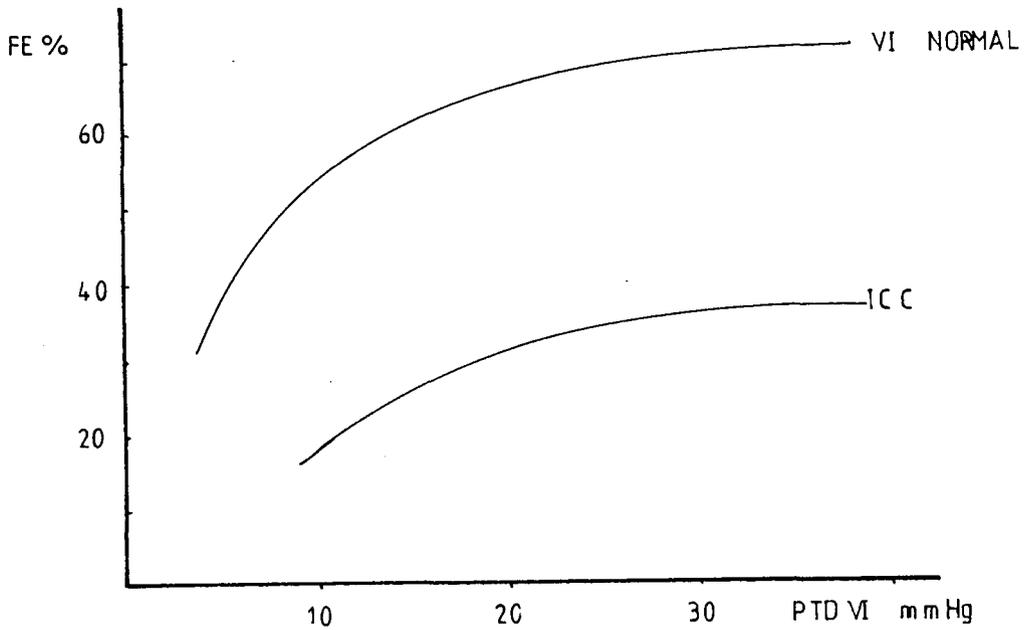


FIG.7 a

Curvas de función VI normal y en insuficiencia cardiaca.

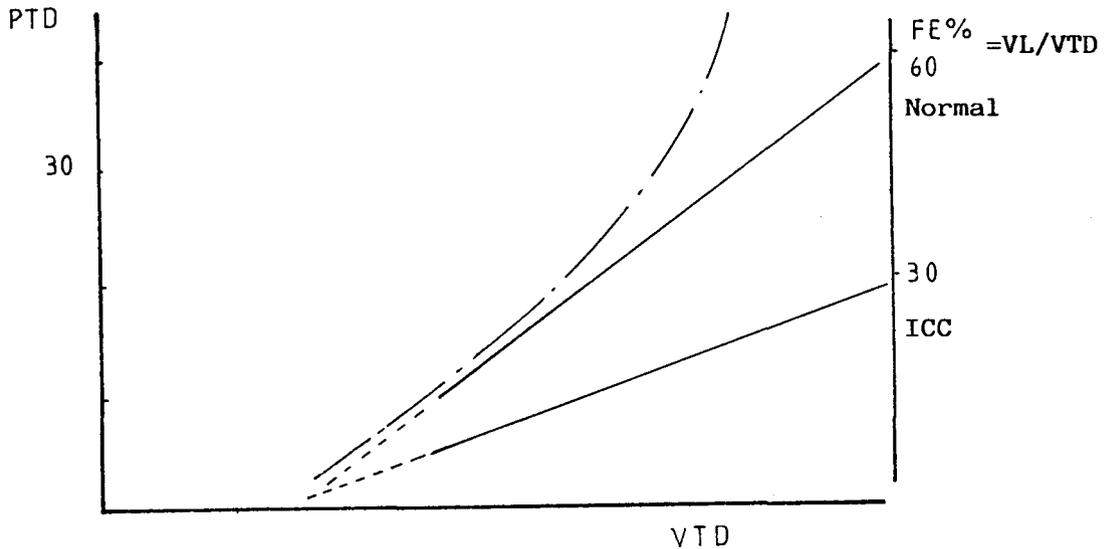


FIG. 7 b

La fracción de eyección, depende ligeramente de la PTDVI a presiones de llenado altas, pero es muy dependiente aPTD bajas; límite normal 12 mmHg. Debido a la existencia de una relación no lineal entre PTD y VTD, la FE depende de la precarga a PTD bajas, lo que limita su empleo como índice de contractilidad independiente de la precarga.

Una vez que se llega a la presión normal de llenado, ésta aumenta mucho con pequeños incrementos del volumen diastólico.

(STROBECK 1982)(19).

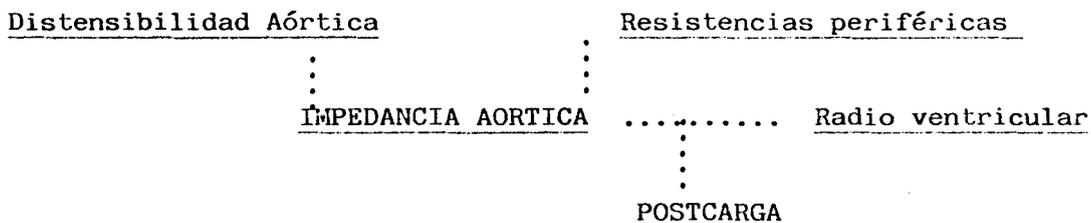
Impedancia Ao = presión Ao / flujo.

La distensibilidad Ao, se define como la relación, entre los cambios instantáneos del volumen y presión; diferencial de volumen/diferencial de presión; la resistencia periférica es función del radio total del lecho arteriolar. En la ICC la elevación de la impedancia Ao determina un incremento de postcarga, con el consiguiente descenso de la velocidad y extensión del acortamiento de las fibras (Figs. 5 y 6) ;elevándose el VTD y la PTD con aumento del radio y nuevo incremento de la postcarga que cierra el círculo vicioso.

El efecto reductor de la impedancia Ao y del VTD que los vasodilatadores provocan, conlleva una disminución de las necesidades de O2 manteniendo una relación oferta-demanda más adecuada mejorando de modo indirecto la contractilidad especialmente cuando el fallo cardiaco es consecutivo a una cardiopatía isquémica. (17),(22).

Resumen.- El estrés (fuerza por unidad de superficie) sobre la pared ventricular durante la eyección ventricular es la postcarga, depende de la presión y el radio; la presión de la impedancia y el radio del volumen (impedancia=dP/dF Ao); como en la práctica clínica ésta relación es difícil de obtener y se aproxima a las resistencias vasculares sistémicas totales (T.A media / Vol.min.) se emplean éstas como sustitutivas de la impedancia Ao. (23).

Condicionantes de la postcarga.-

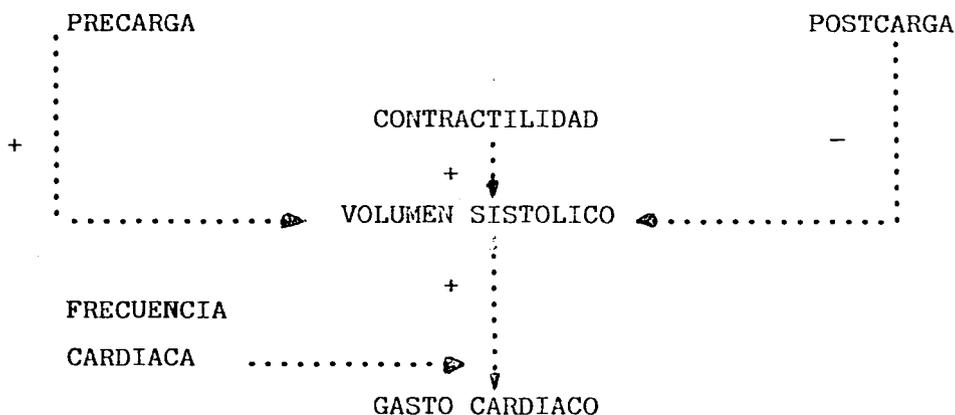


(TPS = P Ao diast. x R sist./ 2 Gr. sist.)

Frecuencia cardiaca.- Las alteraciones de la frecuencia influyen sobre el gasto a partir de límites extremos tanto por arriba como por abajo(más de 180 y menos de 40 lat./min.) si bien hay excepciones. El gasto se ve afectado más que por la frecuencia por las arritmias cardiacas, algunas de las cuales son especialmente graves, como la taquicardia ventricular, no tanto por la arritmia en sí sino por producirse en corazones severamente enfermos.

Sinergia de contracción.- Es un factor que únicamente tiene importancia, como determinante del gasto y como causa de insuficiencia cardiaca en la cardiopatía isquémica, como es el caso de los aneurismas ventriculares.

Determinantes de la función cardiaca.-



CONTRACTILIDAD

Es la capacidad reactiva de las miofibrillas para engendrar fuerza destinada al acortamiento. Es un parametro independiente de la carga, que en el músculo aislado viene caracterizada por la interrelación fuerza-velocidad-longitud y que en el corazón latiendo se mide por diferentes índices (objeto de éste estudio).

Tanto en las lesiones primarias de fibras como en las sobrecargas de volumen o presión hay una depresión de la contractilidad, cuya magnitud depende del tipo de cardiopatía.(24)

Así tenemos que es mayor la depresión de la contractilidad en las miocardiopatías, que en las sobrecargas de volumen y en éstas que en las de presión; las aminas simpáticas miméticas y la digital mejoran la contractilidad.

Corazón como musculo.- Principios fundamentales de la mecánica muscular

Para el estudio de las propiedades mecánicas del músculo cardiaco se ha utilizado un modelo de tres componentes. Fig.3 conocido como modelo de Hill (A.V. Hill en 1.938) compuesto por un elemento contráctil (EC) que se caracteriza por ser perfectamente extensible en reposo no ejerciendo por tanto ninguna tensión, pero que al ser estimulado es capaz de retraerse y generar una fuerza. Un elemento en serie elástico (ES) que conecta con el elemento contráctil y con la carga que debe desplazar. Su función está relacionada con el elemento contráctil y es eminentemente sistólica.

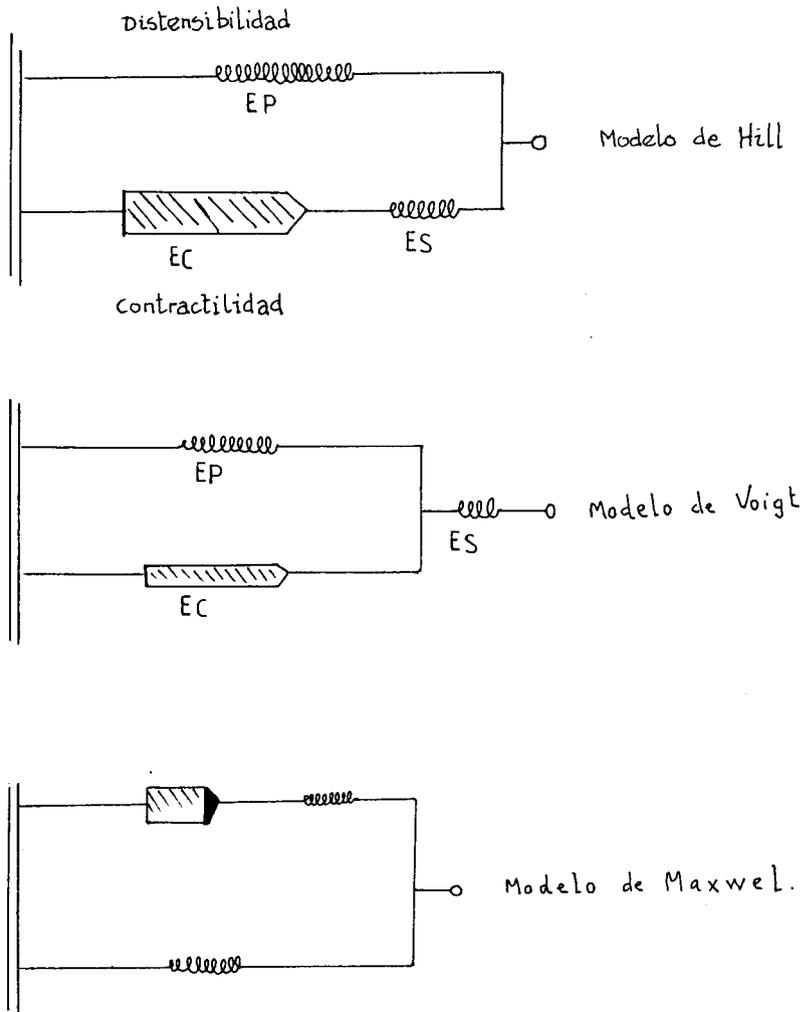


FIG. 8 a.

Diferentes modelos, para el estudio de la contractilidad.

Modelo de HILL A.V. para el músculo esquelético 1938, modificado por Braunwald y Sonnenblick.

En el modelo de Maxwell el EP está en paralelo con con los otros dos elementos (EC y ES), por lo que la tensión de reposo la soporta sólo el elemento en paralelo (EP).

En el modelo de Voigt el EP está en paralelo sólo con el EC, por lo que la tensión en reposo depende del EP y el ES.

(IRIARTE 1980)(2).

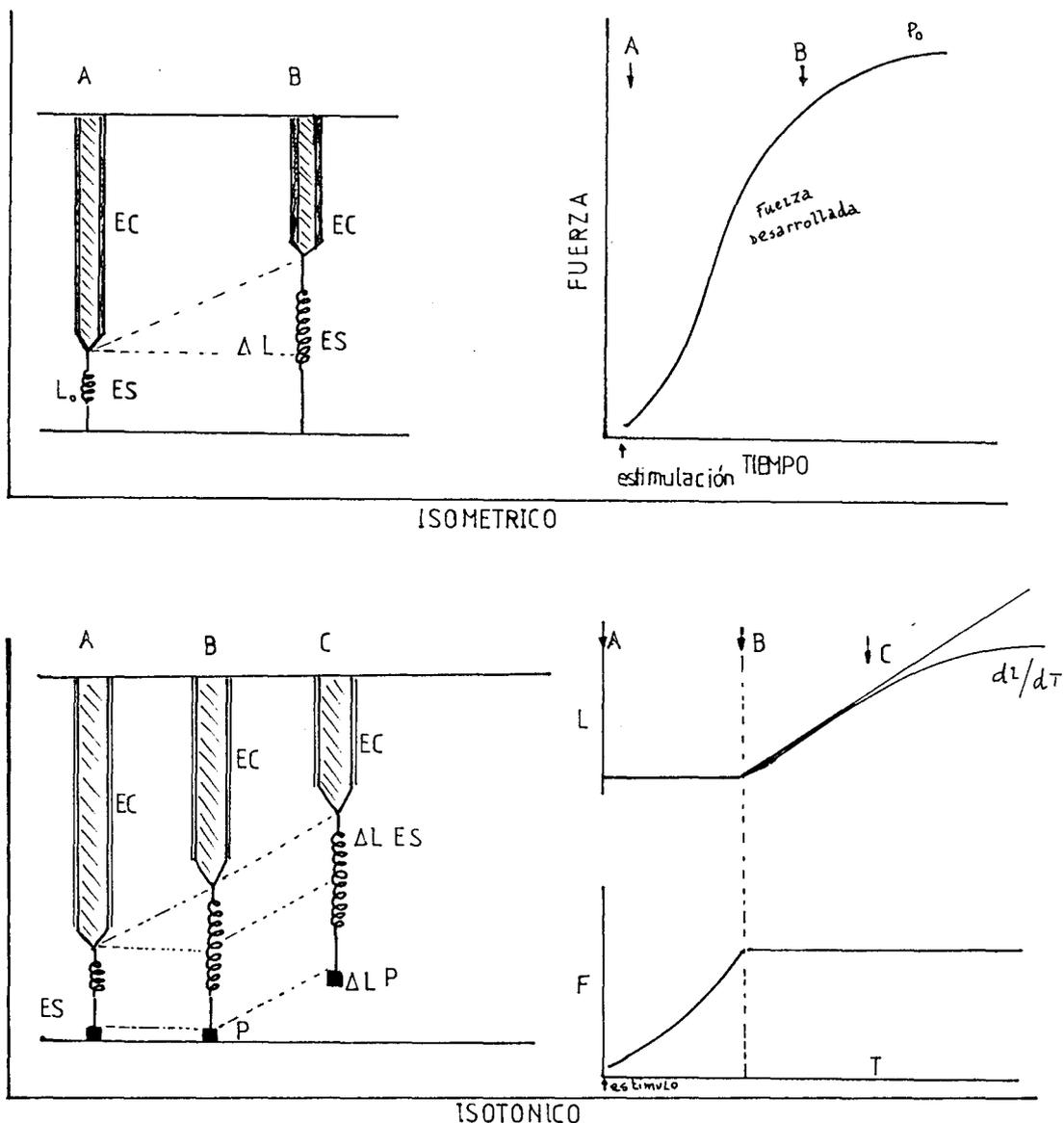


FIG.8 b.

Arriba: Contracción isométrica. En términos de modelo de Hill, sólo están representados los elementos que intervienen en la contracción ES y EC, de A a B, se representa una contracción en la que no hay acortamiento externo y sí desarrollo de fuerza (contracción isométrica). El EC se acorta en la misma magnitud que el ES se alarga de modo que la longitud total del músculo no varía. P_0 es la fuerza isométrica máxima desarrollada.

Abajo: Contracción isotónica. Se representa una contracción isométrica con postcarga fija (P). Al iniciarse la contracción el EC se acorta y el ES se alarga, generando fuerza para igualar la postcarga, de A a B (fase isovolumétrica); cuando la fuerza generada iguala a la postcarga comienza el acortamiento externo de B a C (contracción isotónica), en ésta fase la longitud del EC permanece constante de forma que el acortamiento B a C será el acortamiento del EC, siendo dL/dT , la velocidad de acortamiento del EC. (27)

(IRIARTE 1980)(2).

Un elemento elástico en paralelo ; (EP) no ejerce ningún papel en la contracción y su función es eminentemente distólica o tensión de reposo del músculo cardíaco o distensibilidad.

Estos elementos elásticos no son unidades anatómicas definidas, sino unidades funcionales.

Propiedades del EP.— Es la relación longitud-tensión pasiva.

La fuerza a carga necesaria para estirar el músculo cardíaco desde su longitud inicial en reposo hasta la longitud telediastólica, se denomina precarga o tensión de reposo y la relación entre la precarga y la longitud del músculo en reposo es la curva de longitud-tensión pasiva. Fig.5 ; (25).

Vemos que esta curva es al principio exponencial de forma que la elongación progresiva del músculo de lugar a un aumento primero lento y después más rápido de la tensión de reposo. Se llama longitud de máxima (L_{máx.}) a la longitud del músculo en reposo en la que se obtiene la máxima tensión isométrica activa durante contracción. (26).

La L_{máx.} se obtiene a longitudes del sarcómetro de 2'2 micras, siendo a esta longitud la tensión en reposo el 10-15 % de la tensión máxima activa.

Si comparamos esta tensión de reposo con la del músculo esquelético que viene a ser del 1-2 % de la tensión máx. activa, deduciremos que el músculo cardíaco es mucho más rígido que el esquelético. La rigidez del músculo cardíaco puede expresarse como dT/dL que es la pendiente de la pendiente de la tangente en cualquier punto de la curva exponencial tensión-longitud, siendo su valor variable dependiendo del nivel que se tome.

Propiedades del EC.— El estudio de las propiedades contráctiles del músculo cardíaco se ha realizado in vitro en el músculo papilar por tener las fibras orientadas en paralelo. Esta preparación de músculo sumergida en una solución salina oxigenada se conecta por un extremo a un transductor de tensión y por el otro a una palanca isotónica (palanca de Sonnenblick) Fig.9 , (27).

En un extremo se fija la longitud del músculo con un peso, según la relación tensión-longitud pasiva; a este peso se le denomina "precarga", luego se coloca un tope de modo que no pueda ser estirado más el músculo de forma pasiva. Luego se añade un peso adicional el cual tenderá que desplazar el músculo cuando se contraiga activamente; a este peso lo denominan "postcarga".

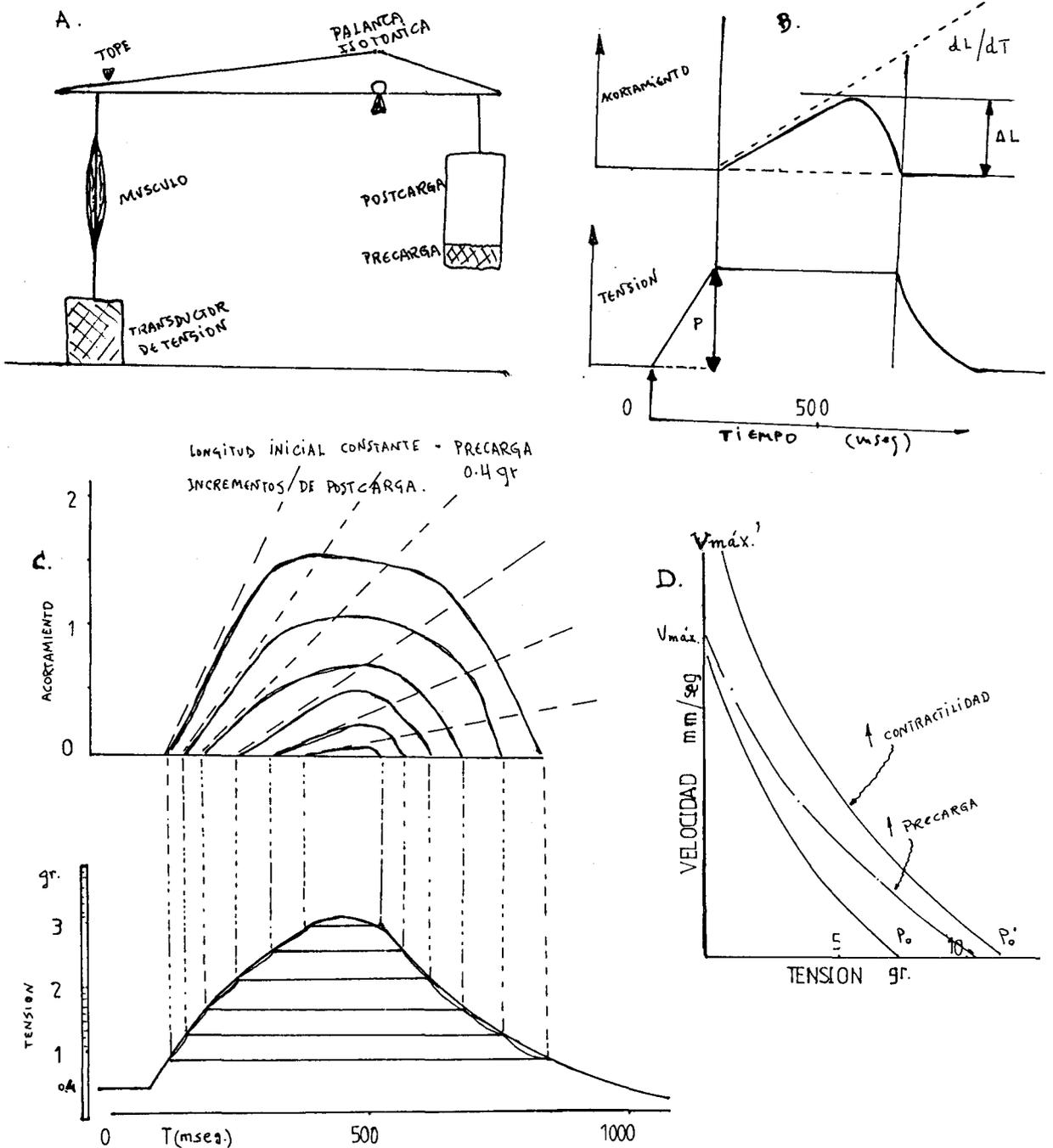


FIG. 9

EMPLEO DE LA PREPARACION ISOTONICA CON POSTCARGA PARA ESTUDIAR LAS RELACIONES FUERZA-VELOCIDAD.

A. Representación esquemática de un sistema de palanca isotónica. El músculo papilar se coloca en un baño de una solución de Krebs-Ringer y se estimula mediante electrodos a lo largo de su cara lateral. El extremo inferior del músculo se conecta mediante una extensión a un transductor de tensión, mientras que el extremo superior libre se conecta a un sistema de palanca que tiene libertad de movimiento. Inicialmente

.....

el tope, no se pone en el extremo de la palanca; en el extremo opuesto se coloca un peso llamado precarga, el cual estira el músculo a una tensión y longitud consistente en la relación longitud-tensión de reposo. Luego el tope se fija encima de la palanca, de modo que el músculo no percibirá cualquier peso adicional agregado a la precarga hasta que éste se contraiga. Los pesos agregados a la precarga se denominan postcarga; siendo la carga total la suma de precarga y postcarga.

B. Registro de una contracción isotónica con postcarga. La contracción se muestra en función del tiempo en eje de abscisas. Tras estimular el músculo en tiempo cero, hay un breve periodo de latencia seguido de la producción de fuerza isométrica. Cuando la fuerza P es igual a la carga el músculo comienza a acortarse o contraerse (mitad superior) alcanzando pronto la velocidad máxima, la tangente dL/dT representa la velocidad máxima de acortamiento para ésta carga; L representa el grado de acortamiento; finalmente el músculo se alarga y se relaja isométricamente.

C. Los efectos de incrementar la postcarga sobre el desarrollo de tensión y acortamiento. Como vemos, se observan varias contracciones superpuestas. El músculo desarrolla una fuerza igual a la postcarga y después se acorta. Al aumentar la postcarga, disminuyen la velocidad de acortamiento (líneas de puntos) y el grado de acortamiento.

D. Velocidad de acortamiento en relación a la carga. Al aumentar la carga disminuye la velocidad de acortamiento. Cuando la carga es tal que no se registra ningún acortamiento la velocidad es cero y la fuerza es equivalente a la contracción isométrica (P_0). La $V_{m\acute{a}x}$. se obtiene al extrapolar la curva para una carga cero. Nótese las modificaciones de la curva cuando se incrementa la precarga y la contractilidad.

Tomado de Braunwald E. Heart Disease. A textbook of Cardiovascular Medicine. Pág. 453. Saunders Company. Philadelphia. London. Toronto. 1980. (1).

Para equiparar los conceptos de precarga y postcarga fisiológicos, con los utilizados en el corazón latiendo, es preciso definir previamente los términos de tensión y estrés (28),(29).

$T=P \times R$, que en caso de cámaras con paredes gruesas como el ventrículo se ha de usar el término estrés = $P \times R / H$ (H =grosor). En el corazón latiendo la precarga sería el estrés parietal diastólico final y la postcarga sería el pico de estrés parietal sistólico (20),(30).

Volviendo a las propiedades del EC, veremos que el que exista o no acortamiento externo de las fibras va a depender de la carga impuesta, es decir de si la fuerza generada por el músculo supera o no a la postcarga. Cuando la postcarga supera la fuerza máxima capaz de generar el músculo (denominada fuerza isométrica máxima o P_o), se produce una contracción isométrica. (Fig. 8)

que se caracteriza por no haber acortamiento externo pero sí del EC, el cual se acorta una longitud similar a la que el ES se alarga. Esta fuerza isométrica máxima va a depender de la longitud inicial o precarga, en que comience la activación. Cuando el músculo se acorta contra una postcarga constante que es inferior a la fuerza máxima que es capaz de generar, se produce una contracción isotónica. Fig. 8b , en la que sí hay acortamiento externo. Durante la contracción isotónica desde que el elemento contráctil comienza a acortarse hasta que la fuerza generada iguala la postcarga, no se produce acortamiento externo (fase de contracción isométrica) ya que el ES se distiende a la misma velocidad que el EC se acorta; cuando la tensión generada iguala a la postcarga se produce acortamiento externo. La velocidad de acortamiento en el momento de tensión máxima es igual a la del EC ya que a tensión máxima la velocidad del ES es igual a cero.

En las contracciones isotónicas con postcarga constante la tensión máxima se alcanza al principio del acortamiento; así la velocidad inicial del acortamiento externo (dL/dT) es la del EC. Cuando las postcargas son crecientes la velocidad disminuye, demostrándose una relación inversa fuerza-velocidad para el músculo cardíaco. En el corazón intacto humano la postcarga no es constante denominándose a la contracción con postcarga variable "contracción auxotónica". Las relaciones entre velocidad de acortamiento externo o velocidad de acortamiento circunferencial (V_{cf}) la velocidad

del EC y la del ES las podemos ver en la FIG.10-A ;observando que una vez alcanzada la tensión máxima, la velocidad del EC comienza a descender y la del ES a aumentar, produciéndose a lo largo del ciclo 4periodo expulsivo) la siguiente relación: $V_{cf} = V_{ec} + V_{es}$.

Relación longitud-tensión activa.-

Es la curva formada por las tensiones isométricas máximas o fuerzas máximas de contracción isométrica alcanzadas por un músculo con longitudes de reposo o precargas variables (31) Fig.6

. La curva es ascendente de L_0 a $L_{máx.}$ siendo descendente para longitudes mayores; ésta curva es única para un determinado estado contráctil, de un músculo dado, variando únicamente con las modificaciones de contractilidad. Fig 5-6 fundamento fisiológico de la Ley de Starling del corazón, que dice que a mayor longitud inicial se obtiene mayor fuerza de contracción dentro de límites determinados (de L_0 a $L_{máx.}$) La Ley de Starling tiene una base ultraestructural (26) que correlacionando tensión desarrollada con longitud del sarcómero, observó que a longitudes de 2.2 micras era cuando había una máxima superposición de los filamentos de actina y miosina, siendo a ésta longitud ($L_{máx.}$) cuando se obtenía la tensión máxima, a longitudes menores había una superposición de filamentos menor y a longitudes mayores había sobredeslizamiento de las fibras.

En el corazón latiendo se puede asumir (aunque no sea del todo correcto) por lo práctico que tensión es presión y longitud es volumen, creando así curvas de presión-volumen a lo largo del ciclo cardiaco, pudiéndose considerar que ésta curva alcanza la relación tensión longitud activa en telesístole. Este punto telesistólico se considera recientemente como un buen índice de contractilidad, en la relación P/V. (31),(32).

Relación velocidad longitud.-

Podemos relacionar la velocidad de acortamiento con la longitud (Fig.10 a y b) a lo largo de una contracción isotónica desde que comienza el acortamiento externo hasta que alcanza su valor máximo. En (1) tenemos una contracción control, la línea punteada es una contracción isotónica sólo con precarga. (2) contracción normal con postcarga (3) al aumentar la longitud inicial o precarga hay mayor acortamiento (4) al aumentar postcarga disminuye el acortamiento y la velocidad se hace más lenta (5) final

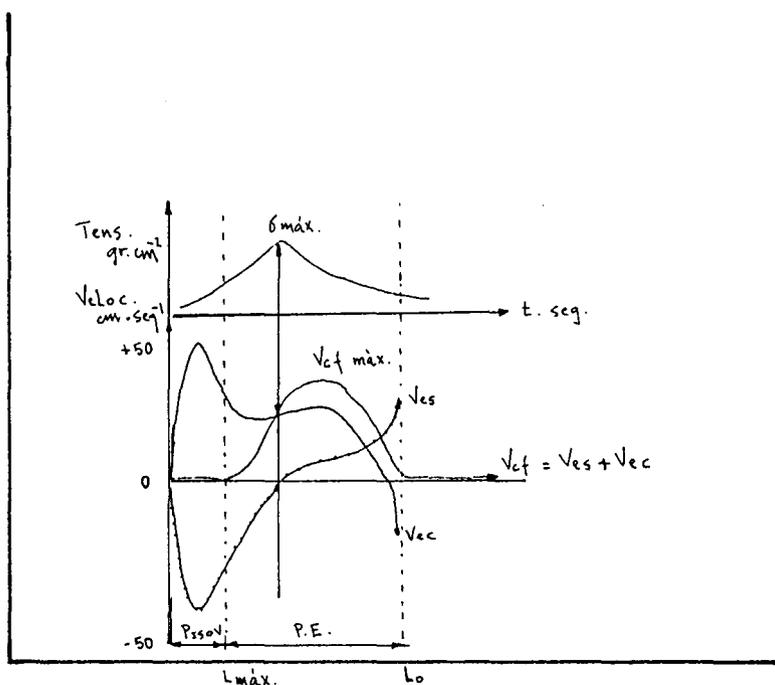


FIG.10 a. Interrelación V_{ec} , V_{es} y V_{cf} a lo largo del ciclo cardiaco. Durante la tensión máxima, la V_{es} es cero por lo que $V_{cf}=V_{ec}$; ya que a lo largo de todo el ciclo se da la relación: $V_{cf}=V_{ec}+V_{es}$. Durante el periodo isométrico $V_{cf}=0$, ya que $V_{ec}=V_{es}$ pero de signo distinto. Durante la eyección V_{ec} aumenta un poco para disminuir paulatinamente, mientras que V_{es} progresivamente crece siendo cero en la máxima tensión.

(IRIARTE 1980)(2).

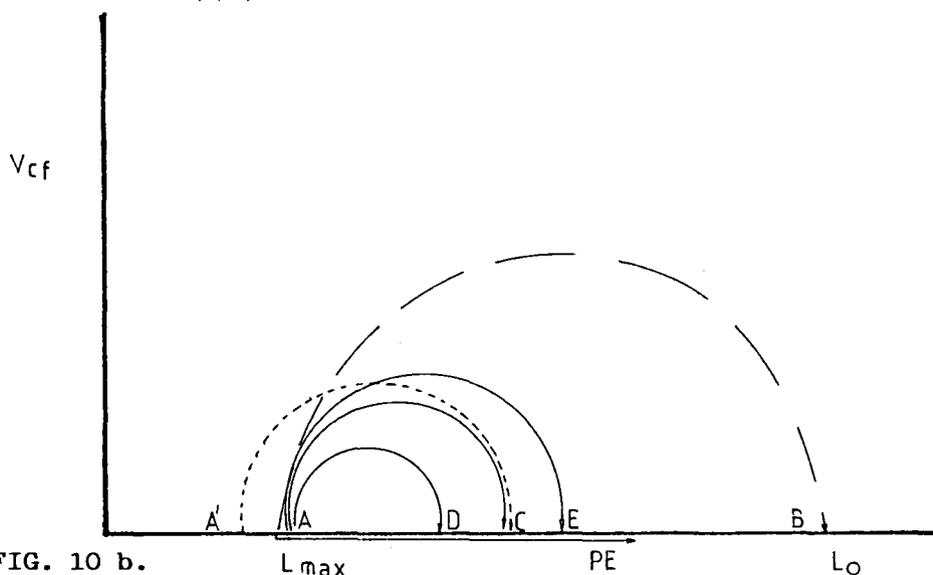


FIG. 10 b.

Relación velocidad-longitud.

A-B Latido isotónico, sólo con precarga.

A-C Latido normal con postcarga.

A'-C Aumento de precarga. Vemos que aumenta la velocidad inicial y

extensión del mismo. A-D Aumento de postcarga. Disminuye la velocidad

y extensión. A-E Aumento de contractilidad, aumenta la velocidad y extensión.

mente al aumentar el inotropismo el acortamiento comienza antes y con mayor velocidad y extensión.

Relación fuerza-velocidad.-

En términos de modelo de Hill la velocidad inicial o máxima de acortamiento externo a lo largo de una contracción isotónica con postcarga constante refleja el comportamiento del EC. A medida que la postcarga aumenta la velocidad de acortamiento isotónico disminuye. Si la postcarga es lo suficientemente grande se produce una contracción isométrica, siendo P_0 la fuerza máxima isométrica para un músculo a una velocidad dada con velocidad cero por definición. Con carga teórica cero obtendríamos la máxima velocidad de acortamiento $V_{m\acute{a}x}$. por lo tanto existe una relación inversa de fuerza velocidad (Fig. 9D) ; cuando se aumenta la longitud inicial de la fibra, aumenta la velocidad de desarrollo de fuerza dP/dT y de fuerza isométrica máxima P_0 . La curva se desplaza a la derecha por su base, de modo que tanto la P_0 como la velocidad de acortamiento para una determinada carga están aumentadas. Sin embargo cuando se extrapola la curva a carga teórica cero la $V_{m\acute{a}x}$. no aumenta. Cuando la contractilidad aumenta la curva en su totalidad se desplaza hacia la derecha aumentando la P_0 , la $V_{m\acute{a}x}$. y la dP/dT .

Relación fuerza-velocidad-longitud.-

Podemos interrelacionarlas a través de un esquema tridimensional Fig.11 , para cualquier contracción el músculo se mueve de manera determinada a través del campo creado por éstos tres componentes. Podemos decir que para un estado inotrópico determinado la superficie creada por la relación fuerza-velocidad-longitud es única; no alterándose por los cambios de precarga, ni de postcarga; la contractilidad sería la parte independiente del tiempo en ésta relación, siendo únicamente modificada por acciones inotrópicas.

Indices para la valoración de la función ventricular.-

Desde los trabajos de Sonnenblick la contractilidad expresada en términos de interrelación fuerza-velocidad-longitud, se ha medido por medio de la $V_{m\acute{a}x}$. tanto en el músculo aislado como en el cora-

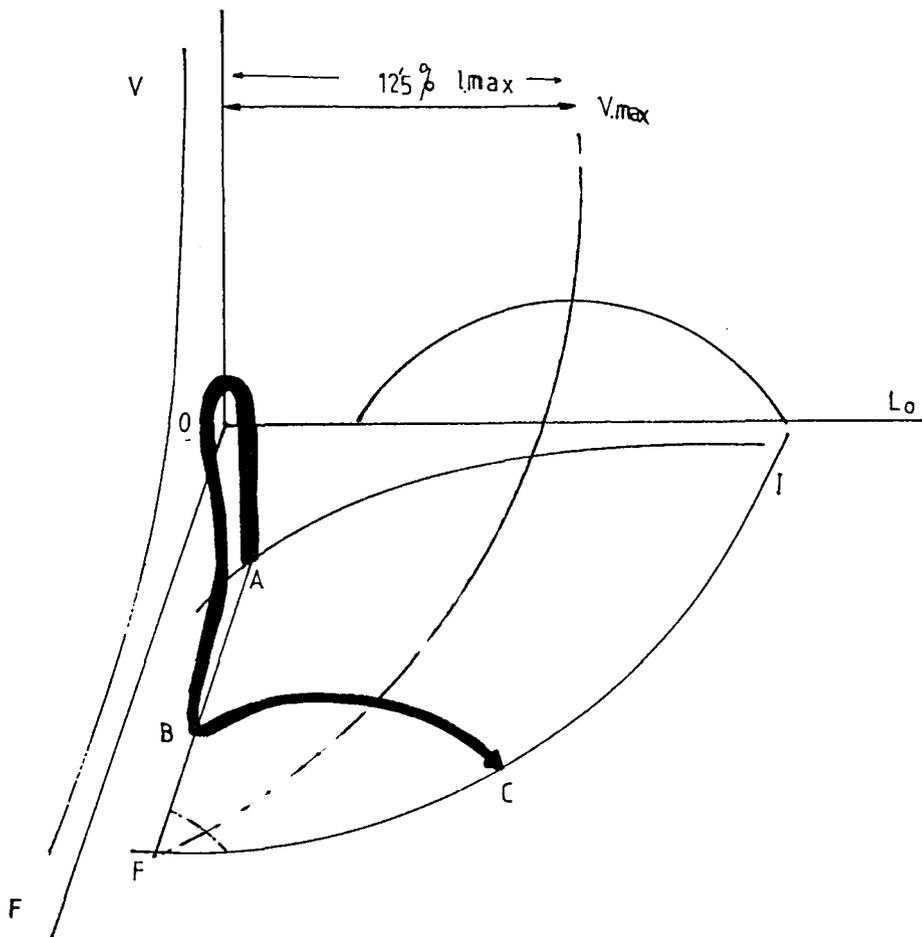


FIG.11
RELACION FUERZA-LONGITUD-VELOCIDAD.

Esta superficie tridimensional caracteriza un determinado estado inotrópico.

A-I = contracción isotónica sólo con precarga.

A-F = contracción isométrica.

A-C = contracción isotónica con postcarga B.

El trazo grueso representa el recorrido del elemento contractil a lo largo de la contracción, generando fuerza y acortándose a una determinada velocidad.

La V máx. sólo se alcanza a longitud inicial del sarcómero comprendido entre L máx y el 12% menos, que ultraestructuralmente corresponde a 1.9-2.2 micras. (33),(34).

(IRIARTE 1980)(2).

zón intacto; habiendo surgido algunas críticas en cuanto a la validez de la $V_{m\acute{a}x.}$ como índice de contractilidad.(33),(34).

La $V_{m\acute{a}x.}$ no puede medirse directamente sino que es un valor extrapolado y si bien a tensiones de reposo bajas los valores extrapolados parecen a los obtenidos experimentalmente, con tensiones de reposo elevadas la extrapolación a carga cero es muy difícil o imposible. Además se cuestiona que la $V_{m\acute{a}x.}$ sea independiente de la longitud inicial aún dentro de límites fisiológicos. Su deducción a partir de datos isométricos es modelo dependiente; y en las preparaciones fisiológicas las tensiones de reposo son muy pequeñas por lo que se usa un simple sistema de dos componentes.

Ninguno de los índices de contractilidad mide las tres variables que caracterizan un determinado estado contráctil sino que son mediciones parciales de ésta triple relación.

a) Índices del periodo isométrico:

Durante éste periodo se calcula la velocidad del EC (V_{ec})(27), durante la contracción isométrica no hay acortamiento externo, pero sí del EC que se acorta a la vez que el ES se alarga a la misma velocidad y magnitud ($V_{ES} = -V_{EC}$). Si tenemos en cuenta que durante éste periodo la velocidad de distensión del ES es directamente proporcional a la velocidad con que se genera fuerza (dT/dt) e inversamente proporcional a la rigidez del ES (dT/dL), tenemos que:

$V_{es} = (dT/dt)/(dT/dL)$. Suponiendo que durante el periodo isométrico no varíe ni el radio, ni el grosor, podemos equiparar la T a la P quedando: $V_{es} = (dP/dt)/(dP/dL)$ y por las propiedades del ES sabemos que la rigidez del mismo es: $dT/dL = K \times T + c = K \times P + c$; como c tiene un valor despreciable; $V_{es} = V_{ec} = (dP/dt)/K \times P = (dP/dt)/28 \times P$. La primera derivada dP/dt se obtiene del polígrafo de hemodinámica, siendo la pendiente ascendente durante el periodo isovolumétrico alcanzando la cúspide o máxima dP/dt de 10 a 20 mseg. antes de la apertura de las sigmoideas A_0 . (35)

La correlación dP/dt y P isovolumétrica la podemos ver en la Fig. 12-A en donde tenemos en ordenadas V_{ec} y en abscisas la P isovolumétrica total, la curva es ascendente hasta que alcanza la V_{pm} o V_{ec} máxima, para luego descender paulatinamente (36)

La extrapolación de ésta rama descendente a presión cero nos va a dar la $V_{m\acute{a}x.}$; ésta extrapolación va a variar según el modelo

Fig.12-B ;de contracción y el nivel de presión telediastólica VI (siendo más larga cuanto más alto sea el nivel de ésta).

El cálculo de las velocidades del periodo isométrico como 'índices de contractilidad tiene las siguientes críticas:

Son precarga dependientes excepto la $V_{m\acute{a}x.}$, la medida de la dP/dt requiere para ser precisa un cateter con micromanómetro en punta; modelo dependencia; la utilización de una curva de presión total o desarrollada depende del modelo que se use (PD=Maxwel), (PT=Voigt) PD=Presión isométrica sistólica - PTD. Con ésta se usa el modelo Maxwel y con la PT el de Voigt; con la PT los diagramas que se obtienen son más lineales de la Vec y más largas con PD son más hiperbólicas y más cortas, el utilizar uno u otro depende de la precarga ya que para precargas bajas es más apropiado el de Voigt, y el de Maxwel para altas siempre que PTD no sobrepade los 30 mmHg (37) Experimentalmente parece que PD es más apropiado a lo largo de la curva de Starling, sin embargo recientemente Krayenbuñl (38) dice que contrariamente a lo que sucede en los animales en el hombre es mejor el empleo de PT porque separa mejor los corazones sanos de los enfermos.

Besse (37) cuestiona que realmente exista un periodo isométrico sugiriendo que los índices de éste periodo para que sean útiles detectando disminuciones de contractilidad el acortamiento de las fibras durante éste periodo debe ser inferior al 9 %. Por supuesto cuando hay regurgitación mitral se altera el periodo isométrico y por tanto el dP/dt . Los principales índices de son los siguientes: (39)

- dP/dt máximo.- Buen parámetro de contractilidad en ausencia de cambios en la precarga, insensible a variaciones de postcarga, si varía en el mismo sentido que la precarga no tiene valor como índice de contractilidad, sí tiene si lo hace en sentido contrario.
- dP/dt a presiones desarrolladas 5, 10 y 15.- normaliza la dP/dt con la precarga.
- Máximo dP/dt normalizado para la circunferencia telediastólica.- Teóricamente es independiente de la precarga, siendo para Quiñones (35) el mejor índice de contractilidad.
- V_{pm} o Vec máxima.- Es precarga dependiente y tiene un valor normal que oscila de 1'2 a 1'8 circ./seg.
- V máx.- A PT con extrapolación lineal es normal un valor de 52 ± 3 /seg.; a PD con extrapolación exponencial de 130 ± 10 .

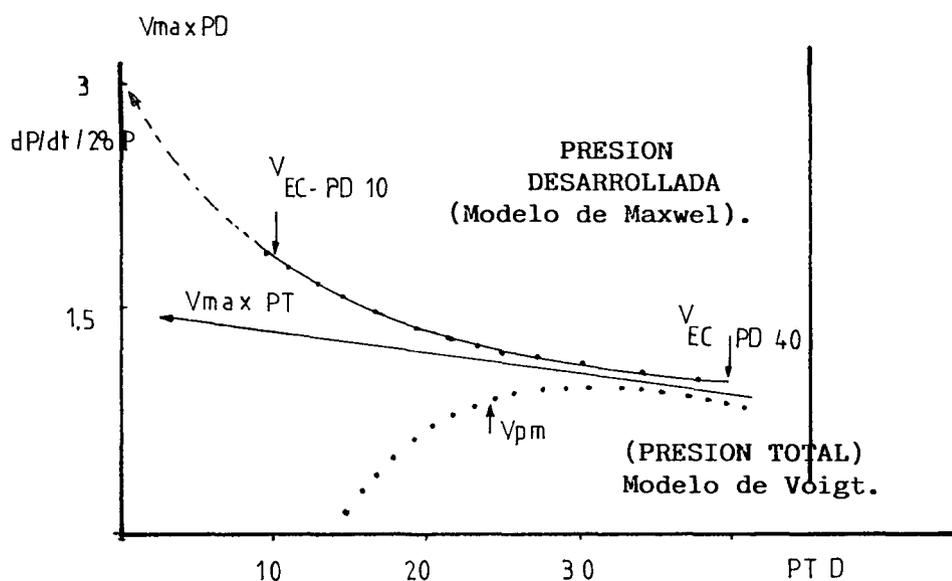
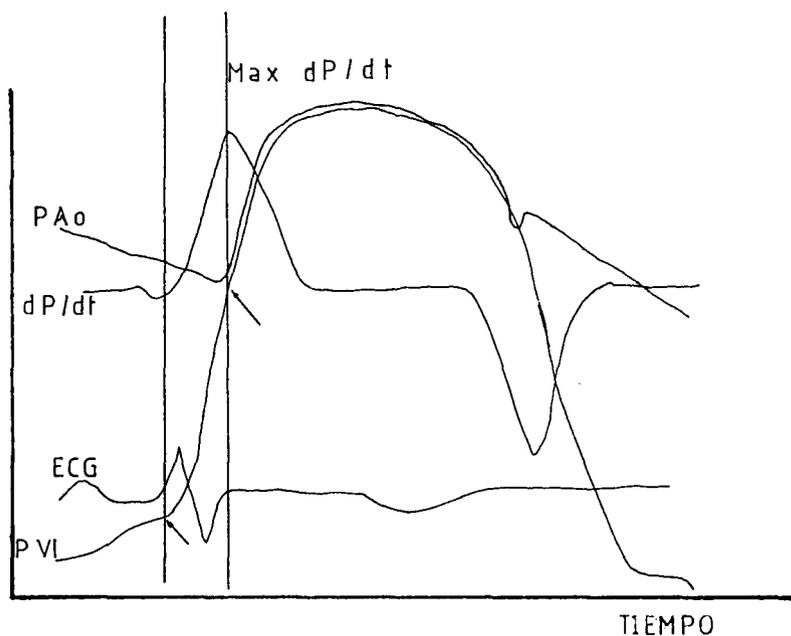


FIG. 12
Modelo dependencia de la Vmáx.

Arriba: Interrelación entre la curva de presión VI y el dP/dt en el espacio delimitado entre las dos flechas; la $V_{ec} = dP/dt/28.P$
P=presión isovolumétrica.

Abajo: Diferencias de morfología de la curva que describe la V_{ec} según el tipo de modelo de contracción usado, es decir; presión total (Voigt) o presión desarrollada (Maxwel).

(IRIARTE 1980)(2).

b) Índices del periodo expulsivo.-

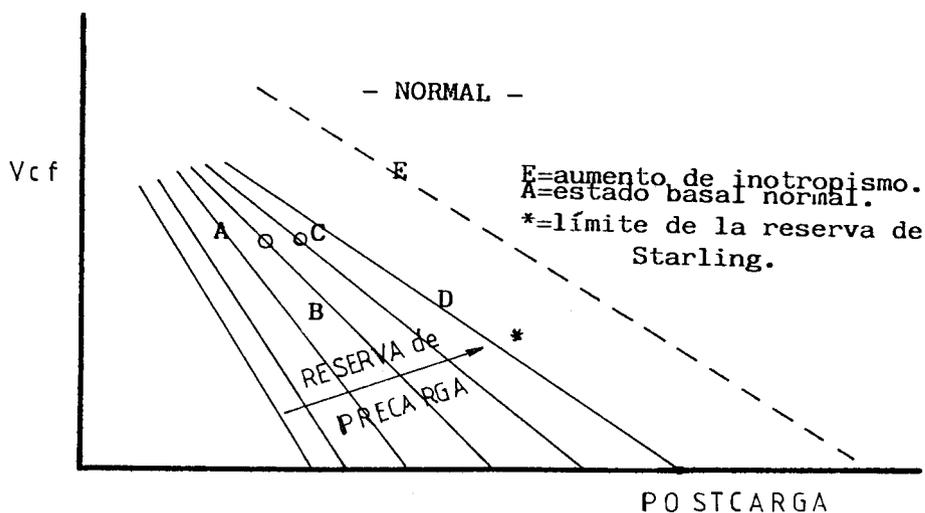
En éste periodo se da la siguiente relación: $V_{cf} = V_{ec} + V_{es}$; en el momento de la máxima tensión o estrés al ser la $V_{es} = 0$, $V_{cf} = V_{ec}$
 Fig. 10-A . Todos éstos parámetros son postcarga dependientes y así como experimentalmente la carga es constante durante la contracción isotónica , en el corazón latiendo la postcarga es variable (contracción auxotónica).

Los principales índices del periodo isotónico son:

- V_{cf} media: Volumen telediastólico menos telesistólico/VTD y todo por el periodo eyectivo (40) o tiempo de eyección; su valor es de 1'25 circ/seg.
- V_{cf} máxima .- Fig 10-a = 1'85 circ/seg.
- V_{cf} a pico de tensión.- 1'30 circ/seg.
- Fracción de eyección.- $FE = VL - VTD$ con valores entre 56-78%; es un excelente parámetro para valorar la función de bomba y con excepción de las regurgitaciones valvulares nos brinda una adecuada información sobre la función muscular. En las regurgitaciones valvulares el estudio de la fracción de regurgitación nos puede dar una información complementaria; la FE también se puede calcular normalizandola para el tiempo de eyección.

Basandose en la relación inversa entre V_{cf} y postcarga Ross (41) ha introducido los conceptos de desajuste de postcarga(afterload mismatch) y de reserva de precarga, los cuales nos permiten la elaboración de diagramas sencillos para entender el estado contráctil del corazón, el concepto de desajuste de postcarga expresa una disminución de la V_{cf} por mala correlación entre postcarga y estado inotrópico, la reserva de precarga representa la posibilidad de poder utilizar el mecanismo de Starling cuando hay una depresión de la V_{cf} como consecuencia de un aumento de postcarga o una depresión de la contractilidad. El corazón en estado basal tiende a mantener una V_{cf} entre unos márgenes muy estrechos de modo que cuando está disminuida indica una depresión severa de la contractilidad o una sobrecarga aguda que no ha podido ser compensada con la reserva de precarga (Fig.13) , cuando hay una depresión moderada del estado inotrópico , la V_{cf} se puede mantener dentro de valores normales utilizando el mecanismo de Starling; punto B de la Fig.13 mediante un test de sobrecarga de presión podemos saber si queda algo de reserva de precarga, en el caso de que se manten-

INFLUENCIA DE LA POSTCARGA Y RESERVA DE PRECARGA



Relación fuerza - velocidad.

DEPRESION DE LA CONTRACTILIDAD

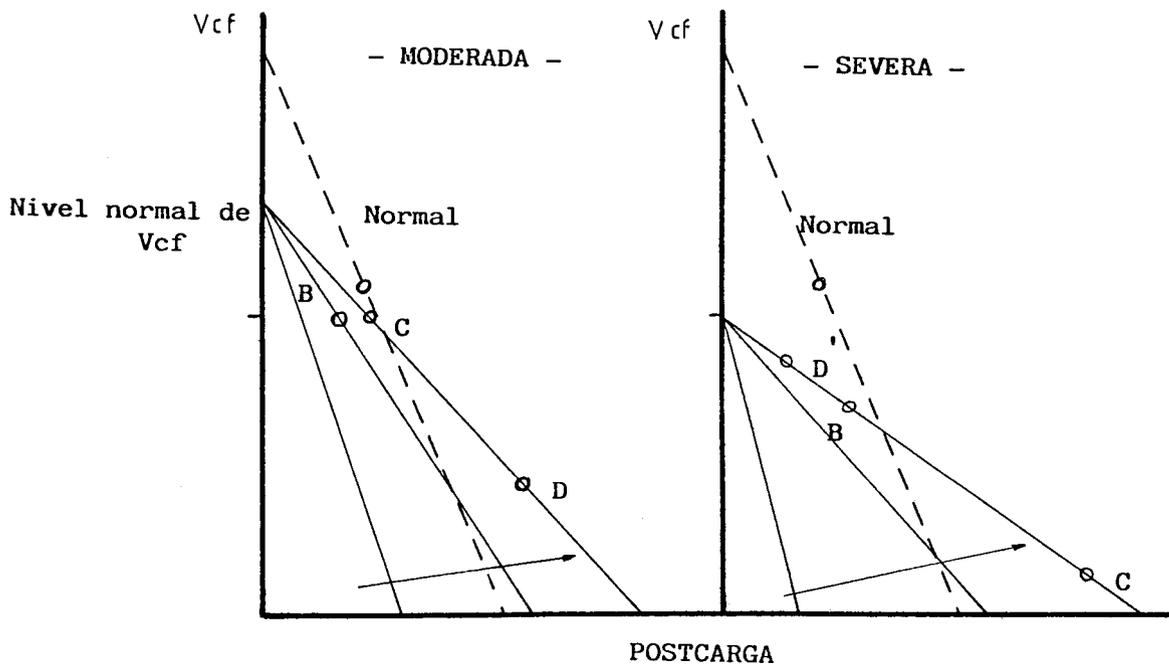


FIG. 13

Relación Vcf-postcarga.

Las líneas inclinadas representan la utilización del mecanismo de Starling.(41).

Vcf=velocidad de acortamiento circunferencial.

Explicación en página siguiente

.....

Arriba: Relación inversa fuerza-velocidad. En ordenada se consigna la respuesta contráctil en términos de extensión o velocidad de acortamiento (vol/lat. o Vcf) y en abscisa la fuerza (tensión estrés o T.A) Todos los diagramas pueden modificarse al modificar la precarga y contractilidad.

En efecto los incrementos progresivos de precarga desplazan la relación hacia la derecha hasta que la reserva de Starling se agota; mientras funciona éste mecanismo a mayor precarga mayor respuesta contractil para la misma postcarga que en estado basal. Punto A=basal; cuando la reserva de Starling se agota, si el inotropismo se mantiene constante, los cambios en la respuesta contráctil son postcarga dependientes; los aumentos de contractilidad desplazarán la relación "fuerza - velocidad" más a la derecha del límite de reserva de precarga. Punto E.; para una misma postcarga basal. C=aumento de precarga.

Abajo: En la insuficiencia cardiaca moderada, la Vcf se puede mantener mediante el mecanismo de Starling, punto B. Mediante un test de sobrecarga de presión podemos saber si queda algo de reserva de precarga, punto C; si se ha mantenido la reserva. Si sobrepasamos la reserva la Vcf disminuye; punto D, en éste punto la administración de un agente inotrópico cambia la pendiente de curva, quedando reserva para posteriores aumentos de postcarga. Cuando la depresión de contractilidad es severa, en reposo ya está utilizada al máximo la reserva de precarga, punto B. Cualquier aumento de postcarga provocará caídas abruptas de la Vcf (punto C); mientras que si disminuimos la postcarga con vasodilatadores, mejora la Vcf (punto D').

Por lo tanto éstos diagramas, permiten comprender bien las diversas respuestas del VI al estrés, según su situación previa. En síntesis éstas respuestas son las siguientes:

1. Si la función contráctil está conservada, los incrementos de postcarga (presión arterial) se asocian a una elevación de la respuesta al desplazarse el trabajo del VI a un diagrama situado a la derecha como consecuencia de un aumento de inotropismo.
2. En la insuficiencia cardiaca incipiente, un aumento moderado de la postcarga se compensa a expensas del mecanismo de Frank-Starling por lo que el trabajo ventricular se desplaza a una línea situada a la derecha. Si el incremento de la T.A es considerable la reserva del mecanismo de Starling se agota y la respuesta ventricular declina.
3. En la insuficiencia cardiaca avanzada, el VI utiliza en condiciones basales toda la reserva de Starling. En éstas circunstancias el corazón se vuelve postcarga dependiente, lo que explica el efecto nocivo de los incrementos de la T.A y los efectos beneficiosos de los vasodilatadores.

(ROSS 1976)(41).

ga la Vcf (punto C), si sobrepasamos la reserva, la Vcf disminuye (punto D), en éste punto la administración de un agente inotrópico cambia la pendiente de la curva, quedando reserva de precarga para posteriores aumentos de postcarga. Cuando la depresión de la contractilidad es esvera, la reserva de precarga puede estar utilizada al máximo incluso en reposo, trabajando el ventrículo en una curva deprimida pero máximamente elevada por la precarga, punto B. La Vcf está deprimida en condiciones basales y cualquier aumento de postcarga provoca caídas abruptas de la Vcf (punto C) mientras que si disminuimos la postcarga con vasodilatadores, mejora la Vcf (Fig.13), punto D'.

¿ Cual de todos los índices de contractilidad tanto del periodo isométrico, como del periodo expulsivo es mejor y cual es su utilidad clínica ?

El índice ideal requeriría la capacidad de distinguir un corazón sano de otro enfermo, ser independiente de la carga y poderse medir de un modo seguro y repetitivo.

Los índices del periodo expulsivo (39) son superiores , para separar grupos diferentes de pacientes sanos y enfermos (Fig. 14-A y 14-B arriba) ,mientras que los índices del periodo isométrico o no diferencian (índice a PD) Braunwald (42), o hay gran superposición de valores (índices a PT) (Fig.14-B abajo)

sin embargo éstos son mejores para evaluar cambios en la contractilidad en un paciente determinado de un momento a otro, por tanto los índices de la fase isovolumétrica son útiles para medir cambios agudos de la contractilidad. El $dP/dt/PD_{40}$ del VI se obtiene con relativa facilidad y tiene la ventaja sobre el dP/dt máximo, de ser bastante independiente del tiempo y del nivel de presión arterial en el momento de apertura de sigmoideas Ao , también es poco sensible a cambios de postcarga pero aumenta ligeramente con los cambios importantes de precarga. La $V_{m\acute{a}x}$. calculada por la (PD) presión desarrollada , no depende de la precarga, ni de la postcarga, pero presenta algunos problemas teóricos para su determinación, por lo que no tiene mayor ventaja sobre la V_{pm} o dP/dt máxima o sobre el

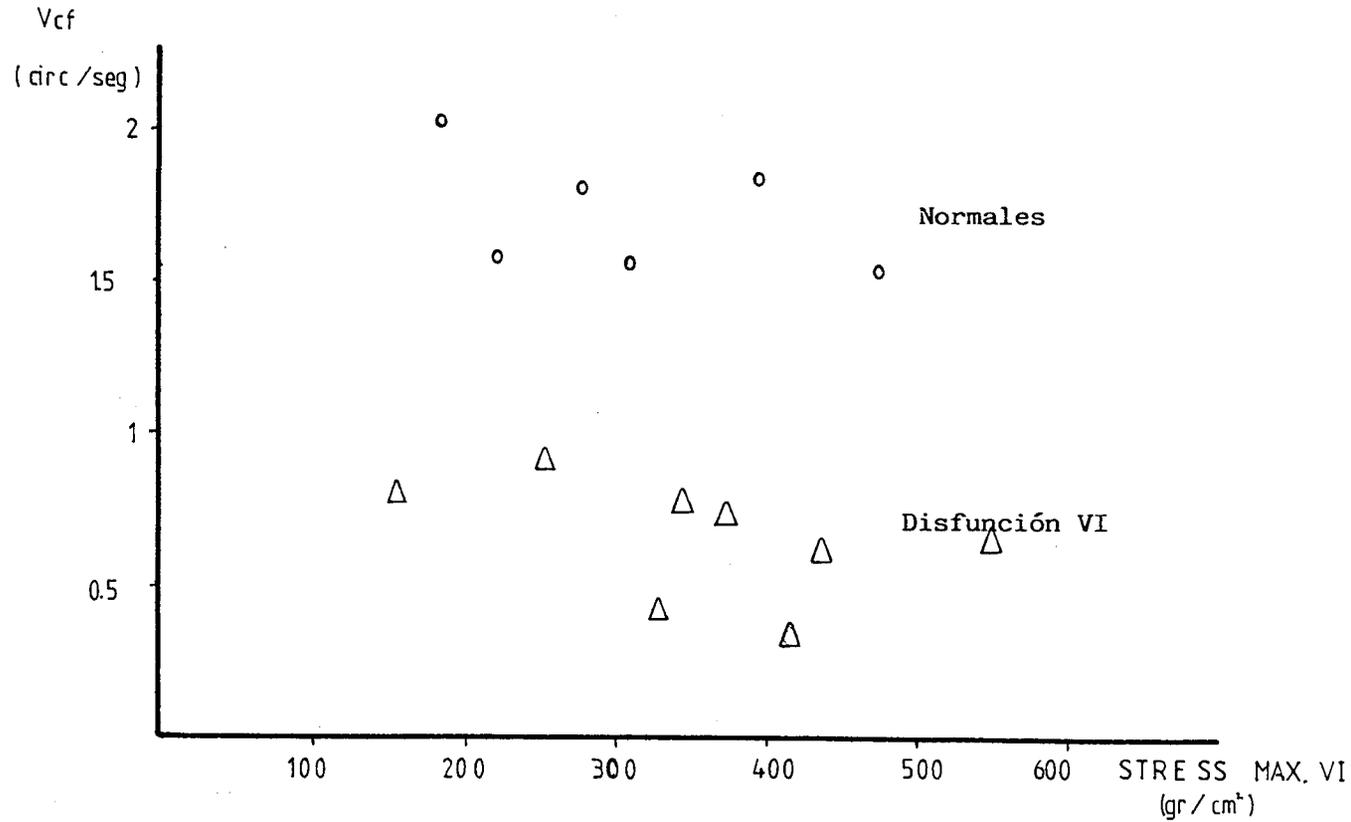


FIG. 14 a.

Relación velocidad de acortamiento circunferencial-estrés máximo, en sujetos normales (círculos) y pacientes con enfermedad (triángulos). (42) (BRAUNWALD 1980)

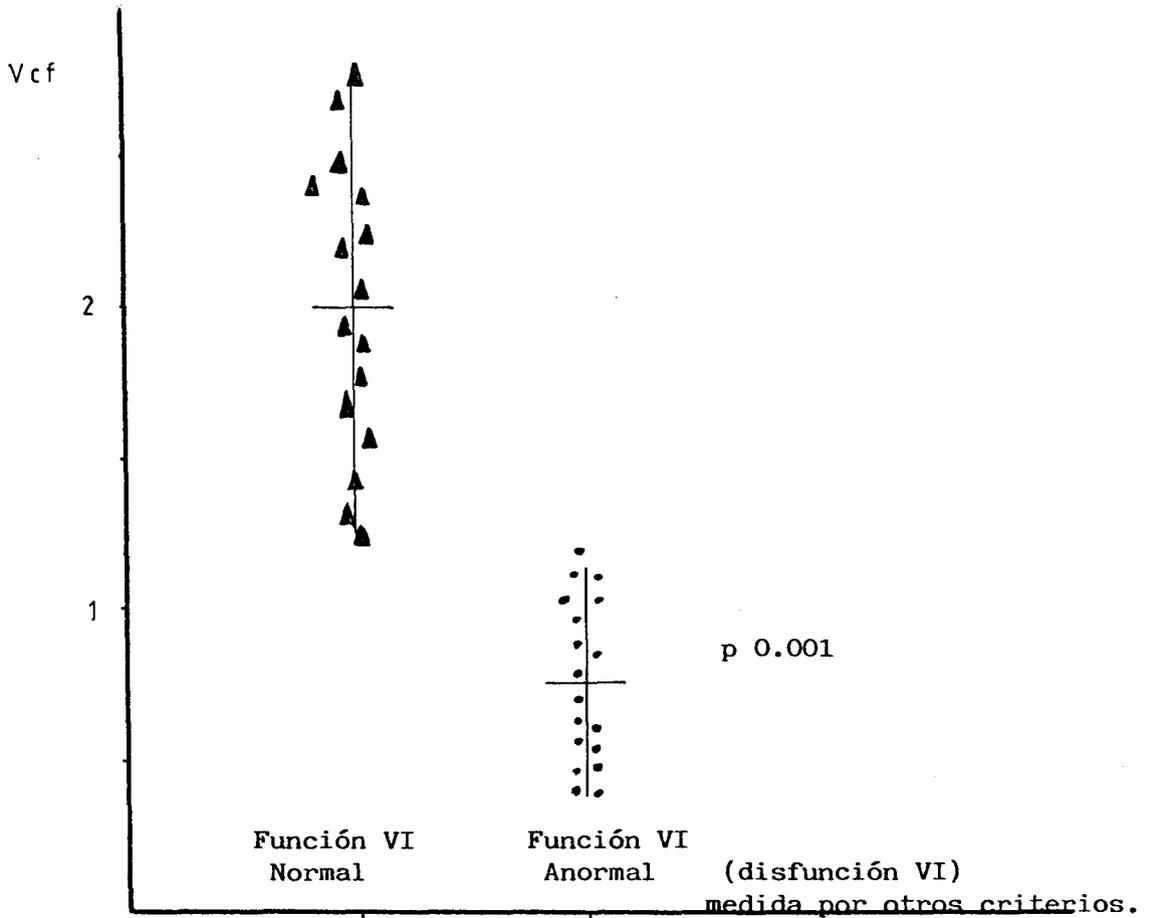
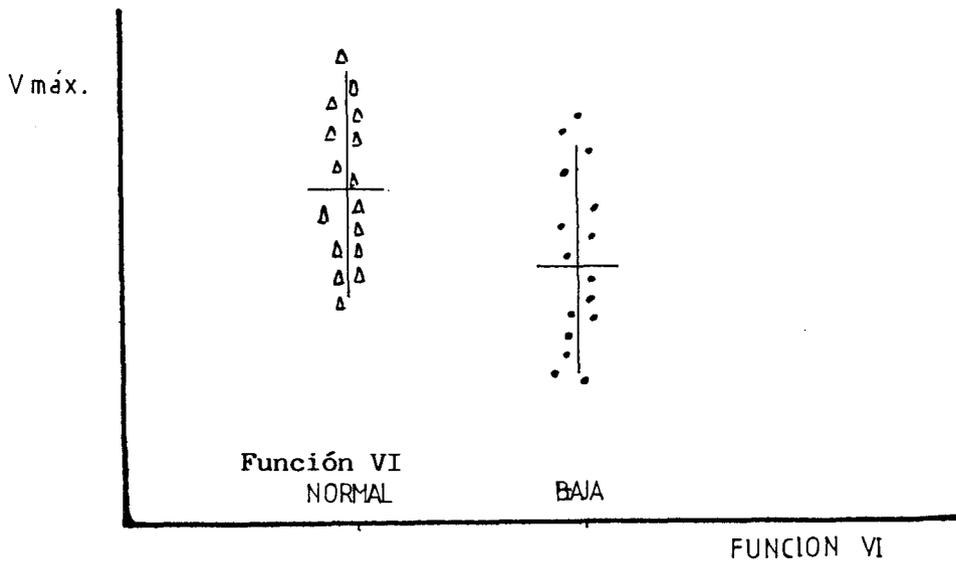


FIG. 14 b.
 Separación de pacientes mediante índices de la fase expulsiva respecto a la fase isovolumétrica. (39) (PETERSON 1974)

Arriba: La Vcf separa claramente ambos grupos.
 Abajo: Existe solapamiento en ambos grupos.



índice $dP/dt/PD40$. El volumen sistólico y trabajo sistólico son útiles para determinar cambios agudos de contractilidad, si se mueven en la misma dirección que el volumen telediastólico o PTD del VI. Los índices del periodo expulsivo; F.E; Fac ; y Vcf; sirven para medir cambios agudos de contractilidad y son bastante insensibles a cambios agudos de precarga, pero son muy dependientes de la postcarga. Para valorar cambios de contractilidad, la mejor relación es la de presión-volumen telesistólicos, ya que es pre y postcarga independiente.

Para separar grupos de pacientes con función normal VI de otros con función VI anormal, tenemos la V_{pm} y $V_{m\acute{a}x}$. basados en la PT parecen ser los métodos isométricos más confiables aunque existe gran superposición entre pacientes normales y con disfunción VI,; aunque los índices del periodo eyectivo son superiores en éste aspecto ya que diferencian mejor los grupos de pacientes y diferencian claramente una contractilidad disminuida en estado basal en pacientes tomados individualmente; aunque sin duda el mejor método para diferenciar individualmente en estado basal es la relación PTS/VTS. Valora bien la contractilidad la Vcf máxima (en el momento de máxima tensión). Para determinar una disminución de reserva contráctil de miocardio (43) cuando no hay anomalías notables en el estado basal; es útil recurrir a las pruebas de esfuerzo mediante ejercicio isométrico o isotónico, o bien la administración de fármacos hipotensores para medir cambios en el volumen sistólico, presión de llenado, trabajo sistólico o en los índices de la fase expulsiva.

Los métodos no invasivos (44), sirven para valorar los índices de la fase expulsiva del ventrículo izquierdo y resultan de gran utilidad para estudios repetidos de la función cardiaca en pacientes individuales.

Cambios que alarguen el periodo preeyectivo (PPE) y/o que produzcan acortamiento del periodo expulsivo (PE), indican una disminución del dP/dt del VI y del volumen sistólico; en la práctica se ha observado una relación inversa entre cociente PPE / PE , (que está elevado en la disfunción ventricular) y la fracción de eyección. (45)

VALORACION DE LOS CAMBIOS EN EL RENDIMIENTO VENTRICULAR "DIAGRAMA DE PRESION-VOLUMEN".-

Los cambios en los diagramas de presión-volumen, han servido en condiciones experimentales y clínicas para objetivar los cambios inducidos en el VI, subsecuentes a las variaciones en la precarga, postcarga y contractilidad. Un diagrama de P/V expresa los cambios en la relación de éstos parámetros a lo largo del ciclo cardiaco. El diagrama de forma rectangular se lee en sentido antihorario, con una base que es el llenado diastólico y una cima o fase expulsiva y la rama ascendente y descendente son los periodos isovolumétricos sistólico y diastólico respectivamente. Fig 5.

; Si en condiciones experimentales se pinza la Ao, inmediatamente antes de iniciarse la eyección, impidiendo que ésta se verifique se observará que la máxima presión isovolumétrica está directamente relacionada con el volumen telediastólico y que los niveles progresivamente crecientes de la misma definen una línea de fuerza total o de presión isovolumétrica. Fig 5 ;si la experiencia se repite con VI expulsor en el que se inducen cambios en la precarga y postcarga sin variar la contractilidad, su función podemos determinarla o representarla por una familia de curvas de P-V, en las que los puntos finales de cada contracción isotónica o fin del periodo expulsivo definen la misma línea de fuerza total que cuando la contracción era isovolumétrica. Figs.5,6 y 15

; si la contractilidad aumenta la línea se desplaza arriba y a la izquierda,descendiendo el volumen telesistólico y aumentando el volumen latido y fracción de eyección.Fig.5(A'');Fig.6(3);Fig.15aumentando de Contract.

; en el supuesto que la T.A. descienda, sin cambios en la precarga, ni en la contractilidad, la contracción finalizará en un punto abajo-izquierda de la misma línea de fuerza total y al igual que con el aumento de contractilidad, habrá un aumento del volumen latido, fracción de eyección con descenso del volumen telesistólico. (Fig.2 y 15)

; aunque determinados cambios reflejos pueden alterar éste armazón conceptual, es indudable que proporciona una comprensión real de cómo cambios en la postcarga mejoran el rendimiento VI a través de mecanismos distintos a las variaciones de contractilidad.En la Fig.16 , podemos observar distintas morfologías de curvas de P/V..

A través de la realización de ECO-Pres. VI, se puede estudiar la relación P/V telesistólicos viendo que se modifica con la contractilidad y no con las modificaciones de la carga. (48).

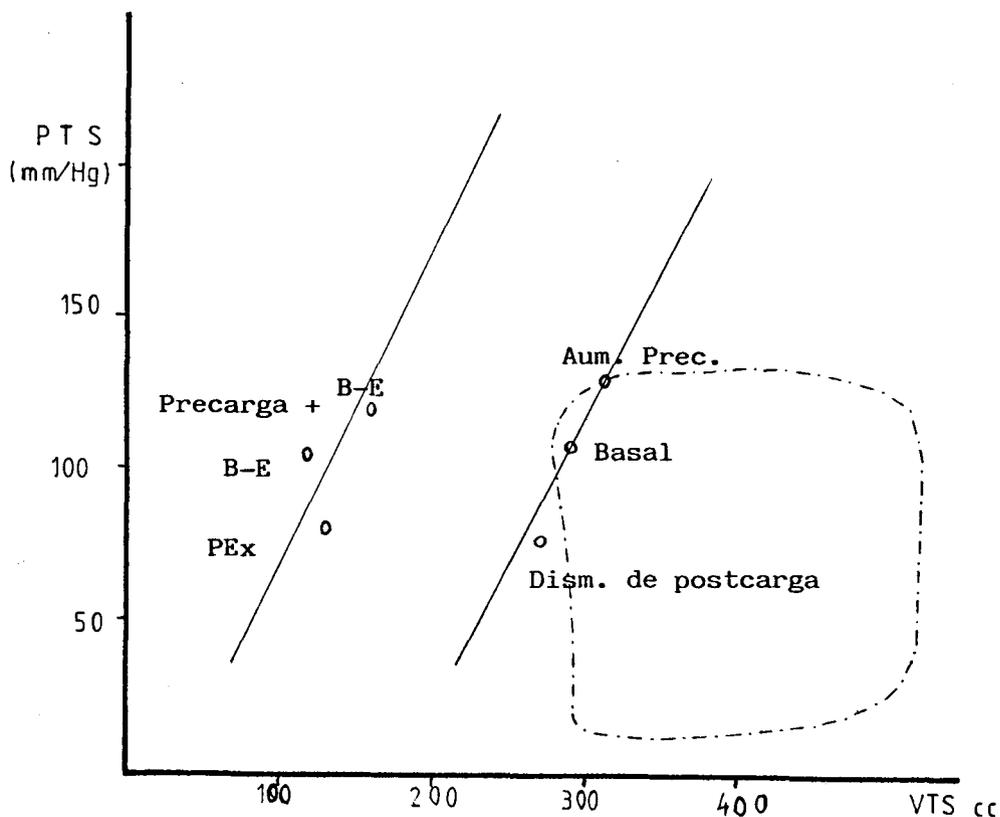


FIG. 15

Variaciones de la línea de fuerza total por cambios de la contractilidad.

Diagrama de presión-volumen en estado basal, obtenido mediante el registro simultáneo del ecocardiograma VI y de la presión ventricular y aórtica. La relación PTS/VTS, fué obtenida en condiciones basales, bajo la influencia de una sobrecarga de 500 cc. de suero y durante la administración de nitroprusiato. Se pudo definir así la "línea de presión isovolumétrica" basal. Dicha línea se desplazó hacia la izquierda por la administración de aleudrina y tras la potenciación postextrasistólica. Tomado de Iriarte M. 1979. (128)

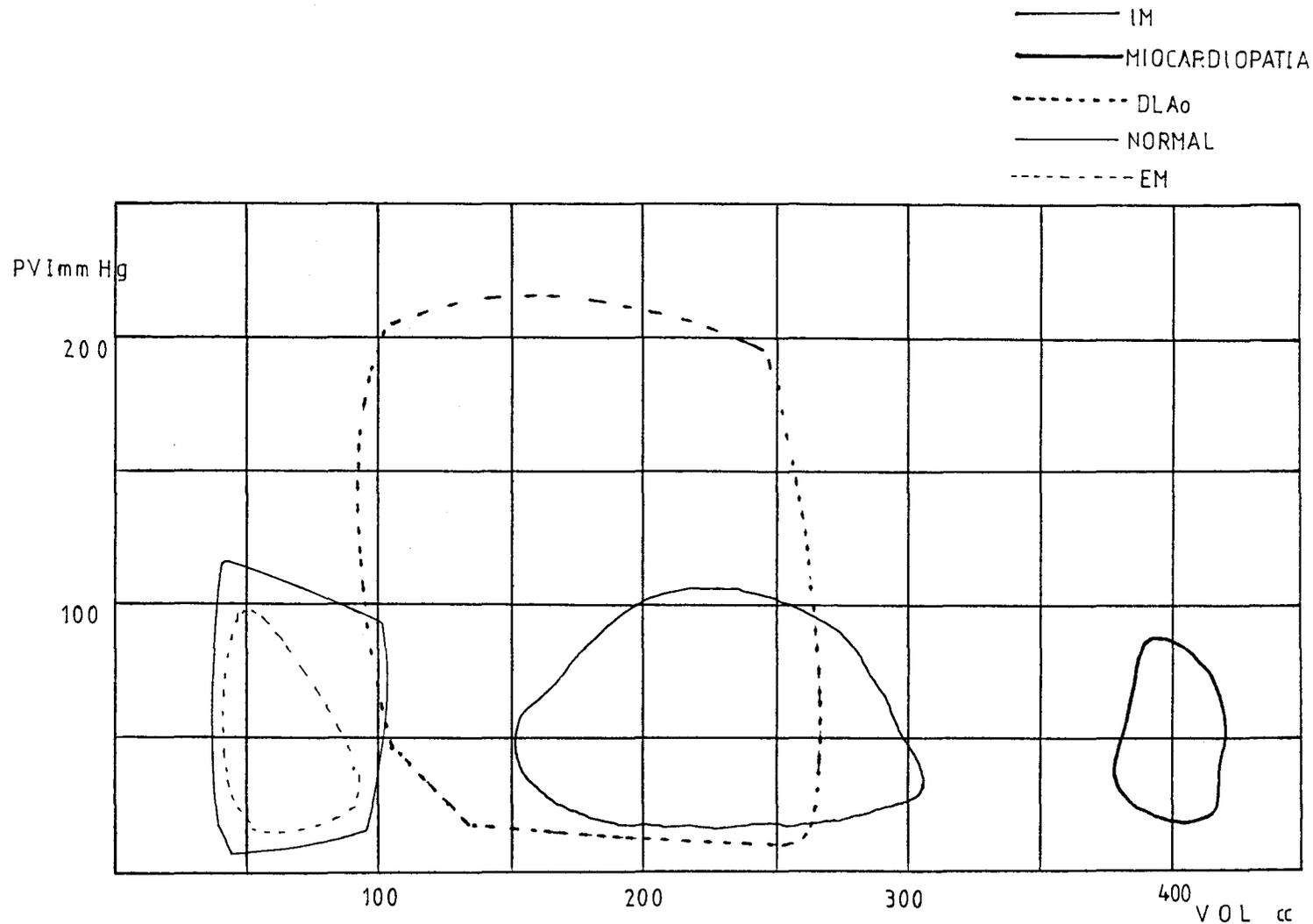


FIG.16

Diferentes curvas de presión-volumen.

La estenosis mitral tiene un vol. telesistólico similar a los normales, aunque el volumen diastólico es menor. La insuficiencia mitral tiene una morfología que caracteriza la ausencia de fase isovolumétrica.

La doble lesión Ao. muestra sobrecarga de presión y volumen a la vez. Puede observarse los grandes volúmenes que maneja la miocardiopatía dilatada. (BRAUNWALD 1980)(42).

LA RELACION LONGITUD-TENSION EN LA EVALUACION DE LA CONTRACTILIDAD
 " CONCEPTO DE LINEA DE FUERZA TOTAL ".-

Los cambios en la relación fuerza-longitud en el músculo papilar, aislado (Sonnenblick, 1962) (16), o en la relación presión-volumen en el ventrículo que late (Suga, 1973) (47), nos ha proporcionado un modelo conceptual que permite analizar las variaciones del rendimiento cardiaco bajo la influencia de una carga cambiante o de un estado inotrópico que varía. Recientemente hemos trasladado al hombre éste modelo experimental a través de la utilización de métodos invasivos (cateterismo) y no invasivos (ecocardiograma y registro de pulsos externos). En el músculo papilar aislado para un estado inotrópico y longitud inicial constantes, la extensión del acortamiento está inversamente relacionada con los niveles de postcarga. En el mismo sentido y en el ventrículo expulsor, si la contractilidad intrínseca no varía y tampoco el volumen telediastólico, el volumen latido se relaciona de manera inversa con la presión arterial sistólica. Esta relación fuerza-longitud puede ser expresada en reposo y durante la contracción en un sistema cartesiano (Figs. 5, 6 15) ; la curva inferior representa la relación entre la longitud pasiva y tensión de reposo; ésta curva tiene una expresión exponencial a precargas cambiantes (precarga=fuerza por unidad de longitud en reposo). Este diagrama es comparable a la relación presión-volumen ventricular durante el periodo de llenado diastólico. Si al músculo en reposo se le agrega una postcarga (carga adicional) y es estimulado a una longitud inicial intermedia D, desarrolla fuerza hasta igualar el peso de la carga total (precarga más postcarga) y después se acorta hasta el punto A' manteniendo la misma fuerza constante. Si la longitud inicial es menor, punto B y el estado inotrópico y la carga no varían, el músculo se acorta en una menor extensión, pero el acortamiento concluye en el punto A' igualmente. Por último cuando la contracción se inicia en un punto de menor longitud inicial A, en el que la máxima fuerza que puede desarrollar el músculo es idéntica a la de la carga total, la contracción es únicamente isométrica y finaliza también en el punto A'. Siempre que la contractilidad no varíe, el aumento progresivo de longitud inicial (puntos A, B, D, E) determina un incremento de la fuerza total (contracción isométrica máxima), de forma que los

puntos que definen ésta fuerza definen una línea , llamada de "fuerza total" o relación P/V activa. (Fig.5) .

Para extrapolar éstas experiencias al músculo en corazón latiendo se puede utilizar un diagrama de presión-volumen, que relaciona a intervalos fijos de tiempo la P en la ordenada y el V en la abscisa, durante todo el ciclo cardíaco. El gráfico se lee en sentido antihorario (Fig. 5 y 15) ; la rama ascendente representa el periodo isovolumétrico de la sístole, la cima el periodo expulsivo, la rama descendente el periodo isovolumétrico de la diástole y la base la fase de llenado. La relación entre presión sistólica máxima y el volumen telediastólico, se han determinado pinzando la aorta, antes de iniciarse la eyección. Las tres líneas verticales AA', BB' y DD'' determinan la máxima presión isovolumétrica que puede desarrollar el ventrículo izquierdo partiendo de tres volúmenes diastólicos diferentes. Estos tres puntos definen la misma línea de fuerza total. (48), (49). Repitiendo la experiencia cuando el volumen del VI es expulsado cambiando la magnitud del volumen diastólico final y de la T.A sistólica podemos obtener una serie de diagramas P-V en los que la presión y el volumen al final de la eyección (incisura Ao) van a definir la misma "línea de fuerza total" que la isovolumétrica de la experiencia previa. En el supuesto que la T.A.S. y el VTD (volumen telediastólico), no varíen el aumento de la contractilidad desplaza el punto final de la contracción hacia la izquierda y la línea de fuerza total hacia arriba, lo que representa para un mismo volumen telediastólico y presión arterial sistólica un descenso del volumen telesistólico y se incrementa el volumen-latido.

En el supuesto de que la presión arterial descienda, sin variar el estado inotrópico, ni el volumen telediastólico, el punto que expresa el final de la contracción se desplaza hacia la izquierda y abajo, pero permanece situado en la misma línea de fuerza total. En éstas circunstancias el rendimiento cardíaco aumenta ya que decrece el volumen telesistólico y se eleva el volumen-latido (extensión del acortamiento).

CONCLUSION: La determinación de la línea de fuerza total y la ubicación de los puntos críticos al final de sístole en ella nos permite alcanzar los siguientes objetivos:

- 1.- Reconocer y cuantificar los cambios de la contractilidad, con independencia de la carga.
- 2.- Analizar la influencia que las variaciones del volumen tele-

diastólico y de la presión arterial sistólica, tienen sobre el rendimiento cardiaco.

ANALISIS DE LA RELACION LONGITUD-TENSION A TRAVES DE LA ECOCARDIOGRAFIA ; UN NUEVO METODO CLINICO PARA EVALUAR LA FUNCION CONTRACTIL.-

La realización simultánea del Ecocardiograma VI y de un cateterismo combinado nos permiten determinar la línea de fuerza total y examinar sus cambios bajo la influencia de estímulos inotrópicos (48), Los objetivos fundamentales de ésta técnica son:

- 1.- Diferenciar los cambios hemodinámicos inducidos en la actividad mecánica del VI por las variaciones de la carga, de los provocados por las modificaciones en la contractilidad.
- 2.- Comparar las variaciones que éstos influjos ejercen sobre la velocidad de acortamiento circunferencial y fracción de eyección de un lado ; con los que provocan en la relación P/V o longitud-tensión de otro.

Para alcanzar tales objetivos, se emplea el siguiente método:

- determinación del Ecocardiograma del VI (posiciones 1ª-2ª de Feigenbaum.)
- realización de un cateterismo izquierdo VI y Ao simultáneo y venoso de enclavamiento pulmonar.
- Ventriculografía izquierda en posición OAD.

Los trazados de presión VI y de Ao ascendente, así como el ecocardiograma VI se realizan simultáneamente en condiciones basales y bajo la influencia de sobrecarga de volumen 250-500 cc de suero en 5 min. de una infusión con solución de nitroprusiato sódico (80 microgrs./min) bajo el efecto de un betamimético y tras potenciación extrasistólica.

En cada una de éstas circunstancias se calcularán los siguientes parámetros: Diámetro telesistólico sincrónico con la incisura dícrota del la incisura en Ao ascendente, así como presión telesistólica al mismo nivel. Presión telediastólica (onda A); pudiendo ver la relación instantánea P/V, relacionadas a intervalos fijos de tiempo durante un ciclo cardiaco. Diámetro telediastólico VI a nivel del vértice de onda R del ECG en 2ª derivación. Además partiendo de la información obtenida de los registros de Ecocardiografía y de presión ventricular y Ao se calcularán los siguientes parámetros:

- Volumen VI, mediante método de Teichholtz.
- índice telesistólico: Relación PTS/VTS.
- Velocidad de acortamiento circunferencial.

- Fracción de eyección.

Pretendiendo alcanzar los siguientes resultados: (50)

1.- Mediante la determinación de la relación PTS/VTS, en estado basal y bajo la influencia de la carga (sobrecarga hídrica, nitroprusiato), definir la línea de fuerza total.

2.- Estudiar su comportamiento tras cambios inotrópicos; para irte (50) la línea se desplaza hacia arriba y la izquierda bajo el efecto del alupent, la potenciación postextrasistólica y asociación contraste iodado más alupent. La relación PTS/VTS VI se modifica por los cambios de inotropismo pero no por los cambios de la carga. La velocidad de acortamiento circunferencial se modifica bajo la influencia de la carga y del inotropismo.

Si relacionamos, los incrementos de la PTS; con los del VTS, bajo las influencias mencionadas, los cambios se pueden sintetizar así:

- El incremento de la postcarga, aumenta ambas variables.
- El descenso de postcarga reduce las dos, es decir PTS y VTS.
- El incremento de la contractilidad, modifica poco la PTS y disminuye el VTS.

En conclusión; el método permite obtener, la "línea de fuerza total" como una variable que no se modifica con los cambios de la carga y permite reconocer su desplazamiento bajo la influencia de estímulos inotrópicos y cuantificar el significado de éstos.

Nosotros en el presente trabajo, pretendemos obtener los resultados similares; con la utilización de un método no invasivo; dicho procedimiento se basa en la obtención de un Ecocardiograma simultáneo con la tensión arterial (método del manguito con columna de mercurio) sistólica y registro del esfigmograma carotídeo. A partir de la determinación de la presión arterial diferencial y el nivel que se sitúa en la incisura dicrota carotídea se podrá determinar el valor de la PTS, para poder relacionarla con el volumen telesistólico obtenido en el Ecocardiograma.

RELACION PRESION-VOLUMEN TELESISTOLICOS DEL VI; PARA LA VALORACION DE LA FUNCION CARDIACA.-

El grado de acortamiento de de las fibras miocárdicas se debe a la interacción de precarga, postcarga y contractilidad. Al aumentar la postcarga, disminuye el grado de acortamiento sistólico de las fibras miocárdicas (Fig. 6) ; con un aumento progresivo de la longitud de las fibras al final de la sístole, por lo tanto, la longitud telesistólica de las fibras miocárdicas es una función directa de la postcarga.

La contractilidad miocárdica, puede valorarse en función de ésta propiedad fundamental del músculo cardiaco, considerando la relación entre el volumen residual (volumen VI al final de la sístole) y la presión al final de la sístole. Para cualquier nivel de contractilidad, el volumen telesistólico con que se contrae el VI, es una función lineal de la presión ventricular al final de la sístole. El volumen telesistólico varía inversamente con la contractilidad y la presión telesistólica varía directamente con la contractilidad. La relación PTS/VTS varía muy poco entre una contracción isovolumétrica y una seguida de expulsión. En efecto, en el músculo papilar del gato y en el corazón intacto, se ha demostrado que existe una igualdad casi perfecta entre las curvas longitud-tensión de una contracción isométrica y una isotónica. (51); en la Fig. 5 ; muestra la relación P/V expulsando sangre a distintos volúmenes diastólicos, con idénticas presiones sistólicas. Las relaciones P/V telesistólicas son las mismas. Cuando el VI se contrae en presencia de postcargas diferentes (51), las relaciones PTS/VTS del VI una vez más forman una línea recta. Por lo tanto para contracciones isovolumétricas seguidas de expulsión la relación PTS/VTS se puede expresar de la siguiente manera:

$$PTS = Ees (VTS - Vo)$$

PTS y VTS son la presión y el volumen telesistólicos; Ees es la pendiente de la línea que relaciona éstas dos variables (las líneas continuas de la Fig. 72 y Vo es la intersección de la pendiente con el eje de volumen. Así , Ees, es una expresión numérica de la contractilidad miocárdica; un valor elevado de Ees o pendiente indica una pendiente mayor a un volumen telesistólico menor, es decir un vaciamiento sistólico mayor, para cualquier PTS. Teóricamente , el empleo de la relación PTS/VTS, como método para

valorar la contractilidad miocárdica presenta varias ventajas: La primera es que ya que la postcarga queda incluida en el cálculo de la PTS, cualquier cambio de Ees valora cambios directos de la contractilidad y no cambios híbridos de la misma y la postcarga, que afectarían los índices de la fase expulsiva. (52).

La segunda ventaja, es que debido a que Ees es independiente de la precarga (51), ya no se presentan problemas de los que se observan con los índices de la fase expulsiva, que dependen del VTD.

Ees puede calcularse de la siguiente manera: $Ees = PTS / (VTS - V_0)$

En los pacientes PTS y VTS pueden medirse con bastante facilidad y para determinar V_0 , se miden PTS y VTS en contracciones normales a contractilidad constante pero con diferentes pre o postcargas, bien aumentando la resistencia con fenilefrina o disminuyendola con nitroglicerina (Fig.72) ; el método puede simplificarse ulteriormente si se mide el VTS a la PTS existente siempre que ésta sea no sufra variaciones importantes. En éstas circunstancias el VTS (corregido con la superficie corporal) se correlaciona de manera inversa con la contractilidad. Fig. 73 . La relación PTS/VTS del VI, es particularmente útil para valorar la contractilidad miocárdica en pacientes con insuficiencia mitral, en quienes es muy difícil estudiar la contractilidad ya que no existe una fase isovolumétrica y por tanto no pueden usarse índices de ésta fase para su valoración. Además debido a que existe una reducción de postcarga con aumento de precarga, los índices del periodo expulsivo no pueden ser bien interpretados.

2.- ISQUEMIA CORONARIA

FISIOPATOLOGIA DE LA ANGINA.-

La angina es una expresión dolorosa de la isquemia miocárdica y se produce por desequilibrio entre oferta de flujo coronario y demanda miocárdica de O₂. Los mecanismos aquí expresados son aplicables a la angina estable e inestable ya que aunque son dos situaciones clínicas distintas no existe por el momento una clara diferencia fisiopatológica.

Los determinantes de las demandas de O₂ miocárdico son fundamentalmente tres: tensión sistólica de la pared ventricular, frecuencia cardiaca y contractilidad miocárdica (53).

La primera se expresa por la Ley de Laplace, y depende del volumen y de la presión intraventricular. A mayor volumen y presión ventricular mayor demanda de O₂. También un aumento de la frecuencia y de la contractilidad conlleva un aumento en el consumo de O₂. El ejercicio físico o el estrés emocional producen taquicardia, hipertensión arterial y aumento de la contractilidad. (54). Por ello aumentan las demandas de O₂ miocárdico y son desencadenantes de angina. Uno de los fármacos más usados en la angina, el propranolol, frena o impide la taquicardia, el aumento de la T.A y la contractilidad durante el ejercicio y por ello mejora la angina.

Los determinantes del flujo coronario son: La presión diastólica aórtica (origen del árbol coronario); la presión telediastólica VI (el flujo coronario ocurre en diástole) y frecuencia cardiaca; estado de la arteriola intramiocárdica (autoregulación metabólica local y de alfa y beta receptores) (55).

Cuando el miocardio aumenta su trabajo aumentan sus demandas de O₂ y en condiciones normales a ello se responde con un adecuado aumento del flujo coronario (56).

En la enfermedad coronaria por existir una estenosis coronaria proximal, la arteriola distal empobrece su capacidad reguladora de flujo (57), (58) y éste no aumenta proporcionalmente al incremento de las demandas miocárdicas de O₂. Es decir el paciente coronario aumenta sus demandas miocárdicas de O₂ igual que el sujeto normal, pero adiferencia de éste pierde la capacidad de incrementar el flujo. El corazón es un órgano ávido de O₂ y por tanto de sangre.

Basalmente, el flujo coronario oscila entre 130 y 150 ml/min/m². La extracción de O₂ por el miocardio en la sangre, es la más elevada del organismo, razón por la cual la saturación de la sangre en el seno coronario es habitualmente menor del 30% y apenas disminuye en el ejercicio, lo cual significa que la diferencia arterio-venosa de O₂ apenas se modifica, por tanto las necesidades se suplen con un aumento de flujo (59).; de ahí que el miocardio sea un tejido flujo dependiente. Fig. 17 . (60). El aumento de la demanda de O₂ con flujo coronario fijo, explica la angina de esfuerzo pero no la de reposo, ni otras situaciones en las que como el espasmo coronario, donde hay isquemia sin previo aumento del consumo de O₂.

RESERVA CORONARIA Y UMBRAL DE ISQUEMIA.-

El corazón, tiene una capacidad para aumentar la perfusión sanguínea coronaria en respuesta a un aumento en la demanda de O₂, capacidad designada como reserva de flujo coronario, que se limita en presencia de estenosis coronaria. Fig.17 .Masseri (61), clasificó la isquemia transitoria en primaria (espasmo) y secundaria (lesiones fijas) en función de sus demandas metabólicas; con éste criterio la angina de esfuerzo es escundaria cuando aparece a niveles fijos de demanda metabólica evaluada através del doble producto (D.P) = (tensión arterial sistólica al máximo ejercicio por la frecuencia cardiaca alcanzada), y primaria cuando surge a niveles variables. La angina de reposo, será secundaria cuando se produzca tras un aumento del DP y primaria si surge sin variaciones de éste índice. Fig.18

El efecto beneficiosos de la medicación antianginosa se ejerce a través de dos mecanismos generales: Disminución de la demanda metabólica de O₂ y/o aumentando su aporte mediante incremento del flujo coronario. Los b-bloqueantes actúan por el primer mecanismo y los calcioantagonistas y nitritos pueden hacerlo por ambos. Teniendo en cuenta que las variaciones del tono vasomotor coronario son el principal determinante conocido de angina primaria su identificación tiene un notable sentido terapéutico.

El umbral de isquemia y su variabilidad, Fig.18 ; pueden

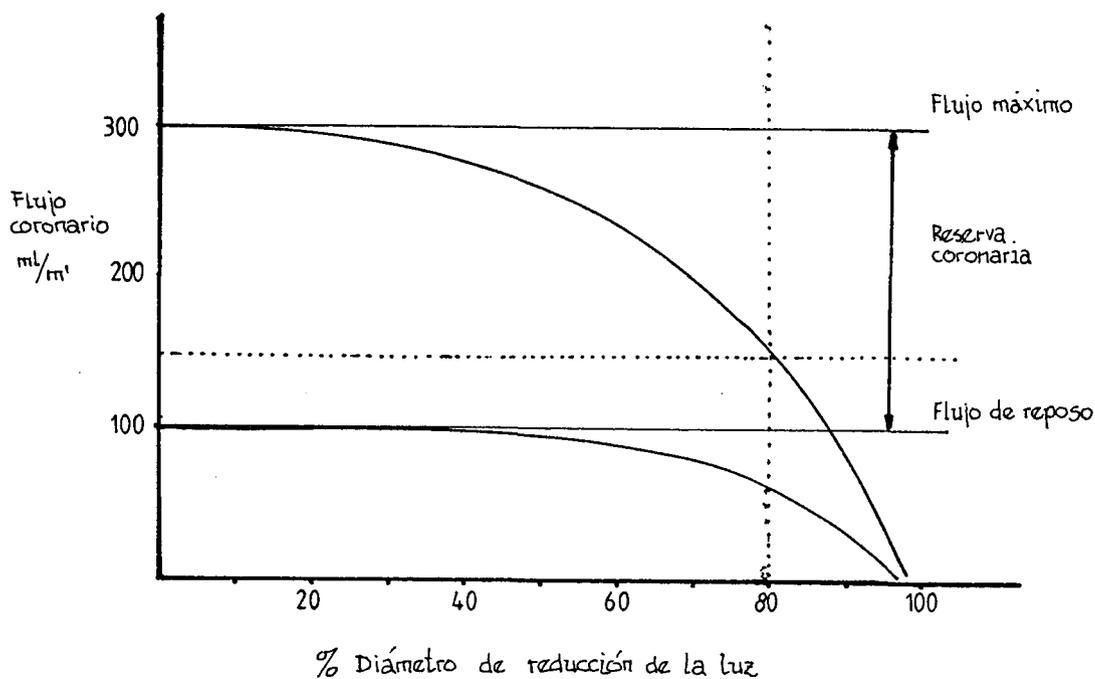


FIG. 17

Efecto de la progresiva reducción de la luz del vaso coronario por obstrucción fija, respecto al flujo.

En una arteria normal, el flujo de reposo son 100 ml/mín. y el máximo unos 300 ml/min. "peak reactive hyperemic flow" la diferencia entre ambos constituye el flujo coronario de reserva.

En una arteria que se va ocluyendo, el flujo se mantiene en los valores normales durante el reposo, mientras que el máximo va disminuyendo; por tanto el flujo de reserva disminuye, de tal modo que una obstrucción del 70%-80% disminuye ligeramente el flujo de reposo, mientras que el de reserva lo disminuye a un 50%. Tomado de Bertram P. (60).

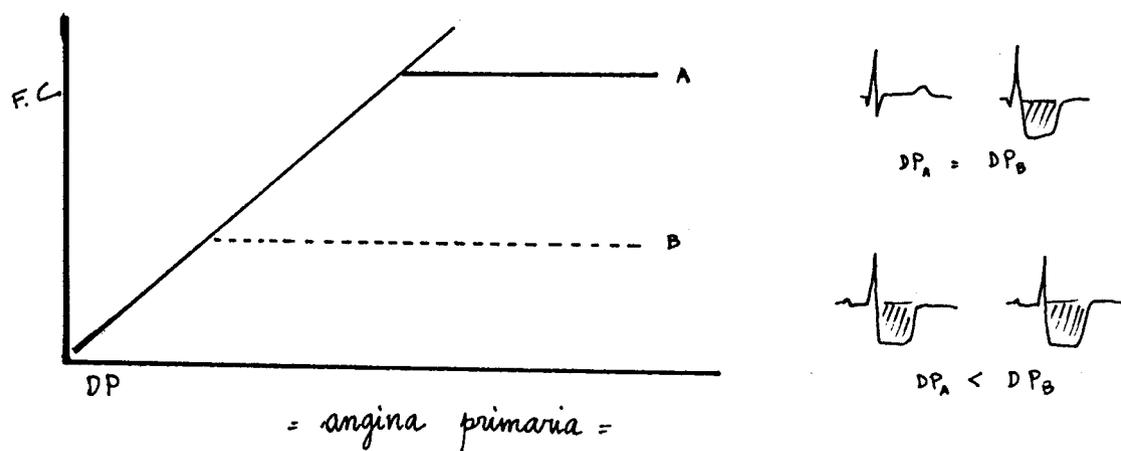
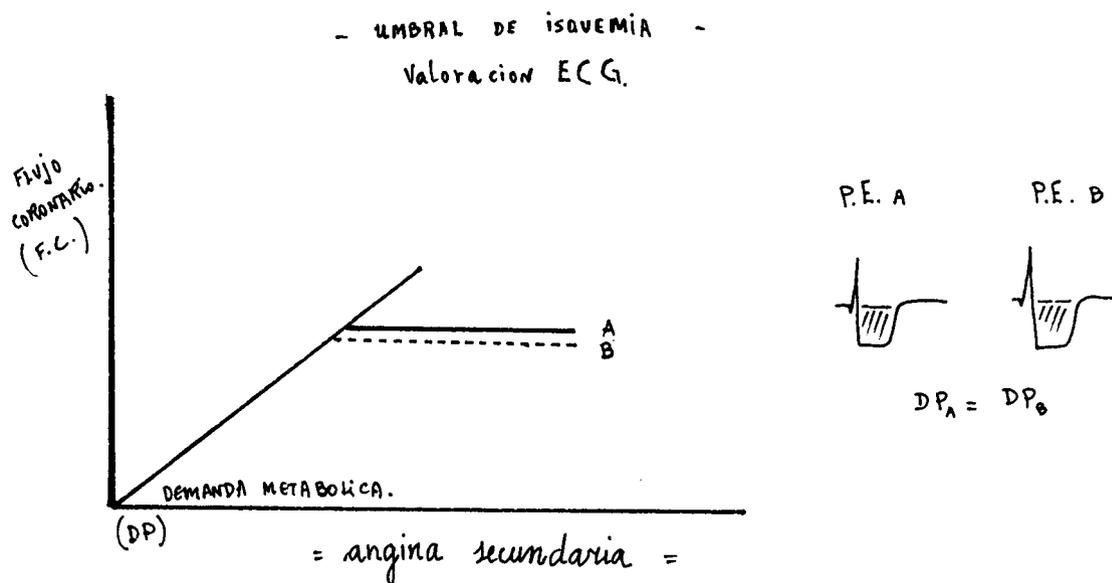


FIG. 18

Valoración del umbral de isquemia a través de dos pruebas de esfuerzo electrocardiográficas seriadas.

(MASERI 1982) (61).

ser objetivados, a través de PE seriadas. Si relacionamos en un sistema cartesiano el flujo coronario, con la demanda metabólica o DP, el umbral se define en términos del incremento que ha de experimentar el DP para que el flujo se estabilice. En la angina secundaria, el umbral es fijo en dos o más PE consecutivas y en la primaria es variable. (62),(63).

Si la isquemia se cuantifica en términos de la magnitud del descenso del segmento ST durante el ejercicio, éste será el mismo para idéntico DP en varias PE, en la angina secundaria. Por el contrario en la angina primaria una PE puede ser positiva y otra negativa para el mismo nivel de demanda metabólica o alcanzar el mismo grado de positividad para diferentes magnitudes del D.P.

Partiendo de las informaciones de que el umbral de isquemia es variable durante el ejercicio, en la angina vasospástica y mixta; y de que en la angina de esfuerzo con umbral electrocardiográfico variable se produce, un incremento significativo de la tolerancia al esfuerzo y del flujo coronario tras la administración de nifedipina sería muy interesante identificar el componente vasospástico de la angina de esfuerzo a través de la evaluación de la reserva coronaria cara a una actitud terapéutica; por lo tanto; en la angina secundaria la relación isquemia-demanda, es altamente reproducible. El umbral variable de isquemia diferencia la isquemia primaria de la secundaria. La identificación de un componente espástico en la angina de esfuerzo sugiere, que los calcioantagonistas pueden tener utilidad en algunos de éstos pacientes siendo mayor el beneficio en la angina de reposo y mixta.(64). (Fig.19) .

DETERMINANTES DEL FLUJO CORONARIO NORMAL.-

El flujo coronario es directamente proporcional a la presión de perfusión e inversamente proporcional a la resistencia coronaria.

$F=P/R$; P=presión diastólica Ao; R=resistencia de arteriola intramiocárdica, que regula el flujo mediante su capacidad de vasoconstricción y vasodilatación.

Si no hubiese arteriola el flujo dependería de la presión de forma directa. Fig.20 . Si experimentalmente se incrementa la

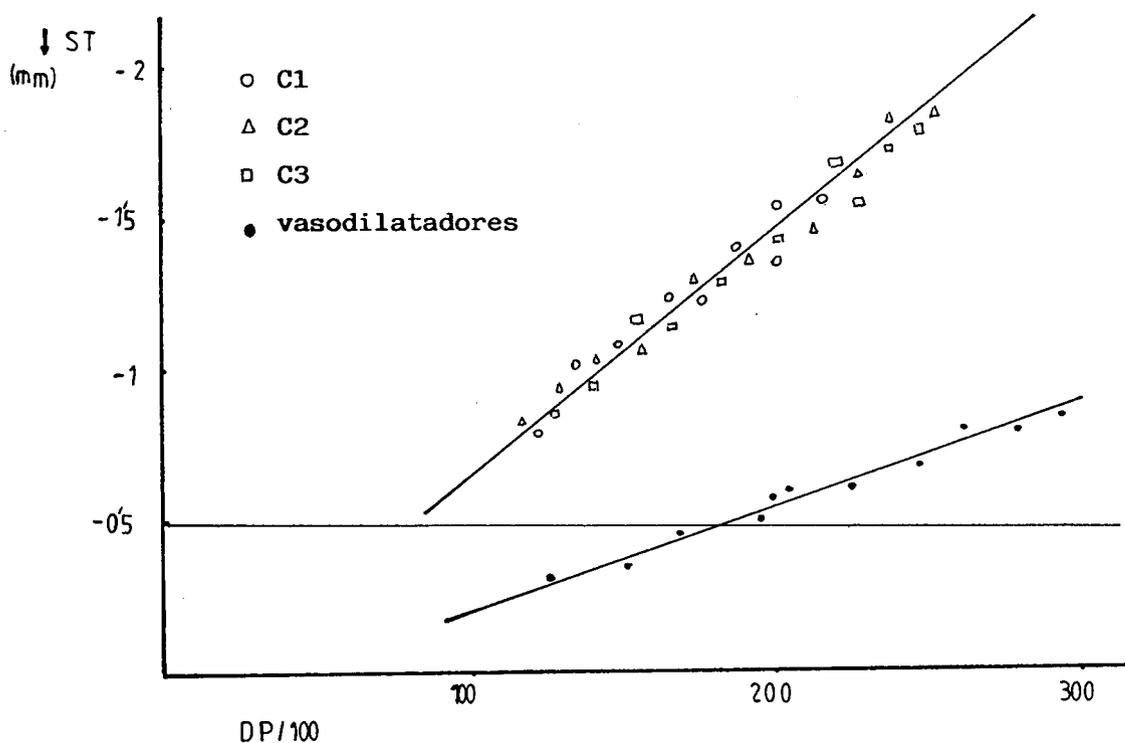


FIG. 19

Relación durante el ejercicio del ST/DP, en un paciente con enfermedad coronaria de dos vasos. Los símbolos corresponden a tres PE de control, por encima de 100 el nivel de ST, muestra una buena correlación lineal con el DP. Con terapia vasodilatadora, observamos que la línea de regresión ST/DP reduce significativamente su pendiente. Tomado de FREEDMAN S.B. (63)

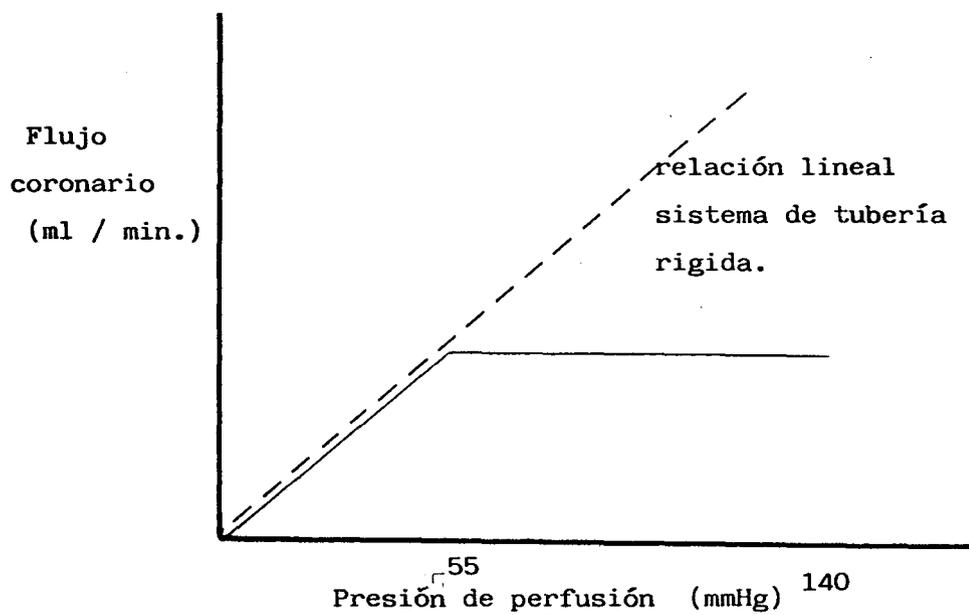


FIG.20

Relación flujo coronario-presión de perfusión. Explicación en texto.

(SAENZ DE LA CALZADA 1985) (85).

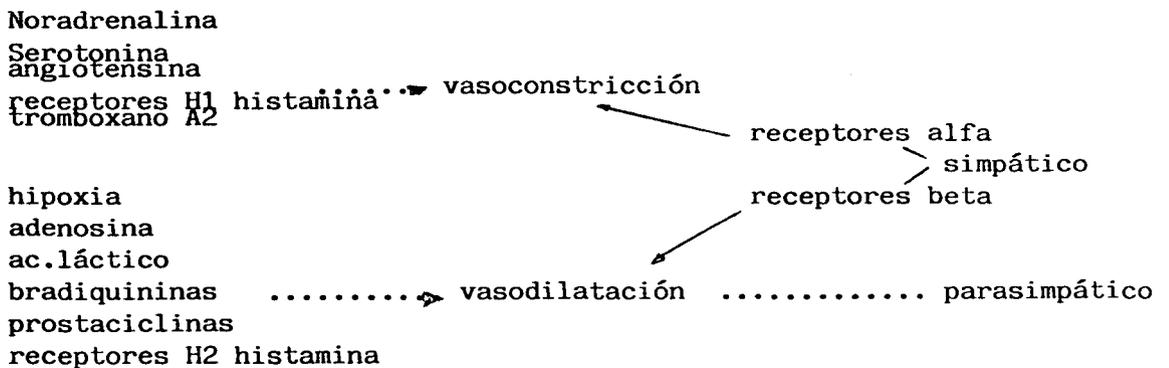
presión de perfusión a 140 mmHg, el flujo se mantiene casi constante debido a que simultáneo al incremento de presión aumentan las resistencias arteriolas (65),(66). Si desciende la presión hasta 50-60 mmHg. el flujo se mantiene ya que las resistencias descienden paralelamente al descenso de presión (67).

Debajo de 55 mmHg. el flujo desciende paralelo al descenso de presión debido a que la arteriola intramiocárdica ha llegado al máximo de dilatación y se pierde la capacidad reguladora del flujo, que es lo que ocurrirá en mayor o menor grado en la enfermedad coronaria, dado que la estenosis coronaria proximal reduce o suprime la capacidad reguladora del flujo de la arteriola distal. También se sabe que si experimentalmente se incrementan las necesidades de O2, manteniendose la presión de perfusión constante, el flujo aumenta para adecuarse a las demandas (65),(66),(67),(68); por tanto el flujo viene determinado por la interacción de tres elementos:
a) presión de perfusión coronaria.
b) resistencia de la arteriola intramiocárdica.
c) necesidades miocárdicas de O2.

Determinantes de presión: Anatómicos.-Integridad de valvas Ao y senos de Valsalva;integridad de las arterias coronarias;y la masa miocárdica;(67),(69) y (70).

Hemodinámicos.- Presión diastólica Ao; presión diastólica ventricular;presión auricular derecha (71),(72); y frecuencia cardiaca.

Resistencia de la arteriola intramiocárdica.- Factores neurogénicos (73),(74) y factores metabólicos.



Necesidades miocárdicas de O₂ y flujo coronario.-

La función del corazón es bombear sangre lo cual requiere una activación eléctrica seguido de una acción mecánica (contracción y relajación). La activación eléctrica y relajación consumen muy poco O₂ (68); en cambio la contracción es el principal consumidor de O₂ (53), (75). Los más importantes son contractilidad, frecuencia cardíaca y tensión miocárdica.

El nivel de necesidades de O₂ es el elemento que dicta la cuantía del flujo, a su vez proporcionada por la autorregulación de las resistencias de la arteriola coronaria.

FLUJO CORONARIO EN LA CARDIOPATIA ISQUEMICA.-

La estenosis ateromatosa es un impedimento hidráulico que produce una caída de la presión de perfusión distalmente a ella. A mayor estenosis menor flujo y más isquemia, para un mismo nivel de demanda de O₂. Como el árbol coronario no es un sistema rígido no hay una relación lineal entre caída de flujo y grado estenosis (la propia estenosis viene determinada por su grado, longitud, excentricidad, viscosidad, velocidad de la sangre y presión intraluminal). Traducido a la clínica quiere decir que la presencia de una estenosis coronariográfica no siempre implica isquemia, debido a la capacidad compensadora del lecho distal.

El espasmo coronario, en 1959 Prinzmetal (76), renueva la idea del espasmo para explicar una forma especial de angina de reposo; Maseri (77) desde hace diez años lo recupera como una forma fundamental para explicar muchas situaciones clínicas de la cardiopatía isquémica ya que el espasmo puede ocurrir espontáneamente, desencadenarse por el esfuerzo, sumarse a lesiones fijas u ocurrir sobre coronarias sanas. En la fibra miocárdica la contracción se produce por la unión calcio-troponina C que desplaza la tropomiosina activándose el complejo actina miosina (78).

En la fibra lisa no existe troponina (la proteína reguladora del calcio es la calmodulina) y para su contracción se requiere: entrada de calcio, unión a la calmodulina de este calcio y fosforilación de la miosina por acción de las miosincinasas, sólo posible al unirse la enzima a la calmodulina activada por el calcio (79).

Esta diferencia en la bioquímica de la contracción de ambas fibras

musculares explica la distinta acción de los beta-bloqueantes a dichos niveles. En la fibra cardiaca la estimulación beta provoca aumento de AMP-c, que eleva el calcio en las proteínas contráctiles induciendo la contracción, mientras que en la fibra lisa el incremento de AMP-c inactiva la miosincinasa impidiendo la unión actina-miosina produciendo relajación (vasodilatación). (80)

Trombosis, plaquetas y prostaglandinas.-La agregación plaquetaria y liberación de tromboxanos pueden contribuir a reducir el flujo coronario y favorecer la isquemia, sin que medien incrementos en las demandas miocárdicas.(81)

Disregulación de la arteriola intramiocárdica.- La presencia de una lesión coronaria leve no modifica el flujo coronario basal ya que la arteriola distal disminuye su resistencia (82) sin embargo la reserva coronaria o capacidad vasodilatadora de la arteriola comienza a disminuir en presencia de lesiones del 30-40% y desaparece cuando la estenosis alcanza el 80-90% de la luz coronaria. Fig. 17

En efecto en presencia de lesiones coronarias proximales muy severas la reserva es nula porque ya basalmente la arteriola está máximamente dilatada para compensar la caída de flujo o presión de perfusión impuesta por la estenosis por tanto el flujo sería inadecuado ante cualquier incremento de demandas. Otro efecto nocivo es la anormal distribución del flujo miocárdico global, lo que hace que áreas sanas roben flujo a las enfermas. (83)

Demandas miocárdicas.- El consumo de O₂ en el corazón tanto en reposo como en ejercicio es semejante al individuo normal, sin embargo si el paciente ha sufrido un infarto extenso con o sin aneurisma, el volumen ventricular y tensión de la pared (ley de Laplace) están aumentados, por lo que el consumo de O₂ es mayor de lo normal; por lo que para un mismo grado de lesión coronaria el grado de isquemia será mayor.

Consecuencias de la isquemia miocárdica.-

La enfermedad coronaria asienta en los vasos coronarios pero sus consecuencias, la isquemia, las sufre el miocardio. El miocardio es el órgano diana de la enfermedad coronaria. La disminución del flujo coronario absoluto o relativo producirán isquemia o necrosis con unas alteraciones metabólicas, electrofisiológicas, clínicas y hemodinámicas.

El metabolismo normal miocárdico es aeróbico y el substrato fundamen-

tal (80-90%) son los ác. grasos libres, seguido de la glucosa y lactatos. Fig. 2 ; durante la isquemia , se transforma en anaerobio y es produce un déficit enzimático en la degradación de ác. grasos a acetilCo A ,po tanto el principal sustrato deja de ser los ác. grasos para la obtención de energía ; obteniendose entonces de la glicolisis anaerobia (sin pasar por el ciclo de Krebs) 2 moles de ATP, en vez de 36 por vía aerobia; otro inconveniente de la anaerobiosis es la producción de ác.láctico, con acidosis celular y aumento del mismo en el seno coronario. El calcio se acumula en el sarcolema, que impide la relajación e inhibe la síntesis de ATP (84) disminuyendo también la capacidad contráctil;por tanto sus precursores (nucleótidos) se acumulan también(ADP)en el seno coronario; la desaturación de O2 es de indudable valor como marcador bioquímico de isquemia. La CPK y LDH son otros índices metabólicos de muerte celular.

Electrofisiológicamente; se produce un descenso del potencial de reposo cambios en la velocidad de conducción y acortamiento del poitencial de acción, que explicarían los cambios electrocardiográficos de la enfermedad coronaria.

Las alteraciones clínicas; vienen definidas fundamentalmente por dolor precordial, que bien por acidosis, calicreínas etc. por vía terminaciones nerviosas amielínicas, plexo cardiaco, médula C-VII, a D-IV, tálamo; llegan a la corteza donde se hacen conscientes.

Hemodinámicamente; se produce un deterioro de la capacidad contráctil y de la relajación del segmento isquémico o infartado, como éste segmento participa mal en la función global, habrá disfunción ventricular en mayor o menor cuantía o grado.

EVOLUCION ANATOMOCLINICA.-

En la cardiopatía isquémica, existen dos elementos anatómicos que conviene separar; el arbol coronario y el ventriculo izquierdo.

Teniendo en cuenta como se comportan éstos dos elementos anatómicos la cardioapatía isquémica se puede contemplar evolutivamente en tres etapas anatomoclínicas.

1ª Etapa: Estenosis coronaria no significativa con ventrículo normal Enfermedad coronaria subclínica.

La arteriosclerosis se inicia en la infancia aunque se manifieste en el adulto. En estudios angiográficos de sujetos asintomáticos entre 30 y 60 años, se ha encontrado enfermedad coronaria de un vaso en el 17% ; de dos en el 23% y de tres en un 24% (86). En ésta etapa como no se puede hacer un diagnóstico clínico, hay que sospecharla ante la presencia de los factores de riesgo coronario.

2ª Etapa: Estenosis coronaria significativa y ventrículo anatómicamente normal, aunque ya isquémico. Enfermedad coronaria sintomática. En ésta etapa las estenosis coronarias ya son severas del 75% de la luz y comprometen el flujo provocando isquemia, que se traducirá por la aparición de angina. Las estenosis pueden afectar a uno, dos o tres vasos; el ventrículo es macroscópicamente normal, aunque con frecuencia presenta pequeñas fibrosis subendocárdicas; hemodinámicamente habrá disminución de distensibilidad VI. El ECG basal y la RX de tórax, son normales.

3ª Etapa: Estenosis coronarias significativas y ventrículo izquierdo con lesión transmural. Enfermedad coronaria sintomática.

El paso de la primera etapa a la segunda se hace en décadas, pero de la segunda a la tercera se hace en minutos, pudiendo sufrir un largo episodio y severo de isquemia miocárdica que producirá un infarto transmural. Curiosamente el grado de afectación del árbol coronario de la 2ª y 3ª etapa son semejantes, es decir que a un mismo grado de estenosis el ventrículo puede permanecer indemne o bien sufrir un infarto extenso (87), (88), por tanto ésta etapa se caracteriza por lesión miocárdica; hemodinámicamente puede haber además de la disminución de distensibilidad un fallo de bomba mayor o menor según la extensión del área infartada.

Una 4ª Etapa; podría ser la fase de infarto antiguo de miocardio: Asintomático o más frecuente complicado con angina, arritmias o distintos grados de insuficiencia cardiaca.

Como RESUMEN , de lo expuesto diremos que la enfermedad coronaria se puede manifestar clínicamente por: angina; infarto agudo; insuficiencia cardiaca; arritmias; síncope y muerte súbita.

que el espectro anatomoclínico afecta 1º al árbol coronario con VI normal, aunque isquémico (angina) y el extremo final es un VI dilatado masivamente con extensas áreas de fibrosis (insuficiencia cardiaca).



Aparte de la muerte súbita , que podría suceder en cualquier momento de la evolución; el infarto es el evento más importante de la cardiopatía isquémica, ya que transforma un extremo en el otro.

II. EXPLORACIONES

1.- PRUEBA DE ESFUERZO GRADUADA SERIADA

PRUEBA DE ESFUERZO

CONSIDERACIONES GENERALES.-

El miocardio isquémico puede responder ante un ejercicio como es la prueba de esfuerzo graduada (P.E.G.) con cuatro tipos de respuestas:

Cambios Eléctricos: Bien del segmento ST-T, modificaciones en el voltaje de la R, aparición de arritmias etc.

Cambios hemodinámicos: Frecuencia cardiaca, tensión arterial.

Cambios clínicos: Angor, disnea, soplo, estertores etc.

Cambios funcionales: Clasificación funcional de la N.Y.H.A. de acuerdo al máximo consumo de O₂.

Clásicamente se ha considerado que los cambios electrocardiográficos del segmento ST, fundamentalmente la depresión horizontal o descendente, son el criterio más confiable para interpretar una PEG como positiva con vistas al diagnóstico de enfermedad coronaria. Sin embargo no hay acuerdo unánime en los criterios diagnósticos seguros de positividad o negatividad de la PEG, debido a que existen numerosos factores que pueden influir en el resultado e interpretación de la misma (TABLA I) . Como puede observarse en el resultado de una PEG, puede influir fundamentalmente la metodología empleada, la experiencia del interpretador, el grupo de población estudiada y la presencia o ausencia de causas que puedan originar falsos positivos o negativos en los resultados. Por ejemplo, es fácil entender que la sensibilidad de la PEG, aumentará cuando se emplee un sistema de registro de 12 derivaciones, en lugar de 1 ó 2 derivaciones. Igualmente el porcentaje de resultados verdaderamente positivos será mayor cuando el grupo de sujetos estudiados sean adultos, con dolor precordial típico y varones que muestran una alta prevalencia de enfermedad coronaria; por el contrario el porcentaje de verdaderos negativos será más alto el grupo de mujeres jóvenes con dolor precordial atípico.

Influencia de la prevalencia.- Prevalencia, es el nº de personas que presentan la enfermedad en un momento dado. De acuerdo con la idea de Thomas Bayes (89), el valor predictivo de una PEG y la

T A B L A IFACTORES QUE INFLUYEN EN EL RESULTADO DE LA PRUEBA DE ESFUERZO**1.- METODOLOGIA**

Protocolo, derivaciones, selección de pacientes, criterios de interrupción de la PE, etc..

2.- CONOCIMIENTO Y EXPERIENCIA

Criterio diagnóstico de PE positiva o negativa. Diagnóstico correcto de arritmias.

3.- PREVALENCIA

Jovenes sanos vs adultos; hombres vs mujeres; dolor precordial típico vs atípico.

4.- PROPOSITO DEL TEST

Diagnóstico, pronóstico, investigación.

5.- DIFERENTES CAUSAS DE FALSOS NEGATIVOS

Falsos positivos (PE vs Coronariografía)

- a) Isquemia no debida a arteriosclerosis coronaria.
Síndrome de Gorlin- Likoff, espasmos coronario, construcción sistólica, HTA, HVI, anemia, hipoxemia, etc..
- b) Trastornos metabólicos y electrolíticos.
Drogas: Digital, quinidina, diuréticos, B-bloqueantes e Hipo K+
- c) Alteraciones de la repolarización basales.
Hiperventilación, ortostatismo, I. miocardio, astenia vasorreguladora, corazón hiperdinámico, repolarización precoz.
- d) Miocardiopatías, prolapso mitral, valvulopatías (Ao)
- e) Trastornos de conducción intraventricular. B. I. H. H., WPW
- f) Sin anormalidad detectable
variantes normales? incorrecta interpretación de la coronariografía.

Falsos negativos

- a) Drogas.- B-bloqueadores, vasodilatadores, quinidina, procainamida, fenotiazinas, etc..
- b) Cardiopatía isquémica.- I. miocardio antiguo, lesión de 1 vaso.
- c) PEG no concluyente.- FC menor del 85 % de la máxima.
- d) Inadecuado sistema de derivaciones.
- e) PEG no interpretable.- Trastornos de conducción intraventricular, preexcitación.

NOTA: La disregulación neurovegetativa se caracteriza por ser más frecuente en mujeres, se incrementa la FC en más de 20 lat/m al pasar de decúbito a ortostatismo, respuesta isquémica ortostática y precoz en ejercicio y normalización con cargas altas, respuesta isquémica a la hiperventilación (1 m Frec. resp. mayor de 45) y frecuentemente asociado a Prolapso de válvula mitral.

probabilidad de que dicha PE sea positiva depende de la prevalencia en el grupo de población que se estudie, así en paciente asintomático la correlación desc. ST-enfermedad coronaria será pobre y por tanto la sensibilidad y especificidad serán bajas; si el paciente se selecciona bajo el síntoma angor la correlación, sensibilidad y especificidad serán mejores. Por tanto hemos de emplear todos los parámetros adicionales como edad, sexo, prevalencia, aparición de angina, arritmias, T.A, F.C etc. que permitan incrementar la sensibilidad y especificidad de la PEG. (90).

Definiciones y ecuaciones epidemiológicas

Para la correcta interpretación de los resultados de PE (prueba de esfuerzo) es necesario utilizar una serie de definiciones y ecuaciones epidemiológicas.

Verdaderos positivos:(VP) Son sujetos con PE positiva y coronariografía positiva.(lesiones significativas mayores del 50%).

Verdaderos negativos:(VN) Sujetos con PE negativa y coronariografía negativa.

Falsos positivos:(FP) Aquellos sujetos con PE positiva y coronariografía negativa.

Falsosnegativos:(FN) Sujetos con PE negativa y coronariografía positiva.

Sensibilidad: (S) Indica la capacidad de una PE para detectar anomalías o enfermedad, se expresa como porcentaje y representa el tanto por ciento de pacientes con PE anormal, de los estudiados que tienen enfermedad, o porcentaje de de enfermos con test positivo.

$$S (\%) = \frac{VP}{VP + FN} \times 100$$

En la sensibilidad de la PE influye también el nº de vasos afectados siendo baja para un vaso coronario (37-60%), mayor para dos vasos (67-91%) y (86-100%) para tres vasos coronarios.(91).

Especificidad: (E) Es la capacidad de una PE, para reconocer a un sujeto normal. Representa la población sin enfermedad coronaria que tiene una PE negativa, o el porcentaje de sujetos con PE normal de todos estudiados que tienen coronariografía normal. Es muy importante a causa del daño que supondría diagnosticar una grave enfermedad a un sujeto por error. Por tanto es el porcentaje de sanos con test negativo.

$$E (\%) = \frac{VN}{VN + FP} \times 100$$

El término de uso clínico más frecuente es el de verdaderos positivos debido al camino que se abre para la prevención primaria o secundaria de la enfermedad. En un sentido predictivo, los verdaderos positivos podrían identificar a los individuos que aunque asintomáticos en el presente podrían presentar en el futuro angina de pecho, infarto de miocardio o muerte súbita.

Valor predictivo positivo.— Indica el significado clínico de un test positivo. Es el porcentaje de probabilidad de que un test positivo sea verdadero; o probabilidad posttest positiva o % de test positivos que realmente lo son. Este valor está en relación con la prevalencia de la enfermedad en el grupo de población estudiado.

$$\text{Valor predictivo + (\%)} = \frac{VP}{VP + FP} \times 100$$

Valor predictivo negativo.— Es la probabilidad posttest negativa o porcentaje de test negativos que realmente lo son.

$$\text{Valor predictivo - (\%)} = \frac{VN}{VN + FN} \times 100$$

Si el nº de falsos positivos es alto, como ocurre en poblaciones de baja prevalencia, el valor predictivo de la PE será bajo. (92), (93), (94). La formulación matemática de éstos hechos está basada en el teorema de Bayes y según conclusiones de RIFKIN y HOOD (95) el valor predictivo o probabilidad posttest, también depende de la infradesnivelación del segmento ST (Fig.22) . Así pues no es adecuado interpretar una PE como positiva o negativa según que el segmento ST descienda 1 mm ó no; conviene cambiar nuestros hábitos y hablar de probabilidad posttest de presentar enfermedad coronaria o no. La probabilidad pretest de presentar enfermedad coronaria (prevalencia) es muy importante a la hora de dar información diagnóstica, como vemos en la Fig. 21 ; los pacientes con angina típica tienen mayor probabilidad, siendo menor en los asintomáticos o con dolor precordial atípico o inespecífico. Esta conclusión es ampliamente aceptada. (96), (97), (98). Veamos un ejemplo: Varón de 45 años, con angina atípica, tiene una prevalencia o probabilidad pretest del 50%. Fig.21.

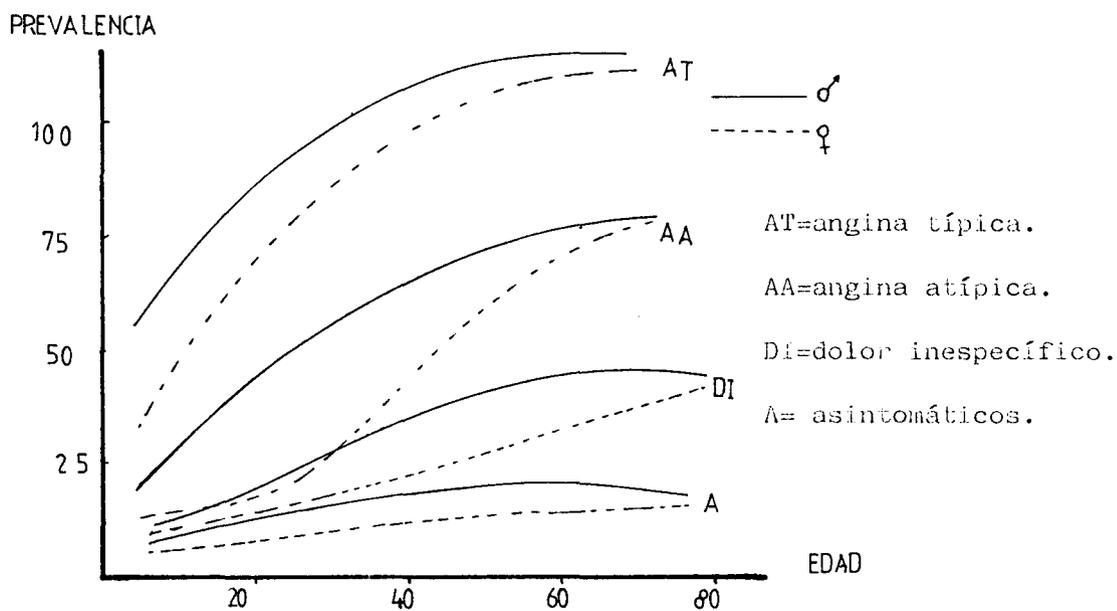


FIG.21 Prevalencia de enfermedad coronaria según edad, sexo y síntomas.

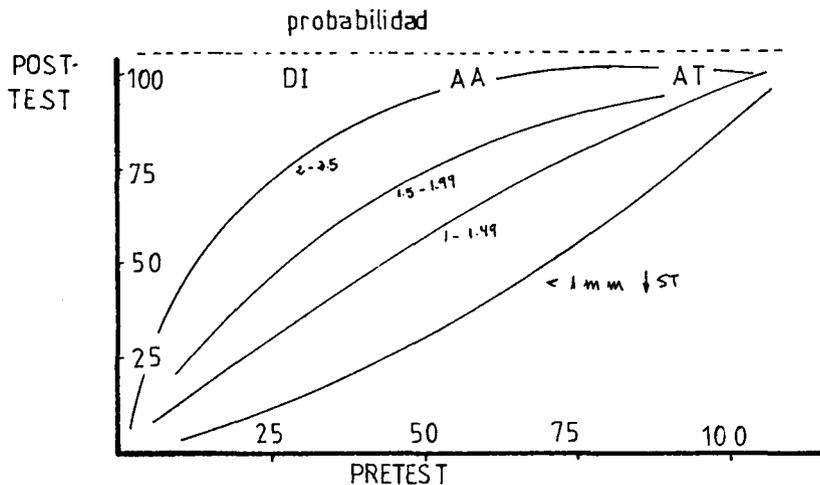
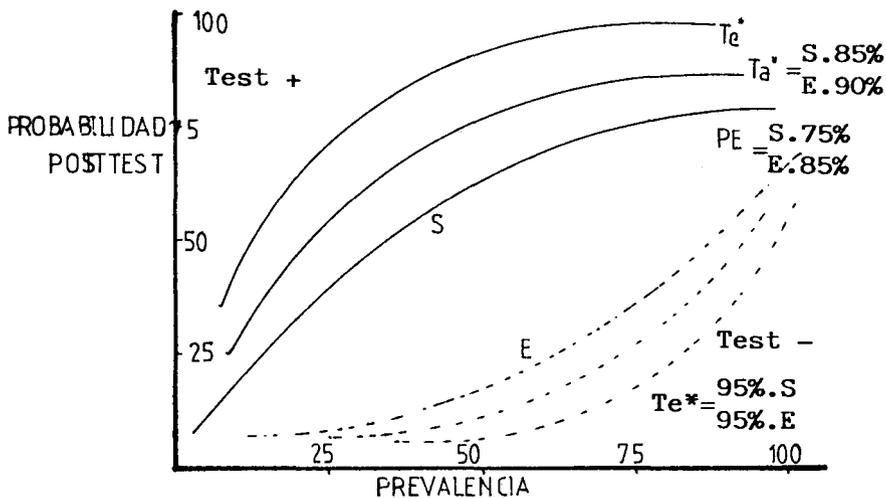


FIG. 22 a y b. Valor predictivo de la prueba de esfuerzo. Probabilidad postest según prevalencia o probabilidad pretest y el empleo de Talio Tecnecio y el grado de descenso del segmento ST. S=sensibilidad; E=especificidad. (DIAMOND 1979) (103).

si la PE provoca un descenso del segmento ST de 1.5 mm, la probabilidad posttest sería del 80%, mientras que si el ST permanece inalterado, el valor predictivo desciende al 30%. Fig. 22. La elevación del ST (99), (100); la aparición de angina de esfuerzo (101), son signos con valor predictivo aceptable respecto a la información diagnóstica total.

Ejemplos: Si aceptamos como sensibilidad 0.80 (80%), especificidad 0.90 y prevalencia 0.50; el valor predictivo será; según teorema de Bayes:

$$\text{Formula de Bayes} = \frac{P \times S}{P \times S + (1-P) \times (1-E)} = V.P$$

P=prevalencia ; E=especificidad

S=sensibilidad ; VP=valor predictivo.

$$V.P = \frac{0.50 \times 0.80}{(0.50 \times 0.80) + (0.50 \times 0.10)} = 0.89 \quad (89\%)$$

si la prevalencia del test fuese el 3 %, la probabilidad sería:

$$V.P = \frac{0.03 \times 0.80}{(0.03 \times 0.80) + (0.97 \times 0.10)} = 0.20 \quad (20\%)$$

La sensibilidad, especificidad y valor predictivo se incrementan asociando la PE a la perfusión miocárdica con Talio. (102)

Resumiendo ; comprobamos el gran valor predictivo de la historia clínica en el diagnóstico de la angina, asociada a la PE. Se ha valorado de un modo crítico la fiabilidad de la PE según la siguiente matriz de decisiones:

MATRIZ DE DECISIONES		
Resultado	Enfermedad	
	Presente	Ausente
Test		
Anormal	VP	FP
Normal	FN	VN

V=verdadero; F=falso; P=positivo; N=negativo.

Matriz de decisiones, que nos permite conocer parámetros tan importantes como sensibilidad, especificidad, valor predictivo que junto a la prevalencia son básicos en el análisis de probabilidades de los métodos diagnósticos; varios autores (94), (95), han agrupado a sus pacientes según la sintomatología, dividiéndolos en, angina típica, o evidente, angina atípica o probable y dolor torácico inespecífico o no isquémico; pues bien el nº de coronariografías patológicas fué muy diferente en cada grupo y cabe citar los trabajos de Diamond y Forrester (103), (104) quienes basándose en 28.948 pacientes elaboraron la Fig. 21, que demuestra el gran valor predictivo de la historia clínica; Chaitman y cols. (105) reúnen los resultados de 8.157 coronariografías, mostrando que la afectación coronaria difusa 2 ó 3 vasos depende también de la edad, el sexo y sintomatología (Fig. 23), de prevalencia de afectación multivaso, cabe observar como un varón de 50 años con angina típica, tiene una probabilidad del 70% de afectación multivaso.

IMPORTANCIA DE LA PREVALENCIA

Cuando comparamos los resultados de la PE, y la coronariografía (C), existe una relación que es que claramente dependiente del criterio de selección de los pacientes, así en individuos asintomáticos existe pobre correlación, entre el desnivel negativo del ST y la presencia de enfermedad coronaria, siendo por tanto bajas la sensibilidad y especificidad (TABLA II); sin embargo cuando los pacientes se seleccionan sobre el síntoma "angina", la sensibilidad, especificidad y valor predictivo aumentan llamativamente. (106).

En nuestro servicio se realizó el siguiente estudio: Valor predictivo positivo de la PE en pacientes con alta prevalencia. (TABLA III)
Concluimos con que la prevalencia es alta 89 %, en el grupo de pacientes estudiado con dolor precordial típico (40 de 45 pacientes) y significativamente mayor en el hombre que en la mujer; por lo tanto una PE positiva, en ésta prevalencia tiene un valor predictivo del 95% y una PE negativa, no excluye la enfermedad, sólo disminuye su probabilidad 40%.

Los criterios de las Tablas IV hasta la XII ambas inclusivas, resumen las indicaciones, contraindicaciones, criterios de suspensión de la PE, protocolo de Bruce, frecuencias cardíacas, consumo de O₂, clasificación funcional de la NYHA, comportamiento del segmento ST y criterios de severidad que seguimos en nuestro servicio.

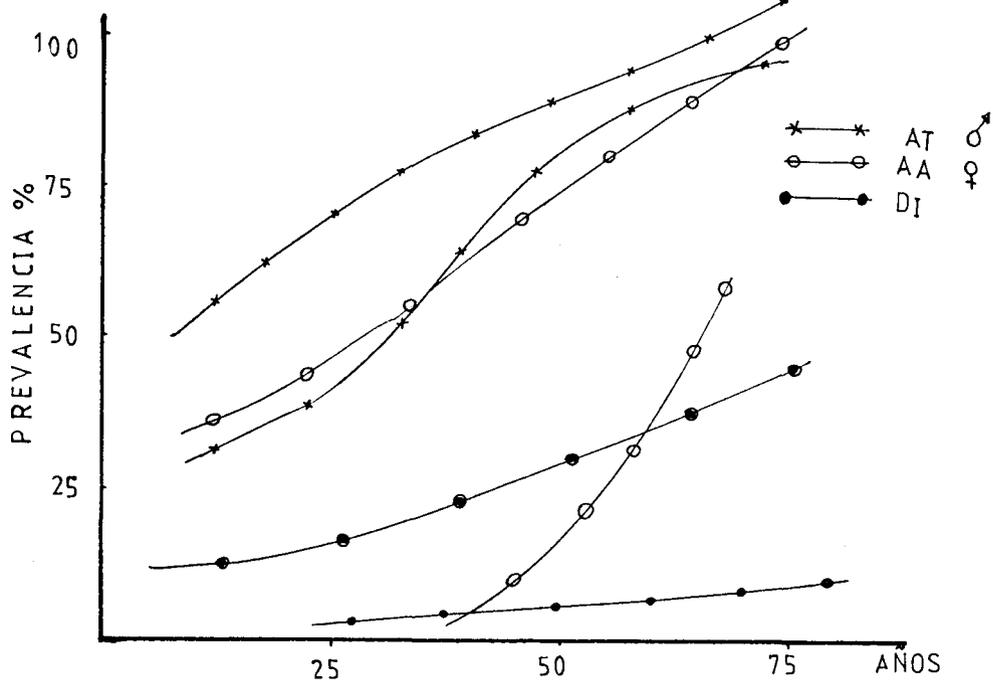


FIG.23

Prevalencia de afectación multivaso según edad, sexo y síntomas.

AT=angina típica; AA=angina atípica; DI=dolor inespecífico.

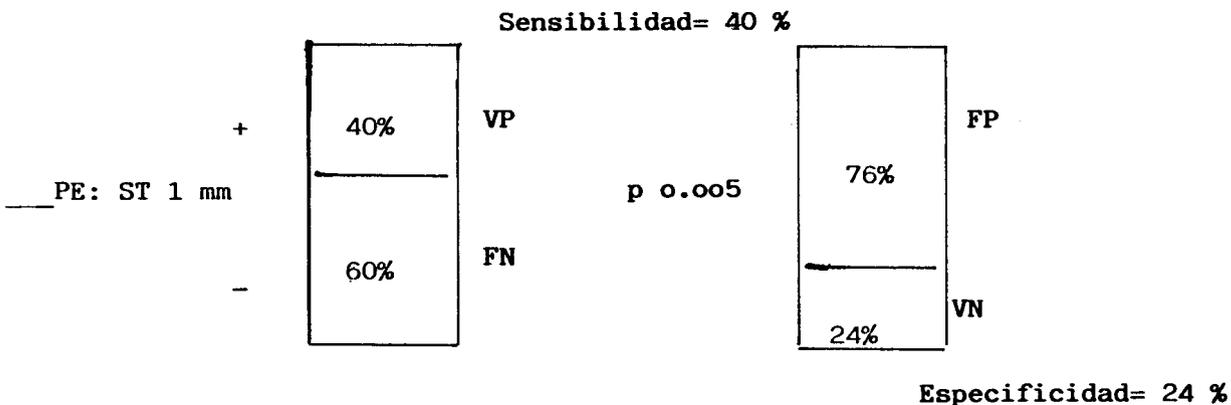
angina típica=dolor retroesternal desencadenado por el esfuerzo y se alivia con el reposo o con nitroglicerina en 10 min.

angina atípica= presenta dos de las tres características de la típica.

dolor inespecífico= tiene una característica.

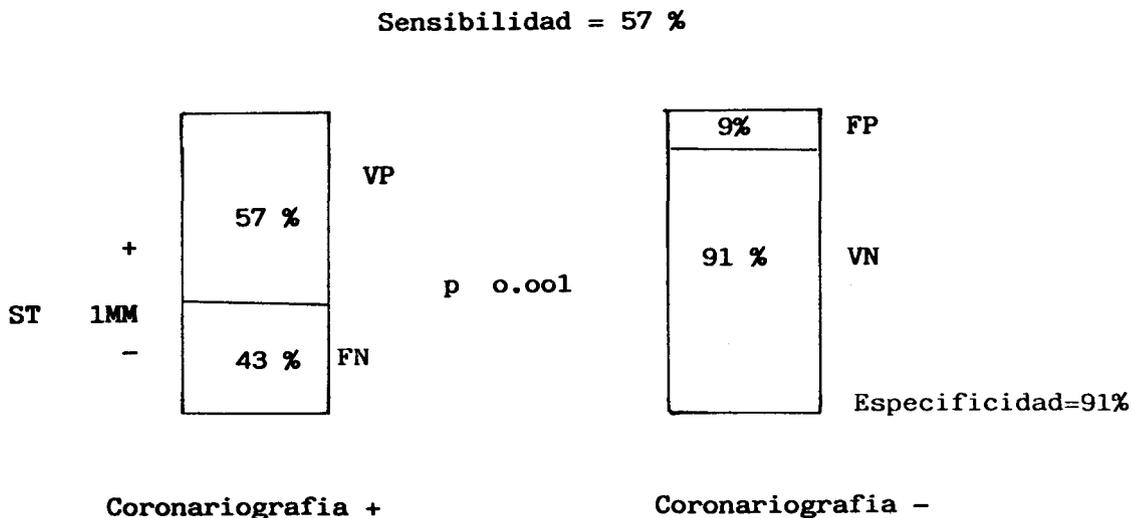
(DIAMOND 1981) (96).

(TABLA II)
 ASINTOMATICOS - Hombres (n=135)



Tomado de Bruce and Irving, en The Heart. IV Ed. 338. (90)

ANGINA- Hombres (n= 309)



VP= Verdaderos positivos
 FN= Falsos negativos
 FP= Falsos positivos
 VN= Verdaderos negativos

T A B L A III

Características del grupo

nº de casos: 45.H: 40 M:5; 8:1
 Dolor precordial típico.
 15 pac.IAM previo.
 Edad: 55.4 ± 8.2 (Rango = 33-69)
 No trastornos de conducción.

DOLOR PRECORDIAL TIPICO
PREVALENCIA

n= 45
 Enf.Coronaria.....40

6- 1v
15-2v
19-3v

Prinzmetal 1
 Les.Subcriticas .. 3
 Coron.sanas (G=L) 1

Enfermedad CORONARIA.-Les. de 1
 ó mas vasos con obstrucción
 del 75% o mayor.

PEG: Limitada por síntomas
 sin medicación y diagnóstica
 si alcanza la FC submaxima.

Prevalencia= 89 %

PEG / Coronariografía n= 45

VP	PEG + C +	38			
				S= 95 %	
				E= 60 %	
FP=	PEG + C-	2		VP+=95%	
				VP-=40%	
VN=	PEG - C -	3			
FN=	PEG - C +	2			

T A B L A VINDICACIONES DE LA PRUEBA DE ESFUERZODIAGNOSTICAS

- Dolor torácico atípico.
- Dolor torácico típico con ECG basal normal.
- Sospecha de enfermedad coronaria, (por factores de riesgo, ECG basal patológico o porque interesa descartarla en profesiones de riesgo.)
- Existencia de arritmias de etiología desconocida.

VALORATIVAS

- Estimación de la severidad de la enfermedad coronaria.
- Estimación de la capacidad funcional de la capacidad funcional en pacientes con valvulopatías, miocardiopatías congénitas, etc..
- Valoración de las respuestas al tratamiento farmacológico (hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, arritmias etc..); o quirúrgico (cirugía de revascularización coronaria.)
- Valoración de la frecuencia cardiaca, en los trastornos de conducción (enfermedad del seno, bloqueo, etc..)
- Rehabilitación tras el infarto de miocardio.

T A B L A VCONTRAINDICACIONES DE LA PRUEBA DE ESFUERZOABSOLUTAS

- Infarto Agudo de miocardio
- Angina inestable (progresiva, prolongada o de reposo) no controladas
- Estenosis aórtica severa.
- Insuficiencia cardiaca no controlada.

RELATIVAS

- Hipertensión arterial severa no controlada.
- Arritmias severas en situación basal.
- Enfermedades intercurrentes en fase aguda.
- Imposibilidad física del paciente.
- Alteraciones basales del ECG que se interfieran con la interpretación de los resultados.
- Tratamiento con fármacos, que se interfieran con la interpretación de los resultados.

T A B L A VICRITERIOS PARA SUSPENDER LA PRUEBA DE ESFUERZO

- Dolor anginoso progresivo, con cambios en el ECG o sin ellos.
- Desnivelación del ST superior a 4 mm.
- Arritmias severas auriculares o ventriculares (III,IV, y V de LoWn).
- Aparición de bloqueos de rama o AV de 2º y 3º grado.
- Signos de bajo volumen/ minuto (palidez,mareo, visión borrosa,bradicardia, ipotensión) o de insuficiencia cardiaca(tos paroxística,disnea intensa).
- Hipertensión arterial severa(sistólica de 250, diastólica de 130).
- Claudicación de extremidades inferiores.
- Fatiga general.
- A petición del paciente.



T A B L A VII

TABLA DE FRECUENCIAS CARDIACAS		
EDAD (años)	FC mx (lat/min.)	85 % Submax .
25 - 29	190	161
30 - 34	185	157
35 - 39	180	153
40 - 44	175	148
45 - 49	170	144
50 - 54	165	140
55 - 59	160	136
60 - 64	155	131

Tabla de frecuencias cardiacas en relación con la edad.

T A B L A VIII

P R O T O C O L O D E B R U C E (Treadmill)				
FASE	DURACION (Min)	VELOCIDAD KPH	GRADOS (%)	METS.
I	3	2,6	10	5
II	3	4,0	12	6-7
III	3	5,4	14	8-10
IV	3	6,7	16	10-12
V	3	8,0	18	16
VI	3	8,8	20	18
VII	3	9,6	22	20

T A B L A IX

CLASIFICACION DE LA SITUACION CARDIORESPIRATORIA											
H O M B R E S						M U J E R E S					
MáximoVO ₂ (ml/ Kg/ min)						Máximo VO ₂ (ml/ Kg / min)					
EDAD (AÑOS)	BAJO	DISCRETO	PROMEDIO	BUENO	ALTO	EDAD (AÑOS)	BAJO	DISCRETO	PROMEDIO	BUENO	ALTO
20 - 29	25	25 - 33	33- 42	43 - 52	53 +	20 - 29	24	24 - 30	31 - 37	38 - 48	49 +
30 - 39	23	23 - 30	31- 38	39 - 48	49 +	30 - 39	20	20 - 27	28 - 33	34 - 44	45 +
40 - 49	20	20 - 26	27- 35	36 - 44	45 +	40 - 49	17	17 - 23	24 - 30	31 - 41	42 +
50 - 59	18	18- 24	25 - 33	34 - 42	43 +	50 - 59	15	15 - 20	21 - 27	28- 37	38 +
60 - 69	16	16 - 22	23 - 30	31 - 40	41 +	60 - 69	13	13 - 17	18 - 23	24 - 34	35 +

T A B L A X

CLASIFICACION CUALICUANTITATIVA EN EQUIMETS (N. Y. H. A.)		
C L A S E	S U B C L A S E	M E T S
I	I - A	11 a 12
	I - B	9 a 10
	I - C	7 a 8
II	II - A	6
	II - B	5
	II - C	4
III	III - A	3
	III - B	2
IV	IV - A	1,6
	IV - B	1

T A B L A XICOMPORTAMIENTO DEL ST EN LA PEG (Sheffield)

- TIPO I** .- Depresión clara de segmento ST durante la PEG con recuperación inmediata, al cesar el ejercicio.
- TIPO II** .- Depresión horizontal durante el ejercicio que se convierte en depresión hacia abajo más severa en postesfuerzo.
- TIPO III** .- Elevación de ST. Hay dos subtipos:
- a) Típico de la angina variante, es como una curva monofásica.
 - b) Elevación cóncava hacia arriba, habitual en casos de infarto previo, con o sin onda de lesión en el ECG basal.

¿ Qué significación posee la elevación del segmento ST durante la PEG?

1. Aneurisma ventricular (postinfarto)
2. Anomalías regionales de la contracción VI.
3. Angina variante " Prinzmetal "
4. Enfermedad coronaria severa. (afectación de la descendente anterior en su tercio proximal).

T A B L A XIIVALORACION DE LA PRUEBA DE ESFUERZO (PE)PE negativa

- 1.- Ausencia de cambios en el segmento ST en la frecuencia cardiaca maxima o submaxima.
- 2.- Depresión del punto J con elevación rápida de la pendiente del segmento ST.
- 3.- Aparición de infersión de la onda T aisladamente, sin desplazamiento del ST.
- 4.- Extrasístoles ventriculares de aparición frecuente sobre todo a frecuencias cardiacas (FC) mayores de 130 lat/m.
- 5.- Aparición de arritmias auriculares.
- 6.- Desarrollo de bloqueo de rama derecha.

PE no valorable

- 1.- Incapacidad de alcanzar al menos el 85% de la FC máx.(FC submáx).Predicha con ausencia de cambios isquémicos en un paciente colaborador.
- 2.- Pacientes con ECG con predisposición a resultados falsamente positivos crecimiento VI bloqueo de rama izquierda, Wolf-Parkinson-White,prolapso mitral, cambios del segmento ST con hiperventilación, presencia de digital.
- 3.- Aparición de artefactos en la línea basal del ECG.

PE ligeramente positiva

- 1.- Depresión horizontal del segmento ST de 1,5 mm(0,15 mv).
- 2.- Depresión ascendente del punto J que no alcanza la línea de base a los 80 mseg.del punto J.

PE moderadamente positiva

- 1.- Depresión del ST horizontal entre 1,5 y 2,5 mm.
- 2.- Descenso del ST de 2,5mm con ascenso lento de la pendiente.
- 3.- Descenso del punto J de 1,5 mm con inclinación descendente del segmento ST.
- 4.- Extrasístoles ventriculares frecuentes cuando aparecen durante el ejercicio a FC bajas acompañadas de descenso del ST.

PE fuertemente positiva

- 1.- Punto J deprimido 2 mm ó más con inclinación descendente del segmento ST.
- 2.- Descenso del segmento ST que aparece durante el primer estadio del ejercicio y/ o persiste más allá de 8 m en la fase de recuperación.
- 3.- Aumento del voltaje de la onda R de 3 + 0,7 mm,inmediatamente despues del esfuerzo.
(los cambios isquémicos acusados pueden aparecer en cualquier paciente-

coronario si el ejercicio va más allá de su umbral de isquemia ;por lo que el punto 1 y 2 son aplicables si el ejercicio termina entre el primer y segundo minuto despues de aparecer los cambios del segmento ST.

Otros parámetros que inducen a considerar la PE positiva

- 1.- Hipotensión o descenso significativo de la tensión arterial durante niveles moderados de ejercicio, coincidiendo con cambios electrocardiográficos de isquemia.
- 2.- Historia clínica de angina de pecho.
- 3.- Aparición de tercer ruido.
- 4.- Aparición de soplo holosistólico en foco mitral.
- 5.- Aparición de disnea súbita.
- 6.- Presencia de factores de riesgo coronario.

Otros factores que inducen a considerar la PE negativa

- 1.- Condicionantes clínicos conocidos como causas de PE falsamente positivas: crecimiento VI, digital etc.
- 2.- Sujetos con escasa predisposición de enfermedad coronaria: jóvenes asintomáticos, mujeres premenopáusicas, etc.

LA PRUEBA DE ESFUERZO EN LA VALORACION PRONOSTICA DEL PACIENTE.-

La prueba de esfuerzo proporciona una información adicional a la historia clínica en relación con el valor pronóstico. Así la capacidad funcional y la T.A. máxima alcanzada con el esfuerzo son manifestaciones de la función contráctil del VI; mientras que el comportamiento del segmento ST y la aparición de angina dependen de la perfusión coronaria; aunque evidentemente la isquemia miocárdica provoca una insuficiencia ventricular transitoria. (107). La duración de la PE, en concreto la capacidad funcional inferior a 4 METS y una T.A. sistólica máxima inferior a 130 mmHg, predicen la mortalidad a medio plazo (108). También el deterioro de la respuesta cronotrópica se relaciona con la mortalidad (109).

En relación con la severidad y extensión de las estenosis coronarias, el descenso del segmento ST, si es precoz (estadios I y II del protocolo de Bruce), intenso (más de 2 mm) o duradero (más de 6 minutos de recuperación), detecta la presencia de afectación multivaso y más en concreto la estenosis del tronco de la coronaria izquierda y/o 3 vasos principales. (94),(110),(111). El descenso de la T.A. durante el esfuerzo también guarda relación con la afectación coronaria difusa,(112),(113), aunque éste signo al igual que el descenso marcado del ST no presupone una disminución de la supervivencia a medio plazo (114).

Combinando los datos sobre el segmento ST y los parámetros hemodinámicos los pacientes pueden dividirse en subgrupos de bajo y alto riesgo (115). Los pacientes con bajo riesgo tienen una PE negativa, o alcanzan un grado IV del protocolo de Bruce y/o llegan a una frecuencia cardiaca de 160 lat/min. ó más.

La supervivencia de éstos pacientes es del 99% a los 12 meses y del 93% a los 48 meses; lo cual es independiente de la arteriografía coronaria.

Los pacientes del subgrupo de alto riesgo tienen una PE positiva en grados I ó II de Bruce o alcanzan una F.C. baja (120 lat/min). Entre ellos es frecuente la afectación del tronco principal de la coronaria izquierda y/o 3 vasos coronarios; la supervivencia al año es del 85% (80% si la F.C. es menor de 120 lat./min.) y la supervivencia en 48 meses del 63% ,(31% si la F.C es menor de 120 lat./min.)(116).

En resumen; podemos concluir que el problema diagnóstico y en parte pronóstico de la enfermedad coronaria es una cuestión de probabilidades y por tanto cuantificable y no intuitivo; y que la historia clínica y el criterio médico son el núcleo fundamental sobre el que gira cualquier estrategia diagnóstica. Así pues; no es adecuado interpretar una PE como positiva o negativa según que el segmento ST descienda o no 1 mm. Conviene cambiar nuestros hábitos y hablar de probabilidades postest de presentar afectación coronaria.

2.- ECOCARDIOGRAFIA.

ECOCARDIOGRAFIA

INTRODUCCION.-

La ecocardiografía es el más importante método de diagnóstico de las enfermedades del corazón desarrollado en la década de los años setenta. Es una técnica no invasiva basada en la utilización del ultrasonido pulsado, que nos proporciona información acerca de la anatomía y función del corazón y los grandes vasos.

Principios básicos.- Por definición el ultrasonido incluye frecuencias sonoras superiores a los 20.000 c/s, por lo que superan el umbral de audibilidad del oído humano. Las frecuencias empleadas en ecocardiografía clínica oscilan de 1-3 millones de c/s. estando sometidas a las leyes físicas de la refracción y reflexión.

El sonido es generado por un cristal piezoeléctrico que se expande y contrae alternativamente cuando es sometido al influjo de una corriente eléctrica. El cristal recibe el ultrasonido reflejado en las interfases cardioráquicas constituidas por tejidos de diferente densidad y convierte ésta señal sonora en corriente eléctrica.

En las determinaciones rutinarias el transductor se sitúa entre el 3º y 5º espacio intercostal, línea paraesternal izquierda de forma que el haz ultrasónico atraviesa el tórax de adelante a atrás, a través de tejidos de diferente impedancia acústica (sangre, músculo, alveolos pulmonares). El porcentaje de ondas sonoras reflejadas es proporcional a la diferencia de densidad en las interfases y al ángulo de incidencia del haz ultrasónico. El sonido atraviesa los tejidos a una velocidad constante y a partir de éste parámetro y del tiempo que media entre la transmisión y la reflexión del mismo el aparato integra, automáticamente, la distancia entre las estructuras. Los aparatos comerciales, en los registros habituales inscriben en una pantalla fluorescente la relación, distancia entre las estructuras y el tiempo; que en "modo M" la distancia está en el eje vertical y el tiempo en el eje horizontal. De éste modo se puede determinar a lo largo del ciclo cardíaco el movimiento estructural en función del tiempo.

ANATOMIA ECOCARDIOGRAFICA.-

Siguiendo el clásico esquema de Feingenbaum (117) se observa que el transductor ecocardiográfico (Fig.24) .; está situado sobre la pared anterior del tórax y por debajo de él, se identifican en un

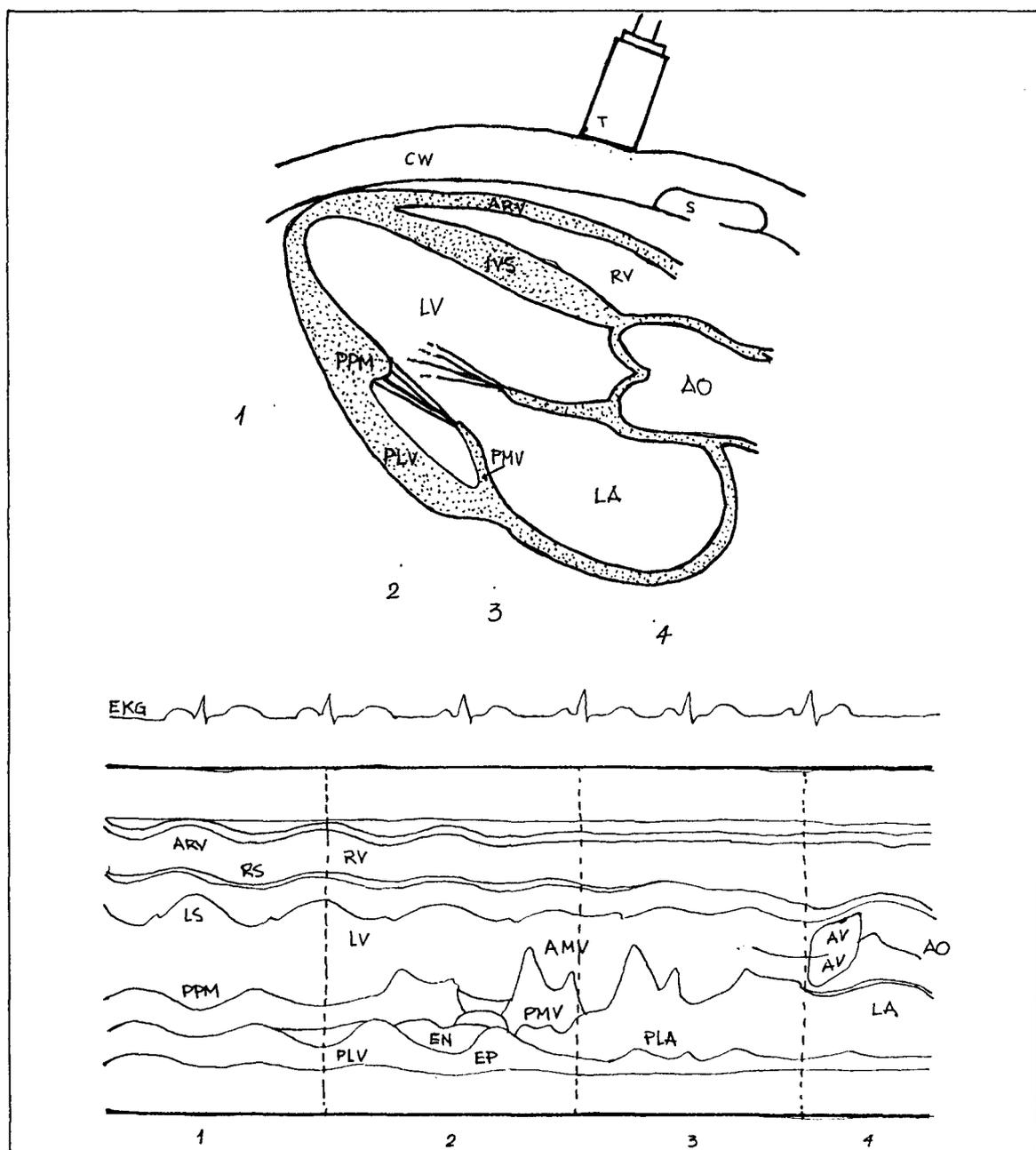


FIG.24 Representación de las estructuras cardiovasculares y de la morfología del eco-M. Según la orientación del transductor, el corazón y los grandes vasos desde la punta hasta la base se puede dividir en cuatro sectores. Tomado de Feigebaum, F.: Echocardiography, Philadelphia. Lea Fabriger, pág. 123, 1972. (117)

Clave en fig 24-a.

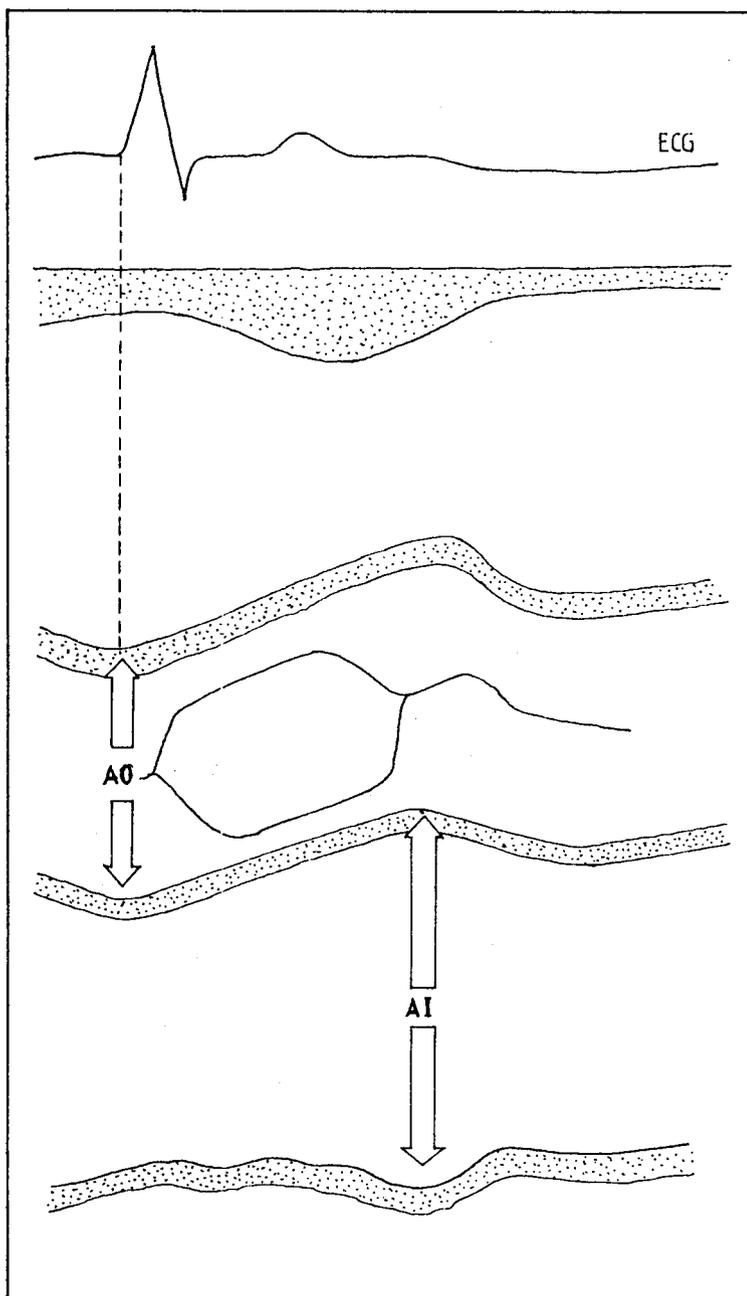


FIG.24-a. Esquema del nivel aorta (AO)/aurícula izquierda(AI) EN EL QUE SE INDICA el momento y la forma como deben medirse los diámetros de la raíz aórtica (en telediástole) y el de la AI(en telesístole).

Ao=aorta ascendente, ARV=pared del VD, AV=valvas aórticas, AMV=valva anterior de la mitral, CW=pared torácica, En=endocardio, Ep=epicardio, IVS=septointerventricular, LA=aurícula izquierda, LS=superficie septal izquierda, LV=VI, Per=pericardio, PLA=pared posterior de AI, PLV=pared posterior VI, PMV=valva mitral posterior, PPM=músculo papilar posterior, RS=superficie septal VD, RV=VD, T=transductor.

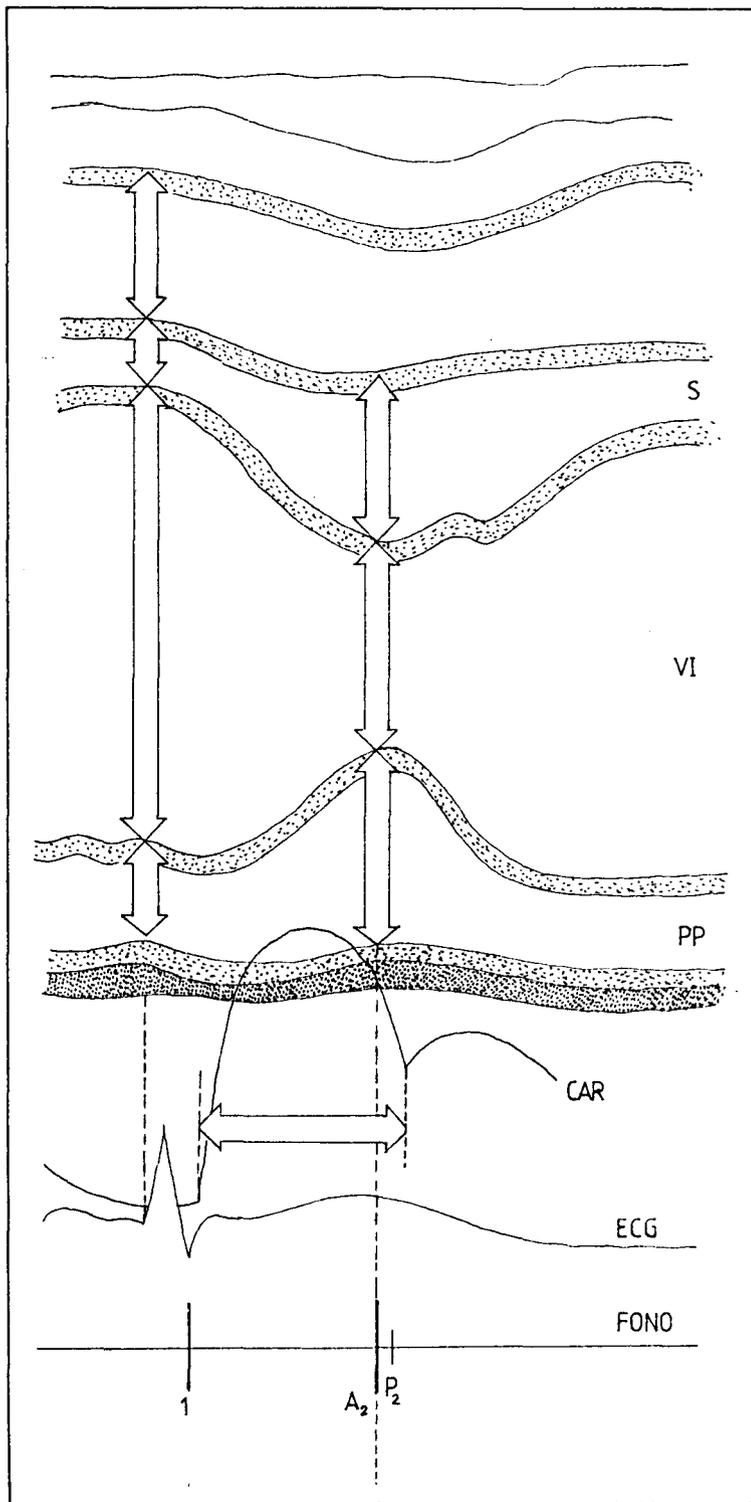


FIG.24-b. Esquema del nivel ventricular en el que se detalla la forma de medición de los diferentes parámetros. DTDVD: diámetro telediastólico del VD, GTD=grosor telediastólico, GTS=grosor telesistólico, S=tabique, PP=pared posterior, DTD=diámetro telediastólico, DTS=diámetro telesistólico, VI=ventrículo izquierdo, CAR=pulso carotídeo, PE=periodo eyectivo, y FONONO=fonocardiograma.

imaginario corte transverso las cavidades y los grandes vasos.

Según la orientación del haz ultrasónico a partir de la "ventana ecocardiográfica" reconocemos cuatro sectores estructurales.

Sector 1: El haz se dirige hacia la izquierda y abajo identificándose la pared anterior del tórax, ventrículo derecho (pared y cámara), el septo interventricular, la cavidad ventricular izquierda y el músculo papilar posterior de la mitral.

Sector 2: El haz ultrasónico, se dirige estrictamente hacia atrás, lo que permite reconocer además del ventrículo derecho, el septo IV, la cavidad VI y las valvas anterior y posterior de la mitral.

Sector 3: El transductor se dirige hacia atrás y ligeramente hacia arriba viendo pared posterior de aurícula izquierda, valva anterior de la mitral y pared posterior de VI.

Sector 4: El haz se dirige hacia arriba y a la derecha, lo que permite explorar de adelante a atrás, el ventrículo derecho, la raíz Ao y la AI. El registro ecocardiográfico representa las estructuras que hemos mencionado en cada una de las posiciones convencionales de la siguiente forma:

Posición 1: Se reconoce una banda de ecos muy densos, representativos de la pared anterior del tórax; pared anterior de VD, moviéndose hacia atrás en sístole y adelante en diástole; la cavidad del VD, cuya dimensión normal en adulto es unos 2 cms.; el septo IV, que se desplaza hacia atrás en sístole y adelante en diástole, su espesor es de 1 cm; la cavidad VI, su diámetro diastólico oscila de 4'5 a 5'5 cms. y el sistólico 3'5 a 4'5 cms.; la pared posterior del VI con movimiento inverso al septum IV y con espesor similar a éste; el pericardio y el pulmón.

Posición 2: Aparecen las dos valvas mitrales, la anterior se mueve hacia adelante en diástole dibujando durante el llenado una forma en " M " y la posterior hacia atrás con un movimiento inverso o en espejo en relación a la anterior, su amplitud es notablemente inferior. En sístole los ecos confluyen en la porción media de la cavidad VI.

Posición 3: Permite captar el movimiento de la valva mitral anterior.

Posición 4: Identifica los ecos de aorta y aurícula izquierda, las paredes aórticas se desplazan hacia adelante en sístole y atrás en diástole la pared anterior de Ao se continúa con el septo y la posterior con la valva anterior de la mitral. Los ecos de las sigmoideas anterior dere-

cha y posterior dibujan durante la sístole una imagen rectangular y confluyen en diástole en una línea de ecos situada en el centro de la Ao. y sus dimensiones son similares (3-4 cms. en el adulto normal). Figs. 24; 24 a; 24 b.

VALORACION ECOCARDIOGRAFICA DE LA FUNCION VENTRICULAR IZQUIERDA.-

En la determinación ecocardiográfica del volumen VI, Feingenbaum (118), comparó las dimensiones sistólica y diastólica VI determinadas por eco con los correspondientes volúmenes determinados por cineangiografía y observó que había correlación pero que ésta mejoraba si se elevaban al cubo los diámetros ecográficos; por lo que $V = D^3$.

El volumen de expulsión puede calcularse como la diferencia de volúmenes telediastólico y telesistólico y la fracción de eyección al dividir ésta diferencia o volumen de expulsión por el volumen telediastólico X 100.

TEICHOLZ (119) demuestra que en presencia de dilatación VI se sobrevaloran los volúmenes ecográficos; utilizando la siguiente fórmula: $V = (7 / 2^3 + D) \times (D^3)$; que es por la que nos regiremos para el cálculo los volúmenes. La aplicación de la ecocardiografía para el cálculo del volumen VI; puede resumirse así:

En pacientes con geometría VI normal, la correlación del diámetro al cubo es muy buena cuando la medición se hace debajo de la zona donde se observa la mayor amplitud del movimiento mitral.

Los volúmenes no son fiables si hay zonas de diskinesia u otras formas que deformen la geometría VI como grandes dilataciones. En general el volumen telediastólico sigue siendo preciso incluso en presencia de disineria VI.

Los volúmenes ventriculares obtenidos por ecocardiografía son especialmente útiles para la valoración de los cambios que se producen como consecuencia de diversas actuaciones (handgrip o ejercicio isométrico, fármacos etc,) cuando el paciente sirve como propio control o para hacer determinaciones seriadas en el mismo paciente. (120), (121), (122), (123).

Otras fórmulas aplicadas han sido: Fracción de acortamiento: $DTD-DTS / DTD \times 100$.; velocidad de acortamiento circunferencial = $Vcf: DTD - DTS / DTD \times PE$ (PE=periodo eyectivo). Este se determina en segundos a través del carótidograma desde el pié de ascenso hasta la incisura dicrota o bien a partir del eco M, desde la apertura al cierre de las sigmoideas Ao.

La Vcf se expresa en circunferencias por segundo.

El índice volumen latido = IVL = VL/m^2 de superficie corporal (ésta determinada por nomograma).

El estrés telesistólico =ETS = Presión arterial sistólica por diámetro telesistólico dividido por dos veces el grosor de la pared posterior VI, por 1.36 como factor de corrección al pasar mmHg a gr/cm^2 , que es como expresamos el ETS. $ETS(P \times DTS/2gr) \times 1.36 \text{ g/cm}^2$.

La determinación ecográfica del grosor parietal VI, presenta una correlación con el acto quirúrgico, la necropsia y la angiografía excelente y muy fiable para el cálculo de la masa VI; igual correlación existe con el tabique IV, siendo muy importante en la enfermedad cardiovascular hipertensiva y en la miocardiopatía hipertrófica (124).

El ecocardiograma, también es único para valorar la velocidad y amplitud del movimiento de la pared VI, así como la secuencia de contracción y el grado de engrosamiento durante la sístole.

La Vcf o velocidad de acortamiento circunferencial, es un índice fiable de capacidad funcional VI (121), pero se afecta por variaciones de postcarga y en menor grado por la precarga, reflejando mejor la función global del corazón como bomba, que la contractilidad propiamente dicha.

La fracción de eyección, presenta una excelente correlación ecoangiográfica similar a la Vcf, siempre que no haya asinergia (118), y nos permite precisar la magnitud de la pendiente del diagrama de función de Franck-Starling al correlacionar un parámetro representativo de la longitud telediastólica de las fibras (VTD), con la respuesta contráctil (VL). Este índice es útil para orientarnos acerca del valor del inotropismo siempre que se comparen sujetos con postcargas similares, o si la evaluación se verifica en un mismo individuo (debe ser condición indispensable el que no haya cambios en la postcarga).

Desde el punto de vista práctico, la F.E. ha demostrado ser un excelente índice pronóstico, tanto en pacientes coronarios, como valvulares, con vista a predecir la evolución espontánea de éstos padecimientos, así como los resultados a largo plazo de la cirugía.

La correlación eco-angiográfica con respecto a la F.E. puede ser deficiente en la cardiopatía coronaria y en las situaciones que determinen movimiento paradójico del tabique IV.

Finalmente señalaremos que el ecocardiograma, combinado con el catete-

rismo o con la toma de la tensión arterial sistólica, ha permitido la construcción de diagramas de presión-volumen (122),(123), para definir la línea isovolumétrica máxima y obtener a través de la relación $\frac{PTS}{VTS}$ del VI un índice que no se modifica con los cambios de la carga y sí con las variaciones de la contractilidad.

ESTRES PARIETAL DEL VENTRICULO IZQUIERDO Y PRESION TELESISTOLICA.-

La ecocardiografía en modo M, ha sido utilizada para la determinación incruenta de los diámetros, volúmenes, espesor de la pared, fracción de eyección y velocidad de acortamiento circunferencial; siendo éstos parámetros admitidos por la mayoría de los autores y de un incalculable valor práctico en la valoración de la mecánica ventricular izquierda, sin embargo la adaptación funcional del corazón ante una sobrecarga mecánica de larga evolución se define mejor en términos de relación presión-volumen y masa ventricular o espesor de la pared VI. (126),(127).

El estrés parietal puede definirse como la fuerza ejercida sobre la pared por unidad de superficie y puede ser calculado conociendo la relación instantánea entre la presión, el volumen y el espesor de la pared VI. Mediante la realización de un ecocardiograma simultáneo al registro de la presión VI por cateterismo, puede ser obtenido, demostrando una correlación excelente con el método angiohemodinámico, pero por ser un método cruento es de aplicación limitada.

De ahí que basado en los trabajos de Iriarte (128), Plaza (129) y otros autores y comprobado por nosotros; el cálculo del estrés parietal se ha efectuado por un método incruento basado en el registro del ecocardiograma y toma de T.A. sistólica con columna de mercurio, basados en que en ausencia de obstrucción al tracto de salida del VI, la presión telesistólica del VI es igual a la presión arterial sistólica; para comprobar la validez de éstos conceptos 15 de nuestros pacientes fueron sometidos a dos protocolos distintos; uno cruento: Eco-hemodinámico y otro incruento Eco-T.A.S.; simultáneo con la posición 2 de Feingenbaum (117), ecocardiográfica. Los resultados vienen expresados en las Figs. 25 y 26 .

Durante el cateterismo se utilizó la fórmula de Sandler y Dodge (127) asumiendo un modelo de un elipsoide de revolución:

$$EC = \frac{P \cdot b}{h} \left(1 - \frac{b^3}{a^2(2b+h)} \right)$$

EC=estrés circunferencial de la pared VI (gr/cm²)

P=presión VI (gr/cm²).

b=mitad del diámetro transverso.

h=espesor de la pared posterior (cms).

a=semidiámetro longitudinal VI.(cms).

Como el diámetro longitudinal, no puede ser medido(130), se asume que la longitud VI es doble que el diámetro transverso y por lo tanto $a = 2b$ de ahí que la ecuación anterior queda así:

$$EC = \frac{Pb}{h} \left(1 - \frac{b}{4(2b+h)}\right)$$

De forma independiente, en el método incruento calculamos el estrés utilizando la expresión simplificada:

$$E.T.S. = \frac{TAS \times DTS}{2h} \quad \text{E.T.S.}=\text{estrés telesistólico simplificado en (gr/cm}^2\text{).}$$

TAS=presión sistólica aórtica (gr/cm²)=mmHg x 1.36 gr/cm².

DTS= diámetro telesistólico VI. (cms)

h=espesor de la pared posterior en sístole (cms).

En la mayoría de los casos las presiones fueron idénticas, aunque en tres casos la T.A.S. superó a la PTS del VI en un 10%, pero la relación fué lineal ($r=0.95$) y muy estrecha entre ambas presiones, de ahí que en nuestro estudio hayamos utilizado la TAS como sinónimo de PTSVI (presión telesistólica ventricular izquierda). Resultados similares ha obtenido Plaza J. (129).

Respecto al estrés circunferencial telesistólico calculado mediante la ecuación:

$$EC = \frac{Pb}{h} \left(1 - \frac{b}{4(2b+h)}\right)$$

fué algo menor que el obtenido por el método simplificado, siendo éste último mayor en todos los casos, pero con una correlación altamente significativa ($r=0.995$), éste segundo presenta la ventaja de evitar asunciones innecesarias sobre la relación entre los diámetros y la sencillez de cálculo. Varios autores han tratado de cuantificar (128),(131), la PTS del VI utilizando el trazado del pulso carotídeo; determinando la incisura dícrota del carotidograma; mediante la siguiente fórmula:
Fig.27

$$PTSVI = T.A.D. + T. \text{ diferencial } b/a$$

(a=altura hasta la incisura dícrota; b=altura total del carotidograma).

Por éste método Iriarte (128), obtiene un coeficiente de correlación

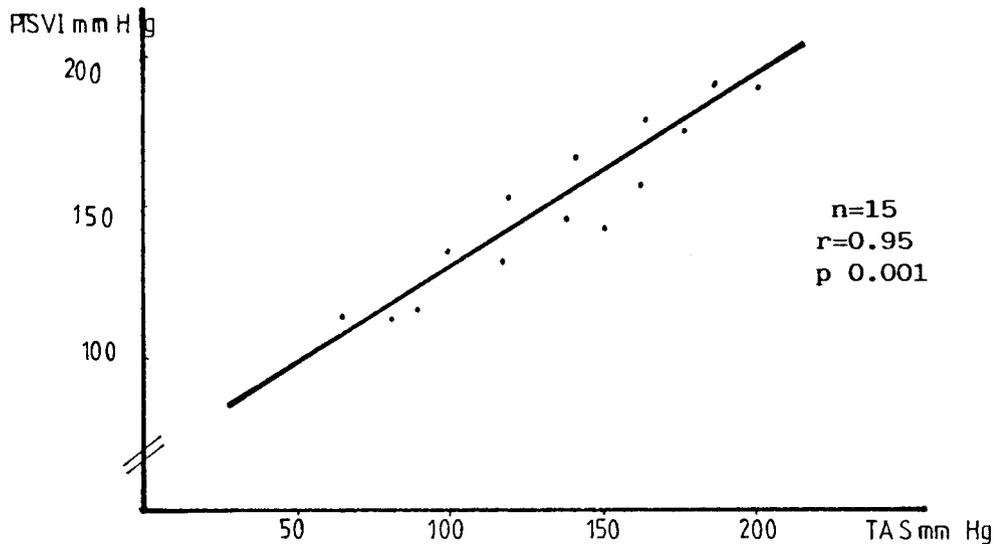


FIG.25
 Correlación entre presión sistólica Ao y presión telesistólica del VI.

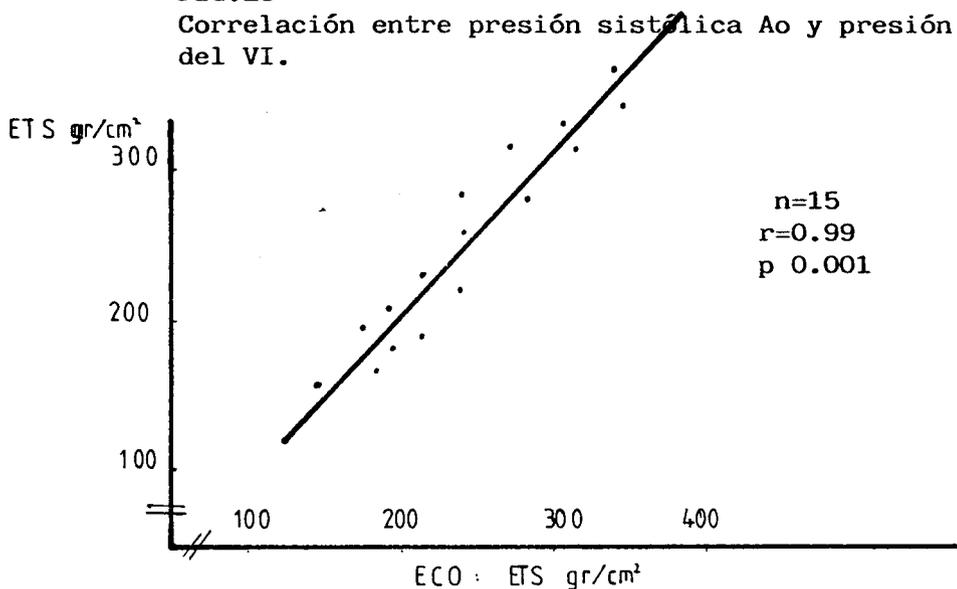


FIG.26
 Correlación entre el estrés telesistólico simplificado y el estrés circunferencial telesistólico del VI determinado por el método combinado eco-hemodinámico.

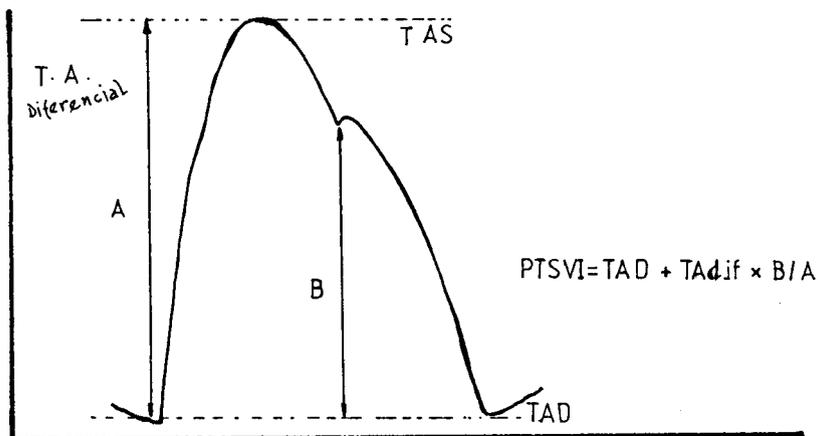


FIG.27. Explicación en texto.

($r=0.96$) entre PTS por el método hemodinámico y PTS por el proceder no invasivo; sin embargo en nuestro caso aunque la correlación por éste método también era buena ($r=0.90$), en todos los casos la PTS determinada por la T.A , quedaba minimizada en un 10% de media; por lo que decidimos escoger la T.A.S. para el cálculo del estrés telesistólico y la relación PTS/VTS del VI. Además otros estudios (130),(132); han demostrado que la Presión VI, presenta un "plateau" durante la eyección, de tal manera que la presión máxima y la presión sistólica son casi de la misma magnitud (130) al final de la sístole. Nuestros datos confirman que ésta hipótesis puede ser mantenida, la PTS medida en el momento de máximo acortamiento del diámetro VI, fué similar a la T.A.S. en la mayoría de los casos; éste hallazgo puede ser explicado sobre la base de que la presión VI, se mantiene se mantiene hasta el final de la eyección VI, mientras que la T.A, disminuye en el último tercio de la sístole, Grossman (132). De éste modo las variaciones del estrés parietal durante la eyección, dependen fundamentalmente de los cambios de volumen y del espesor de la pared (133).

La telesístole o momento de máximo acortamiento VI es un punto ecográfico fácil de determinar y reproducir; el estrés telesistólico representa la postcarga que limita la eyección VI.(134).

Por otra parte , la relación entre la PTS/VTS, constituye un método de gran valor, para cuantificar la función contractil del VI.(132), (133).

Conclusión: Pensamos que, la determinación de la PTS y ETS de modo no invasivo, utilizando parámetros ecocardiográficos en "modo M" y la T.A.S. medida con manguito, es un método válido, fiable y fácil de determinar, la excelente correlación obtenida compensa, con creces los posibles errores metodológicos que toda expresión simplificada lleva consigo; limitaciones relativas al método son las cardiopatías con afectación segmentaria del miocardio en su contractilidad como cardiopatía isquémica o miocardiopatía hipertrófica que presentan espesor y diámetros no uniformes a lo largo de la pared VI.(135).

III. FARMACOLOGIA.

1.- M O L S I D O M I N A .

I N T R O D U C C I O N

La molsidomina pertenece a una nueva clase de compuestos químicos, las sydaonas denominadas así porque fué descubierta por la Universidad de Sídney; con una estructura química sin ninguna relación con fármacos usados en terapéutica coronaria; su efecto fundamental como antianginoso es la disminución de precarga. Fué sintetizada en 1.970 (137) la biotransformación se realiza en el hígado fundamentalmente, sus metabolitos los responsables de la acción farmacológica (3 morfolinosidnomimina y el N- nitrosomorfolinoaminoacetoni_ trile). Fig. 28a Pág. .

(136) La molsidomina provoca una dilatación venosa, mas marcada en la red periférica que pulmonar; una dilatación de los grandes vasos coronarios, así como una dilatación arteriolar, todo en estrecha relación con los niveles plasmáticos alcanzado; la disminución de la presión arterial solo se aprecia a dosis elevadas.

La resistencia periférica y la frecuencia cardiaca no son modificadas significativamente.

Cuatro minutos después de la inyección intravenosa de 0,1 mg/ kg, de molsidomina, se registra una reducción importante de la presión telediastólica VI (durante más de 4 horas) y una disminución del volumen VI (durante unas tres horas), además provoca dilatación coronaria de larga duración. Cuando se administra SIN-1, metabolito activo de lamolsidomina, las reacciones son más inmediatas. (139)

¿ Cuáles son los mecanismos de la vasodilatación ?

Es un hecho establecido por numerosos laboratorios de EEUU que los derivados nitrados provocan una relajación de la fibra lisa vascular por el aumento de la concentración de GMPc. De hecho se trata de la estimulación de la guanilciclase, enzima presente en la célula muscular y que permite la formación de GMPc; éste es reducido a monofosfatos por hidrólisis bajo la influencia de la GMPc-fosfodiesterasa.

(140) Kukovetz, utilizó el metabolito activo de la molsidomina, el SIN-1 que es hidrolizado en el organismo y transformado así en SIN-1, coinciden con aquellos de los derivados nitrados. W.R. KuKovetz (140) estudió sobre tiras aisladas de arteria coronaria, las modificaciones de longitud (la relajación). Cuando observamos el SIN-1, estudiamos que la tasa de GMPc se eleva justo antes de la aparición de la relajación. El SIN - estimula en efecto, la guanilciclase; en presencia de azul de metileno, que impide la acción de la guanilciclase, se produce una disminución de la relajación (141)

Se puede entonces deducir, que el GMPc es un agente iniciador de la rela_

jación .Del mismo modo, los efectos del SIN-1A se potencian en presencia de un inhibidor de la GMPc- fosfodiesterasa.

Fenomeno de tolerancia.- Cuando se someten tiras de arteria coronaria a la acción prolongada de nitratos orgánicos, como la nitroglicerina, aparece un fenómeno de tolerancia, como lo demuestran la reducción del nivel de GMPc y la debil relajación de la fibra lisa. Nada de ésto se produce cuando se estudia el SIN-1.¿ Como explicar ésta diferencia entre los fármacos? Para estimular la guanilciclase y por tanto aumentar la concentración de GMPc, los derivados nitrados orgánicos debe experimentar una reducción intracelular en HNO_2 , lo que los hace capaces de reaccionar con un grupo SH de la enzima. Este tipo de estimulación, que hace intervenir un grupo SH, puede a la larga debilitarse. El grupo NNO del SIN-1 puede estimular la enzima bien por mecanismo directo o por reacción con el SH. No existe, por lo demás tolerancia cruzada entre el SIN-1 y derivados nitrados. Fig.28-b (pág. ;(140).

Farmacocinética.- El fármaco es rápida y casi totalmente absorbido después de la administración sublingual y oral.

(142) .Ostrowski;destaca ésta excelente absorción. No se constata unión a las proteínas plasmáticas, lo que hace la administración más segura.La molsidomina es rápidamente transformada en su metabolito activo a nivel hepático y la eliminación de los metabolitos se realiza esencialmente por vía renal. Este autor ha estudiado la farmacocinética de la molécula después de la administración de dosis de 4x4 mg dia durante 29 dias; los niveles plasmáticos determinados después de éste largo periodo, son casi similares a los encontrados después de un día de tratamiento. No hay por tanto riesgo de acumulación del medicamento y des sus metabolitos.

Se puede concluir; que existe una muy buena biodisponibilidad de molsidomina ; por ser su biotransformación muy rápida, las curvas de concentración plasmática de molsidomina y de SIN-1 son paralelas. Existe una perfecta correlación entre los efectos farmacodinámicos y las concentraciones plasmáticas de molsidomina.

INFLUENCIA DE MOLSIDOMINA EN LOS MECANISMOS DE REGULACION

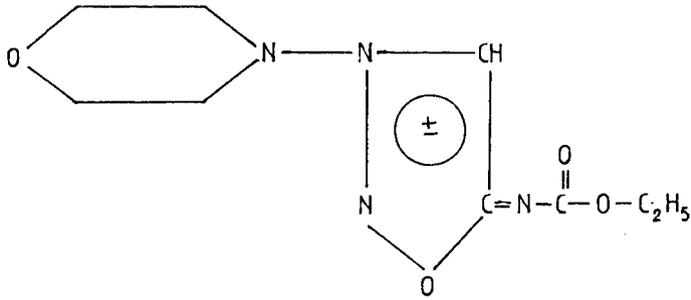
DE LA FUNCION CARDIACA

El gasto cardiaco, depende de cuatro factores: precarga, contractilidad, frecuencia cardiaca y pstcarga.

La precarga es la longitud telediastólica de las fibras miocárdicas.

La postcarga es la tensión que debe desarrollar el VI durante la eyección.

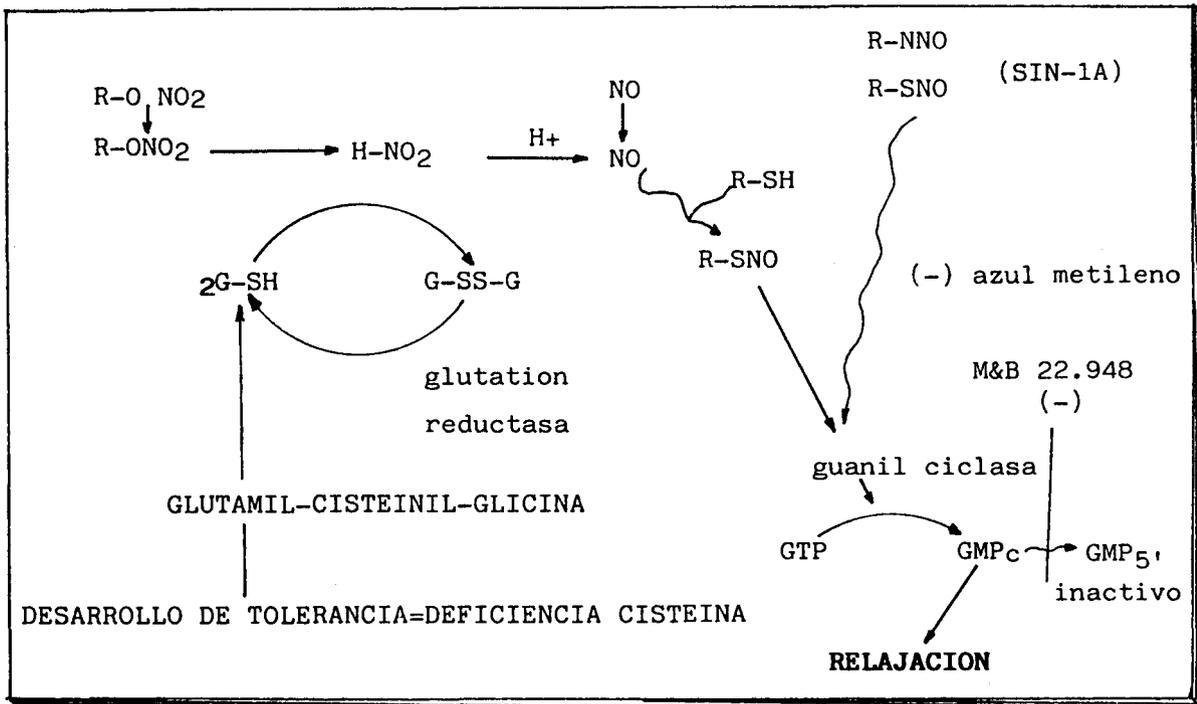
Tensión parietal, es la fuerza total por unidad de circunferencia de la cavidad VI (presión x radio) su valor es lineal, y no depende del grosor.



C₉.H₁₄.N₄.O₂

FIG. 28 a.

Fórmula estructural de la Molsidomina.



CELULA VASCULAR MUSCULO LISO

FIG. 28 b.

Representación esquemática del desarrollo de tolerancia En los nitratos parece deberse a un déficit de cisteína, no ocurriendo así con Molsidomina. Tomado de Kukovetz (140)

Stress parietal, es tensión por unidad de superficie en un sistema con paredes gruesas, $S = P \times R / G$; así pues intervienen presión y volumen VI como la masa miocárdica. $P =$ presión, $R =$ radio, $G =$ grosor de la pared.

En una miocardiopatía, la contractilidad se reduce, aumenta la precarga y postcarga, estando ésta última bajo el control del sistema adrenérgico. En éste caso un tratamiento vasodilatador reducirá éstos dos parámetros, - restableciendo así el rendimiento cardiaco. La vasodilatación puede producirse en la red venosa, arterial o ambas; según el tipo de medicamento empleado. (143)

El consumo de O_2 miocárdico depende de los mismos factores, mencionados por lo que toda sustancia capaz de reducir la precarga, tendrá un efecto - favorable sobre el consumo de oxígeno, ya que al reducir presión y volumen diastólicos, disminuyen la tensión parietal.

Regulación del flujo coronario.

La circulación coronaria se rige por la presión de perfusión de la Ao la presión transmural, que resulta de la compresión de los vasos coronarios, la presión diastólica VI, factores nerviosos, humorales y la disponibilidad de O_2 , hay que recalcar que el estímulo más poderoso para la vasodilatación coronaria es la disminución de la presión parcial de O_2 .

Como en caso de isquemia, la presión diastólica final está severamente aumentada la presión de perfusión coronaria y por tanto el riesgo endocárdico puede estar severamente comprometidos; además estará incrementada la tensión parietal tanto sistólica (por dilatación VI) y diastólica por aumento de rigidez.

Un buen vaso dilatador actúa por dos mecanismos diferentes; por un lado al disminuir la presión telediastólica VI, mejora mecánicamente la circulación coronaria y por otra parte al reducir el Stress parietal, disminuye la demanda de O_2 de las células. Los derivados nitrados y molsidomina producen principalmente vasodilatación de la red venosa y normalizan así los valores de la tensión telediastólica, por disminución de precarga. Puede además haber efecto directo sobre los vasos coronarios.

Las plaquetas evidentemente también están implicadas en la circulación coronaria en la cardiopatía isquémica; éstas poseen unos receptores específicos para el tromboxano A_2 (TxA_2) y para la prostaciclina (PGI_2); es sabido el efecto agregante del TxA_2 y el efecto antagonista proagregante de la PGI_2 sobre las plaquetas. (144)

Frente a una alteración de la pared endotelial, dos factores determinan la formación y grado de extensión de un trombo, por un lado la capacidad - que tienen las plaquetas de liberar TxA_2 y de otro la capacidad de secreción de PGI_2 por parte del endotelio vascular adyacente. Además de éstos efectos

la PGI₂ es vasodilatadora y el TxA₂ es vasoconstrictor.

Parece se que la Molsidomina ,y su principal metabolito el SIN-1, poseen un trombo o minimizar su efecto o extensión.

ASPECTOS HEMODINAMICOS DE MOLSIDOMINA EN LA ANGINA DE ESFUERZO

(145) ..Schmutzler; compara los efectos de molsidomina, dinitrato de - isosorbide y nifedipina durante una prueba de esfuerzo limitada por síntomas.

En la primera PEG efectuada sin medicación, existe una elevación de la presión telediastólica(PTDVI) ventricular izquierda, explicable por la isquemia provocada. Durante la segunda PEG con medicación se observa una reducción de éste parámetro secundario o disminución de isquemia y precarga con molsidomina y DNIS; con nifedipina se observó mayor disminución de postcarga que también fué evidente con las otras dos sustancias.

Molsidomina y DNIS no aumentaron el gasto cardiaco, si nifedipina.

Tras dos semanas de tratamiento, la frec.cardiaca no se modifica con molsidomina, sí con otros dos fármacos.

La contractilidad VI no se modifica con ninguno de éstos tres fármacos.

La ventriculografía isotópica estudia muy bien los efectos de Molsidomina sobre función ventricular izquierda en reposo y en esfuerzo, en pacientes con insuficiencia coronaria. (146)

En un primer estudio, tras la administración de un comprimido (2 mgs) de molsidomina, se observa un aumento de la fracción de eyección y de la motilidad parietal regional; tanto más importante cuanto mayor sea el grado de isquemia.

Un segundo estudio con dos comprimidos de molsidomina, (4 meses) demuestra los resultados previos y en los pacientes con cardiopatía isquémica aumenta la fracción de eyección significativamente + 22 % en la PEG, mientras que mejora un + 14% en los pacientes que no presentan isquemia miocárdica - de esfuerzo.

La fracción de eyección, durante el esfuerzo disminuye un 20 % respecto - al reposo, sin medicación; mientras que tras molsidomina sólo lo hace un 6% el volumen sistolico aumenta un 13% con molsidomina un esfuerzo, respecto - a la PEG sin medicación.La amplitud de contracción es más intensa en los - territorios isquémicos.

ASPECTOS CLINICOS DE MOLSIDOMINA EN LA ANGINA ESTABLE

En un estudio doble ciego, A. Malcolm;(147) evalúa los efectos de un comprimido de Molsidomina vs placebo administrados por vía oral en seis - pacientes con angina estable. Noventa minutos después de la ingesta, la PEG revela que contrariamente al placebo, Molsidomina aumenta significativamente

+ 22 % en la PEG, mientras que mejora un + 14 % en los pacientes que no presentan isquemia miocárdica de esfuerzo.

La fracción de eyección, durante el esfuerzo disminuye un 20 % respecto al reposo, sin modificación; mientras que tras molsidomina sólo lo hace un 6%. El volumen sistólico aumenta un 13 % con molsidomina en esfuerzo, respecto a la PEG sin medicación. La amplitud de contracción es más intensa en los territorios isquémicos.

ASPECTOS CLINICOS DE MOLSIDOMINA EN LA ANGINA ESTABLE

En un estudio doble ciego, A.D. Malcolm; (147) evalúa los efectos de un comprimido de Molsidomina vs placebo administrados por vía oral en seis pacientes con angina estable. Noventa minutos después de la ingesta, la PEG revela que contrariamente al placebo, Molsidomina aumenta significativamente la duración de la PEG hasta la aparición de angina de 4' 25 m' a 8'70m'; es decir un 105 %, además prolonga un 35 % el tiempo entre la aparición de angina y la interrupción de la PEG por el sintoma angor. Esta mejoría no se observa con placebo.

(148) Messin; estudió el efecto crónico de molsidomina en 25 pacientes con angina estable; en condiciones de doble-ciego. Después de la administración o no de nitratos de acción rápida, suspendiendo el resto de la medicación antianginosa, se administró Molsidomina tres veces al día cruzado con placebo durante 15 días. Al finalizar cada secuencia cruzada, se hizo una PEG, observándose los siguientes resultados:

En reposo, la F.C. y el consumo de O₂ aumentan respectivamente en un 6'8 % y 12'6 % y la T.A. desciende un 5'1 %.

En esfuerzo submáximo; la TAS la TAD y el DP disminuyen respectivamente en un 5'6 %, 6% y 8'5%. El descenso de ST mejora en un 40 %.

En esfuerzo máximo, el consumo de O₂ y el descenso de ST aumentan un 15 % y un 30 % respectivamente.

Las pruebas funcionales respiratorias, en recuperación no mostraron ninguna modificación estadísticamente significativa.

Por lo tanto, existe un aumento significativo de la tolerancia al esfuerzo en el paciente con angina estable; éste aumento es consecuencia de la disminución del doble producto, bajo esfuerzo submáximo además la disminución de la precarga favorecería probablemente la irrigación de las capas subendocárdicas.

(149) Gourgon; evaluó los efectos hemodinámicos y coronarios de Molsidomina en 20 pacientes con angina estable, 12 tenían antecedentes de infarto de miocardio, 16 pacientes tenían coronariografía que presentaban lesión al menos del 70 % de la IVA arteria interventricular anterior Y/O AC, arte

ria circunpleja, los otros cuatro presentaban angina típica con ECG típico. Trece pacientes recibieron Tto con B-bloqueadores la exploración hemodinámica se realizó en reposo (condiciones basales), durante la estimulación auricular y durante el test del frío (Cold Pressor Test), capaz de provocar una reacción vasoconstrictora en los sujetos tratados con B-bloqueadores.

La administración de un comprimido sublingual de Molsidomina en los pacientes con ritmo espontáneo, disminuye la presión telediastólica VI la TA media, DP, GC gesto cardiaco debito del seno coronario, e índice de consumo de O_2 no se modifica.

En los pacientes sometidos a estimulación auricular, los mismos resultados sólo que las resistencias coronarias no se modifican y antes aumentaban.

La asociación Molsidomina-B bloqueante es totalmente complementaria. La reducción del débito coronario y el aumento de las resistencias coronarias sin modificación de la diferencia A-V- de O_2 demuestra que la molsidomina respeta la autorregulación metabólica del miocardio, sin riesgo de fenómeno de robo coronario. Mejora las condiciones de carga del VI sistólica y diastólica, lo que reduce las necesidades metabólicas del miocardio y favorece la redistribución de la circulación coronaria hacia el endocardio; éstos efectos son similares si recibe o no B- Bloqueantes.

En los pacientes tratados con bloqueantes B- y sometidos al Test del frío se observa una constricción de los grandes vasos proximales y de los vasos de resistencia consecutiva al aumento de la actividad alfa- adrenética que es competitiva de la autorregulación metabólica. Si se administra Molsidomina a éstos pacientes se observa una tendencia a la regulación fisiológica de la circulación coronaria, disminuyendo significativamente el aumento de la presión sistólica VI, TA, resistencias sistémicas totales y DP, el débito del seno coronario tiende a subir y la resistencias coronarias no sufren aumento.

Los trabajos de Gourgon, encuentran su confirmación clínica en el estudio doble- ciego de De Baker (150) que investiga los efectos antianginosos y antiisquémicos que podría aportar Molsidomina en los pacientes sometidos ya a Tto. prolongado B- bloqueante. Doce pacientes con angina de pecho estable bajo Tto. médico con atenolol 100 Mg/ día, fueron sometidos a PEG tras administración única de Molsidomina o de placebo, sin interrumpir el Tto.- B- bloqueante. El efecto antianginoso se evaluó sobre la base de la duración de la PEG hasta la aparición de angina. Para la valoración antiisquémica se tuvo en cuenta el trazado electrocardiográfico para un esfuerzo idéntico - concluyendo que Molsidomina refuerza los efectos B-bloqueador, ya que la duración del esfuerzo hasta la aparición de angina pasa de 5,5 min con el B-bloqueador más placebo a 7 min con B- bloqueante y Molsidomina, es decir un aumento del 27% estadísticamente significativo.

Los signos electrocardiográficos de isquemia mejoran claramente con Molsidomina, que disminuye significativamente el descenso del segmento ST, para una duración de esfuerzo comparable. La F.C. máx. y la duración del esfuerzo máximo mejoran significativamente. Por tanto, para G. de Backer Molsidomina, es un medicamento antianginoso eficaz, que refuerza la acción de un B-bloqueante administrado de forma crónica (151).

MOLSIDOMINA EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA

(152) Rigo; mediante técnica no invasiva como es la ventriculografía isotópica, con estudio del pooling sanguíneo; administró dos comprimidos - por vía sublingual como dosis única a pacientes con insuficiencia cardiaca.

A partir del minuto 10, se observó un descenso significativo del volumen telesistólico y telediastólico VI y una elevación significativa de la fracción de eyección e índice cardiaco; siendo las máximas variaciones al cabo de 60 m'. Tras 4 horas el aumento del índice cardiaco y FE de VD y la disminución de TA son todavía significativos. P. Rigo atribuye el interés de Molsidomina en la IC a su acción prolongada sobre la pre y postcarga. Resultados:

	<u>FEVI</u>	<u>VSVI</u>	<u>VTdVD</u>	<u>PAS</u>	<u>IC</u>
60m' tras M	+ 49%	+ 30,5%	-14,3%	- 8%	+ 30%

Todos los valores con significación estadística.

(153) BerKenboom; utiliza la Ecocardiografía bidimensional para evaluar en doble ciego cruzado los efectos de Molsidomina sobre la función ventricular en pacientes con IC refractaria. Efectuando controles Ecocardiográficos antes y una hora después de la administración sublingual de dos comprimidos de Molsidomina, registrando una reducción significativa del diámetro telesistólico y del diámetro telediastólico del VI se observa una elevación de la velocidad media de acortamiento circunferencial de las fibras miocárdicas. Ninguno de éstos parámetros es influenciado significativamente por el placebo.

(154) Larbig; reúne veinte pacientes con ICC tipos III y IV de la New York Heart Association Classification ; todos tratados con diuréticos y digitalicos. El autor los distribuye en dos grupos de 10 pacientes, uno al que administra dos comprimidos de Molsidomina en dosis única , además del tratamiento clásico y otro grupo control que sólo recibe los diuréticos y la digital. El estudio es de administración aguda. A continuación estudia en los mismos pacientes, los efectos en tres semanas a razón de seis comp/dia. 2x3.

Los parámetros hemodinámicos se evalúan en reposo y durante una prueba

Resultados	Después de dosis única			
	En reposo		En esfuerzo	
Presión Arteria Pulmonar(-)34%	p.<0'01	- 28%	p*0'01	
Presión Capilar Pulmonar(-)43%	p.<0'01	- 35%	p<0'01	
Presión Auricular Dercha(-)41%	p.<0'01	- 28%	p<0'01	
Débito Cardíaco: Disminuye	p.<0'05	aumenta	NS(no signif)	

(-)= disminuye

Tratamiento crónico				
PAP	(-)33%	p.<0'01	- 26'9%	p<001
PCP	(-)43%	"	- 34 %	"
PAD	(-)39%	"	- 31 %	p<0'05
DC		NS	↑	p<0'05

La molécula no modifica significativamente, ni las resistencias arteriales pulmonares y sistémicas, ni la frecuencia cardíaca. La T.A. sistémica disminuye de significativamente sólo en reposo, después de tres semanas de tratamiento. Para D.Larbig, la evolución de los parámetros hemodinámicos estudiados sobre todo la disminución de la presión arterial pulmonar y de la presión capilar-pulmonar, confirman la intensa acción de la molsidomina sobre la precarga; en base a éstos resultados, el autor recalca los efectos favorables que deben esperarse de un tratamiento crónico con Molsidomina en pacientes que presentan insuficiencia cardíaca crónica con congestión pulmonar. Remarca además, la ausencia de desarrollo de tolerancia a la molsidomina, cuyos efectos observados después de tres semanas de tratamiento son comparables a los registrados bajo la administración aguda.

(155) Acar; realizó un estudio similar con 23 pacientes, con insuficiencia cardíaca refractaria, que dividió en dos etapas, una con dosis única y otra con tratamiento crónico, los pacientes tomaban diurético y digitálico; los parámetros hemodinámicos se evalúan tras administrar en condiciones de doble-ciego, dos comprimidos de Molsidomina o de placebo en dosis única. La molsidomina reduce significativamente la PAP diastólica y media, mientras que el índice cardíaco, la FC, las Presiones y resistencias sistémicas no se modificaron significativamente.

El estudio crónico, se efectúa en nueve de los mismos pacientes; la gravedad de algunos les hace candidatos a un eventual injerto coronario, todos se encuentran tratados con digifalicos y diuréticos y se les administra además dos comprimidos de Molsidain, cuatro veces al día.

Los parámetros hemodinámicos se controlan después de 8 meses de tratamien-

to.Resultados:

<u>Condiciones basales</u>	<u>Descenso en mmHg</u> <u>Tras 8 meses de Tto.</u>	<u>P</u>
PAD (presión auricular D.)	6,6mmHg± 211 1,4 ± 2,1	p.0,01
PAP (" arterial Pulmonar)	35,3 mm Hg± 7,4 16,9 ± 2,4	p.0,005
PAP diastólica	25,9 mm Hg± 6,8 11,1 ± 4,8	" "

Como vemos se registra un descenso muy significativo de la PAD, PAP, y PAP d; la presión arterial sistémica, la FC, el índice sistólico y cardiaco y las resistencias periféricas no se modifican significativamente.

En el plano clínico, se constata el paso de los tipos III y IV al tipo II en la mayoría de los pacientes, cuatro de los nueve pacientes pudieron reanudar sus actividades profesionales. Esta mejoría espectacular es tanto más notable si se tiene en cuenta que se trataba de pacientes con Insuficiencia cardiaca refractaria a la medicación con digitálicos y diuréticos. Por último, Acar informa de que no se manifestó ningún fenómeno de tolerancia a la Molsidomina a pesar de la larga duración del tratamiento, que en algunos pacientes se prolongó por más de tres años.

MOLSIDOMINA Y ESPASMO CORONARIO

Molsidomina o su metabolito activo, el SIN-1 han sido estudiados sobre el diámetro de las arterias coronarias normales o estenóticas o durante pruebas de provocación de espasmos coronaria.

(156) Schulz, efectuó un estudio en condiciones de doble-ciego en el que evaluó por angiografía coronaria los efectos del SIN-1 y del placebo. Los 14 pacientes estudiados presentaban insuficiencia coronaria. Se les inyectó vía intracoronaria 0,4 mg de SIN-1 o de placebo; igualmente se administró SIN-1 a otros nueve pacientes que presentaban estenosis coronaria bien definida, los controles angiográficos fueron realizados en condiciones basales, inmediatamente después de la inyección de los fármacos estudiados y 10 m' más tarde. Se midieron las variaciones de diámetro de las arterias coronaria no está estenosada, se constata después de la inyección de SIN -1 un aumento en el diámetro de los segmentos proximales (+ 9%), medios (+ 17'6%), distales (+ 26'4 %): 10 m' más tarde los efectos son ligeramente más marcados.

En presencia de una estenosis coronaria, la inyección de SIN-1 aumenta inmediatamente el diámetro de la luz arterial en un 31'5 % y en un 48'3 % después de los 10 m'.

La presión Aortica y la frecuencia cardiaca no sufren modificación. El placebo no tuvo efectos significativos.

La administración intracoronaria, de SIN-1 provocó vasodilatación coronaria, tanto de los segmentos no estenosados como de los estenosados. Esta acción había sido observada ya después de la inyección de nitroglicerina o de antagonistas del calcio, pero el efecto del SIN -1 parece menos fugaz que el de la NTG. (Nitroglicerina).

(157) Sobolski y Degre; estudiaron los efectos del SIN-1 en 15 pacientes con precordialgia. La coronariografía reveló en 9 de ellos, una reducción de más del 50% del diámetro de la luz arterial. En los otros enfermos, el angiograma era normal. Se practicó un test de ergonocina en cuatro pacientes con coronariografía normal; en tres casos la inyección de 0'8 mg de SIN - 1 intracoronaria, inhibió la acción vasospástica de la ergonovina.

En efecto, bajo la inyección de ergonovina, el diámetro coronario disminuye en promedio un 17'5% a continuación la inyección de SIN-1 aumenta un 25% el diámetro de los segmentos proximales en relación a los valores de control.

A nivel de los segmentos medios y distales, el aumento es del 15 al 17 % respectivamente, en relación siempre a los valores de control.

Respecto a los valores observados durante el test de la ergonovina, el SIN-1 aumentó significativamente el diámetro de los segmentos proximales + 47%; medios + 35% ; y distales + 33 % ; Si 8 m' más tarde, se realiza de nuevo el test de la ergonovina, ésta no será capaz de reducir el calibre arterial coronario nuevamente, lo que pone en evidencia la acción preventiva del SIN-1 sobre el espasmo.

En los pacientes en que la coronariografía era positiva, se observa 4m' después de la inyección de SIN-1, un aumento muy significativo + 47% del diámetro a nivel de la estenosis; después de 8 m' el aumento de los diámetros proximales, medios y distales es significativo, los valores son respectivamente : +25 % ; + 43 % ; + 26%.

Ademas en cinco pacientes se inyectó a continuación (NTG)por vía intracoronaria, la cual no provocó vasodilatación adicional. La inyección nitroglicerina(i-c) modificó la T.A, ni la F.C.

(156) Degeorges; estudió la acción protectora de Molsidomina sobre el espasmo coronario, recurriendo para ello al Test de la alcalosis. A 10 pacientes les afectó un control en condiciones basales; a las 24 horas repitió el test en las mismas condiciones y a la misma hora del día. Una hora antes de éste segundo test, todos los pacientes recibieron dos comprimidos de Molsidomina por vía oral; mientras que en el primero todos los pacientes tuvieron dolor, sólo dos lo tuvieron en el segundo test. Lo cual indica el valor preventivo de Molsidomina frente el espasmo coronario inducido por la alcalosis.

MOLSIDOMINA EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Administrado por vía intravenosa, oral o sublingual éste fármaco se considera como de primera elección en el caso de IAM con o sin IC.

(159) Bussmann; administró dos comprimidos/ 12 h. o por vía I.V. 8-12 mg los 48 pacientes con infarto de miocardio fueron repartidos en dos grupos, según presentasen insuficiencia cardiaca o no, con presión de llenado VI superior o inferior a 20 mm Hg.

En los enfermos sin IC, la PAPd disminuye de 8,8 a 12'1 mm Hg, bajo el efecto de cuatro mgrs en dos dosis. En los pacientes con IC, la administración i.v. de 12 mg de Molsidomina provoca una disminución significativa de la presión de llenado del VI de 17'4 a 23'8 mm Hg, el gasto cardiaco, las resistencias periféricas no se modifican, la T.A. disminuye algo tras la administración de dosis elevadas (10 mm Hg). Después de la ingesta, el efecto máximo se alcanza a los 30 minutos y después de las 8 horas de observa todavía un ligero efecto. Los efectos secundarios son pocos frecuentes y se traducen por cefaleas pasajeras en el 8% de los pacientes.

(160) Drajer; estudió los efectos de Molsidomina, durante las 8 horas siguientes a la administración oral de tres comprimidos; se estudiaron 14 - pacientes en fase aguda de IAM y con IC con una PCP superior a 20 mm Hg. En relación a las condiciones basales se ven los resultados siguientes:

F.C disminuye de un 2-4% y significativamente a las 4 horas.

T.A. Sist. se reduce un 8'4 % en 1 hora.

P.C.P. disminuye un 30 % que es significativa hasta la octava hora el índice cardiaco no se modifica.

El índice del volumen de eyección, aumenta un 6% en la primera hora.

El índice de trabajo VI ,aumenta en un 10 % y 25% respectivamente al cabo de 1 y 4 horas.

En trece pacientes (13) que presentan un IAM con Insuficiencia cardiaca congestiva (161) I.Cantelli, evaluó los efectos de la administración de dos comprimidos de Molsidomina por vía sublingual, los controles hemodinámicos se efectuaron a los 30, 60, 120, y 180 minutos tras la administración de la sustancia.

Tanto F.C. como T.A. sistólica y diastólica, presión de llenado VI, disminuyeron significativamente; mientras que las resistencias vasculares sistematicas e índice cardíaco no se modificaron.

R E S U M E N

La Molsidomina, ejerce un efecto de relajación sobre la pared venosa (reducción de la precarga y de la tensión parietal), sobre los vasos coronarios (vasodilatación por acción directa) e infiere los mecanismos de la agregación plaquetaria (disminución de la tasa de tromboxano A_2).

(162) Nitz, sobre modelos experimentales, demuestra que la Molsidomina normaliza el segmento ST en caso de hipoxia, reduce el número y la extensión de los infartos provocados, previene la aparición de trombosis inducida (reducción de la tasa de TxA_2); por otra parte, confirma la ausencia de fenómenos de tolerancia durante un tratamiento prolongado.

La Molsidomina y el SIN-1, al igual que los derivados nitrados, tienen efecto relajante sobre la musculatura lisa, por aumento de la tasa de GMPc, resultado de la estimulación de la enzima guanil-ciclasa. Contrariamente a los derivados nitrados, ésta estimulación enzimática se mantiene constante en el tiempo con el SIN-1.

La (163)(164) Molsidomina mejora la función ventricular en esfuerzo en los pacientes con insuficiencia coronaria. Esta mejoría es tanto más importante, cuanto mayor sea el grado de isquemia en esfuerzo.

(165) Molsidomina reduce la isquemia miocárdica durante la PEG y aumenta en forma estadísticamente significativa la tolerancia al esfuerzo. Ello está, aparentemente, en relación con una disminución de la demanda de O_2 por parte del miocardio, favorecido por la reducción de la precarga; de ello resulta además una acción favorable sobre la circulación coronaria en territorios subendocárdicos. No existe contraindicación con los pacientes afectados de patología broncopulmonar.

En los pacientes tratados con B-bloqueantes y sometidos al test del frío los efectos de Molsidomina tienen lugar en el sentido de la regulación fisiológica de la circulación coronaria; mientras que la demanda energética del miocardio es probablemente menor que antes de administrar molsidomina, las resistencias coronarias no aumentan más y el débito del seno coronario aumenta en la mayoría de los pacientes. La autorregulación metabólica coronaria vuelve a ser entonces predominante.

La Molsidomina, posee una eficacia notable administrado en forma aguda o crónica a pacientes que presentan insuficiencia cardíaca crónica refractaria con congestión pulmonar, tratados con la asociación de digitálicos y diuréticos. Al mismo tiempo, debe recordarse la ausencia de fenómeno de tolerancia a la molécula administrada en tratamiento prolongado.

La vasodilatación coronaria inmediata y prolongada, observada después de la inyección intracoronaria de SIN-1 parece ser un factor importante para --

explicar el mecanismo de acción antianginosa de la molsidomina.

Durante el test de la ergonovina, en individuos con coronarias normales o en pacientes que presentaban una estenosis coronarias, la inyección intracoronaria del SIN-1 metabolito activo de la molsidomina, aumentó significativamente el diámetro arterial coronario, sin modificar ni la TAS, ni la FC.

El SIN-1 es por tanto, un poderoso agente vasodilatador de la red arterial coronaria, de acción prolongada.

La administración oral de Molsidomina, previene el espasmos coronario provocado por el test de la alcalosis.

Los efectos favorables de Molsidomina sobre la isquemia miocárdica se explican por su acción predominante sobre la precarga y moderada sobre la postcarga.

La Molsidomina mejora significativamente los parámetros hemodinámicos en caso de IAM complicado con IC.(Insuficiencia cardiaca).

La mejoría clara y prolongada del rendimiento cardiaco bajo tratamiento con Molsidomina, se explica especialmente por la disminución de la precarga.

Puntos que deben ser analizados al valorar los efectos de molsidomina. (166)

¿ Efectos antianginosos ?

Circulación coronaria (incremento aporte O_2):

Caida de resistencias en arterias con estenosis orgánica.

Efectos antiespasmódico.

Incremento de resistencias en pequeñas arterias.

Mejoria de distribución del flujo subendocárdico (por caída de PTD)

Circulación sistématica (ahorro de O_2):

Venodilatación con descenso de PTD de llenado.

Reducción del volumen ventricular.

Caida de resistencias periféricas por dilatación arterial.

Acortamiento del tiempo de eyección (Dism.de precarga.Curvas)Fig.6

Descenso de presión arterialmedia y pico sistólico.

¿Efectos proanginosos?

Disminución de aporte de O_2 :

Hipotensión

Fenomeno de robo coronario - Colaterales.

- Vasos epicárdicos.

- Dilatación del lecho capilar arterial

Descenso del contenido en O_2 de la sangre.

Incremento del consumo de O_2

Taquicardia.

Incremento de la contractilidad.

FICHAFARMACOLOGICA DE MOLSIDOMINA

Clasificación terapéutica: Antianginoso, (167) para el tratamiento de fondo de la cardiopatía isquémica.

Indicaciones: Tratamiento y prevención de las crisis anginosas, incluyendo la angina de reposo, la estable o de esfuerzo y mixta.

Acciones: a) Disminuye el retorno venoso por aumento de la capacidad del míocárdico (pooling venoso).
b) Reducción sostenida y gradual de la precarga cardiaca.
c) Reducción de la presión arterial pulmonar y de la presión telediastólica ventricular izquierda.
d) Reducción de la tensión parietal miocárdica con la consiguiente disminución del consumo de oxígeno, mejoría de la perfusión coronaria subendocárdica y aumento de la fracción de eyección.

Farmacocinética:

- 1) Absorción rápida y completa con niveles máximos en plasma a los 30-60 minutos.
- 2) Los niveles plasmáticos disminuyen paulatinamente en el transcurso de 5-6 horas.
- 3) No se acumula en el organismo.
- 4) El metabolismo de primer paso por el hígado, transforma la molsidomina en su metabolito activo SIN-1.
- 5) Eliminación por la orina (90-95%) y heces (3-4%).

Efectos secundarios: Cefalea en los primeros días puede aparecer, que desaparece en el curso del tratamiento o con el ajuste individual de la dosis. Hipotensión ligera es frecuente.

Dosis: Un comprimido dos veces al día; hasta dos comprimidos tres veces al día, después de las comidas.

Presentación: Comprimidos ranurados de 2 mgs.

Observaciones especiales:

- 1) Molsidomina no debe administrarse en casos de Shock cardiogénico o de hipotensión grave.
- 2) En caso de IAM (infarto de miocardio reciente), la administración debe hacerse con estricto control médico.
- 3) Molsidomina puede prescribirse con todo tipo de fármacos (Nitratos, B-bloqueantes, antagonistas del calcio, antiarritmicos glucósidos cardiacos, antihipertensivos, etc..)

- 4) Tras su uso prolongado no se desarrolla tolerancia al fármaco ni tolerancia cruzada.
- 5) Por sus propiedades hemodinámicas, molsidomina puede ser usada en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva.

OBJETIVO Y PLANTEAMIENTO
DEL PROBLEMA .

OBJETIVO Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.-

La valoración clínica de fármacos antianginosos incluye una serie de principios necesarios para la obtención de conclusiones válidas acerca de la eficacia y seguridad de los mismos, requiriendo para ello la aplicación de métodos de estudio adecuados; pensando que el estudio de un nuevo fármaco debería hacerse en su "hábitat natural" es decir en las condiciones clínicas de la práctica diaria, hemos considerado de interés plantear un estudio prospectivo que con moderada casuística reúna criterios rigurosos de inclusión de pacientes y de valoración de parámetros.

Diversos estudios clínicos (168),(169),(170),(171); han comunicado la eficacia de Molsidomina como fármaco antianginoso de efectos prolongados. El objeto de éste estudio es valorar mediante pruebas de esfuerzo seriadas (P.E.G) y graduadas y mediante Ecocardiografía la duración de su efecto, así como los posibles mecanismos de acción. Un buen medicamento antianginoso, debe cumplir alguno de los criterios o postulados siguientes:

- favorecer el mayor aporte de O₂ al miocardio.
- disminuir las demandas de O₂, por el miocardio.
- reunir las dos posibilidades anteriores.

En definitiva, mejorar el cociente aporte / demanda, de O₂.

Si un fármaco está dilatando las arterias coronarias principales o suprimiendo espasmo coronario o dilatando estenosis fijas excéntricas o colaterales (sin robo) o reduciendo la resistencia coronaria extravascular (descenso de tensión parietal diastólica) que mejore la perfusión subendocárdica o reduce la viscosidad sanguínea o agregación plaquetaria, en definitiva está aumentando el aporte sanguíneo coronario.

Si un fármaco reduce precarga, postcarga, contractilidad, frecuencia cardíaca y asinergia, estará disminuyendo las demandas miocárdicas de O₂. Respecto a postcarga hemos de tener en cuenta que si se reduce mucho la presión de perfusión miocárdica también lo hará; de ahí que los fármacos a utilizar en la cardiopatía isquémica aunque reduzcan precarga, dilaten arterias coronarias, no deben reducir importan-

temente las resistencias arteriolas periféricas y para que esto sea así, las curvas dosis-respuesta del fármaco, en lo que se refiere a precarga y resistencias arteriolas, no deben tener superposición significativa. Fig.29 (pág. .)(172),(173).

Para cumplir los objetivos que pretendemos estudiar:

1º.- MECANISMO DE ACCION DE MOLSIDOMINA.

2º.- DURACION DE LA ACCION DE MOLSIDOMINA.

Planteamos el siguiente estudio, que hemos dividido en dos partes:

Primera.- Ecocardiográfica, en donde 35 sujetos, 15 sanos y 20 pacientes con cardiopatías diversas, susceptibles de entrar en insuficiencia cardiaca clínica, han sido estudiados en reposo sin medicación y tras administración de 4 mg. de molsidomina en dosis oral única a la hora y seis horas de la ingesta del fármaco.

Los parámetros analizados han sido; frecuencia cardiaca, precarga (diámetro telediastólico VI y volumen telediastólico VI), postcarga (tensión arterial sistólica y diastólica, así como estrés telesistólico); y contractilidad (diámetro telesistólico, volumen telesistólico, fracción de eyección, fracción de acortamiento, velocidad de acortamiento circunferencial, presión telesistólica/volumen telesistólico e índice volumenlatido). Las determinaciones de significado estadístico se realizaron tanto en el grupo total, como en sanos y cardiopatas.

Sabemos que la valoración de la contractilidad VI, es una trascendental y antigua aspiración de fisiólogos y clínicos, en donde los índices del periodo isométrico han mostrado una validez limitada, al depender de un modelo (HILL, 1938) (174), no absolutamente representativo de la actividad cardiaca global del VI, ya que se influyen por la precarga, menos por la postcarga y son útiles para medir cambios individuales de la contractilidad y que los índices del periodo eyectivo son asimismo precarga y postcarga dependientes en razón directa a la primera e inversa a la segunda (27),(39), y que la relación PTS/VTS (presión-volumen telesistólicos) es útil para medir cambios de la contractilidad independiente de la carga.

Partiendo de las investigaciones de Sonnenblick (1968) (16), en músculo papilar aislado y de Suga (1973) (47), y Taylor (1976)(51), en VI latiendo isométrica e isotónicamente; pretendemos:

- Analizar las variaciones de la relación PTS/VTS del VI, inducidas por cambios de precarga, postcarga e inotropismo; tanto en estado basal, como tras la administración de fármacos que mo-

difiquen éstos parámetros.

- Comparar las variaciones producidas en la relación PTS/VTS, con las determinadas en la fracción de eyección (F.E), por las influencias de la carga y la contractilidad.
- Estudiar el efecto de Molsidomina sobre la "línea de fuerza total".

Segunda.- Ergométrica; a 30 pacientes con cardiopatía isquémica, 15 de ellos con infarto de miocardio previo.

Cada paciente realiza ocho pruebas de esfuerzo(PE), los valores se determinan en estado basal y en máximo ejercicio analizando los efectos de una dosis oral única de 2 y 4 mgs. de Molsidomina versus placebo y control, a las 2 y 5 horas tras la administración del fármaco, realizando un test control y otro segundo control final para confirmar la estabilidad de los parámetros basales. La distribución de los pacientes se realizó según técnica del cuadrado latino.

Los parámetros analizados fueron: frecuencia cardiaca basal y máx. esfuerzo; T.A.S y T.A.D. basal y máxima; el doble producto (siendo éste el mejor parámetro para determinar las modificaciones de las demandas miocárdicas de O₂, caso de que la FC y contractilidad no se modifiquen). Estos parámetros; miden las demandas de O₂ por el miocardio; los siguientes influyen fundamentalmente en la reserva del flujo coronario.(63),(175),(176),(177) el tiempo de ejercicio, el tiempo de umbral anginoso, el tiempo de descenso del segmento ST a 1.5 mm, el descenso máximo del segmento ST, el descenso ST máximo corregido con el tiempo de ejercicio, el tiempo de recuperación y la capacidad funcional aeróbica.

La razón de evaluar los resultados tras la ingesta de Molsidomina a la 2ª hora y a la 5ª hora, está basada en la curva de valores plasmáticos de molsidomina. Fig. 30 Pág. . (173).

Si los parámetros medidos mejoran tras la medicación, respecto a las PE control o placebo, quiere decir que se mejora la relación flujo-demanda (175). Para seleccionar los pacientes en que es más probable que aumente el flujo, como explicación al aumen-

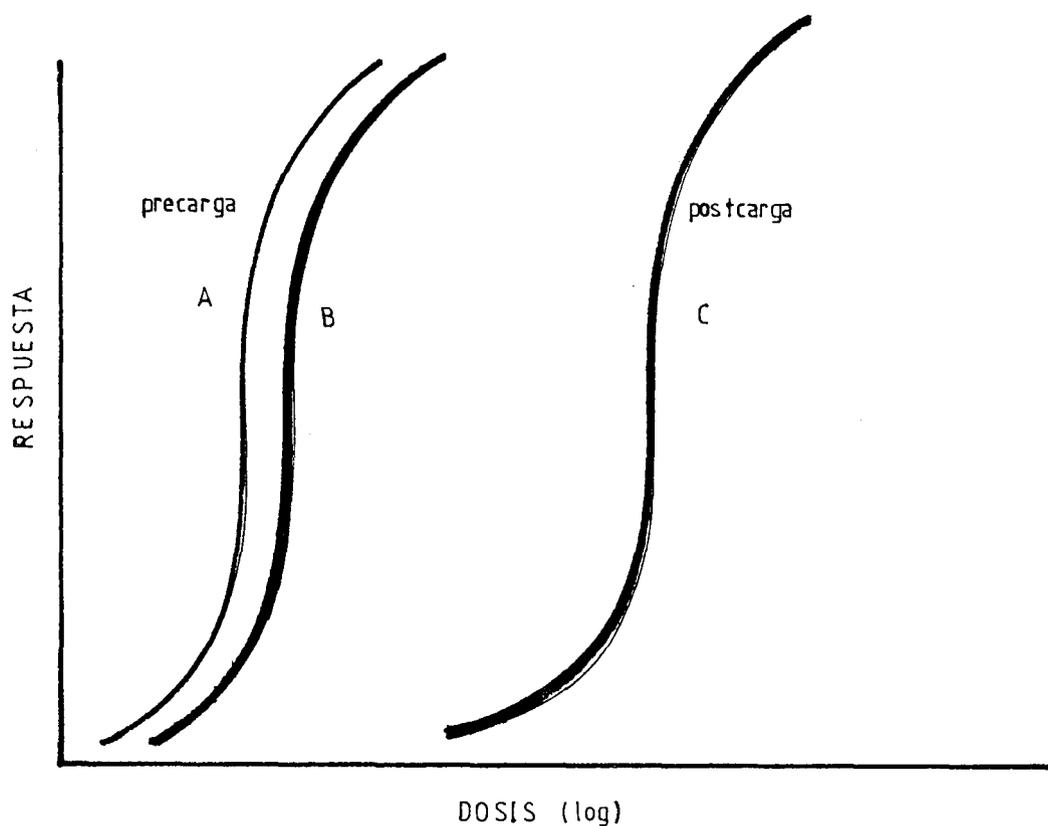


FIG.29

Características ideales de un fármaco antianginoso: falta de superposición entre las curvas dosis-respuesta correspondientes a su acción venodilatadora (a) y coronariodilatadora (b) de un lado y arteriolar periférica de otro (c). (172). (BASSENGE 1983).

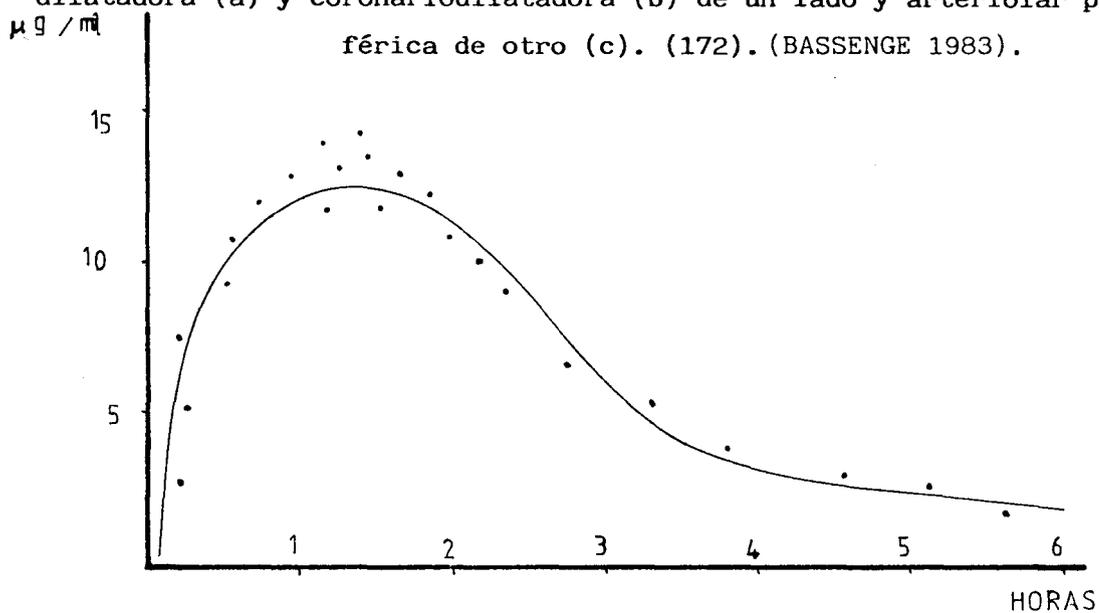


FIG. 30

Curva de valores plasmáticos de Molsidomina en $\mu\text{g}/\text{ml}$. tras la administración de 2mg. por vía oral. Los niveles entre 30 y 60 min. alcanzan un pico de 10 - 15 $\mu\text{g}/\text{ml}$. (173). (SCHMUTZLER 1983).

to de tolerancia al ejercicio, tenemos tres criterios (63):

1.- Aumento del tiempo de tolerancia al esfuerzo de por lo menos 1 min. en la fase siguiente del protocolo, más cumplimiento del criterio 2 ó 3.

2.- Evidencia de menor isquemia ante un trabajo miocárdico calculado igual o mayor. Es decir que a un (DP) doble producto igual o mayor la depresión máxima del ST es menor (diferencia -0.5 mm ó más) que en la PE control.

3.- Igual grado de isquemia bajo DP claramente mayor. La diferencia de depresión ST debe ser menor de -0.5 mm con un DP que supera en más de 30 al observado en la PE control.

Estos criterios, suponen que F.C y T.A (D.P) son los principales determinantes del consumo de O₂ por el miocardio (176), lo que ha sido verificado para pacientes anginosos durante el esfuerzo. La contractilidad y volumen VI también influyen y Molsidomina podría modificarlos sobre todo el segundo, al disminuir la precarga; de todos modos en los pacientes que dan resultados positivos en los criterios señalados hay una alta probabilidad, que el fármaco aumente la reserva de flujo coronario.

También vamos a relacionar las dos variables, DEMANDA DE O₂(D.P) e ISQUEMIA PROVOCADA (Descenso ST), en algunas PE, mostrando una relación lineal; con la ventaja de analizar varios puntos a lo largo de la PE, en vez de los dos que estudiamos , en reposo y máx. esfuerzo; pudiendo comparar las pendientes de las líneas de regresión en diferentes PE en pacientes tratados con Molsidomina respecto a control y bypass A coronario.

Debemos esperar que los cambios observados en dicha relación ST/DP o pendiente de la recta, se deban a modificaciones de reserva de flujo coronario (177), (178) Fig.31. , como demuestra tras la angioplastia coronaria o el bypass A coronario; de todos modos también puede la pendiente influirse por cambios en las demandas de oxígeno (O₂) por el miocardio; o por ambas , descenso de demandas y aumento de flujo.

Finalmente comparamos, la fracción de eyección y el tiempo de ejercicio en pacientes con y sin infarto previo y el incremento con

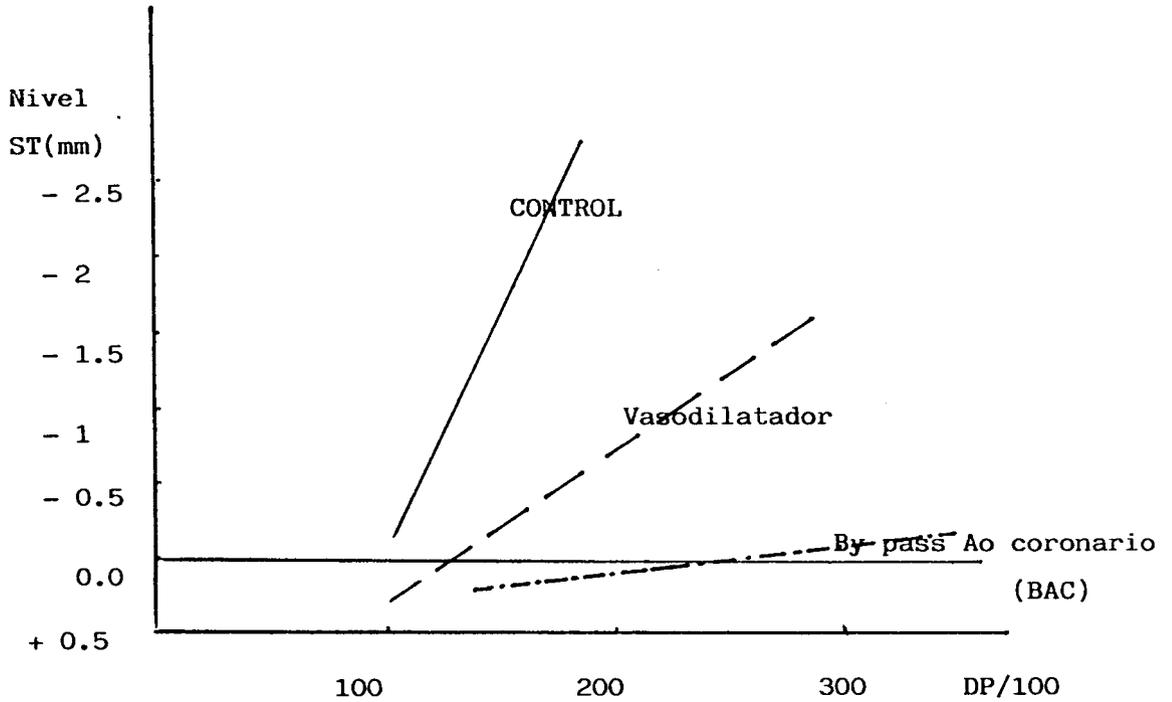


FIG. 31.

Relación ST/DP, en un paciente con enfermedad coronaria de tres vasos. La pendiente se redujo significativamente tras terapia aguda con vasodilatadores. Tras la implantación de un BAC; la pendiente se redujo haciéndose horizontal, como en personas sanas. Tomado de FREEDMAN S.B. (63)

Molsidomina (MS) en ambos subgrupos. Así como la mejoría del tiempo de ejercicio según el número de vasos afectados.



PACIENTES ; MATERIAL
Y METODO .

PACIENTES; MATERIAL Y METODO.-

En la TABLA XIII , podemos encontrar los pacientes que realizaron el estudio.

Treinta pacientes, fueron finalmente seleccionados reuniendo los siguientes criterios de inclusión, previo consentimiento y autorización para entrar en el estudio ergométrico.

CRITERIOS:

- Presencia de infarto de miocardio (IM) mayor de 6 meses de evolución.
- Angina estable durante los últimos tres meses.
- Ergometría eléctrica y clínicamente positiva.
- Coronariografía con al menos lesión de un vaso mayor del 75%.

CARACTERISTICAS DEL GRUPO.-

- 24 hombres y 6 mujeres.
 - Edad $57.2 + 7.6$, con rango comprendido, entre 41 y 69 años.
 - 22 pacientes presentaban angina de esfuerzo y 8 angor mixto.
- (179) (TABLA XIV)
- 15 pacientes presentan IM previo.
 - 3 pacientes presentaban lesión de un vaso, 12 de dos y 15 de tres. (media 2.4 vasos coronarios por paciente).
 - Ningún paciente presentaba lesión del tronco principal de la coronaria izquierda mayor del 50%.
 - La fracción de eyección (FE), fué mayor del 48% en todos los pacientes. (excepto una paciente 23%).
 - Ningún paciente presentaba clínica de insuficiencia cardiaca congestiva en el momento de la realización de las distintas pruebas de esfuerzo (PE).
 - La suspensión de la medicación coadyuvante se hizo, según la distinta biodisponibilidad (180) de cada fármaco. Sólo se permitió la ingesta de nitroglicerina sublingual para detener las crisis anginosas en los casos necesarios; nunca transcurrieron menos de 6 horas, entre la última toma y la realización de la PE.
 - Ningún paciente presentaba claudicación intermitente, ni EPOC.
 - El electrocardiograma basal, en ningún caso presentó alteraciones de la conducción o crecimiento VI.

TABLA XIII

Expresa el N° total de individuos sometidos a estudio. n° = 65.

	Pacientes	Sanos
Estudio ergométrico	30	-
Estudio Ecocardiográfico	25	10

TABLA XIV

CLASIFICACIÓN DE LA ANGINA.

I. ANGINA DE ESFUERZO.

Según su grado funcional clínico: Grado I, II, III y IV.

Según su forma de presentación: Inicial, progresivo y estable.

II. ANGINA DE REPOSO.

Angina de reposo (de características típicas).

Angina prolongada (de más duración que la típica).

Angina variante (con elevación del ST durante las crisis).

III. ANGINA MIXTA.

Esta parte del estudio se realizó en el periodo comprendido entre, Enero 1982, hasta Diciembre 1985.

El estudio Ecocardiográfico, fué realizado en 35 sujetos; 27 hombres y 8 mujeres, con una edad media de 38.8 ± 18.1 .

Estos 35 sujetos se dividen en dos grupos:

Primero: 15 sanos; con los siguientes criterios de inclusión:

- autorización escrita para someterse al estudio.
- hemograma, velocidad de sedimentación, glucosa, urea, bilirrubina directa e indirecta, GOT, GPT y sedimento urinario normales.
- Electrocardiograma normal.
- Radiografía de tórax posteroanterior normal.
- Eco-M normal.
- Edad: media 20 años, con rango 16-26.

Segundo: 20 pacientes, con cardiopatías diversas; 4 insuficiencias aórticas, 1 comunicación interventricular, 2 insuficiencias mitrales, 2 estenosis mitrales, 4 cardiopatías hipertensivas, 3 miocardiopatías congestivas y 4 cardiopatías isquémicas (éstas con ausencia de disquinesia, angiográficamente constatada).

- Ningún paciente presentaba movimiento paradójico del tabique IV.
- Todos presentaban ritmo sinusal, salvo tres que estaban en fibrilación auricular.
- La suspensión de la medicación se hizo (180), según los siguientes plazos: 21 días para la amiodarona, 7 días para la digoxina, metildigoxina y B-bloqueantes, 4 días para los diuréticos, 24 horas para los antagonistas del calcio, 12 horas para Molsidomina y 8 horas para los nitritos.

El estudio fue hecho en reposo y en el momento de su realización, ningún paciente presentaba clínica de insuficiencia cardiaca congestiva.

METODO.-

El estudio ergométrico fué realizado con un computador MARQUETTE CASE con cinta rodante sin fin.

El estudio ecocardiográfico, con un EKOLINE 20 con registrador CAMBRIDGE (SKI - 2022) y los registros fonomecanocardiográficos

con un MINGOGRAF 34 de 3 canales Siemens-Elena.

La realización de las PE se hizo al azar, con diseño cruzado y doble ciego, según la técnica del cuadrado latino (181) TABLA XV

con el fin de nivelar el factor residual del posible entrenamiento que puede suponer la repetición de PE. (182), (183), (184).

Las P.E. se realizaron sobre tapiz rodante a las 2 y 5 horas de la administración oral de molsidomina, según protocolo de Bruce (185) monitorizándose continuamente en osciloscopio las derivaciones V3, V5 y aVF correspondientes a las caras anterior, lateral e inferior, y realizando un ECG completo cada 3 minutos a 25 mm/seg.

Las P.E. fueron maximales y se les insistió a los pacientes para que avisaran cuando comenzaran los síntomas anginosos. El segmento ST, fué medido a 80 milisegundos del punto J y se consideró evidencia de isquemia un descenso ST mayor de 1 mm, con pendiente plana o descendente.

La T.A. fué medida en reposo y cada tres minutos con esfigmomanómetro manual.

Los parámetros evaluados fueron los siguientes:

- 1.- Reproductividad; al comparar los valores control y placebo a distintas horas y en distintos días.
- 2.- Frecuencia cardiaca, en bipedestación (antes de iniciar el test) y al final del ejercicio máximo (fin de la PE).
- 3.- Tensión arterial sistólica y diastólica; en reposo y máx. esfuerzo.
- 4.- Doble producto. (DP / 100); (TASmáx. X FC máx.)
- 5.- Tiempo de ejercicio. TE en segundos.
- 6.-Tiempo de umbral anginoso (seg).Sería el tiempo de comienzo de los síntomas anginosos, acompañado de un descenso ST igual o mayor de 1 mm. (U.A)
- 7.- Tiempo de descenso ST a 1.5 mm. (seg)
- 8.- Descenso del segmento ST máximo en valor absoluto (mm).
- 9.- Descenso ST máximo, corregido con el tiempo de ejercicio. (mm/min).
- 10.- Tiempo de recuperación del segmento ST (ST menor de 1 mm).
- 11.- Capacidad funcional. (según la clasificación de la N.Y.H.A.)

TABLA XV

<u>HORA</u>	7 am.	9 am.	12 am.
Día 1	-	C1	-
Día 2	P,MS2,MS4.	Test	Test
Día 3	P,MS2,MS4.	Test	Test
Día 4	P,MS2,MS4.	Test	Test
Día 5	-	C2	-

P= placebo; MS2= molsidomina 2 mg; MS4= molsidomina 4 mg
 Test=prueba de esfuerzo; C1=primer control;C2=segundo control.

Además comparamos la F.E. (fracción de eyección) por angiografía en los pacientes con infarto de miocardio previo y sin él, así como sus respectivos tiempos de ejercicio control y molsidomina 2 mg. La valoración estadística se realizó aplicando la distribución de la T de Student, para datos apareados, al comparar dos medias, considerando significativos los valores para P menor de 0.05.

Ecocardiográficamente, a los 35 pacientes se les hizo un control basal, al finalizar éste se administraron 2 comprimidos de MS de 2 mgs. permaneciendo en reposo durante las 6 horas siguientes, haciéndose un control a la 1ª hora y otro al finalizar las 6 horas. El registro ecográfico se hizo entre la posición 1-2 de Feingebaum (Fig.24) ; para el estudio de de diámetros, volúmenes y función ventricular y otro en posición 4 para el estudio de las sigmoideas aórticas (tiempo de apertura de las mismas; para medir en milisegundos el periodo eyectivo); simultáneamente se realizó un ECG y un carotidograma, para el cálculo del periodo eyectivo éste último.

Las determinaciones realizadas fueron:

- 1.- Frecuencia cardiaca.(todas las medidas control, MS-1ªh. y MS6ªh).
- 2.- Diámetro telediastólico VI, tomado en el instante que se inscriba la onda R del ECG.
- 3.- Diámetro telesistólico VI, determinando la mínima distancia entre superficie septal izquierda y endocardio de la pared posterior al final de la eyección. (Fig.24 a y b)
- 4.- T.A sistólico, diastólica y diferencial.(con esfigmomanómetro de mercurio).
- 5.- Grosor de la pared ventricular al final de la sístole (cms).
- 6.- Periodo eyectivo.(determinado por eco, como el tiempo de apertura de las sigmoideas Ao; o por carotidograma como el tiempo desde el inicio del ascenso, hasta la incisura dicrota.)
- 7.- Superficie corporal(normograma según peso y talla).

Con el conocimiento de los parámetros anteriores se pudo determinar:

- a.- Volumen telediastólico (VTD en cc).
- b.- Volumen telesistólico (VTS en cc).
- c.- Estrés telesistólico (ETS en gr/ cm²).
- d.- Fracción de eyección (F.E en %).

- e.- Fracción de acortamiento (%).
- f.- Velocidad de acortamiento circunferencial (Vcf en circ/seg.)
- g.- Índice volumen/latido (IVL en ml/lat/m²).
- h.- Presión telesistólica / volumen telesistólico (PTS/VTS en mmHg/cc).

Los siguientes parámetros fueron comparados, en los sujetos sanos y en los pacientes con cardiopatía: DTD, VTD, IVL, FE, ETS y PTS/VTS.

Finalmente, en 10 sujetos 9 hombres y 1 mujer; 6 con cardiopatía y 4 sanos, con una media de edad 34.9 + 16.2 ; se calculó la relación PTS/VTS y la FE en las siguientes circunstancias:

- 1.- Condiciones basales (10 casos).
- 2.- Una hora tras la administración oral de 4 mgs de MS (10 casos).
- 3.- Sobrecarga aguda i.v. con 500 cc de suero glucosado 5% (5 casos).
- 4.- Comparación de diástoles largas versus diástoles cortas. (3 casos, 15 comparaciones).
- 5.- Infusión de nitroprusiato sódico a 1 microgr./kg/min. hasta descender la T.A. sistólica al menos 25 mmHg. (3 casos).
- 6.- Infusión de metoxamina i.v. a 3 microgr./kg/min. hasta que la TA sistólica aumentase un 25%. (2 casos).
- 7.- Administración oral de 40 mg de propranolol, con determinación una hora más tarde (3 casos).
- 8.- Infusión de isoproterenol a 0.3 mg/kg/min. hasta aumentar la F.C. un 25% (3 casos).
- 9.- Ejercicio isométrico sostenido (handgrip) (8 casos); se realiza apretando el manguito de TA con una fuerza a un tercio del máximo durante 4 minutos, realizando las determinaciones entre el 3º-4º minuto.
- 10.- Potenciación postextrasistólica (4 casos), tomando como control el latido precedente al extrasístole ventricular.

Se han calculado los incrementos en porcentaje, con respecto al valor basal; en la relación PTS/VTS y F.E. provocadas con los cambios de carga y variaciones en la contractilidad.

En un paciente con objeto de reproducir las experiencias de Suga y Taylor (47),(51); se ha representado con 50 puntos en un sistema cartesiano, los valores de la relación presión-volumen tras el cateterismo; así como los valores de la relación PTS/VTS en condiciones basales y bajo las influencias de la carga con sobrecarga con suero y administración de nitroprusiato; así como del incremento de la contractilidad con aleudrina y potenciación postextrasistólica.

Fig. 15 . (Aleudrina=Isoproterenol).

RESULTADOS

RESULTADOS.-

En la TABLA XVI, se observan todos los parámetros ergométricos objeto de valoración ; sin que existan diferencias significativas al ser medidos en diferentes horas y en diferentes días lo cual demuestra que son reproducibles y por tanto consistentes. La valoración de los mismos parámetros y los resultados tras la administración de 2 mg y 4 mg de Molsidomina (MS) a las 2 y 5 horas de su administración oral podemos observarlos en la TABLA XVII

La frecuencia cardiaca basal y tras el máximo ejercicio no se modificó con MS respecto a los valores obtenidos con placebo y control; Fig.32

La tensión arterial sistólica y diastólica, en reposo y máximo esfuerzo no sufrieron cambios significativos respecto al control(C) y placebo (P).Figs 33 y 34. ; ni a las 2 ni a las 5 horas,tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa entre 2 y 4 mgs. de MS en el comportamiento tensional.

El doble producto, (TAS x FC) al final del ejercicio, momento en que sedetuvo la PE, tampoco mostró cambios significativos.Fig.35.

El tiempo de ejercicio (TE) , TABLA XVII Figs 36,37,y38. fué prolongadosignificativamente con MS tanto a las 2 como a las 5 horas con 2 y 4 mgs; los incrementos respecto al C 1º fueron 30.5% con MS 2 mg a las 2 horas; 22 % a las 5 horas (no existe diferencia significativa en la comparación de éstos valores);33.4 % con MS 4 mgs. a las 2 horas y 33.5 % a las 5 horas. De los 30 pacientes en cuatro, no se observó mejoría en el T.E. sino que la tolerancia al mismo descendió menos de 60 segundos; la máxima mejoría en el TE observada fué de 240 seg. (de 3 min. el paciente pasó a 7 min.) Cuando los T.E. fueron comparados según el nº de vasos afectados (Fig.39) .;observamos que los pacientes con un sólo vaso no alargaron significativamente el TE,tras 2 mg de MS a las 2 horas de su administración, respecto a C; mientras que sí lo hicieron los pacientes con 2 ó tres vasos respectivamente.TABLA XVIII.

En la TABLA XIX ,presentamos las diferencias en el TE entre los pacientes con infarto previo y sin infarto previo (Im),así como el T.E. obtenido en el C vs MS 2 mg. a las 2 horas en éstos

TABLA XVI
REPRODUCTIBILIDAD

	Control 1º	Placebo 2h	Placebo 5h	Control 2º	P
FCr	69.1±8.1	68.6±8.3	68.9±8	68.8±7.4	ns
FCf	136.6±14.2	132.2±13	137.4±12	137.3±13.4	ns
TASr	155.3±31	157.6±30.6	155 ± 26.8	156.1±32	ns
TASf	181.6±21.1	179.5±19.6	176.2±13.2	180.4±20	ns
TADr	93.8±15.6	94.1±12.5	91.8±9.5	91.2±15.2	ns
TADf	95.1±9	90.3±14	89±15	93.2±10	ns
DP	247.9±39	247.6±36	249.4±33.7	237.6±34.5	ns
TE	262.1±95	262.5±109	260.2±97	264.0±96	ns
UA	215.4±91	217.6±90	225.6±92	218.1±89.3	ns
TR	188.6±196	188.3±198	184.6±186	191.2±187	ns
ST 1.5	205.8±86	207.1±83.2	208.2±85	204.2±85	ns
ST max.	1.84±0.6	1.88±0.65	1.88±0.6	1.88±0.58	ns
STc.	0.49±0.31	0.47±0.31	0.48±0.30	0.48±0.31	ns

X±DE; ns=no significativo;FCr= frecuencia cardiaca enreposito; FCf = frecuencia cardiaca final; TAS=tensión arterial sistólica; TAD = Tensión arterial diastólica; DP = Doble producto;TE =Tiempo de ejercicio; UA = Umbral anginoso;TR = Tiempo de recuperación;ST 1.5 = Tiempo de descenso del segmento ST a 1.5 mm ; ST max = Descenso máximo del segmento ST en mm.; STc = Descenso máximo del ST / tiempo deejercicio en mm/m.

TABLA XVII-A

	<u>Control</u>	<u>MS 2 mg 2h</u>	<u>MS 2 mg 5h</u>	<u>MS 4 mg 2h</u>	<u>MS 4 mg 5h</u>
<u>FCr</u>	69.1±8.1	71.6±10.2 ns	69.9±6.9 ns	69.1±7.8 ns	70.3±3.7 ns
<u>FCf</u>	136.6±14.2	140±15.5 ns	136±14.8 ns	138.1±13.5 ns	137.4±13.1 ns
<u>TASr</u>	155.3±30.8	156.2±27.6 ns	157.7±26.1 ns	153±24 ns	154.2±26 ns
<u>TASf</u>	181.6±21.1	181.6±19.7 ns	183.5±23 ns	178.4±19.1 ns	179.3±14.6 ns
<u>TADr</u>	93.8±15.6	92.7±10.1 ns	90.2±11.4 ns	92.2±10.7 ns	90.1±10.7 ns
<u>TADf</u>	95.3±9.1	92.3±13.1 ns	95.1±8.9 ns	92.1±9.1 ns	94.1±10.3 ns
<u>DP</u>	247.9±39	253.3±35.5 ns	249.6±30.6 ns	250.9±29.5 ns	247.0±31.4 ns
<u>TE(seg)</u>	262.1±95	342.3±102 **	319.8±103 *	350±104.7 **	350±106 **
<u>UA</u>	215.4±91.4	294.4±102 **	263.1±100 *	305±100.3 **	280±100.4 **
<u>TR</u>	138.6±196	142.6±162 *	145.5±159 *	134±154 *	142.1±168 *
<u>ST 1.5 mm</u>	205.8±86	260.5±99 *	259.4±100 *	269.7±99.8 *	262.7±99 *
<u>ST max.</u>	1.84±0.6	1.81±0.63 ns	1.76±0.56 ns	1.73±0.51 ns	1.75±0.54 ns
<u>STc.</u>	0.49±0.31	0.34±0.19 *	0.36±0.19 *	0.32±0.18 **	0.34±0.19 *

X±DE; * p 0.05, ** p 0.01; ns = NO SIGNIFICATIVO; MS = MOLSIDOMINA.

TABLA XVII-B

	<u>DIA 1</u>	<u>DIA 30</u>	<u>P</u>
<u>FCr</u>	71.6±10.2	73.1±11	ns
<u>FCf</u>	140.1±15.5	137.5±16	ns
<u>TASr</u>	156.2±27.6	149.9±25	ns
<u>TASf</u>	181.6±19.7	179.8±22	ns
<u>TADr</u>	92.7±10.1	90.2±9	ns
<u>TADf</u>	92.3±13.1	86.8±10	ns
<u>DP</u>	253.3±35.5	246.6±33	ns
<u>TE(seg)</u>	342.3±102	349.8±89	ns
<u>UA</u>	294.4±102	289.1±98	ns
<u>TR</u>	142.6±162.5	149.8±150	ns
<u>ST 1.5 mm</u>	260.5±99.8	252.9±100	ns
<u>ST max.</u>	1.81±0.63	1.78±0.57	ns
<u>STc.</u>	0.34±0.19	0.33±0.18	ns

Comparación de valores en la PE tras tratamiento agudo y crónico.

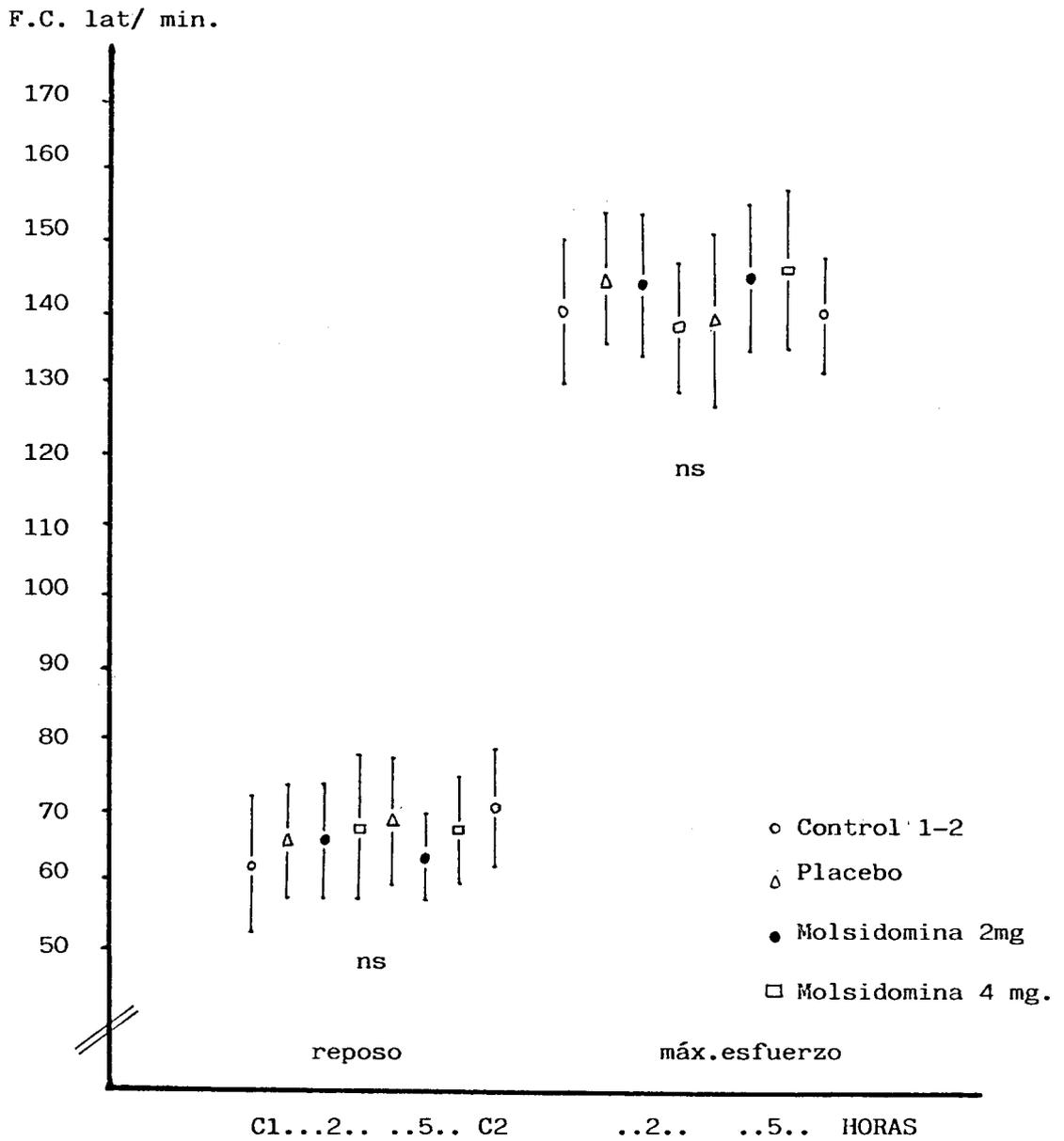


FIG. 32

Frecuencia cardiaca; en reposo y tras el máximo ejercicio.

Podemos observar que no hubo diferencias significativas tras administrar 2 ó 4 mgs de MS, ni a la 2ª h. ni a la 5ª, respecto al C1; tanto en reposo como al finalizar el ejercicio.

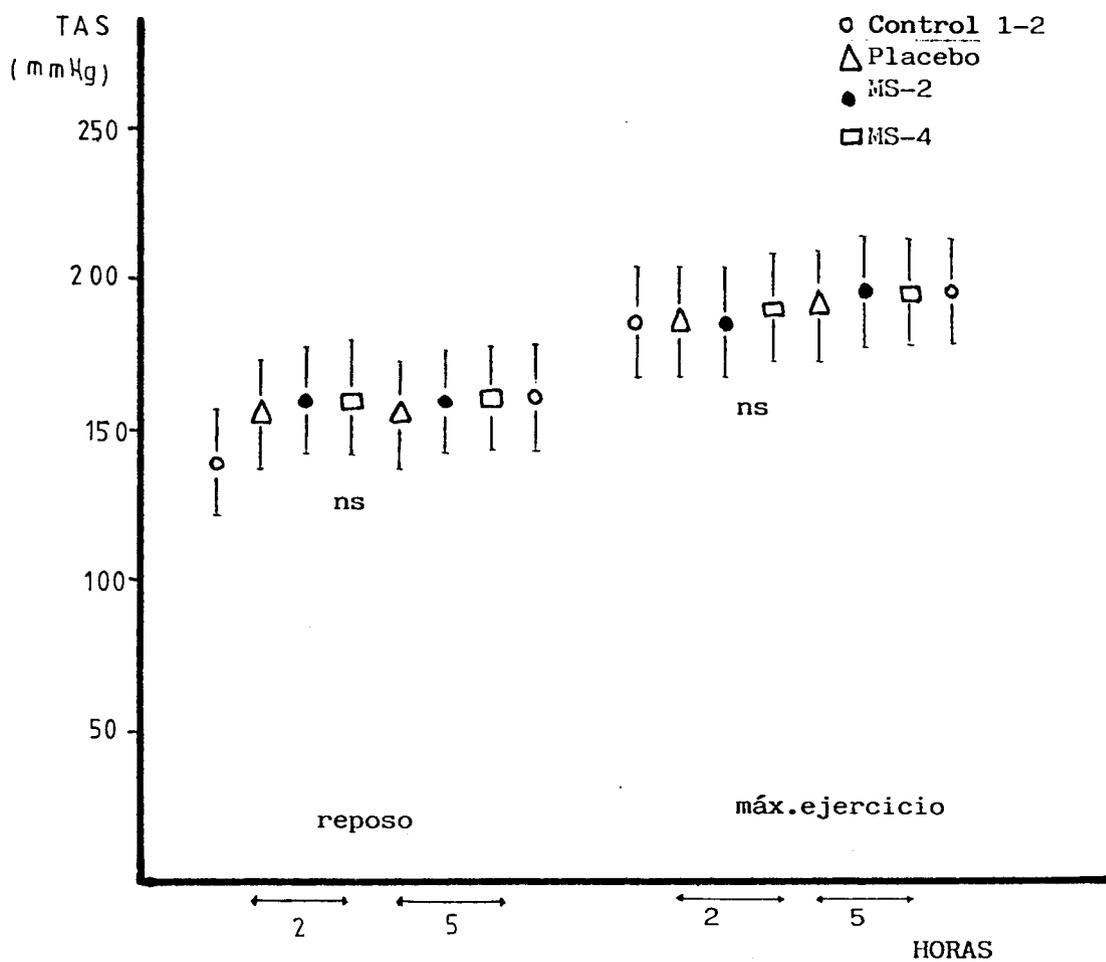


FIG.33

Valores de tensión arterial sistólica en reposo y en máximo esfuerzo tras administración oral de 2 y 4 mgs. de MS oral y placebo. Comparación respecto a Control 1. a las 2 y 5 h.

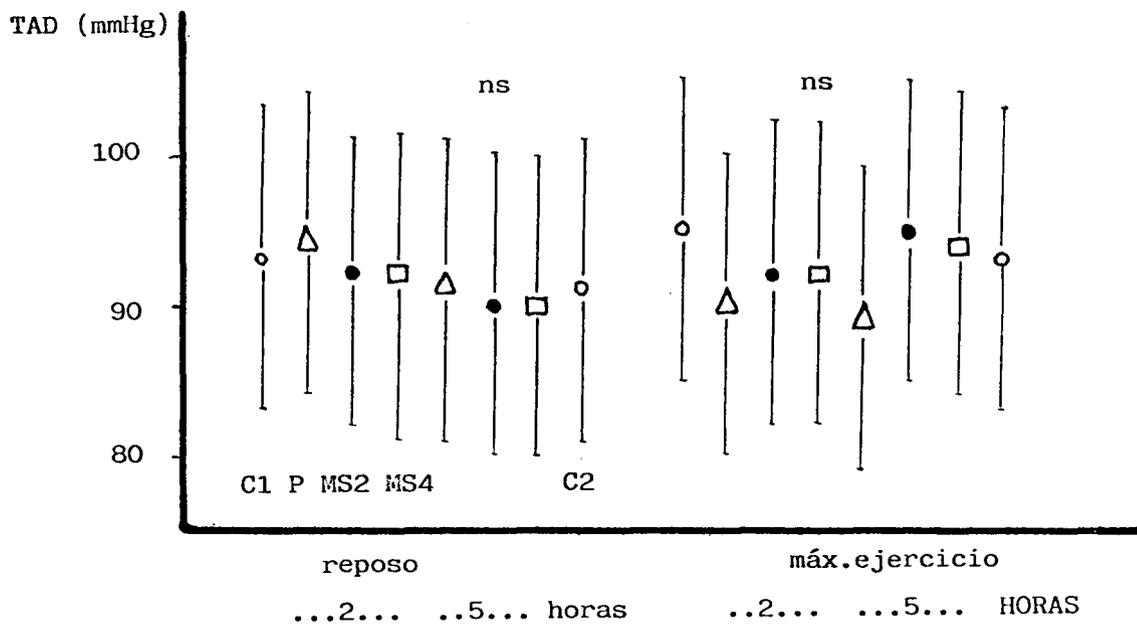


FIG.34

Tensión arterial diastólica, tras 2 y 5 h. de la administración de 2 y 4 mgs de MS oral y placebo.

DP/100

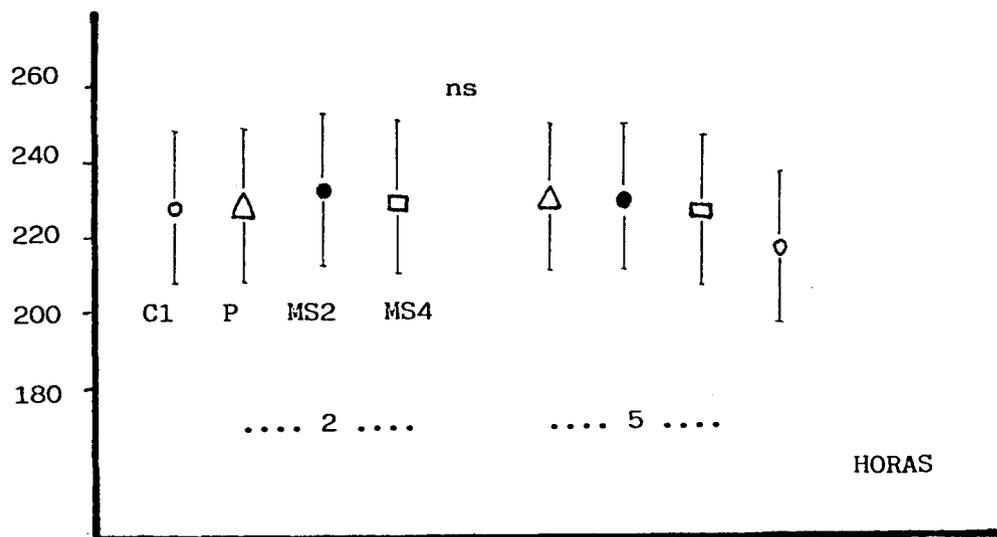


FIG.35

Doble producto / 100 = TAS X FC máx. esf. / 100, obtenido tras administrar placebo, 2 mgs ó 4 mgs de MS oral a las 2 y 5 h. Comparación con C1.

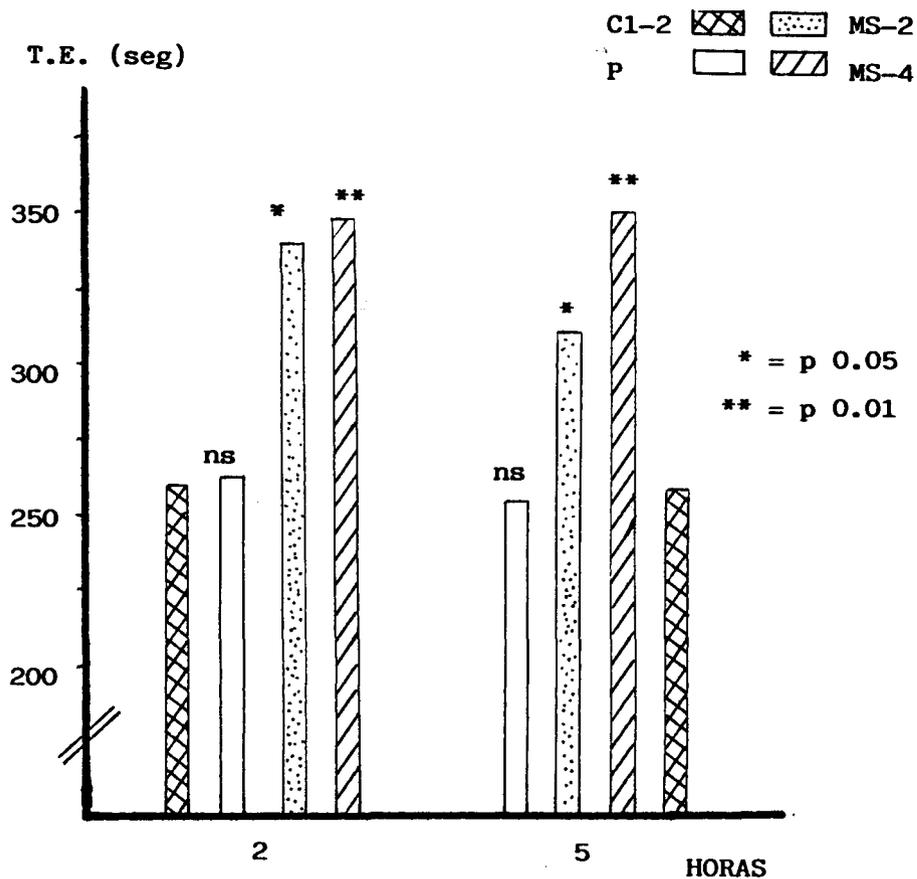


FIG. 36

Tiempo total de ejercicio en segundos a las 2 y 5 horas de la administración oral de placebo, 2 y 4 mgs. de MS. La MS en comparación con los respectivos controles o los test realizados bajo el efecto placebo, produjo un aumento significativo en la duración del ejercicio a las 2 h. ($p < 0.05$) con 2 mg y ($p < 0.01$) con 4mg. así como a las 5 h. de su administración.

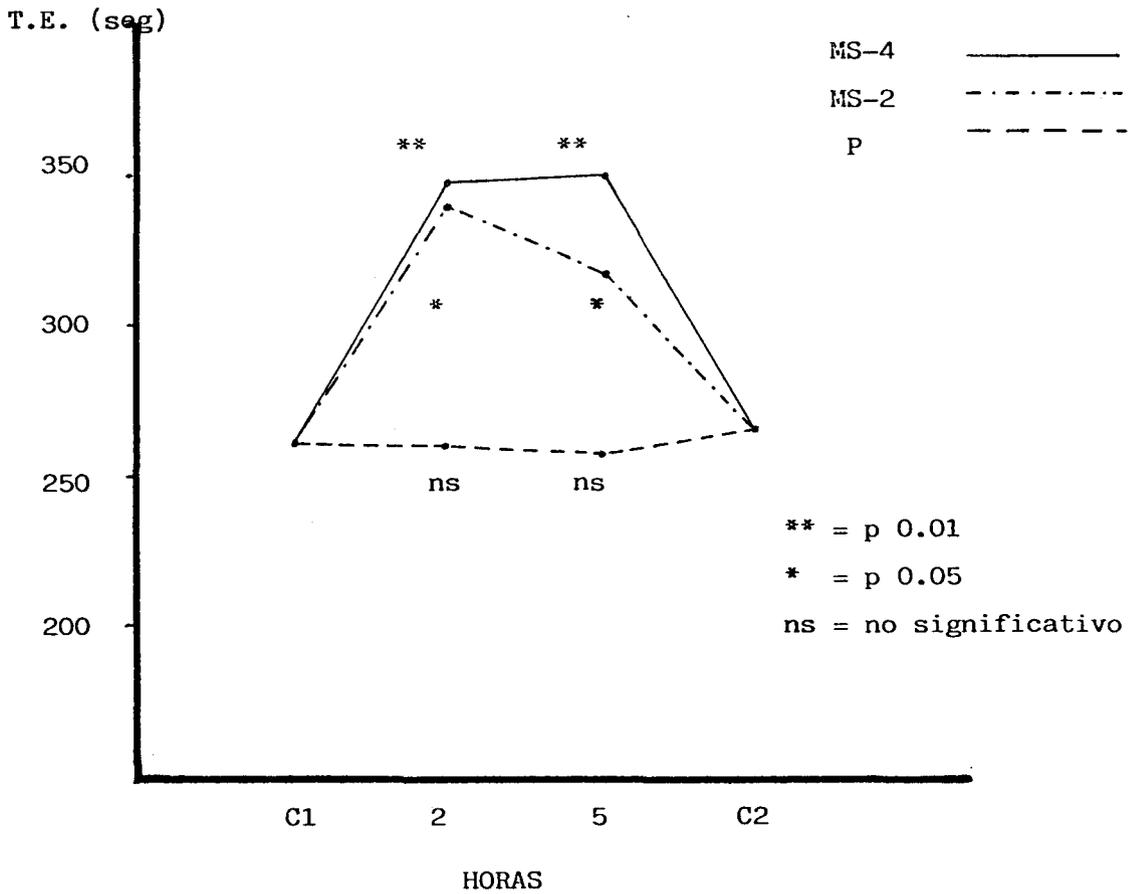


FIG. 37

Representación gráfica del tiempo de ejercicio (seg) a las 2 y 5 horas de la administración oral de placebo, molsidomina 2 y 4 mgs. respecto a ambos controles.

A las 5 h. la diferencia entre MS-4 y MS-2, no fué significativa.

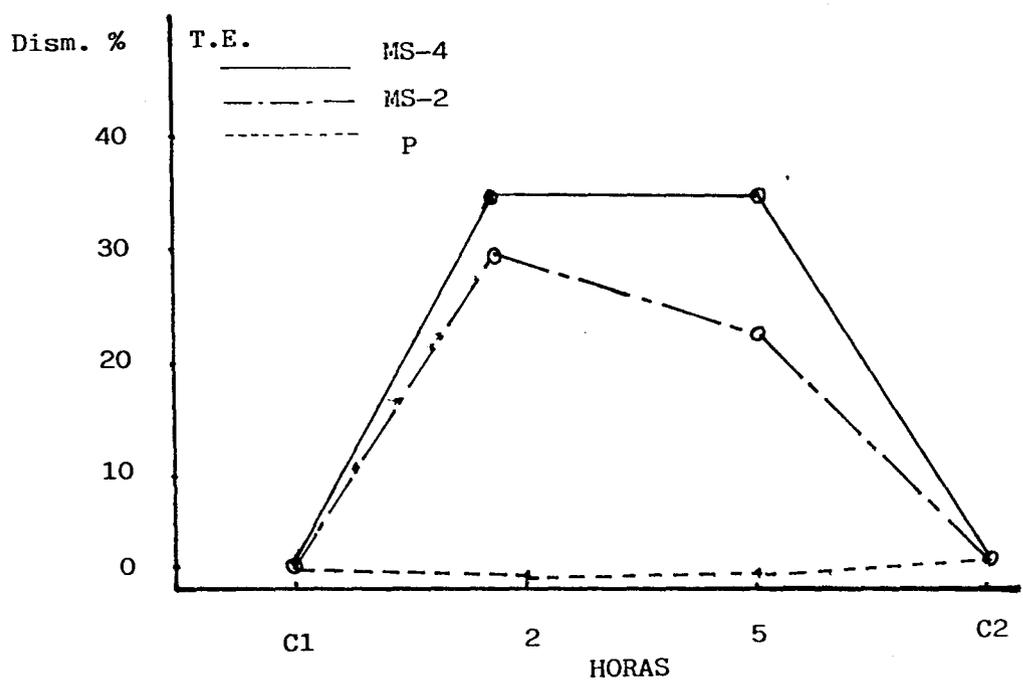


FIG. 38

Disminución respecto acontrol del tiempo de ejercicio en porcentaje a las 2 y 5 h. de la administración de placebo y 2 y 4 mg de MS.

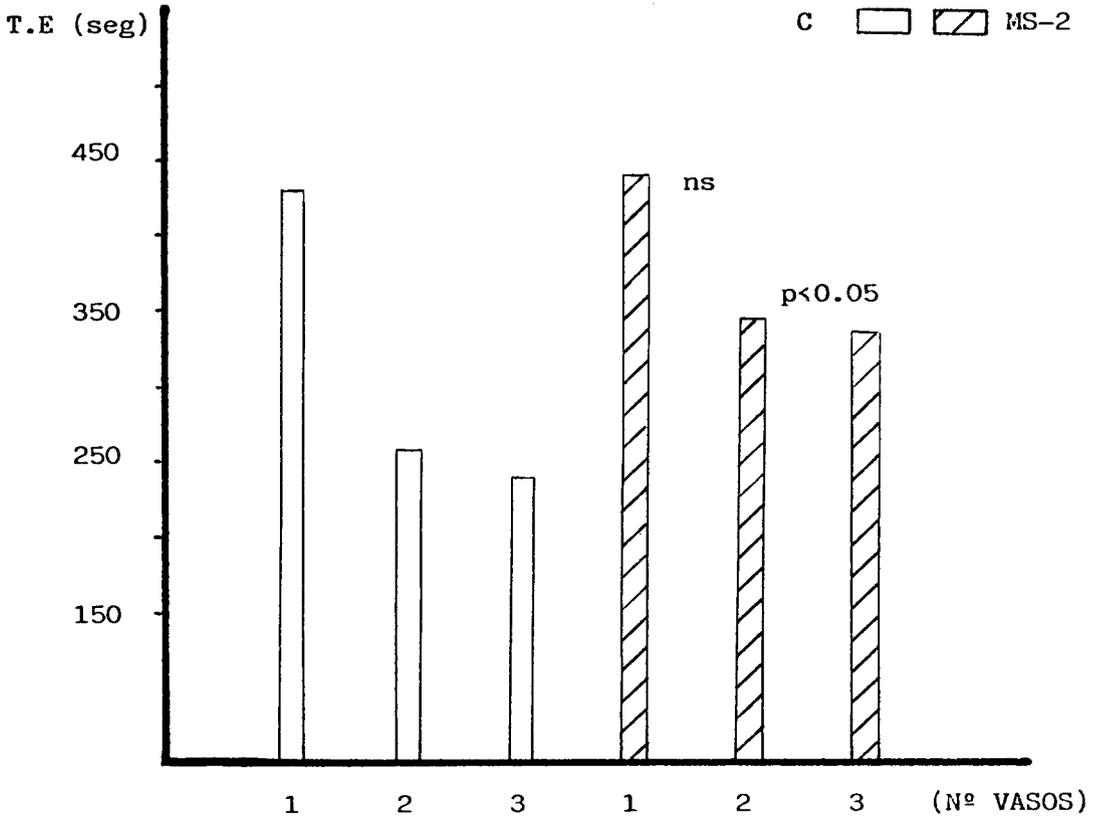


FIG. 39

Comparación del tiempo de ejercicio (seg) obtenido tras administración de 2mgs de MS oral vs placebo a las 2 h. ;según el número de vasos afectados.Comprobamos que los pacientes con 1 vaso no obtuvieron mejoría significativa, mientras que sí la tuvieron los pacientes con 2 ó 3 vasos coronarios enfermos.

TABLA XVIII

Nº	TE(seg) Control	TE MS 2 mg.2h	P
3 (1 vaso)	428 ± 101	443 ± 98	ns
12 (2 vasos)	260 ± 94	345 ± 99	<0.05
15 (3 vasos)	241 ± 103	339 ± 87	<0.05

TABLA XIX

<u>IM</u>	<u>SI</u>	<u>NO</u>	<u>P</u>
Nº	15	15	
<u>FE</u>	52±7	45±9	*
<u>TE(seg)Control</u>	294±93	230±86	*
<u>TE(seg)MS2mg2h</u>	387±101	302±94	*
<u>Incremento%</u>	32	30	

* = P<0.05

pacientes. También representamos Fig.40 ; el incremento obtenido con MS en ambos subgrupos y la F.E angiográfica. comprobamos que paradójicamente los pacientes con IM tenían mejor FE y por tanto hicieron mejor TE, aunque los incrementos con el fármaco fueron similares.

El consumo de Oxígeno máximo (VO₂); medido de forma indirecta a través de nomogramas TABLAS VIII; IX y X. ; el consumo de O₂ debido a la excelente correlación con el trabajo realizado, es un parámetro derivado del TE y suele expresarse en M.E.T.S (1 Mets= Unidad de metabolismo basal=3.5 ml/kg/min. de O₂). Es el índice más fiel de la capacidad de ejercicio de un individuo (capacidad funcional aeróbica) guardando una estrecha correlación con el gasto cardiaco , en las Figs.41,42 y 43 , podemos observar que 2 mg de MS a la 2ª hora mejoró con respecto al C 1.12 Mets de media por paciente lo que supone 3.9 mlO₂/kg/m². de VO₂ valores con significación estadística (P 0.01); en la Fig.43

; representamos las PE de los 30 pacientes en cuanto a consumo energético y su clasificación funcional antes y después de MS-2mg. El tiempo de umbral anginoso ; (con ST igual o mayor de 1 mm), fué prolongado con MS (Figs. 44 y 45) ; tanto con 2 como con 4 mgs. de MS en un 36.6 % a las 2 h. con 2 mg (p 0.01); 22.1 % a las 5 h. con 2 mgs.; 41.5 % a las 2 h. con 4 mgs. (p 0.05 y 0.01) respectivamente y 29.9 % a las 5 h. con 4 mgs. (p 0.05); sin que existieran diferencias significativas entre los valores obtenidos con MS en las distintas horas y dosis.

El tiempo de infradesnivelación del segmento ST a 1.5 mm:(Fig.46) se prolongó 55 seg. (26.5%), 54 seg.(26%), 64 seg.(31%) y 57 seg. (27.6%) con MS 2 mg a la 2ª y 5ª hora y con MS 4 mg a la 2ª y 5ª hora respectivamente; alcanzando todos los valores significación estadística (P 0.05).

El descenso máximo del segmento ST en valores absolutos (mm); FIG.47 ; no se modificó significativamente respecto a C, ya que los descensos de ST fueron 1.7%, 4.4%, 6% y 4.9%; con MS 2 mg a las 2 y 5 h. y MS 4 mgs. a las 2 y 5 h. respectivamente.

Cuando el descenso del segmento ST máximo en valor absoluto, fué corregido con el T.E. en minutos (mm/min); sí se observaron diferencias significativas (Fig.48) ; la magnitud del descenso

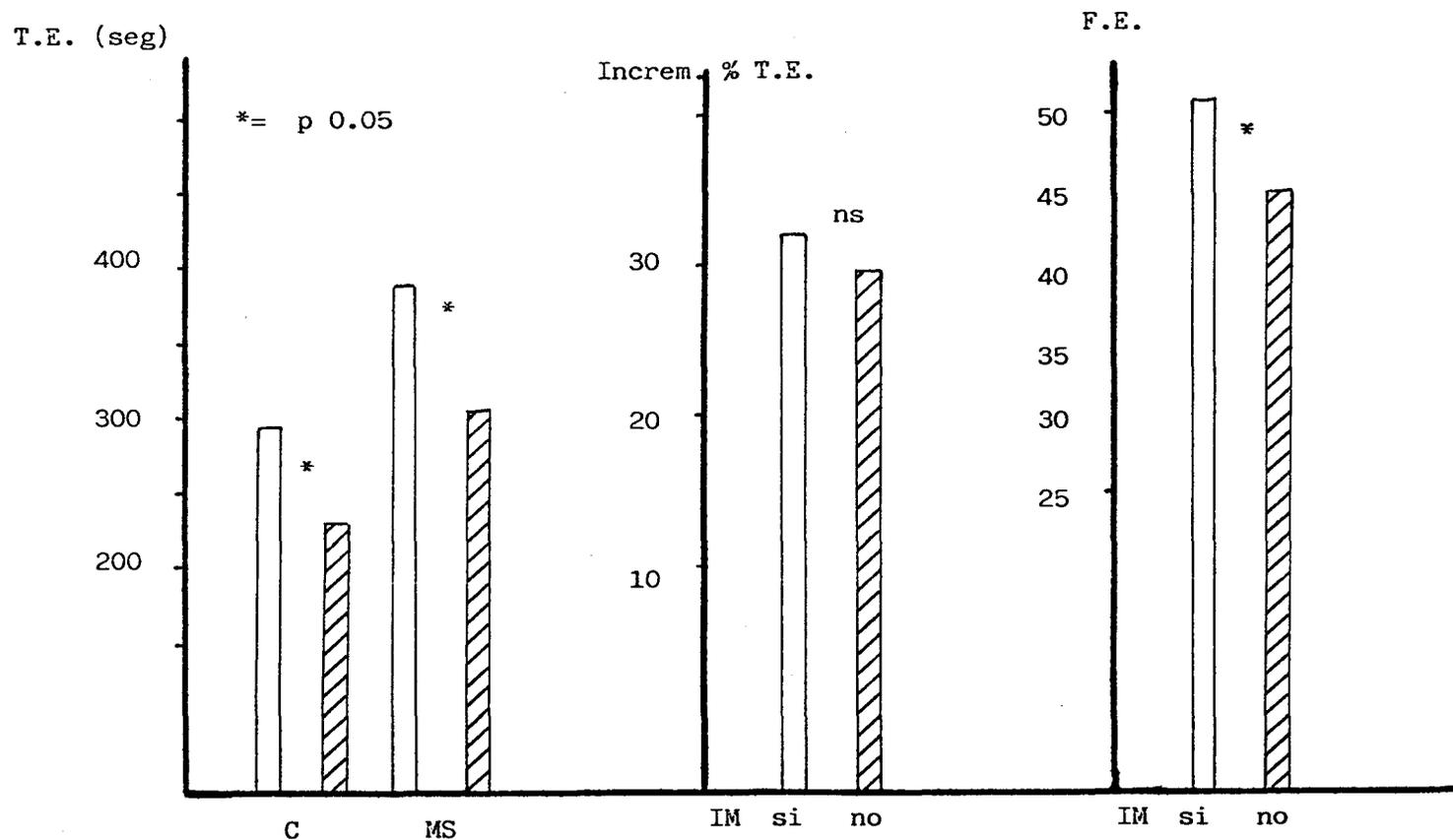


FIG.40

Se representa el tiempo de ejercicio obtenido en pacientes que han sufrido IM (blanco) o no (rayado) y observamos que los primeros tanto en el control como tras 2 mgs de MS presentan mejor TE ($p < 0.05$) y F.E 51% vs 45% ($p < 0.05$). Sin embargo los incrementos en TE con MS-2 respecto a C en ambos grupos, con y sin IM (infarto de miocardio) previo fué similar (ns).

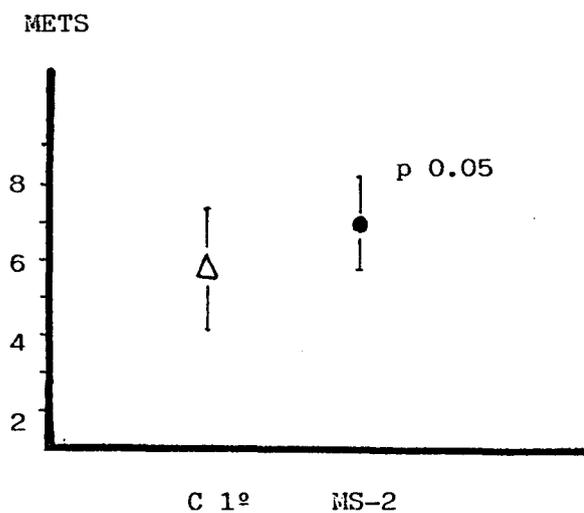


FIG.41

Comparación en METS de la capacidad funcional de 2 mgs de MS a las 2 h. de su administración vs control 1°.

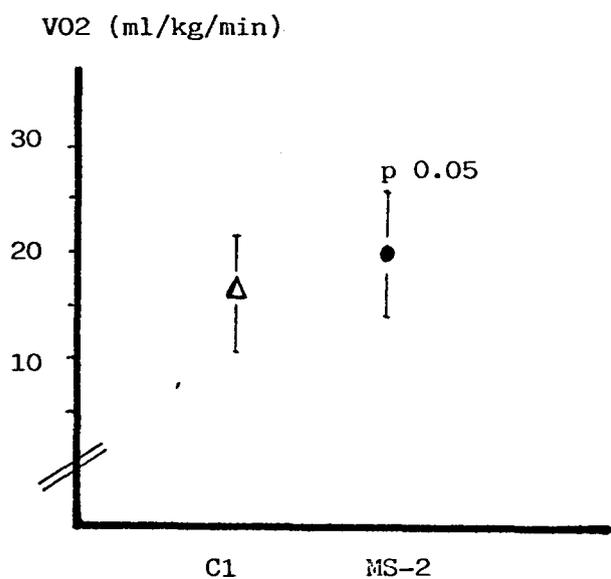


FIG.42

Comparación de la capacidad funcional en consumo de O₂ de MS-2 mg tras 2 h. de su ingesta oral versus Control.

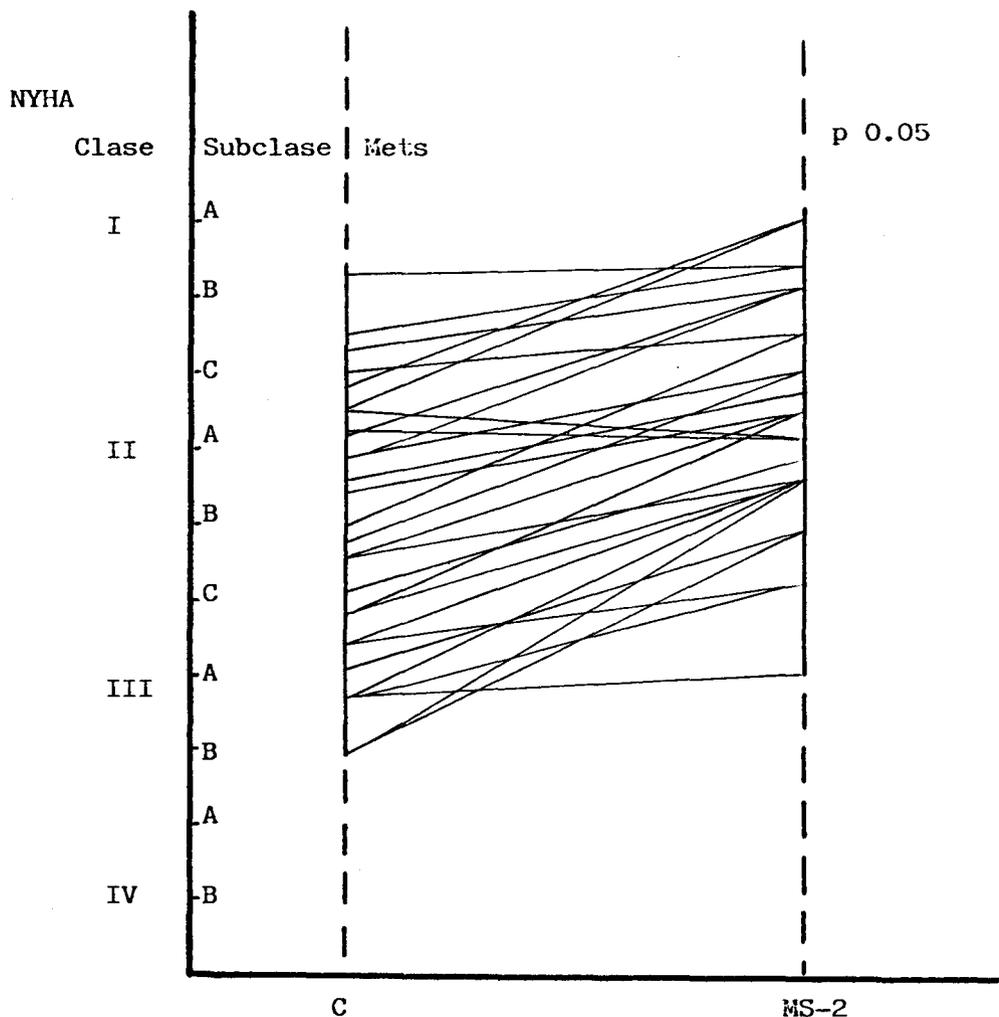


FIG. 43

Representación de la capacidad funcional en los 30 pacientes que realizaron el estudio comparando los valores de 2 mg de MS a las 2h de su administración, respecto a control.

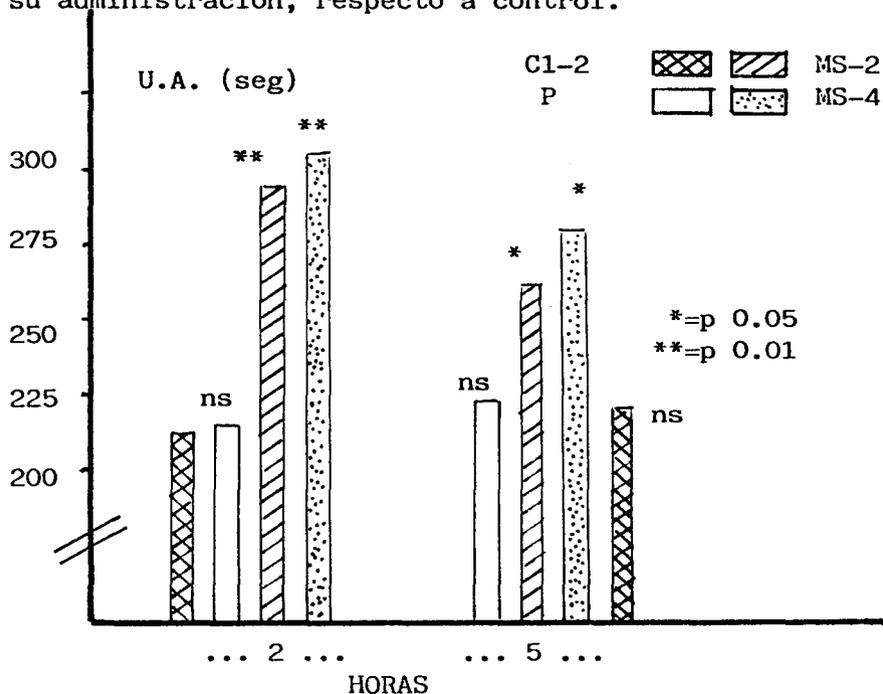


FIG.44

U.A (tiempo de aparición de angina, con descenso ST igual ó mayor de 1 mm.) a las 2 y 5h. tras la administración de Placebo 2 y 4 mgs. de MS.

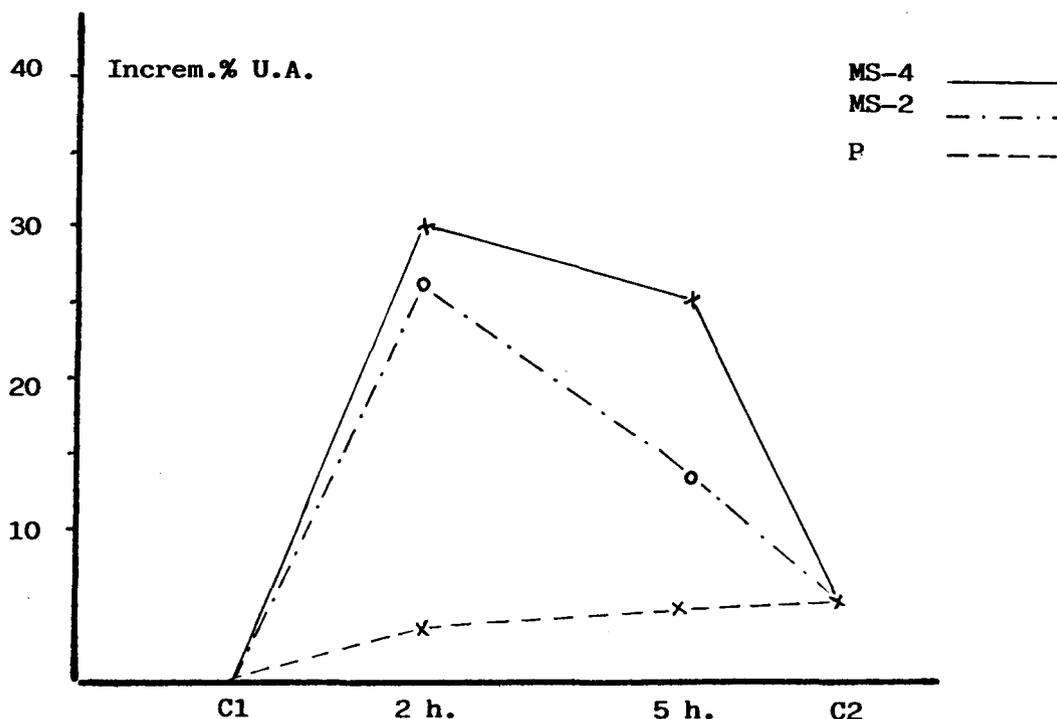


FIG. 45

Incremento en porcentaje respecto a control del tiempo de aparición del umbral anginoso (tiempo de aparición de angor asociado a ST desc.= a 1mm al menos), tras P, MS-2 y MS-4.

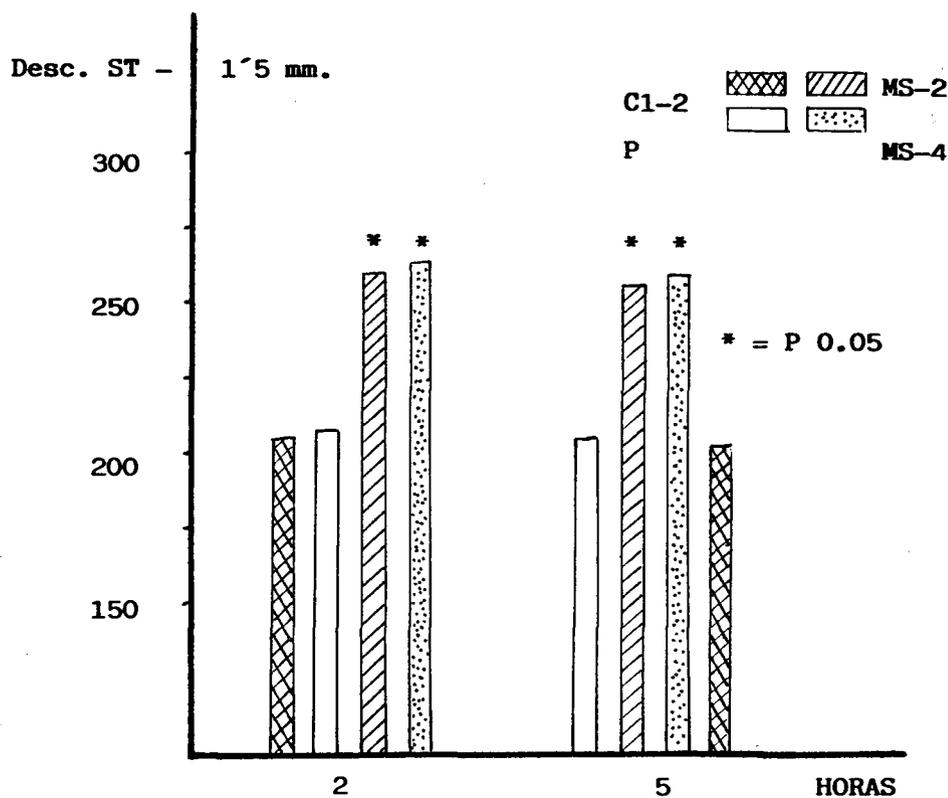


FIG. 46

Efectos de la MS oral y placebo, sobre la duración (seg.) para que el segmento ST descienda a 1.5 mm. por debajo de los valores basales, a las 2 y 5h. tras administración de P, MS-2 y MS-4.

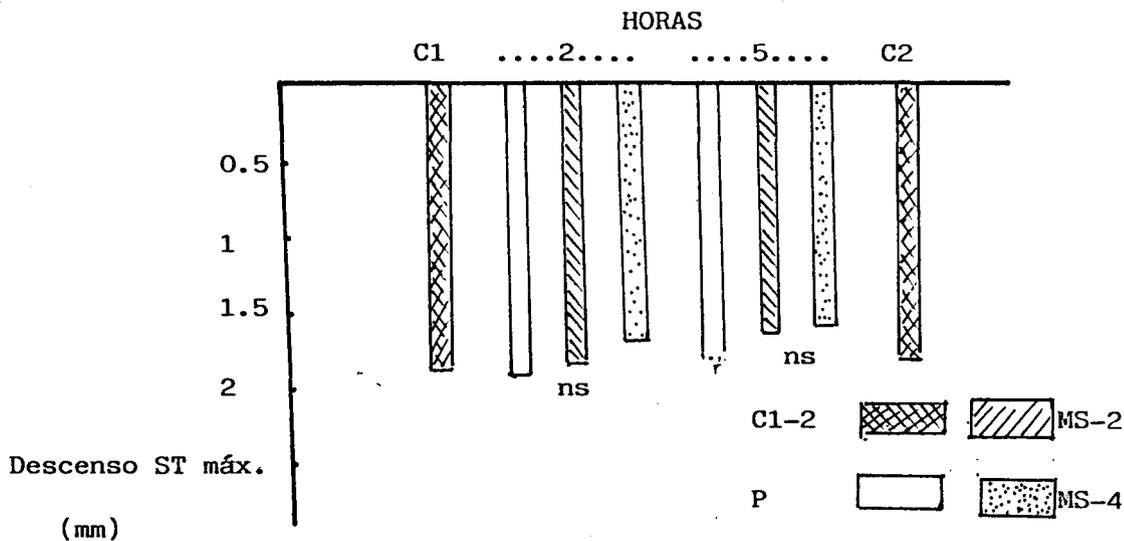


FIG.47 Descenso máximo del segmento ST a las 2 y 5 h. de la administración oral de Placebo, MS-2 y MS-4 mgs.

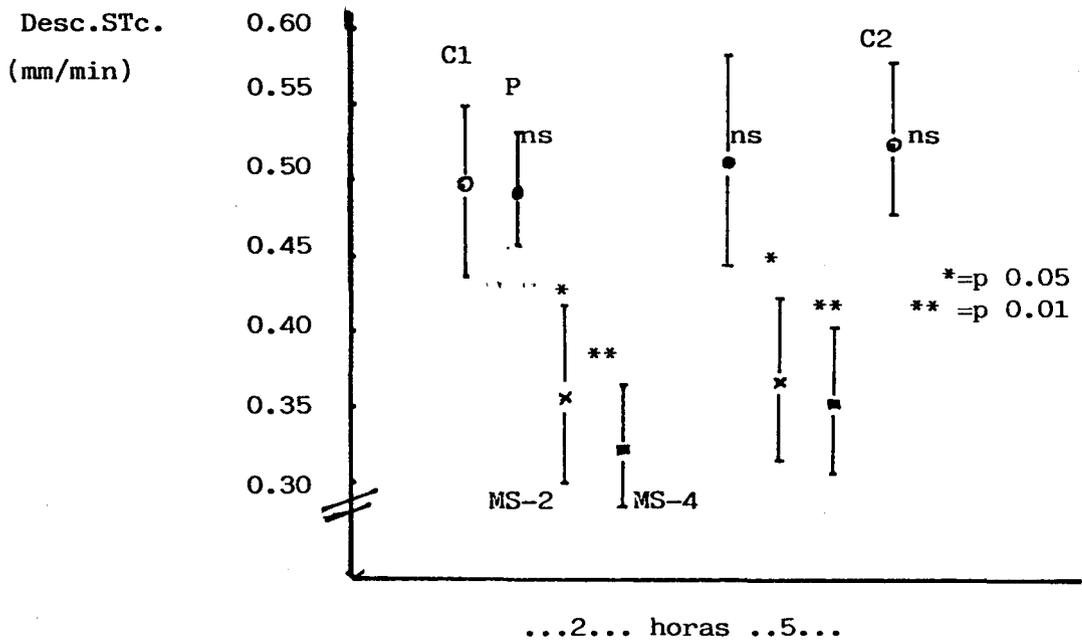


FIG 48.

Descenso ST corregido con el tiempo de ejercicio en mm/min. a las 2 y 5 h. tras administración oral de P, MS 2 y 4 mgs. Comparación respecto a control 1.

respecto al control inicial, fué de 0.15; 0.13; 0.17; y 0.15 mm/m', lo que supone un descenso en porcentaje de 30%; 26%; 34% y 30% % respectivamente, con MS 2 mgs. y 4 mgs. a las 2 y 5 horas, con una significación estadística de (P 0.05), (P 0.05), (P 0.01) y (P 0.05) respectivamente.

El tiempo de recuperación; (TR) (Fig.49) ; en seg. descendió un 24%; 22%; 28%; y 25% respecto al C, considerando los valores medios sin embargo no alcanzaron significación estadística, debido a la gran dispersión de valores hallada, con consiguiente aumentada desviación standard.

En la TABLA XX; se representan los efectos indeseables obtenidos.

En cuatro pacientes con enfermedad coronaria de tres vasos y que fueron sometidos a cirugía de revascularización con By-pass-aorto-coronarios (BAC), determinamos la relación o pendiente ST/TE en cinco puntos a lo largo de la PE; TABLA XXI. FIG.50

Las mediciones se realizaron en los test control, en los test con MS 2 mgs a la 2ª hora y en los test (PE) tras el BAC, a los tiempos siguientes: TE/10; TE/4; TE/2; TE/3/4 y TE. Como puede observarse con BAC, la pendiente máxima es próxima a cero y vemos que con MS está significativamente reducida respecto a control.

Pendiente ST / DP; en la TABLA XXII ,Fig. 51 a y b;

tenemos los valores y la representación gráfica de los cuatro pacientes anteriores en donde comparamos los valores del descenso ST en valor absoluto y corregido con el tiempo de ejercicio; con el doble producto (DP/100). La pendiente de la recta de regresión de los valores medios de los cuatro pacientes es plana en el caso del BAC, en el que sabemos que existe un aumento de flujo, de ahí que alcanzan un alto DP sin isquemia ; con MS la pendiente está reducida respecto al C, debido a que para un mismo DP, el grado de isquemia alcanzado es menor y viceversa, para un mismo grado de isquemia el DP obtenido es mayor.

No se ha aplicado estudio estadístico numérico debido a la cortedad de la serie estudiada.

En la TABLA XVII - B ; se comparan los valores de las PE tras 2 mgs. de MS en tratamiento agudo a las 2 h. y al mes de tratamiento con 2 mgs. de MS / 6 horas, realizadas a las 2 horas tras la toma oral

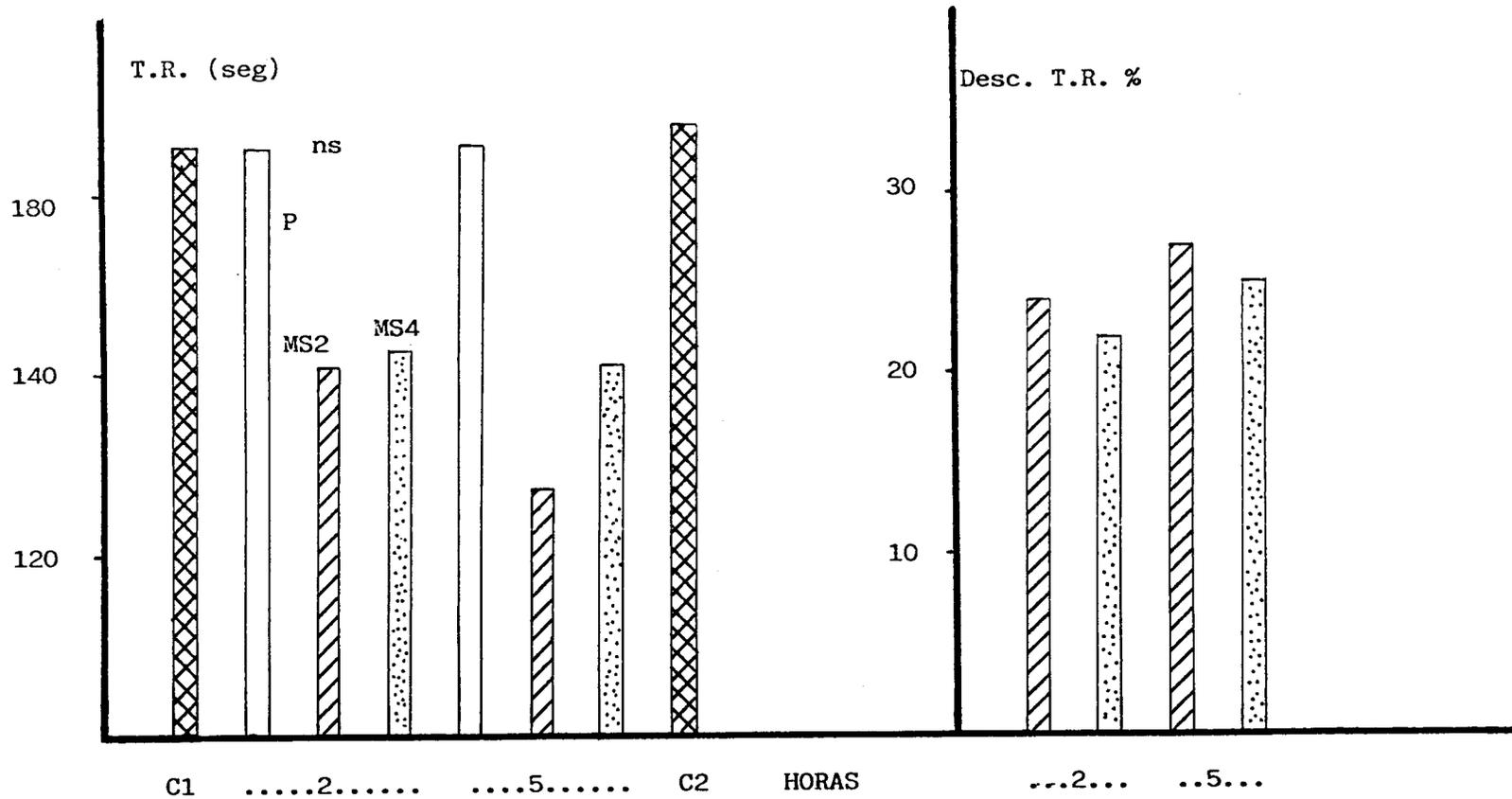


FIG.49

Tiempo de recuperación en segundos. Comparación respecto a control 1º, de placebo, Ms2 y 4 y C2. Tanto a las 2 como a las 5 horas, con MS 2 y 4 mgs. el tiempo de recuperación disminuye de un 22-28%.

TABLA XX

EFECTOS INDESEABLES.

	Total N° = 30	n	%
CEFALEA		5	17
MAREO		1	3

TABLA XXI

	<u>ST/t10</u>	<u>ST/t4</u>	<u>ST/t2</u>	<u>ST/t3/4</u>	<u>ST/t1</u>	<u>TE(min)</u>	<u>ST(mm)</u>
C	0.30	0.32	0.41	0.57	0.73	3.5	2.75
MS	0.29	0.30	0.33	0.36	0.45	5.25	2.37
BAC	0.04	0.03	0.04	0.05	0.07	9	0.7

Tabla que expresa respecto a control, molsidomina y pacientes revascularizados, los descensos parciales del segmento ST en cinco tiempos diferentes a lo largo de la PE. También expresa el tiempo medio de ejercicio total y el descenso ST en valor absoluto.

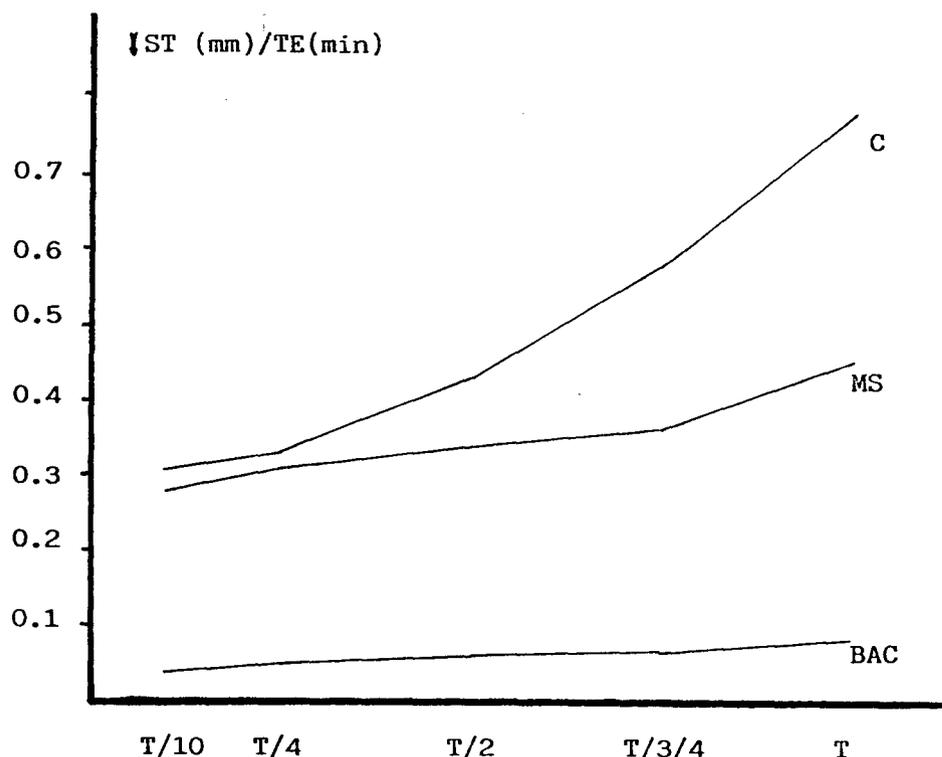


FIG. 50

Relación ST (mm) / T.E. parcial (min).

Se representan los valores medios en cinco tiempos a lo largo de la P.E. de 4 pacientes sometidos a by-pass-Ao-coronario. Observamos que la pendiente BAC es plana, mientras que con MS 2 mg a la 2ª h. de su administración se reduce considerablemente respecto al control.

BAC=bypassAocoronario; MS=molsidomina; C=control.

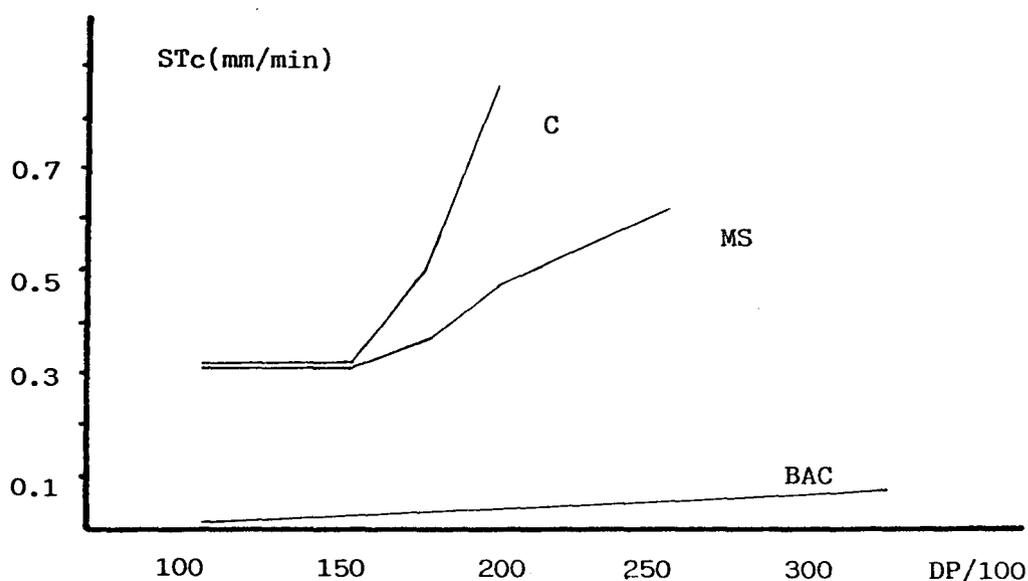


FIG. 51 a

Descenso ST corregido con el tiempo de ejercicio, en relación al DP/100, en los cuatro pacientes anteriores; observando que para un mismo DP el grado de isquemia es menor o que para alcanzar un mismo grado de isquemia hay que incrementar el DP con MS respecto a C. Su-giriendo (asociado a un aumento del T.E) aumento de flujo ya que la pendiente se acerca a la del BAC.

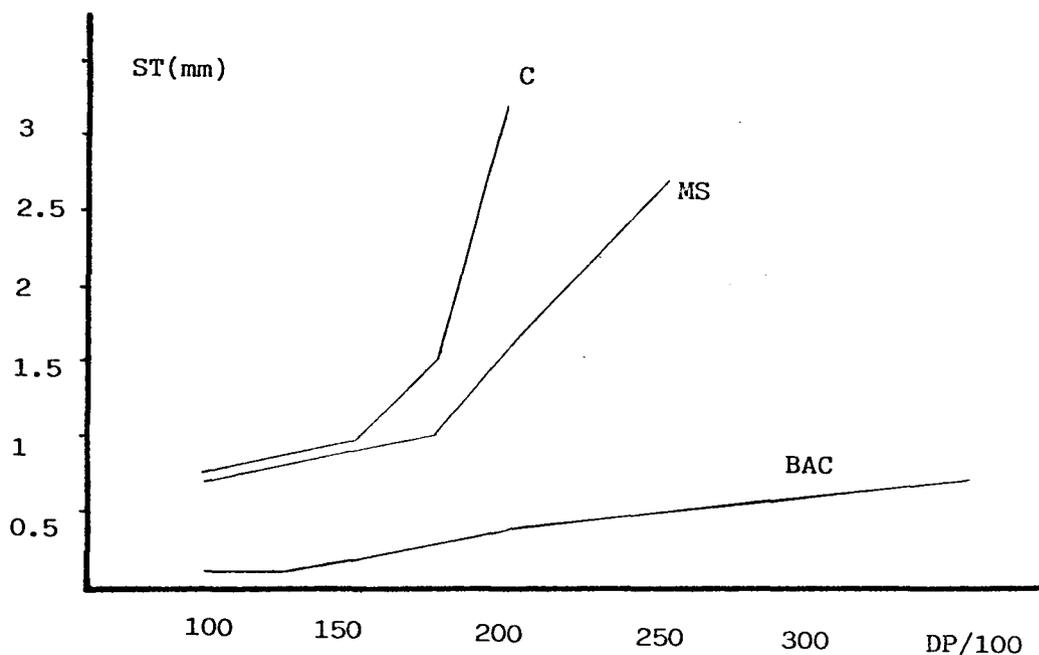


FIG. 51 b

Descenso ST en valor absoluto, en relación al DP/100.

La pendiente de la recta de regresión de los valores medios de los 4 pac. anteriores, es plana en el caso del BAC, en donde existe un aumento del flujo coronario, alcanzando el máx. DP; con MS se reduce la pendiente respecto a Control.

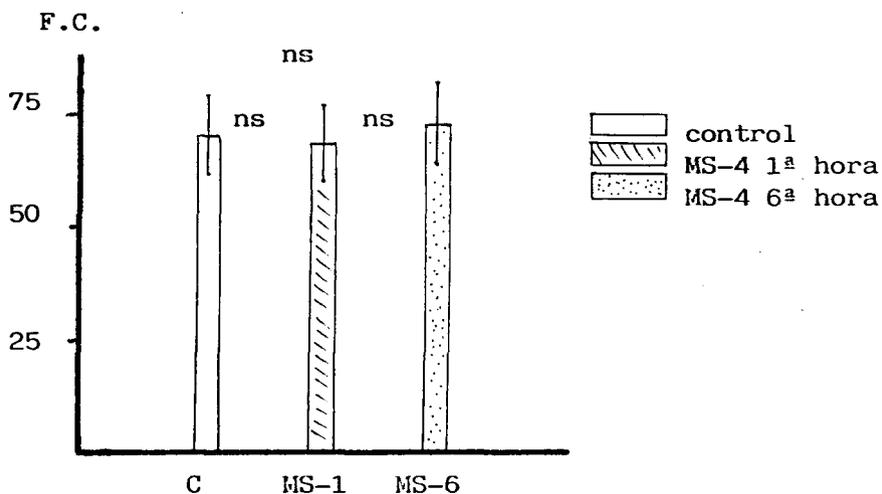


FIG. 52

La frecuencia cardiaca, no se modificó significativamente respecto al control con 4 mgs. de MS tanto a la hora como a las 6 h. de su administración oral.

TABLA XXII

<u>DP/100</u>	<u>ST (mm)</u>			<u>STc</u>		
	<u>C</u>	<u>MS</u>	<u>BAC</u>	<u>C</u>	<u>MS</u>	<u>BAC</u>
100-125	0.7	0.7	0.1	0.3	0.3	0.02
125-150	0.8	0.8	0.2	0.3	0.3	0.02
150-175	1.5	1	0.3	0.45	0.35	0.03
175-200	3.2	1.6	0.4	0.78	0.45	0.04
200-250	-	2.7	0.5	-	0.55	0.05
250-350	-	-	0.7	-	-	0.07

Tabla que correlaciona, los descensos del segmento ST en valor absoluto y corregido con el TE, con el D.P.; tanto en pacientes control, como en los que les fué administrada molsidomina o fueron revascularizados.

de la mañana; podemos observar que no existen diferencias significativas entre los valores agudos y crónicos.

Con éstas observaciones comprobamos que no existe taquifilaxia o acostumbramiento a la medicación, manteniendo por tanto los mismos efectos en tratamiento agudo que al mes de tratamiento crónico, no existiendo por tanto fenómeno de tolerancia.

Respecto al estudio Ecocardiográfico; comprobamos que (Fig.52)

; la frecuencia cardiaca, TABLA XXIII, no se modifica con 4 mgs. de MS a la hora, a las 6 h. de su administración.

La T.A.S. y T.A.D. (Fig.53); tampoco ha mostrado diferencias con significación estadística.

El estrés telesistólico; , mostró un descenso con MS 4 mgs. de un 10 % a la 1ª h. de su administración y un 2 % a la 6ª h.; ambos valores sin significación estadística; TABLA XXIII; Fig.54.

El diámetro telediastólico; descendió de 5.38 ± 0.37 a 4.99 ± 0.66 en la 1ª h. (P 0.01) y 5.35 ± 0.66 en la 6ª h. (ns) Fig.55.

El volumen telediastólico; también descendió a valores significativos (P 0.05) en la 1ª h. (Fig.55) estando totalmente recuperado a la 6ª h. TABLA XXIII.

El diámetro telesistólico y el volumen telesistólico, (Fig.56) descendieron sin alcanzar significación estadística a ninguna de las horas, de todos modos el VTS en la 1ª h. obtuvo un descenso medio del 14%. La F.E. (fracción de eycción); (Fig.57); no se modificó; con MS. Tampoco se modificaron (Figs. 58, 59, 60)

la fracción de acrtamiento (Fac); la velocidad de acortamiento circunferencial ni la relación PTS/VTS; respectivamente. El índice volumen latido (IVL); (Fig.61); descendió significativamente al final de la 1ª h., siendo similar al valor basal en la 6ª h.

En la TABLA XXIV aparecen los efectos indeseables.

En la TABLA XXV; analizamos por separado, las diferencias respecto a control, obtenidas con MS a la 1ª h., en los individuos sanos, en los pacientes con cardiopatía y en el grupo total.

Podemos apreciar que los parámetros analizados, se modificaron sensiblemente igual en los tres subgrupos; el DTD descendió un 7.3 % en sanos (P 0.01), un 7 % en cardiópatas (P 0.05) y un 7.2 % (P 0.01) en el grupo total (Fig.62); el VTD descendió un 15.3; 15.6 y

TABLA XXIII

	<u>CONTROL</u>	<u>MS 1 h</u>	<u>P</u>	<u>MS 6 h</u>	<u>P</u>
<u>FC</u>	73.9±9.2	73.5±9	ns	74.5±10	ns
TAS	146.1±35.8	139.1±30.3	ns	145.1±33	ns
TAD	79±10	76.5±11	ns	78±9.8	ns
ETS	240.6±136	217.6±105	ns	238.1±127	ns
DTD	5.38±0.37	4.99±0.66	**	5.35±0.66	ns
DTS	3.48±0.88	3.30±0.78	ns	3.48±0.86	ns
VTD	143.6±46.7	121.3±38.8	*	141.2±43.9	ns
VTS	55.1±40.1	48.2±31.7	ns	54.9±38.7	ns
FE	63.8±13.7	62±12.1	ns	63.5±12.4	ns
Fac.	35.6±9	34.3±8.3	ns	35±9.2	ns
Vcf.	1.19±0.29	1.15±0.26	ns	1.18±0.27	ns
PTS VTS	3.3±1.3	3.5±1.4	ns	3.3±1.2	ns
IVL	52.9±12.4	44.1±10.4	**	51.2±11.7	ns

ns=no significativo, * = P<0.05, ** = P<0.01, FC=frecuencia cardiaca, TAS= tensi#on arterial sist#olica, TAD= tensi#on arterial diast#olica. ETS=estres telesist#olico, DTD= diámetro telediast#olico, DTS= diámetro telesist#olico, VTD= volumen telediast#olico, VTS= volumen telesist#olico, FE= fracción de eyección, Fac= fracción de acortamiento, VCF= velocidad de acortamiento circunferencial, PTS/VTS= relación presión-volumen tele-sist#olicos, IVL= índice volumen latido.

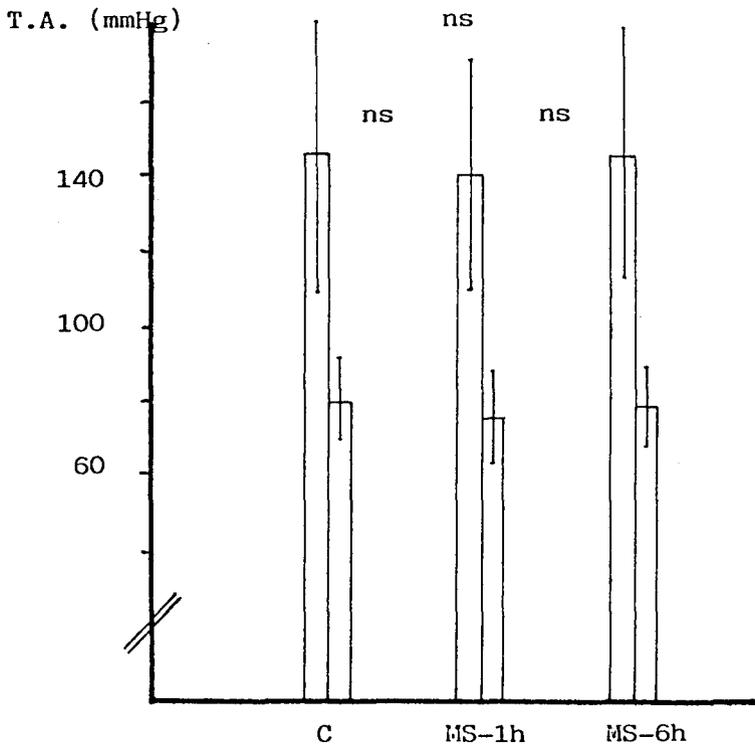


FIG. 53

TA sistólica y diastólica tras administración de 4 mgs de MS tras 1 y 6 h. versus control.

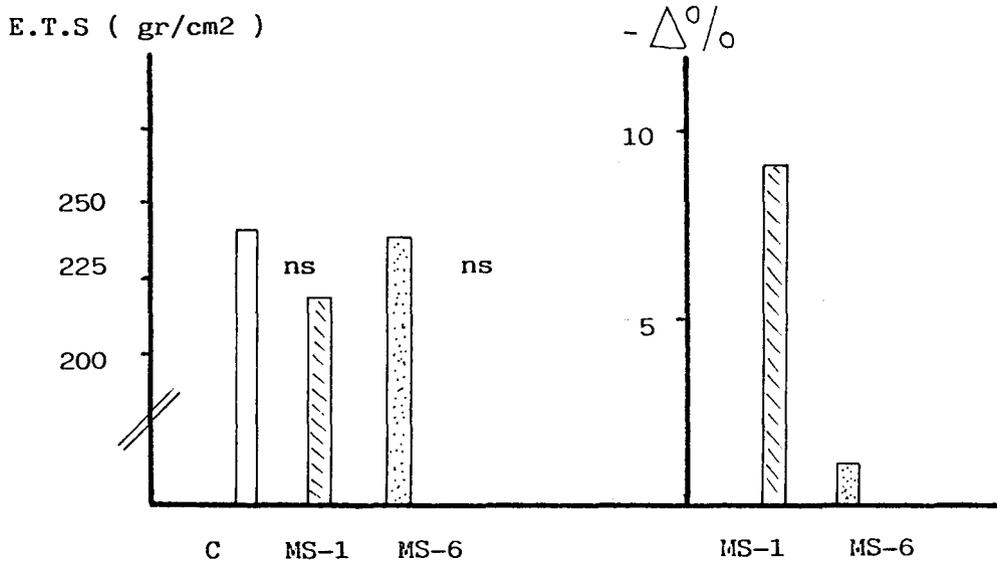


FIG. 54

Estrés telesistólico tras MS a la hora y 6 h. de su administración VS control. A pesar de no haber diferencias significativas comprobamos que el ETS descendió un 10% a la hora de dar 4 mgs. de MS.

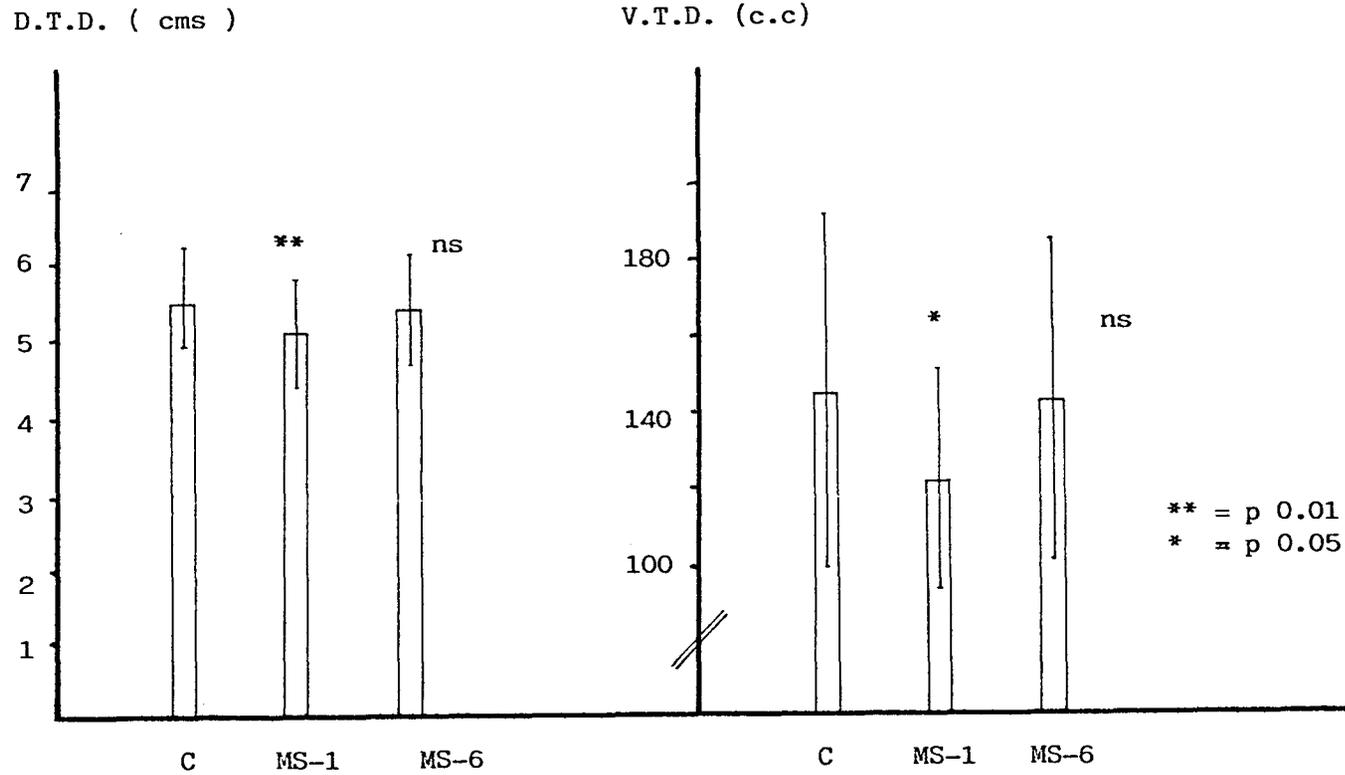


FIG.55

Diámetros teladiastólico y volumen teladiastólico control, y MS tanto a la hora como a las 6 h. tras la administración de 4 mgs. oral. Los descensos son significativos P 0.01 y p 0.05 del DTD y VTD respectivamente a la hora de la administración no alcanzando significación estadística a las 6 h.

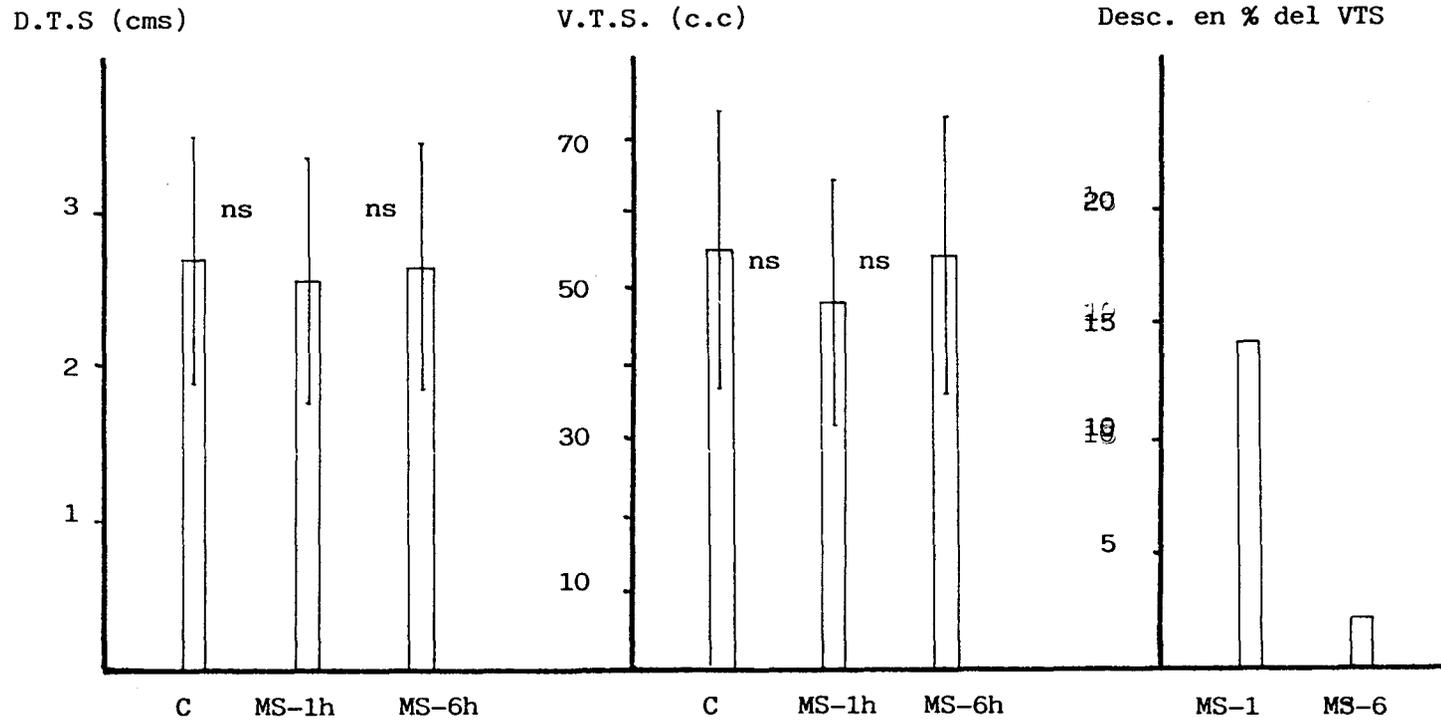


FIG. 56

Diámetro telesistólico y volumen telesistólico control vs MS 4 mgs oral a la hora y 6 h. tras su administración. Los cambios no son significativos aunque el VTS a la hora descendió un 14%.

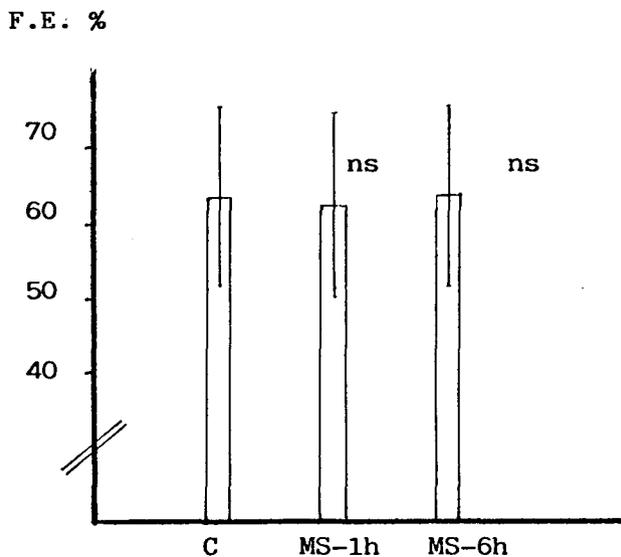


FIG. 57

La fracción de eyección, no se modificó significativamente con 4 mgs. de MS ni a la hora, ni a las 6 h. de su administración oral en dosis única, respecto al control.

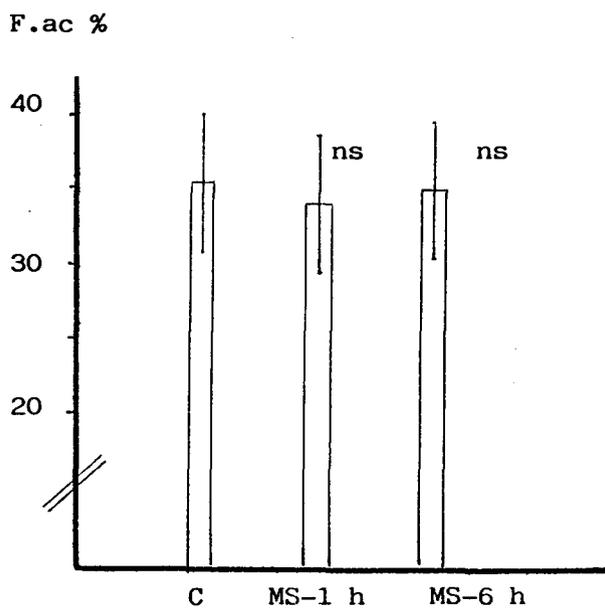


FIG. 58

La fracción de acortamiento, tampoco se modificó con MS vs C.



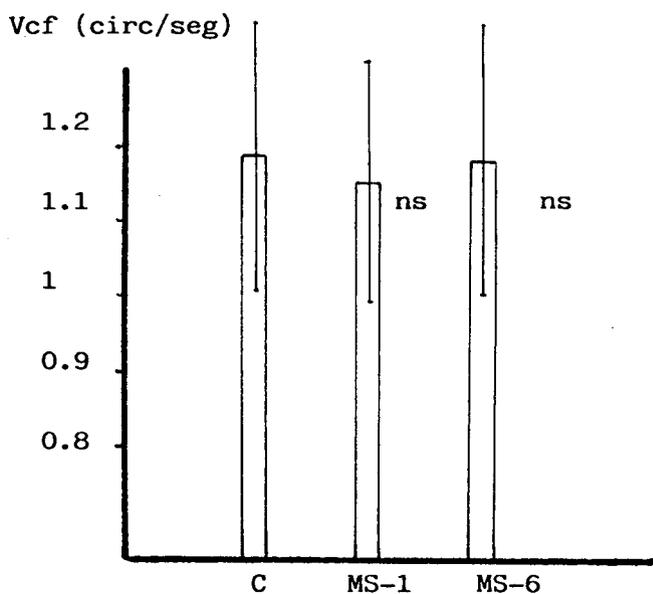


FIG. 59

La velocidad de acortamiento circunferencial, no experimentó cambios significativos con 4 mg de MS una hora y 6 h. tras su administración oral, respecto al control.

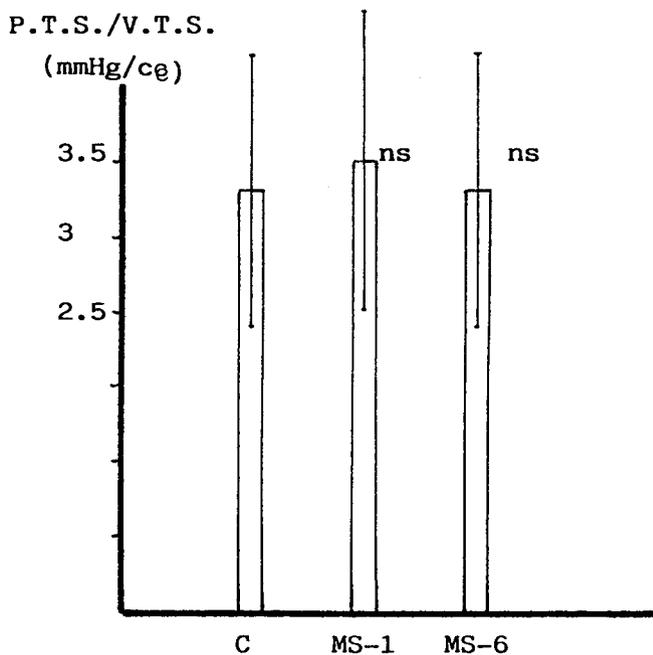


FIG. 60

La relación presión-volumen telesistólicos, no se modificó con MS (4mg) respecto al control ni a la 1ª ni a la 6ª hora de su administración oral.

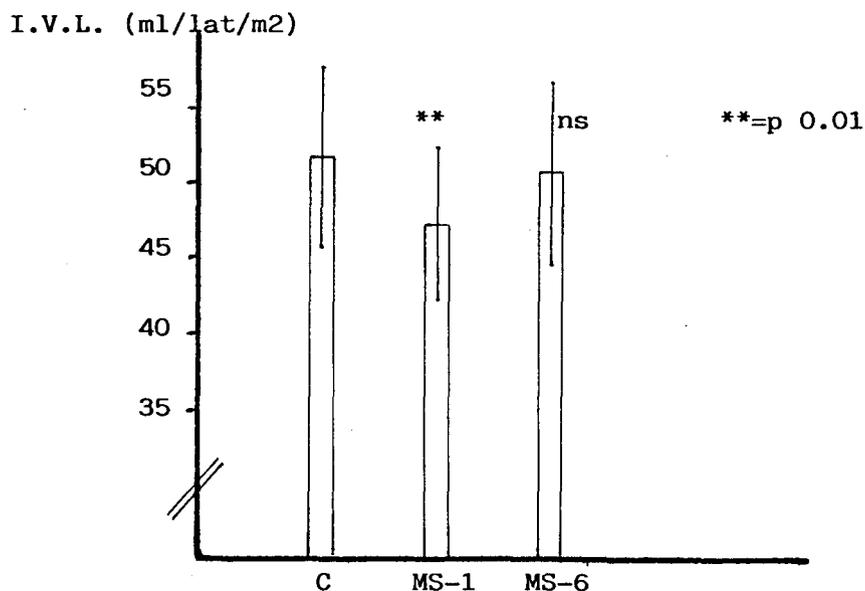


FIG. 61

El índice volumen latido, disminuyó significativamente tras la administración oral de 4 mg de MS a la 1ª hora, no manteniéndose dicha significación a las 6 horas, respecto a control.

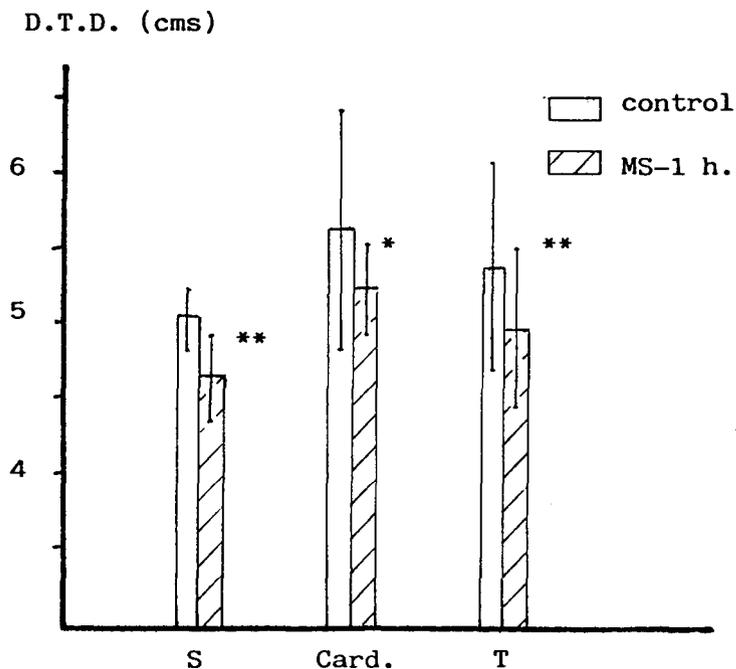


FIG. 62

En éste diagrama comparamos las diferencias que se establecen entre el control y molsidomina 4 mgs una hora tras su administración oral, en tres grupos de sujetos : sanos (S); pacientes con cardiopatía (card.) y en el grupo total (T). El diámetro telediastólico descendió significativamente (p 0.01) en el grupo S y T, y (0.05) en el grupo con cardiopatía.

TABLA XXIV

EFFECTOS INDESEABLES.-

	Nº total = 35	Nº	%
CEFALEA		7	20

(TABLA XXV)

		SANOS (15)	%	P	CARDIOPATIA (20)	%	P	TOTAL(35)	%	P
DTD	Control	5.04±0.25			5.64±0.81			5.38±0.7		
	MS 1h	4.67±0.3	-7.3	**	5.24±0.73	-7	*	4.99±0.66	-7.2	**
VTD	C	121±14			160.6±53.7			143.6±46.7		
	MS	102.4±15.2	-15.3	**	135.5±43.8	-15.6	*	121.3±38.8	-15.5	*
IVL	C	50±10.1			55.1±13.2			52.9±12.4		
	MS	41.6±7.4	-16.8	**	45.9±11.6	-16.6	*	44.1±10.4	-16.6	**
FE	C	69.1±7.1			59.8±14.1			63.8±12.1		
	MS	68.4±7.2	-1	ns	58±13.6	-3	ns	62±12.1	-2.8	ns
PTS VTS ^C	C	3.4±0.8			3.2±1.8			3.3±1.3		
	MS	3.76±1	10.5	ns	3.39±1.62	5.9	ns	3.5±1.4	6	ns
ETS	C	165±24.5			297.3±153.2			240.6±136		
	MS	157±26.6	-4.8	ns	263±115.6	-11.5	ns	217.6±105	-9.5	ns

15.5 % respectivamente (p 0.01), (P 0.05) y (P 0.05); Fig.63

En la Fig 64. ; representamos el índice volumen-latido, que descendió un 16.8 % en sanos, un 16.6 % en cardiópatas y un 16.6 % en el grupo total (P 0.01), (P 0.05) y (P 0.01) respectivamente. En las Figs. 65,66,67 ; están representados los valores (TABLA XXV) de fracción de eyección, relación PTS/VTS y estrés tele-sistólico en donde podemos observar que no existen diferencias significativas entre los grupos control y MS.

La relación PTS/VTS, en condiciones basales y por las variaciones de la carga; permitieron definir una línea isovolumétrica, que se desplazó hacia la izquierda cuando se incrementó el inotropismo. (Fig.15) . Los valores de la F.E. y de la relación PTS/VTS así como sus respectivas modificaciones, obtenidas con las variaciones de la carga y contractilidad se exponen en las TABLAS XXVI-A-B y C, destaca la ausencia de cambios significativos en la relación PTS/VTS bajo las influencias de variación de la carga y su incremento con la potenciación del inotropismo. (Figs.68,69 y 70).

El descenso de postcarga con nitroprusiato (NT) elevó la PTS/VTS un 4.75 % y la FE 23.6 %; la elevación de postcarga con metoxamina (Mx) llevó a un aumento del 4.6 % en la relación PTS/VTS y a una reducción del 11.6 % de la FE.

El aumento de la precarga, con sobrecarga aguda con suero, elevó la PTS/VTS un 2.32 % y un 14.6 % la FE. En la TABLA XXVII

; podemos observar que las diástoles largas incrementan el VTD (volumen telediastólico), versus diástoles cortas (tomadas como basales) produciendo un incremento de PTS/VTS del 1.63 % y del 16.1 % en la F.E.

Molsidomina no modifica la relación PTS/VTS (incremento del 0.33 %) mientras que reduce la FE un 12.02 %; comportándose como un fármaco que reduce la precarga.

Con B-bloqueante, la PTS/VTS descendió un 36.8 % y la FE un 16.9 % ; el estímulo Beta incrementó la PTS/VTS un 57.9 % y un 29.1 % la FE; la contracción isométrica sostenida (handgrip) (186), (187) produjo un incremento en la relación PTS/VTS del 85.2 % y un 23.5 % en la FE. También se obtuvo un aumento de FC media de 26 ± 7 lat/min; y la TA sistólica de 33.8 mmHg. Esta maniobra ha resultado ser muy útil en el estudio de la insuficiencia cardiaca, ya que con ella

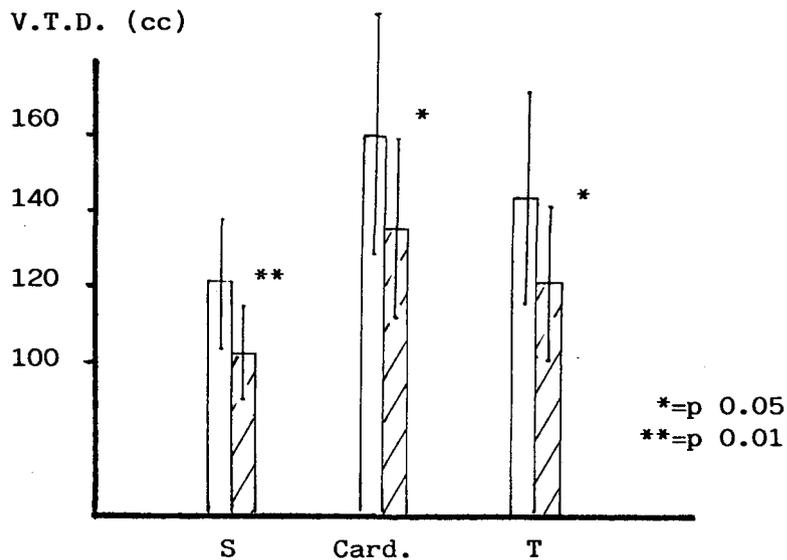


Fig. 63

El volumen telediastólico, disminuyó significativamente con MS 4 mg oral una hora tras su administración, en los tres grupos respecto al control.

S=sanos; Card.=cardiopatía; T=total.

I.V.L. (ml/lat/m²)

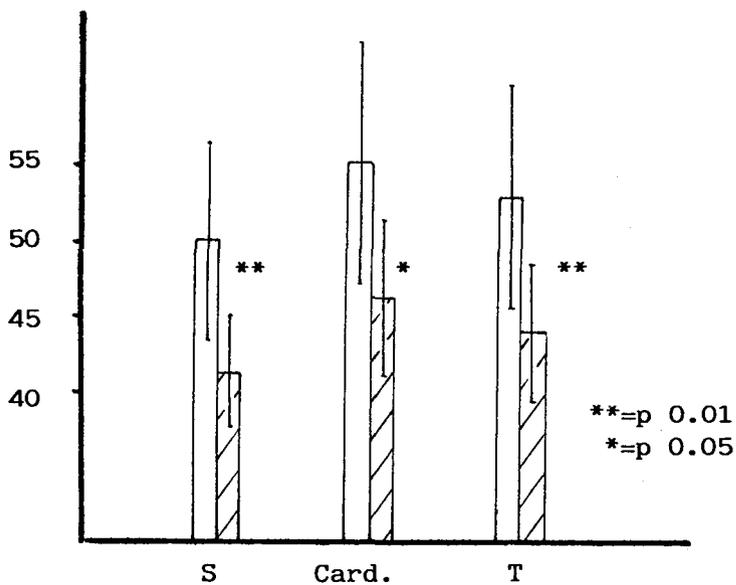


Fig. 64

El índice volumen latido, descendió significativamente en los tres grupos, con MS 4 mg a la hora de su administración oral, vs control.

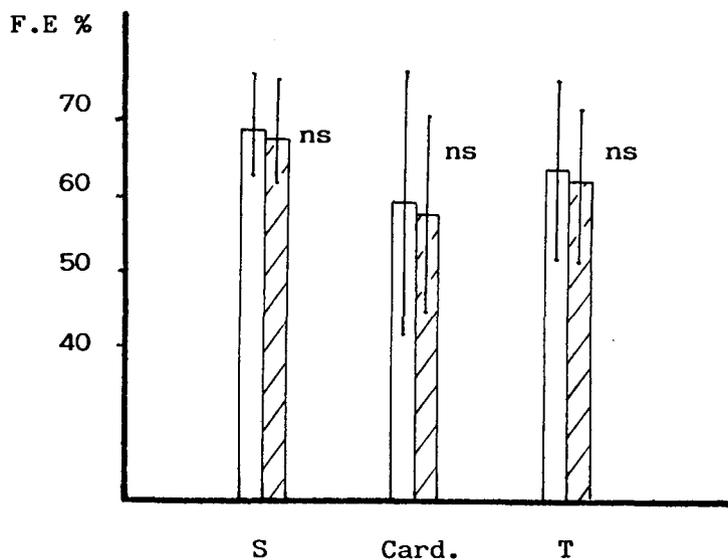


Fig. 65

La fracción de eyección , no se modificó con MS en ninguno de los grupos, respecto al control.

(MS=molsidomina 4 mg, 1 hora tras su administración oral)

S=sanos; Card.=Cardiopatía; T=grupo total.

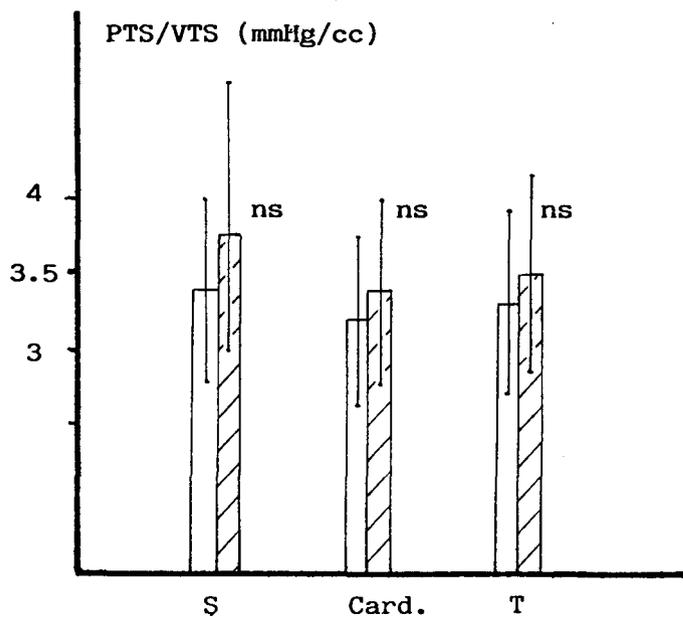


Fig. 66.

La relación presión-volumen telesistólicos, tras la administración de 4 mg de molsidomina oral no se modificó significativamente a la hora, respecto al control en ninguno de los grupos.

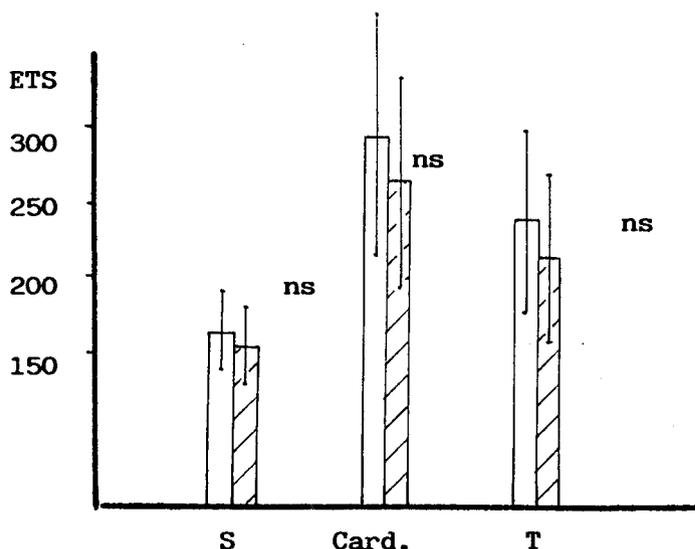


FIG. 67

Variaciones del estrés telesistólico, al comparar en los grupos (sanos, cardiopatía, total) el control con la administración de 4 mg. oral de Molsidomina (MS, en rayado), tras una hora de su administración.

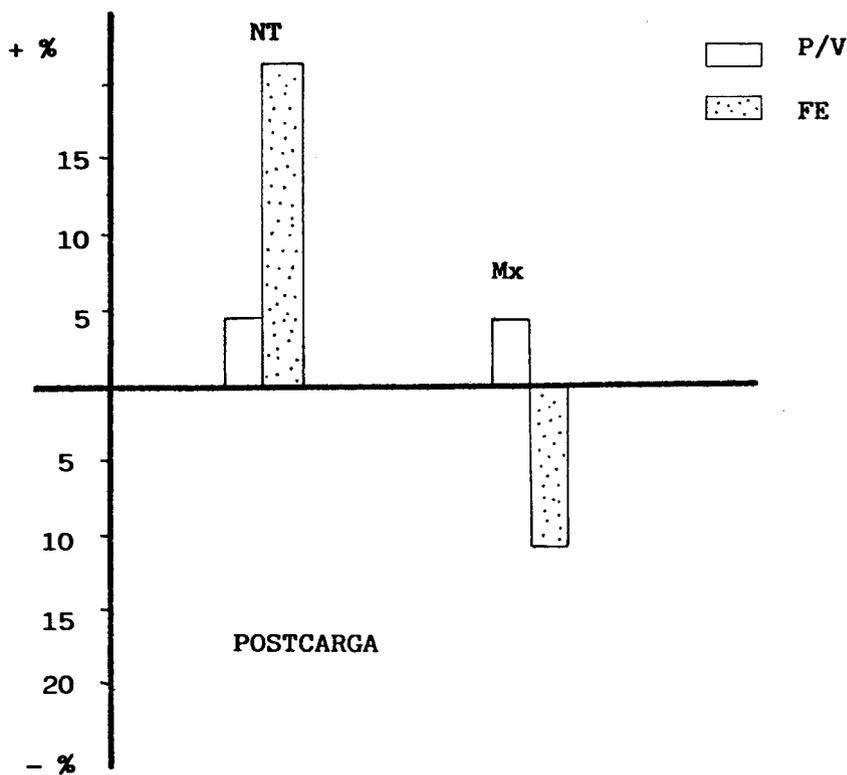


FIG. 68

Incrementos sobre el valor basal de FE y P/V TS, bajo la influencia de las variaciones de postcarga con nitroprusiato y metoxamina.

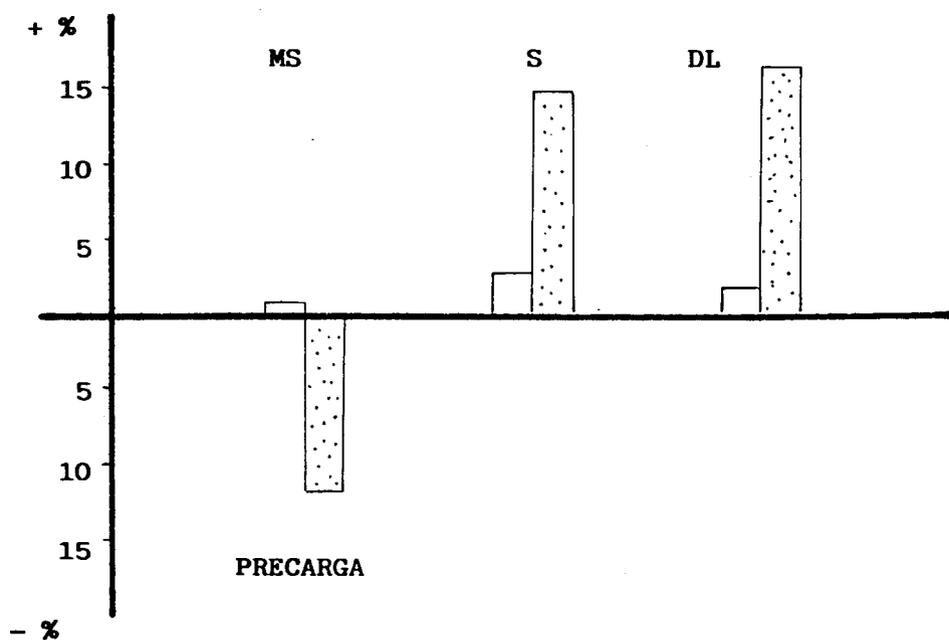


FIG. 69

Modificaciones de FE y P/V TS, bajo la influencia de las variaciones de precarga con Molsidomina 4 mg. a la hora de su administración oral, sobrecarga aguda con suero (500 cc) y diástoles largas vs cortas.

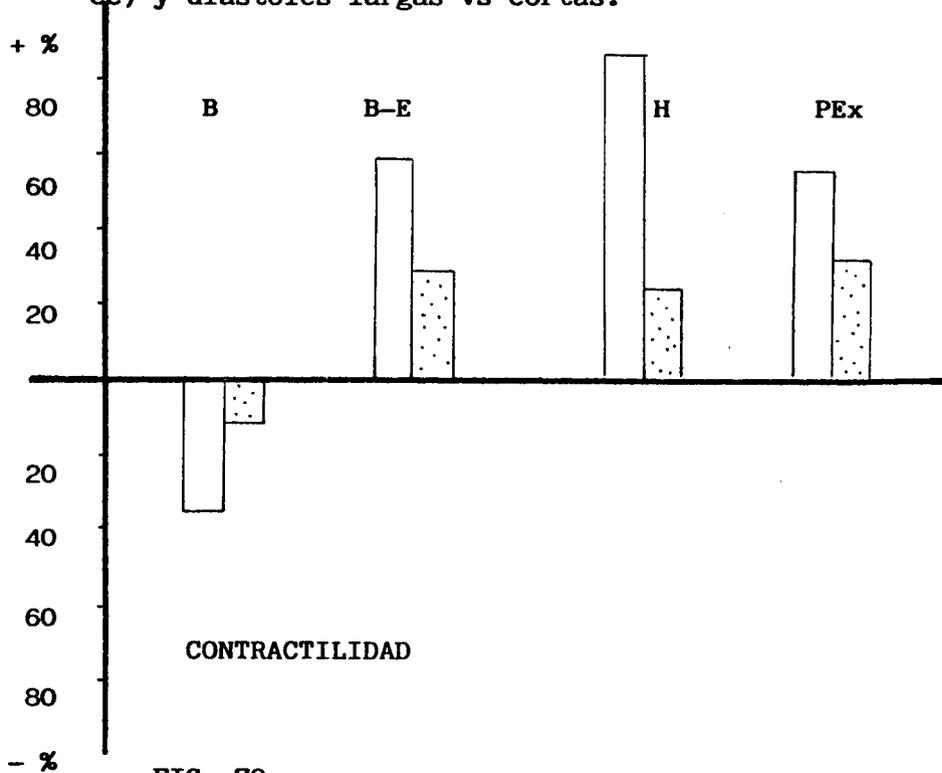


FIG. 70

Variaciones de FE y P/V TS, bajo la influencia de modificaciones en la contractilidad con B-bloqueante, B-estimulante, handgrip, y latido postextrasistólico.

(TABLA XXVI - A)

Nº	Edad	Sexo	Diagn.	POSTCARGA					FE (%)				
				PTS/VTS (mmHg/cc)			FE (%)		PTS/VTS (mmHg/cc)			FE (%)	
				B	NT	%	Mx	%	B	NT	%	Mx	%
1	49	V	IM	3.1	-		3.2	3.2	68	-		59	-13.2
2	40	V	CH	3.2	3.4	6.25	-		54	68	25.9	-	
3	60	M	CI	4.5	-		-		56	-		-	
4	21	V	CIV	4	-		-		71	-		-	
5	43	V	IAo	3.3	3.3	0	3.5	6	60	72	20	54	-10
6	55	V	IAM	1.36	1.47	8	-		48	60	25	-	
7	21	V	S	3.6	-		-		60	-		-	
8	20	V	S	4.6	-		-		66	-		-	
9	20	V	S	2.7	-		-		55	-		-	
10	20	V	S	3.2	-		-		60	-		-	
				<u>%</u>		4.75		4.6			23.6		-11.6

Edad: 34.9 16.2

Sexo: 9V-1M

IM=Insuficiencia mitral, CH=Cardiopatía hipertensiva, CI=Cardiopatía isquémica, CIV=Comunicación interventricular, IAo=Insuficiencia aórtica, IAM=Infarto de miocardio, S=Sano, B=Basal, NT=Nitroprusiato, Mx=Metoxamina, FE=Fracción de eyección, PTS/VTS=Relación presión-volumen telesistólicos.

(TABLA XXVI - B)

<u>PRECARGA</u>													
<u>PTS/VTS</u>						<u>FE</u>							
B	MS	%	S	%	DL	%	B	MS	%	S	%	DL	%
3.1	3.4	9.6	-		-		68	56	-17.6	-		-	
3.2	3.2	0	3.2	0	-		54	46	-14.8	65	20.3	-	
4.5	4.3	-4.4	4.2	-6.6	-		56	46	-17.8	68	22.2	-	
4	4.6	15	4.4	10	-		71	70	-1.4	76	7	-	
3.3	3.2	-3	3.5	6	3.2	-3.3	60	55	-25	65	8.3	66	10
1.36	1.30	-4.4	1.39	2.2	1.32	-2.9	48	42	-12.5	54	12.5	56	16.6
3.6	3.4	-5.5	-		-		60	55	-8.3	-		-	
4.6	4.2	-8.6	-		-		66	60	-9	-		-	
2.7	2.9	7.4	-		3.1	11.1	55	51	-7.2	-		67	21.8
3.2	3.1	-3.1	-		-		60	56	-6.6	-		-	
<u>%</u>		0.33		2.32		1.63			-12.02		14.6		16.1

MS=Molsidomina, S=Infusión de suero, DL=Diástoles largas vs diástoles cortas.

(TABLA XXVI - C)

CONTRACTILIDAD

<u>B</u>	<u>B-b</u>	<u>%</u>	<u>PTS/VTS</u>				<u>FE</u>									
			<u>B-E</u>	<u>%</u>	<u>H</u>	<u>%</u>	<u>B</u>	<u>B±b</u>	<u>%</u>	<u>B-E</u>	<u>%</u>	<u>H</u>	<u>%</u>	<u>PEx</u>	<u>%</u>	
3.1	-		-		4.6	48.3	-		68	-	-		77	13.2	-	
3.2	-		5.7	78.1	-		5.3	65.6	54	-	72	33.3	-		75	38.8
4.5	-		-		8.6	91.1	7	55.5	56	-	-		81	44.6	70	25
4	-		-		10.7	167.5	-		71	-	-		80	12.5		-
3.3	-		6.0	81.8	5.5	66.6	-		60	-	75	25	72	20	-	
1.36	-		1.55	13.9	-		1.5	10.2	48	-	62	29.1	-		60	25
3.6	2.2	-33.8	-		4.7	30.5	-		60	54	-10	-	71	18.3	-	
4.6	2.3	-50	-		8	73.9	-		66	50	-24.2	-	80	21.2	-	
2.7	-		-		5	85.1	-		55	-	-		69	25.4	-	
3.2	2.5	-21.8	-		7	118.7	6	87.5	60	50	-16.6	-	80	33.3	72	33.3
%		-36.8		57.9		85.2		54.7			-16.9		29.1		23.5	30.5

B-b=betabloqueante, B+E=betaestimulante, H=handgrip, PEx= latido postextrasistólico.

(TABLA XXVII)

<u>VTS</u>	<u>211[±]13</u>	<u>253[±]15</u>	<u>*</u>
<u>FE</u>	<u>54.3[±]6</u>	<u>63[±]5</u>	<u>*</u>
<u>PTS VTS</u>	<u>2.45[±]0.2</u>	<u>2.54[±]0.1</u>	<u>ns</u>

Influencia de la precarga, en la FE y PTS|VTS.

N=15, M[±]DE, * = p 0.05, Se han medido 5 ciclos largos y cortos en dos pacientes con fibrilaci#on auricular y un sano con arritmia sinusal severa.

si la función contráctil del VI es normal, la relación PTS/VTS aumenta, mientras que en la insuficiencia cardiaca incipiente, ésta relación o no se modifica o disminuye en la insuficiencia cardiaca franca (Figs.1 y 2) ,porque no aumenta el inotropismo ya que el rendimiento VI se incrementa utilizando el mecanismo de Starling.

La potenciación postextrasistólica, incrementó la relación PTS/VTS en un 54.7 % y la FE un 30.5%. En la Fig.71 ; podemos observar las modificaciones de la PTS y del VTS, bajo diversas influencias que modifican precarga, postcarga y contractilidad.

Como RESUMEN: Podemos concluir con que las modificaciones de precarga y postcarga no han modificado sustancialmente la relación PTS/VTS; mientras que sí, lo hace significativamente el incremento de contractilidad. Sin embargo; la F.E. se modificó por las influencias de los tres determinantes de modo significativo.

El aumento de la precarga produjo un incremento pequeño y similar de PTS y VTS, su descenso redujo ambas de modo pequeño, pero más el VTS; la elevación de la postcarga incrementó ambas variables y su descenso redujo ambas en modo similar; mientras que el incremento de contractilidad disminuyó de modo importante el VTS, no experimentando variaciones importantes la PTS.

En los pacientes con fibrilación auricular y arritmia sinusal severa, el aumento del VTD, tras diástoles largas, no modificó la relación PTS/VTS y sí lo hizo en los mismos latidos la F.E.

Molsidomina no modificó la pendiente de la "línea de fuerza total". (Fig.72 y 15.)

Finalmente comparamos, la relación PTS/VTS en tres grupos de pacientes según su fracción de eyección:

- Grupo A: FE = 60 %.
- Grupo B: FE = 40 - 60 %.
- Grupo C: FE = 40 %.

Los resultados vienen expresados en la TABLA XXVIII (Fig.72).

Las cifras indican los valores medios; las barras la desviación estandar.

$VTS_c = VTS - VTS_o$.

$VTS_o = VTS$ a tensión arterial sistólica teórica de cero o intersec+

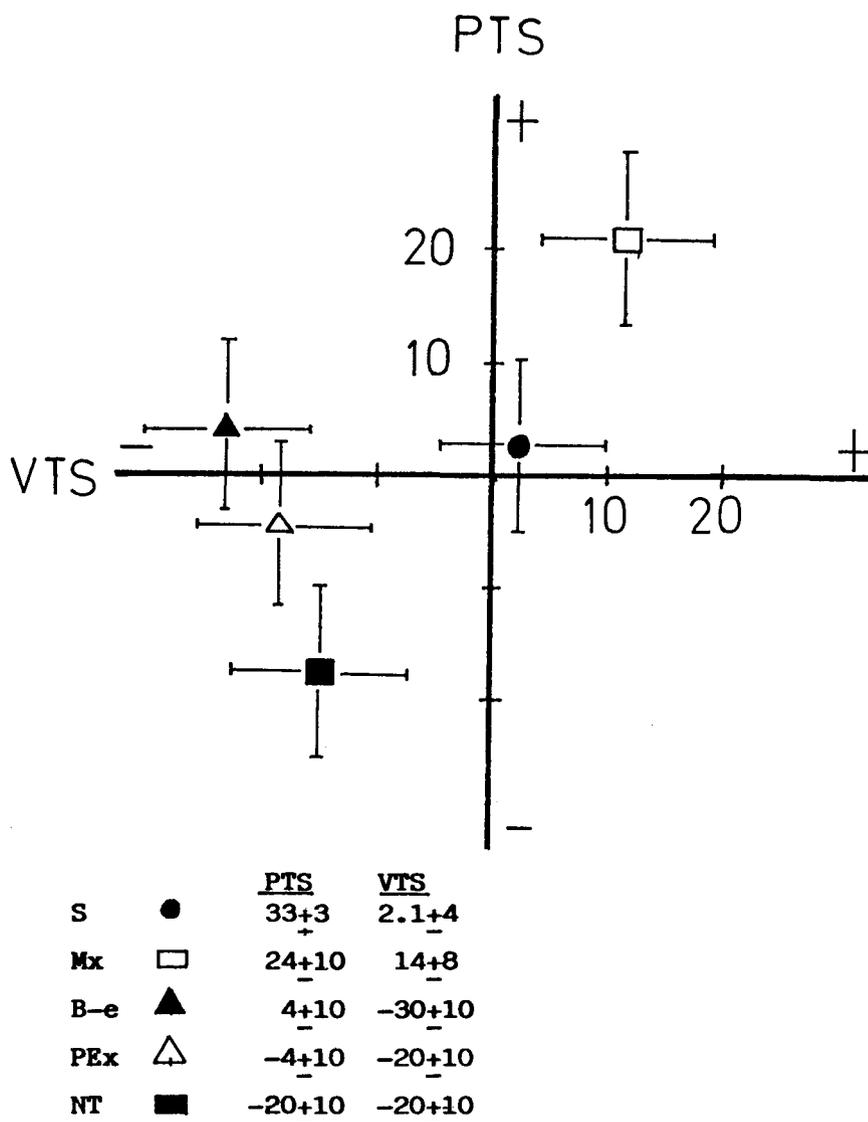


FIG.71

Variaciones de la presión telesistólica (ordenada) y del volumen telesistólico (abscisa) bajo diversas influencias. El incremento de precarga no modificó sustancialmente ambos parámetros. La Mx elevó ambos. El NT redujo ambos. El aumento de contractilidad fundamentalmente, redujo el volumen, sin variar la presión apenas.

(TABLA - XXVIII)

<u>GRUPO</u>	<u>Nº</u>	<u>FE %</u>	<u>PTS/VTS_c</u>	<u>VTS</u>	<u>VTS_o</u>	<u>PTS</u>
<u>A</u>	24	60	4.5	35	5	135
<u>B</u>	<u>8</u>	<u>40-60</u>	<u>1.8</u>	<u>102</u>	<u>22</u>	<u>148</u>
<u>C</u>	3	40	0.86	193.2	43.2	130

Tabla que correlaciona los valores de la F.E. con la relación PTS/VTS.

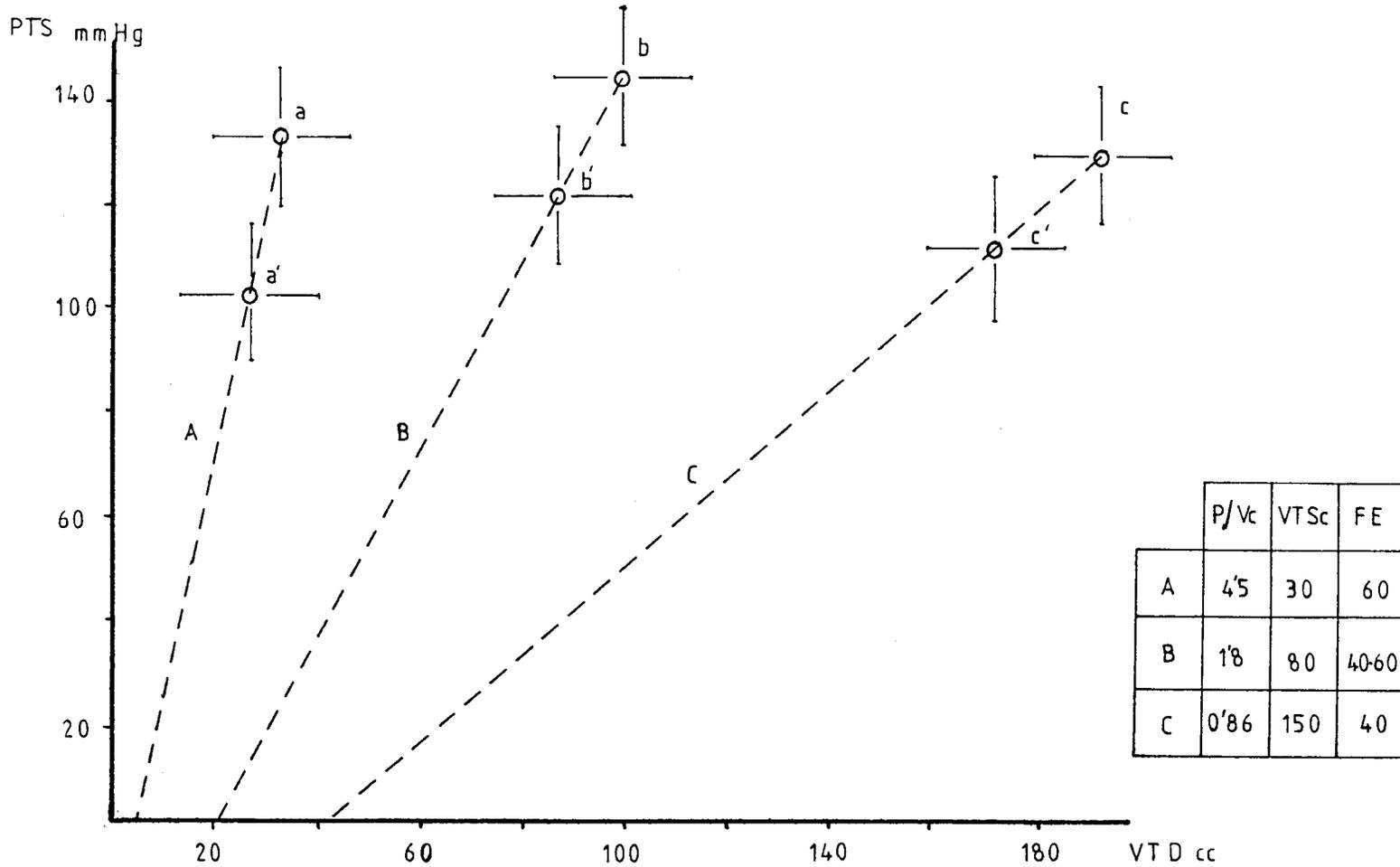


FIG.72

Valores promedio + DE, de PTS/VTSc a dos niveles descarga (control a,b,c y Molsidomina 4 mg lh. a',b',c'); en sujetos con función VI normal -Grupo A- FE=60% ,función moderadamente disminuida -Grupo B- FE=40-60%; y función VI severamente disminuida -Grupo C- FE= 40%.

ción de la pendiente con el eje de volumen.

Pendiente = PTS/VTS_c .

Asumimos que $PTS = T.A.S.$

Los puntos a, b y c ; representan el valor control medio.

Los puntos a',b' y c' ; representan los valores con MS 4 mgs.

a la hora de su administración.

En la Fig. 73 ; podemos comprobar las diferencias entre los tres grupos respecto a la T.A.S. (en donde no hay diferencia significativa) y el VTS donde hay significación ($P < 0.01$) entre los tres grupos comparados entre sí.

Por tanto el cálculo de la pendiente, puede simplificarse, midiendo sólomente el VTS, (siempre que las variaciones de la PTS no sean muy grandes) como parámetro de contractilidad sobre todo si se corrige con la superficie corporal. Por tanto a mayor pendiente, menor será el VTS y por tanto mejor será la contractilidad, como viene demostrado por la clara separación de los grupos A, B, y C. En la insuficiencia mitral, en donde está alterada la precarga y postcarga y en donde no hay fase isovolumétrica, los índices del periodo eyectivo están alterados y son de difícil interpretación por lo que la aplicación de éste índice podría ser de gran utilidad. Braunwald (188).

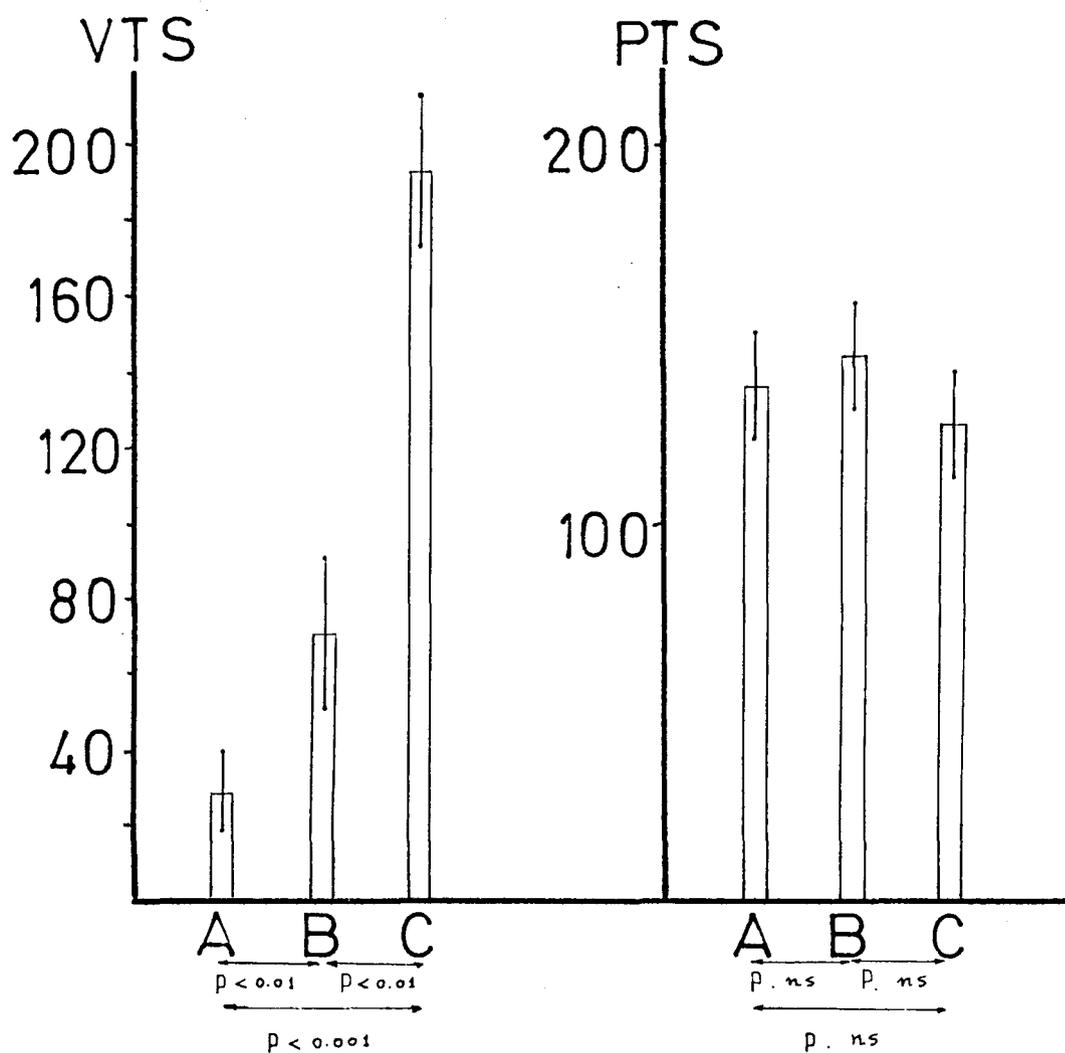


FIG. 73.

Valores por separado del VTS y PTS de los grupos A, B y C de la fig. anterior. Observamos que el VTS de reposo refleja estrechamente la función VI, como lo demuestra la clara separación de los grupos.

DISCUSSION

D I S C U S I O N

Diferentes trabajos demuestran la consistencia de los resultados obtenidos al repetir en pacientes anginosos PE separadas por lapsos de tiempo - variables y realizadas con diferentes modelos de ejercicio, (189)(190)(191).

La importancia del diseño y la elección de un tipo de angina con una determinada magnitud, como punto final del ejercicio han sido señaladas por Redwood (192) y Smokler (193), como condiciones indispensables para valorar y lograr una buena reproductibilidad en los resultados, condición ésta a su vez indispensable para valorar la eficacia de los fármacos antianginosos.

En 21 de nuestros pacientes el test finalizó entre los 3 y los 6 minutos (segundo estudio de Bruce) en pacientes la PE finalizó al terminar el primer estadio del protocolo de Bruce, los dos restantes en el tercer estadio.

Este lapso de tiempo es el recomendado por Redwood (192) en la valoración de los fármacos antianginosos en su acción terapéutica sobre la capacidad de ejercicio, ya que permite que las PE se detengan siempre por angina y no sean interferidas por el cansancio muscular o la disnea. Todos nuestros pacientes finalizaron el ejercicio por angina progresiva con al menos una infradesnivelación mínima del segmento ST de 1mm.

Estos tiempos de ejercicio, junto con la existencia de un preciso punto final para detener la PE y la estabilidad clínica de los pacientes, explica la reproductibilidad de nuestros resultados.

Respecto al posible efecto " entrenamiento " o acostumbramiento a la cinta rodante, fué obviado por la distribución del cuadro latino, demostrado por la estabilidad de los parámetros basales, tanto con placebo como en los dos controles(193) (194)(195)(196)(197); para éstos autores la capacidad de ejercicio aumenta con el entrenamiento por una mejor adaptación cardiovascular, debido a una disminución ligera de la frecuencia cardiaca con el consiguiente descenso del doble producto, mecanismo por el que el paciente anginoso se incrementaría la capacidad funcional antes de llegar al umbral de dolor; sin embargo pensamos que éste estudio las características del protocolo de estudio, así como su diseño atenúan el posible efecto entrenamiento o mejoría de las PE por acostumbramiento; en perfecta concordancia con los trabajos de Roskam(199).

Molsidomina, de fórmula estructural $C_9 H_{14} N_4 O_2$, es la N-ethoxycarbonyl-3 morpholinossydnonimine(SIN-10), fué sintetizada por Masuda(200) y sus efectos cardiovasculares parecen producirse en gran parte por sus metabolitos, ya que sus efectos desaparecen o disminuyen tras hepatectomía o tratamiento a los animales de experimentación con tetracloruro de carbono (201);

molsidomina es metabolizada por enzimas hepáticas a 3-morpholinosydnonimine (SIN-1) y éste sin requerimiento enzimático en sangre se transforma a N-nitroso-N-morpholinoacetnitrilo (SIN-1A) (202). Fig.28-a Anexo(bis)

El SIN-1A activo, lleva un grupo libre nitroso que aumenta el GMPc de la célula lisa de la pared vascular, en estrecha relación con su efecto relajante a través de la activación de guanilciclase no ocurre lo mismo con molsidomina. Fig. 28-b (140)

La farmacocinética investigada en plasma y orina en voluntarios sanos y pacientes con enfermedad coronaria, intravenosa y oral en diferentes dosis y formas galénicas Ostrowski (142) demuestra que la concentración de 15 ± 7 ugr/ml, con una vida media de $1,6 \pm 0,8$ horas, molsidomina se absorbe casi completamente, en el intestino delgado (203) siendo rápidamente transformada a metabolitos activos, menos del 2 % de la forma primitiva aparece en orina y la eliminación de sus metabolitos en el 90-95 % es por vía renal; no existe acumulación tras dosis múltiples de molsidomina ni inducción enzimática (141) (142).

Si bien han sido descritos como efectos indeseables, (169) cefalea transitoria, flush facial, hipotensión ortostática, síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de apetito), aumento de presión intraocular, por lo que estará contraindicada en el glaucoma; en la actualidad ha sido retirada de la venta por haber inducido a dosis 300 veces superiores a las terapéuticas en humanos, carcinogénesis en la oreja de la rata. Nosotros como podemos observar en las Tablas XXI y XXIV sólo hemos comprobado cefalea casi en el 20 % de los casos y un sólo caso de ortostatismo. Tampoco encontramos, en los pacientes sometidos a tratamiento crónico. alteraciones hemotológicas, ni bioquímicas (204).

Respecto al mecanismo de acción; hemos observado que la ausencia de cambios significativos en los valores del doble, producido con molsidomina respecto al control, refuerzan la idea de que la MS (molsidomina) ejerce su acción fundamentalmente a través de mecanismo periférico, reduciendo la precarga con la consiguiente disminución del consumo de O₂ (169)(205)(206).

Otro mecanismo de acción puede ser un efecto directo sobre los vasos coronarios, aumentando el flujo coronario o modificando el metabolismo miocárdico, como se ha invocado para los betabloqueantes o antagonistas del calcio (207)(208)(209)(210).

El mecanismo hipotético para mejorar el metabolismo miocárdico sería, por un aumento de flujo, comprobado al descender la relación: descenso ST/DP- (doble producto); es decir para un DP que no se modifica (índice de demanda de O₂ miocárdico), reduce el descenso del segmento ST, en relación al tiempo de ejercicio (índice de aporte miocárdico de O₂). (139)(209).

Takeshita (169), utilizando 2 mg de MS vía oral, ha demostrado en 8 pacientes que a las 2 horas la capacidad de ejercicio era prolongada en 168 seg. y la infraelevación del segmento ST a 1mm, se incrementaba en 132 seg. resultando superiores a los obtenidos en nuestro estudio 80 y 55 seg. respectivamente; éstas diferencias pueden explicarse por el criterio de inclusión empleado en nuestro trabajo, ya que hemos seleccionado un grupo de pacientes con lesiones coronarias severas; además en el estudio de Takeshita, no se menciona si tenían coronariografía realizada y tampoco fué usado el criterio de umbral anginoso, por lo que no es correcto establecer una comparación definitiva entre ambas muestras.

Gimeno (211), en estudio similar observa un alargamiento del TE (tiempo de ejercicio) de 199 seg. y Ruano (168) en 12 pacientes, con 2 mg de MS a las 2 horas obtiene en los parámetros anteriores un beneficio de 111 y 100 seg. respectivamente (en un grupo de pacientes muy similar al nuestro), (en nuestro caso la prolongación del tiempo de ST-segm. descenso va referida a 1,5 mm)- resultados éstos de Ruano muy parecidos a los obtenidos con nuestros pacientes.

Fórmula estructural de la molsidomina.-

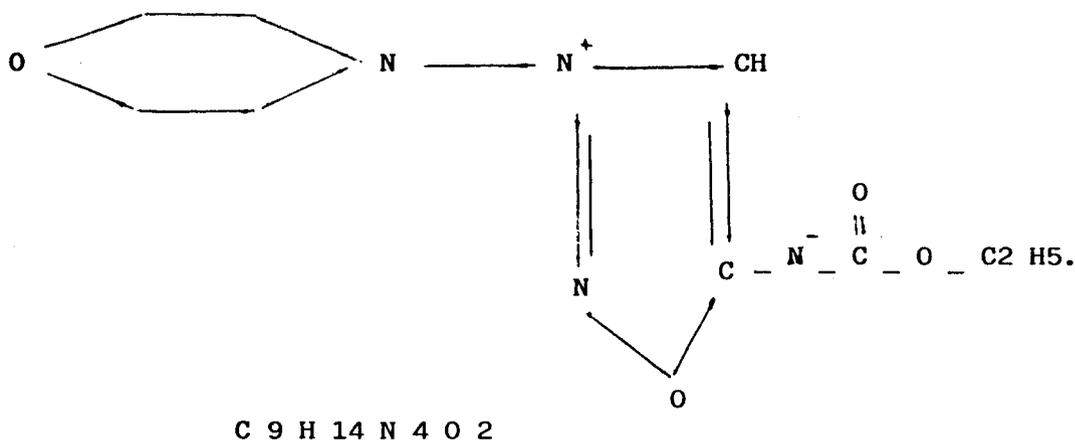


Fig.28 a Anexo(bis)

Majid(212), ha estudiado a 14 pacientes en tratamiento crónico con 2mg de MS en forma oral, tres veces al día, a doble ciego y placebo comparado. En 10 de sus enfermos se retrasó la aparición de angina a la hora, tres y seis horas después de la última dosis y aunque el incremento en la capacidad de ejercicio no fué estadísticamente significativo, si obtuvo significación la reducción de la depresión máxima del segmento ST en magnitud. Nuestros - resultados no coinciden en demostrar una mejoría de éste parámetro considerado en valores absolutos, pero cuando éstos se corrigen con la duración del ejercicio en minutos, aparece una reducción significativa en la intensidad de la presión máxima del segmento ST a las 2 y 5 horas tras la administración de MS. Estos resultados coinciden plenamente con los obtenidos por Ruano (168); sólo que éste autor obtiene significación estadística con 2 mg de MS sólo hasta hasta la 4ª hora.

Al comparar la diferente duración del efecto del fármaco, en el presente estudio, hemos de tener presente, que la elección de las dosis fué arbitraria, no habiendo encontrado diferencias estadísticamente significativas en los - parámetros evaluados al comparar ambas dosis estudiadas, a pesar de que podemos observar mejores tiempos de ejercicio y umbral anginoso con 4 mg de MS que con 2 mg; y puesto que la duración y magnitud de los efectos de MS dependen de la dosis TaKenaKa F.(213) y Feldman (175), antes de entrar en juicios comparativos deberían ser otros ensayos con dosis más elevadas.

Gonzalez Juanatey (214), Karsch (205) y Takeshita (169); demuestran la - eficacia de MS como vasodilatador, estimando que su pico de acción aparece alrededor de una hora tras su administración oral y presenta un tiempo de - acción de unas 5 horas, resultados en completa coherencia con los obtenidos en éste trabajo. Pirzada(215), encuentra que MS ejerce una acción significativa sobre la depresión del segmento ST en el esfuerzo a las 6 horas de su administración. Para Gimeno (211) MS, sólo alcanza de forma estadísticamente significativa las 4 horas de tiempo de ejercicio; sólo un incremento - adicional hasta las 6 horas es conseguido, cuando la ingesta se aumenta a 3 mg por administración oral; éste autor evalúa la eficacia y duración del efecto de MS en 10 pacientes con angina estable mediante estudio randomizado cruzado y doble ciego, en dos días consecutivos realizando 6 PE limitadas por síntomas; similar resultado obtiene en el descenso máximo del ST($2,6 \pm 0,5$) en el control versus ($1,2 \pm 0,6$) con MS a las 2 horas y ($1,6 \pm 0,7$) a las 6 horas; cifras que no coinciden con nuestros resultados ya que aunque con MS obtuvimos cierto grado de mejoría en el descenso del segmento ST máximo (6,5 % a las 2h. con 4 mg) la diferencia no fué significativa; aunque como - hemos dicho anteriormente sí lo fué cuando éste parámetro fué corregido con el tiempo de ejercicio.

En los 18 pacientes que han seguido tratamiento crónico con MS 2 mgs/6 horas la repetición de la PE al mes de tratamiento a las 2 horas de la administración de los 2 mgs. de MS, hemos podido comprobar que no existieron diferencias entre el ambos test, agudo y crónico, lo que pone de manifiesto - que no hubo acostumbamiento a la medicación (taquifilaxia), como ha sido - señalada para otros antianginosos, por una atenuación de la respuesta circulatoria. (216) (217) (218).

Schmutzler (173); Nitz(206); Tansey (204) y Blasini (254), son autores que comprueban que el esfuerzo de MS en dosis única es el mismo, antes de - iniciar tratamiento con MS, que tras un tratamiento crónico, que osciló entre 2 semanas y 30 semanas, resultados en perfecta concordancia con los obtenidos en el presente estudio.(140)(220).

Schmutzler(173); Nitz(206); Tansey (204) y blasini (254), son autores que comprueban que el efecto de MS en dosis única es el mismo, antes de iniciar tratameitno con MS, que tras concordancia con los obtenidos en el presente - estudio (140)(220).

Gimeno (193) y de Backer (150) comprueban una acción sinérgica de MS con atenololo, asociación que puede ser muy útil en determinadas situaciones clínicas.

Al igual que Majid (212)y Ruano (168),nosotros tampoco hemos encontrado cambios significativos en los parámetros de TA sistólica y diastólica,frecuencia cardiaca, ni doble producto al final del ejercicio, efeto constatado también por Tansey(204), Gimeno (211), De Backer (150), Malcolm (147) y Guerchicoff (171). Sin embargo Messin (148) y Vallvé (221) encuentran que el doble producto descenderia y sería causa de disminución del consumo de O2 por el - miocardio.

El ETS se redujo en el grupo ecocardiográfico un 10 % a la hora de la administración de MS y un 1 % a las 6 horas, valores no significativos estadísticamente (129)(210)(222)(223) éste mecanismo pensamos que aunque no constituye un pilar fundamental sí puede contribuir o se coadyuvante en el descenso de consumo de O2 por el miocardio, independiente del incremento de flujo que pudiese existir por aumento directo del calibre coronario o po disminución - de la presión de llenado VI, con el consiguiente aumento de la presión o gradiente aortoendocavitario.

Hashimoto (204); describe el efecto hipotensor del SIN-1 y SIN-1A, similar al de los nitritos mostrando cuantitativa y cualitativamente un efecto similar a aquellos, actuando fundamentalmente que MS es más lenta en el comienzo de acción y de efecto más prolongado; quizá porque necesita previamente ser metabolizada en hígado y luego ser liberada al torrente circulatorio; con 6 horas de efecto hipotensor para Tanayama (203); la reducción de TA y doble producto

fué menor en nuestro estudio que en el de Takeshita y Golstein (169)(225), quizá porque el grupo de pacientes era distinto; de todos modos la TA en nuestro grupo descendió en 8 pacientes (26% del total) aunque dicha reducción no alcanzara niveles significativos en la media total.(9,2 %); nuestros pacientes eran algo mayores que los de Golstein (225) y es conocido que la sensibilidad a los barorreceptores, respecto a frecuencia cardiaca se reduce con la edad y con el ejercicio (226) (227), aunque MS no altera los barorreceptores (136); MS no tiene efecto simpaticolítico o parasimpaticomimético o bloqueante ganglionar, así como tampoco deprime la contractilidad miocárdica (136) (224). Hemos podido comprobar que MS no modifica ningún parámetro de contractilidad, resultados que coinciden con los obtenidos por Jst- (228), Larbig(154)y Cantelli (161); de igual modo parece ser que MS mejora la contractilidad regional o sinergia de contracción (164)por mejorar el flujo miocárdico y reducir la presión de llenado VI y el tamaño VI; mecanismo - que evidentemente es ahorrador del consumo de O₂; efecto comprobado también por Serra (229) y previamente experimentado por Martinez Elbal (230) para los nitratos.

El principal mecanismo invocado a MS como reductor del consumo de O₂, es la dismunución de precarga, parámetro en donde si hemos tenido un descenso-respecto al control con valores significativos tanto en el diámetro telediastólico como el volumen telediastólico así como la reducción del índice volumen latido que se deriva de los anteriores si no existe reducción importante del volumen sistólico final también; para JUST (228) al igual que los nitratos, MS reduce las dimensiones VI, más significativamente la diastólica, sin modificar los parámetros de contractilidad, por lo que en parte su acción es periférica reduciendo el retorno venoso y mejorando la sintomatología clínica no sólo en el angor pectoris, sino también en la insuficiencia cardiaca. Berkenboom(231) comprueba un efecto beneficioso con 5 mgs de MS a la hora de la administración con significativa reducción de los diámetros ventriculares e incremento de la velocidad de acortamiento circunferencial; ORODA en un estudio similar al nuestro en sujetos sanos obtiene una reducción (232) significativa del diámetro telediastólico hasta la 4ª hora y algo menos persistente pero también significativo sobre el diámetro telesistólico, sin modificar la fracción de acortamiento, ni la fracción de eyección, indicando un efecto persistente sobre la precarga cardiaca; BESSENGE(139) a dosis de 100 ugr/Kg en el perro MS produce un mínimo efecto y corto en arterias periféricas con pronunciado efecto en las venas disminuyendo la presión y volumen telediastólicos, con dilatación de arterias coronarias epicárdicas concluyendo que además de disminuir la precarga mejora el aporte con la consiguiente mejoría de la relación aporte/ demanda(162).

ACAR(155) lo emplea en tratamiento crónico en la insuficiencia cardiaca severa concluyendo que una dosis de 4 mg desciende la presión capilar pulmonar, presión arterial pulmonar y presión de aurícula derecha durante 5-6 horas siendo muy útil en éstos pacientes, comprobado por LARBIG (154) y Berkenboom (153), así como RUDOLPH (164) y de BACKER(150) que comprueban con pletismografía que existe un incremento en la distensibilidad venosa tras MS - comprobado por pletismografía; efecto hemodinámico que ha sido comprobado - por otros autores CHEVIGNE (233) y en la insuficiencia cardiaca tras infarto de miocardio, Drajer(160) Cantelli (161), Reifar (234) y RENARD (235).

MS parece ser un buen agente vasodilatador coronario; par Messin (148) favorecería el flujo coronario subendocárdico; Mason (236) observa que Ms - favorece la redistribución del flujo regional miocárdico al área isquémica, efecto comprobado también por Becker(237) en la isquemia miocárdica crónica; Schultz (156) demuestra que la inyección intracoronaria de 0,4 mg de SIN-1 provoca una dilatación coronaria inmediata, con máximo efecto en todos los segmentos a los 10 minutos de la inyección, con un incremento del 10-30 % - en los segmentos preestenóticos y del 30-50 % tras la estenosis. Pujadas(238) demuestra éste efecto en el perro y en un estudio en 16 pacientes, comprobando que tras inyección i.v. de 2 mg de MS el diámetro coronario aumenta un 25% y la presión telediastólica del VI desciende un 20 %, por producir un "pooling venoso", que es más persistente que con los nitratos. Schultz (156) comprueba un efecto vasodilatador en la estenosis dinámica, tras inyección intracoronaria, sin inducir fenómenos de robo, ni efectos sistémicos como - harían los antagonistas del calcio por su mayor vasoactividad; efecto constatado por Sobolski(157) que describe el efecto de MS como dilatador de coronarias tanto normales como estenóticas, siendo el principal mecanismo de su eficacia antianginosa y controlando además el espasmo inducido por ergonovina ; y el espasmo inducido por la alcalosis, Weber(239).

Nos hemos hecho constatar en el presente estudio la disminución del número de crisis anginosas, ni el descenso de consumo de nitroglicerina, por considerar que son parámetros subjetivos o que pueden ser constatados insuficientemente y porque otras veces los pacientes siguen notando angina pero a esfuerzos mayores, lo que hace difícil la valoración de la eficacia terapéutica, Gimeno(153) ; de todos modos estos efectos han sido demostrados por - varios autores (165) (221).

La capacidad funcional en nuestros pacientes mejoró un 20 % con significación estadística en los pacientes de Malcolm (147) en donde refiere que el tiempo de ejercicios se incrementa un 80% de 6,7 m' pasan a 11,5 m' y el consumo de O₂ de 3,4 METS pasan a 7,7 METS lo que representa un incremento de 125 %, es evidente que el grupo de pacientes de éste autor presentaban menor grado de severidad que los nuestros ya que el criterio de detener el

ejercicio era el mismo que en nuestro caso, es decir hasta que el dolor anginoso obliga al paciente a detener el ejercicio.

Respecto a la duración de acción y posibles mecanismos antianginosos podemos concluir, con que hay datos que a veces son contradictorios y (según autores) probablemente dependan, más que de la metodología y criterios de valoración; de la distinta selección de los pacientes. De todos modos éste estudio es muy concordante con la literatura revisada y pensamos que el efecto antianginoso, no debe ser buscado por descenso del DP (TA X FC) fundamentalmente (221), sino por otro mecanismo que disminuye el consumo de O₂ como el descenso de precarga o que aumenta el aporte, como ha sido demostrado por la mejoría de los parámetros, umbral anginoso, tiempo de ejercicio, descenso de St a 1,5 mm y corregido con el tiempo de ejercicio; Malcolm(147) obtiene resultados superiores a los nuestros, 87 % y 66 % de mejoría un umbral anginoso y tiempo de ejercicio respectivamente con 2 mg de MS a las 4 h, vs 33% y 31 % con 2 mg a las 2h. obtenidos en éste estudio; éste autor evalúa los resultados a los 30 m'; a los 90'; a las 4 h y 6 h con 2 mg; obteniendo el mejor resultado a los 90' resultados muy comparables han sido obtenidos por De Becker (150) que además comprueba gran sinergismo con los B- bloq; por Schmidt-Voigt(242) que comprueba un máximo efecto de MS a la hora de su administración con duración efectiva hasta la 5ª hora, con vida media del fármaco de 2 h en plasma, mostrando una correlación lineal entre carga total, concentración plasmática de MS y parámetros cardiológicos estudiados. Vallvé (221) obtiene unos parámetros superponibles a los nuestros en lo referido a la respuesta isquémica al ejercicio, igual que el estudio de Rudolph(164) el cual concluye con que MS es un fármaco antianginoso y antiisquémico y a dosis adecuada (2 mg) produce una reducción franca de la precarga y los parámetros antiisquémicos al test de esfuerzo.

Hemos de tener en cuenta que a pesar de que algún autor haya obtenido un doble producto al comienzo de la angina superior con MS que con placebo, HIRATA(243) ROBINSON (244) ésto no implica que MS incremente el consumo de O₂ miocárdico (a pesar de ser éste un buen índice del mismo) ya que otras variables como contractilidad y tamaño de la cavidad VI influyen en dicho consumo (245) (246) y ya ha sido comprobado el descenso de tamaño de ésta, pero además GOLSTEIN(225) introducido el periodo eyectivo (PE) para valorar contractilidad, comprueba en el estudio de éstos autores previos, que el triple producto (DP X PE) ya no mostraba diferencias respecto a placebo. Cuando se introduce el factor precarga evidentemente el consumo de O₂ global desciende, tanto en ejercicio como en reposo (220).

De acuerdo con Blasini (219) parece ser que no se consiguen mejores resultados, al incrementar la dosis de MS, (al menos diferencias significativas) en su empleo en cardiopatía isquémica por encima de 2 mgs. y que sería más

aconsejable administrarla con una frecuencia cada 4- 6 horas(241). En volu_ men la mayoría de autores comprueban que 2 mg alcanzan bien las 4h.mejorando algo los resultados si se incrementa la dosis (247) a 3 ó 4 mgs ó empleando la forma retard que alcanzaria ésta última las 8h (241), aunque para Zueco (240) no alcanzaria las 8h. Rudolph (164) en angina estable y al 1ª hora de valoración de resultados obtiene una reducción del ST respecto a control del 45%,57% y 74% respectivamente cuando emplea 3 mg de MS/8h; 2 ó 4 mg de MS/4 h ó bien 8 mg -retard/8h; nosotros tanto con 2 ó 4 mg hemos alcanzado bien las 5h, sin diferencias significativas en ambos resultados, aunque éstos fue_ ron ligeramente más favorables con 4 mg de MS.

Los efectos comprobados con MS en el estudio ecocardiográfico, nos acer_ can al estudio del mecanismo de acción de la misma; cuando en músculo papilar aislado que se contrae isométrica o isotónicamente representamos la relación fuerza-longitud,Sonneblick (16) observamos que ambas formar de contracción - definen una línea de fuerza total, Iriarte (48) (49)(50)si el estado inotró_ pico es constante, ésta línea se define igual en el VI que se contrae isomé_ tricamente pinzando la aorta antes de la eyección o isotónicamente a través de diagramas de presión-volumen, Suga (47), Taylor(51) Fig.32 ; al final de la sistole. Nosotros hemos comprobado la validez de éstos concep_ tos en clínica observando que la contracción isotónica finaliza (cuando la contractilidad no vaia) en una línea que se desplaza hacia la izquierda y - arriba con los B-estimulantes. La posibilidad de determinar la relación P/ V al final de la sístole, por un método no invasivo, pensamos ha sido útil para valorar cambios de contractilidad, como parámetro independiente de la carga, como vemos en las Tablas XXVI-A,B,C; en donde también comprobamos que la Frac_ ción de eyección a pesar de valorar los cambios de contractilidad,sí es depen_ diente de la carga, en éste sentido MS no modificó la relación PTS/VTS(0,33%) mientras que descendió la FE (-12%) comportandose como reductor de la precar_ ga, direccionalmente opuesto a los cambios observados por la sobrecarga con suero o con las diastóles largas, por tanto aunque ambas (relación P/V iFE) se comportan de modo similar ante los agentes que modifican la contractili_ dad, no lo hacen con los que modifican la carga. En la Fig.71 , hemos representado los cambios de PTS y VTS bajo el influjo de varios agentes.

El cálculo de la pendiente PTS/VTS como índice, o sólo el VTS cuando la presión apenas se modifica, pueden ser de gran utilidad en el estudio de la contractilidad. Fig.72 y 73 . Hemos comprobado que ningún parámetro de los estudiados ecocardiograficamente alcanza las 6h. con significación es_ tadística, tras MS; sin embargo a la hora de su administración el DTD (diáme_ tro telediastólico) el VTD (volumen diastólico final) y el índice volumen latido Fig.55,61,62,63,y 64 .

Si descendieron significativamente; aunque el DTS(diámetro telesistólico)

y VTS descendieron un 14 % y el ETS (estrés telesistólico) descendió un 10 % no alcanzaron significación estadística; la FC, TA y parámetros de contractilidad no se modificaron. Por tanto, como vemos desciende claramente la precarga y a pesar de descender el índice volumen latido en la insuficiencia cardiaca, al mejorar globalmente la función VI; este índice quedaría relativamente inalterado; por lo que la FE apenas se modifica.

De los datos obtenidos hasta el momento podemos concluir que, MS alarga el tiempo de ejercicio un 30%, el umbral anginoso un 36%, el tiempo de descenso del Segmento -ST a 1,5 mm un 28%, el descenso ST corregido con el tiempo de ejercicio un 33%, el tiempo de recuperación un 25% Figs. 36 a 49. El descenso del segmento ST máximo, un 6% (no significativo) aunque hemos de decir que en los 4 pacientes con enfermedad de tres vasos sometidos a revascularización miocárdica por bypassaortocoronario al descenso del segmento ST máximo (si fué significativo) en valor absoluto, fué claramente menor en la PE con MS, que en la PE control. Figs. 50 y 51 (a y b), en donde puede observarse que la pendiente ST/TE o ST en valor absoluto o corregido con el TE (tiempo de ejercicio) en relación al DP (doble producto) se aproxima al BAC (by-pase-aotocoronario). Respecto al control, observado que a igual DP el grado de isquemia es menor o que a igual grado de isquemia se requiere mayor DP o consumo de O₂, que sumado al incremento en el TE; podría estar sugiriendo una mejoría en el flujo coronario bien por vasodilatación directa o porque al disminuir la precarga o presión diastólica final del VI, la presión de perfusión o gradiente aortocavitario se incrementaría y la perfusión de las áreas subendocárdicas se verían favorecida, o quizá ambos mecanismos estén involucrados.

Simplemente con la reducción de la precarga hemos conseguido dos objetivos:

- 1.- Reducir el consumo de O₂ por el miocardio.
- 2.- Aumentar la irrigación en las áreas subendocárdicas, por reducción de la resistencia extracoronaria (Disminución de presión telediastólica VI).

La consecuencia es un incremento en la reserva coronaria; que como sabemos depende del equilibrio aporte (flujo) - demanda de O₂.

En reposo el consumo de O₂ es de unos 10 ml/m' y aumenta con el máximo ejercicio hasta 65 ml/m' por tanto en el individuo sano la reserva coronaria es de 55 ml/m' siendo éste flujo dependiente, ya que la extracción de O₂ por el miocardio apenas se modifica con el estrés físico o psíquico; es decir que ante estenosis coronarias críticas ésta reserva puede agotarse, ante factores que incrementen el consumo de O₂; además, en el corazón isquémico la rigidez VI (dP/dV) está más elevada que en el corazón sano en reposo y proporcionalmente aún más con el ejercicio, con lo que pequeñas reducciones del VTD (volumen diastólico final) producirían importantes

reducciones de PTID, con la consiguiente mejoría del flujo a zonas subendocárdicas y menor consumo de oxígeno, mejorando los cambios electrocardiográficos del segmento ST. (Fig. 74) ; si a la vez MS, no modifica importantemente la T.A. (no varía la presión de perfusión), tampoco producirá cambios reflejos en la F.C; además la no variación de la F.C. hace que el periodo diastólico de flujo coronario se mantenga y no se incrementará el consumo de O₂ miocárdico ya que tampoco, modifica la contractilidad. (Fig. 75)

Consideraciones finales.-

Pensamos que MS, es un fármaco que reduce la precarga, con escasa actividad en el sistema arterial e intensa en el venoso; incrementando la reserva coronaria por doble mecanismo, ya que reduce el consumo e incrementa el aporte de O₂ al miocardio.

Aumenta la tolerancia al esfuerzo, mejorando las alteraciones isquémicas del ECG, así como retrasa el umbral anginoso y adelanta la recuperación; no modifica F.C, T.A, ni contractilidad en reposo, ni en ejercicio. Disminuye los diámetros, volumen y presión VI, mejorando la motilidad regional segmentaria.

Se absorbe rápida y completamente comenzando su acción aproximadamente a los 20 minutos de su administración, no existiendo diferencias de intensidad o duración de efecto si la administración es oral o sublingual o intravenosa siendo ésta última de unas 6 horas. Con 2 mgs. de MS el pico máximo ocurre a la hora, cayendo de la 5ª a la 6ª hora, la vida media es de unos 90 minutos, no se acumula y el 95 % se elimina por orina. Cefalea transitoria ocurre en el 15 % de los pacientes a la 2ª semana de tratamiento y desciende al 5 % y 3 % a la 4ª y 6ª semana de tratamiento respectivamente; náusea, hipotensión ortostática, colapso y reacciones cutáneas también han sido descritas. No produce alteraciones hemáticas, ni bioquímicas al mes de tratamiento. La dosis letal 50 (DL50) en la rata es 700-1400 mg/kg, con dosis 300 veces las terapéuticas han provocado neoformaciones en región etmoidal en la rata.

La eficacia clínica, la ausencia de efectos cardiodepresores y el escaso índice de efectos secundarios, hacen que Molsidomina sea una alternativa idónea en el tratamiento de la cardiopatía coronaria sintomática.

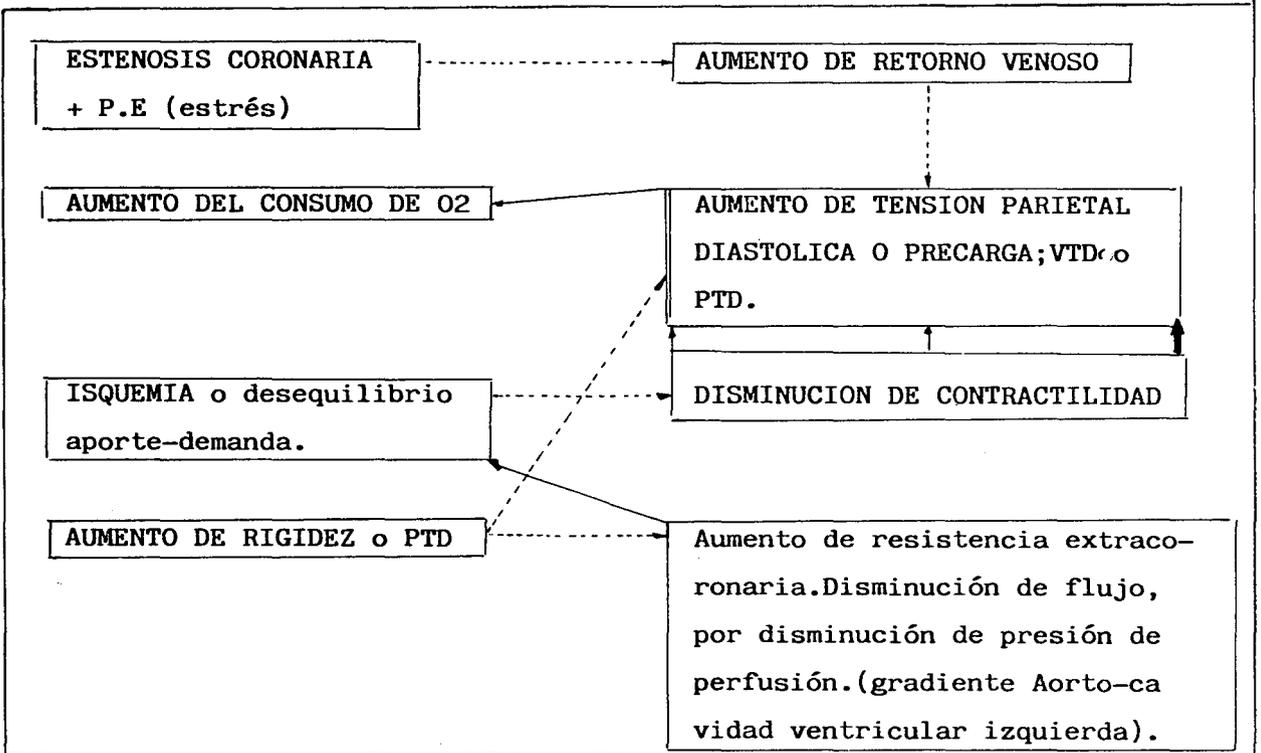


FIG. 74

TENSION PARIETAL DIASTOLICA COMO FACTOR DETERMINANTE EN LA FISIOPATOLOGIA DE LA CARDIOPATIA ISQUEMICA.

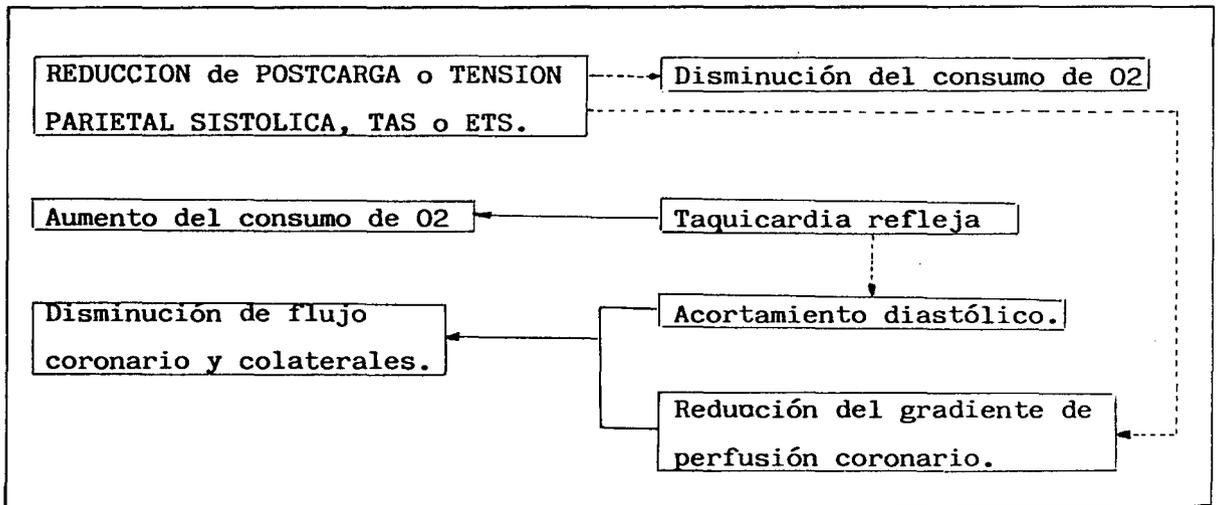


FIG. 75

CONSECUENCIAS NEGATIVAS QUE PODRIA TENER LA REDUCCION DE TA Y EL AUMENTO DE FC SOBRE LA CARDIOPATIA ISQUEMICA.

PE=prueba de esfuerzo, O2=oxígeno, VTD y PTD=volumen y presión telediastólicos, TAS=tension arterial sistólica, ETS=estrés parietal sistólico, FC=frecuencia cardiaca, TA=tensión arterial.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES.-

- 1.- La molsidomina, es un fármaco de probada eficacia en la angina de esfuerzo, por mejorar la reserva coronaria, evaluada por el cociente descenso ST / D.P.
- 2.- Como el efecto mantenedor de la precarga a las 6 horas, no se manifiesta, pensamos que en la mejoría de la reserva coronaria obtenida a las 5 horas, puede haber otros mecanismos implicados.
- 3.- En la insuficiencia cardiaca, hemos comprobado que dosis de 4 mg. de molsidomina cada 6 horas, son insuficientes, debiendo por tanto aumentar la frecuencia de su administración.
- 4.- La duración antianginosa de 2 mg. o 4 mg. de molsidomina, alcanza las 5 horas, tras administración oral aguda en dosis única.
- 5.- La molsidomina es un fármaco con pocos efectos indeseables, no obstante cefalea apareció en el 20 % de los pacientes.
- 6.- No aparece tolerancia, con las dosis de 2 mg. cada 6 horas de molsidomina, durante 4 semanas de tratamiento.
- 7.- La relación PTS / VTS, se ha mostrado como un índice de contractilidad independiente de la carga, mientras que la F.E. es dependiente de la misma.



IMPLICACIONES CLINICAS

IMPLICACIONES CLINICAS.-

- 1.- La molsidomina, ha demostrado ser un fármaco efectivo y beneficioso en el tratamiento de la enfermedad coronaria, por tanto es una sustancia apropiada para el tratamiento de la angina de pecho, por incrementar claramente, la tolerancia al ejercicio y el umbral anginoso.
- 2.- Las dosis excesivamente altas, hasta 32 mg / día, según diversos autores, no aporta beneficios adicionales, por lo que pensamos que con 2 mg. / 6 horas, puede ser suficiente en el tratamiento de la cardiopatía isquémica.
- 3.- Dosis mayores y con más frecuencia deberían emplearse en la insuficiencia cardiaca.
- 4.- De especial interés es el hecho que molsidomina no tiene efectos indeseables importantes, ni induce tolerancia a las dosis empleadas.
- 5.- La molsidomina , además del empleo en angina estable e insuficiencia cardiaca congestiva, aporta otras posibilidades adicionales a su empleo como han demostrado otros autores, tales serían el espasmo coronario, la insuficiencia cardiaca tras el infarto de miocardio, la hipertensión pulmonar primaria y secundaria y además puede ser combinada con betabloqueantes y/o antagonistas del calcio.
- 6.- La valoración incruenta de la relación PTS / VTS , debería ser incluida, como la F.E. en los cálculos de función ventricular.

B I B L I O G R A F I A

1. BRAUNWALD E. Clinical manifestations of heart failure. Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. Braunwald pág. 493. W.B. Saunders Company. Filadelfia. Londres. Toronto. 1980
2. IRIARTE EZCURDIA M. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Pág. 515 CIBA-Geigy, Div. Farmacéutica. Barcelona 1980.
3. MASON D.T., SPANN J.F., y ZELIS R. Alterations of Hemodynamics and Myocardial mechanics in patients with congestive heart failure; pathophysiologic mechanisms and assessment of cardiac function and ventricular contractility. Progr. Cardiovasc. Dis., 12:507, 1970.
4. CHIDSEY C.A., BRAUNWALD E. Catecholamine excretion and cardiac stores of norepinephrine in congestive heart failure. Am. J. Med. 39:442, 1965.
5. CHINDSEY C.A., BRAUNWALD E., MORROW A.G. and MASON D.T.: Myocardial norepinephrine concentration in man; effects of reserpine and of congestive heart failure. N. England J. Med. 269:653, 1963.
6. TONKON M.J., ROSEN S.M., MASON D.T.: Renal function and edema formation in congestive heart failure. Congestive Heart Failure. Pág. 169 1976.
7. CALDERON MONTERO J.: Causas y mecanismos fisiopatológicos de la insuficiencia cardiaca congestiva. Rev. Miocardio. Pág. 21. Jun-84.
8. OPARIL S., HABER E.: The renin-angiotensin system. New England J. Med. 291:389, 1974.
9. COMA CANELLA T., LOPEZ SENDON J.L.: Terapéutica en Cardiología. 209-211. Sanofi. Madrid. 1984.
10. LEVINE H.J., NEILL W.A., GORLIN R.: The effect of exercise on cardiac performance in human subjects with congestive heart failure. Am. Heart J. 66:731, 1963.

11. HURST J.W.: The Heart, up date I. Mc Graw-Hill Book Company, 1979.
12. SOBEL B.E., POOL P.E.: Normal oxidative phosphorylation in mitochondria from the failing heart. *Circ. Res.* 21:355, 1967.
13. OPIE L.H.: Metabolism in the heart health and disease. Part I. *Am. Heart J.* 76:685, 1968.
14. DEAN T. MASON.: Insuficiencia Cardíaca Congestiva. Mecanismos, Evaluación y tratamiento. Pág. 28-29. Ed. Doyma. Barcelona. 1979.
15. ARNOLD SCHWARTZ.: Alteraciones bioquímicas en la insuficiencia cardíaca. Pág. 25-40. Ed. Doyma. 1979.
16. SONNENBLICK E.H.: Correlation of myocardial ultrastructure and function. *Circulation*, 38:29. 1968.
17. MILLS C.J. : Pressure-flow relationships and vascular impedance in man. *Cardiovasc. Res.* 1976; 39:127-133.
18. RACKLEY C.E., RUSSELL R.O., MORAKI R.E.: Catheterization evaluation of cardiac function in acute and chronic coronary artery disease. In *Congestive Heart Failure*. Mason D.T. Doyma. Barcelona. 1976.
19. STROBECK J.E.: Principios de la función cardíaca. Curso de formación continuada de Medicina cardiovascular. *Cardiov. Rev.* Rep. Pág. 22-25, Doyma. Barcelona. 1981-82.
20. RACKLEY C.E.: Quantitative evaluation of left ventricular function by radiographic techniques. *Circulation*. Vol. 54, 862-879. 1976.
21. MILNOR W.R.: Arterial impedance as ventricular afterload. *Circulation. Res.* 36:565. 1975.
22. MILLER R.R., WILLIAMS D.D., De MARIA A.N.: Ventricular afterload reducing agents in congestive heart failure. *Cherapy Congestive Haert Failure*. Mason D.T. New York. Yorke Medical Publisher. Pág. 343, 1976.

23. MASON DEAN.T.: Farmacología Cardiovascular II; vasodilatadores. En enfermedades cardiovasculares.Mason.Laragh.Bayés de Luna.Pág.137. MSD-Doyma.Barcelona.1984.
24. MASON D.T.:Regulation of cardiac performance in clinical heart disease.En Congestive Heart Failure.Pág.111.Doyma .Barcelona.1976.
25. SONNENBLICK E.H.,SPOTNITZ H.M.and SPIRO D.: Role of the sarcomere in ventricular function and the mechanism of Heart Failure. Cir Res. 15.Suppl.2:70,1964.
26. GORDON A.M.,HUXLEY A.F. and JULIAN F.J.: The variation in isometric tension with sarcomere length in vertebrate muscle fibers. J.Physiol. Londres.184,172-192.1966.
27. BRAUNWALD E., ROSS J.,and SONNENBLICK H.: Mechanism of contraction of the normal and failing heart. 2ª Ed.Little,Brown and Company.Boston 1976.
28. SANDLER H.,DODGE WT.: Left ventricular tension and stress in man. Cir. Res.13-81.1963.
29. MIRSKY I.: Review of various theories for the evaluation of left ventricular wall stresses. Cardiac Mechanism. Ed by Sandler.H. New York.1974.
30. RACKLEY C.E.,and HOOD W.P.: Quantitative angiographic evaluation and pathophysiological mechanisms in valvular heart disease. Progr. Cardiovasc. Dis. 15:427,1973.
31. BRUTSAERT D.L. and SONNENBLICK E.H.: Cardiac Muscle mechanism in the evaluation of myocardial contractility and pump function.Problems, concepts and directions.Prog. Cardiovasc. Dis. 16;336-361.1973.
32. IRIARTE EZCURDIA.M.:Análisis de la relación presión-volumen telesistólicos del ventrículo izquierdo. Un nuevo método para evaluar la función ventricular izquierda.Ciba-Geigy.Barcelona.1979.

33. BRUTSAERT D.L. and SONNENBLICK E.H.: Force-velocity-length time relation of the contractile elements in the heart muscle of the cat. *Circ. Res.* 24:137-149.1969.
34. BRUTSAERT D.L., CLAES V.A. and SONNENBLICK E.H.: Velocity of shortening of unloaded heart muscle and the length-tension relation. *Circ. Res.* 29:63-75.1971.
35. QUINONES M.A., GEASCH W.H. and ALEXANDER J.K.: Influence of acute changes in preload, afterload, contractile state and heart rate on ejection and isovolumic indices of myocardial contractility in man. *Circulation.* 53:293-302.1976.
36. FALSETTI H.L.: V_{max} as an index of contractile state in man. *Circulation.* 43:467-479.1971.
37. BESSE P., CHOSSAT A., and BRICAUD H.: Validité et limites d'utilisation chez l'homme, des indices de contractilité basés sur l'application du concept de la mécanique à la phase isovolumétrique de la contraction ventriculaire. *Arch. Mal. Coeur.* 4:381-391.1974.
38. KRAYENBÖHL H.P. and WIRZ P.: Doit-on appliquer la pression intraventriculaire totale ou développée dans le calcul de la relation pression-vitesse isovolumétrique du ventricule gauche chez l'homme? *Arch. Mal. Coeur.* 11:1345-1350.1974.
39. PETERSON K.L., UTHER J.B. and ROSS J.: Comparison of isovolumic and ejection phase indices of myocardial performance in man. *Circulation.* 49:1088-1101.1974.
40. KARLINER J.S., GAULT J.H. and ROSS J.Jr.: Mean velocity of fiber shortening. *Circulation.* 44:323-333.1971.
41. ROSS J.Jr.: Afterload mismatch and preload reserve, a conceptual framework for the analysis of ventricular function. *Progress Cardiovascular Disease.* Vol 18, n° 4.1976.

42. BRAUNWALD E.: Assessment of cardiac performance. In Heart Disease a Textbook of Cardiovascular Medicine. Braunwald.487-488.Saunders Company.Philadelphia.London.Toronto.1980.
43. AMENDE I.,and WITZ D.: Left ventricular dynamics during handgrip. Brit.Heart J. 34:688.1972.
44. STARLIN M.R.,CRAWFORD M.H. and AMON K.W.: Accuracy of Echocardiography for assessing left ventricular size and performance. Circulation. 61 February.1980.
45. AHMED S.S., LEVINGTON G.E. and SCHWARTZ C.J.: Systolic time intervals as measures of the contractile state of the left ventricular myocardium in man. Circulation. 46:559,1972.
46. CHATTERGEE K., PARMLEY W.W.: El papel de la terapia vasodilatadora en la insuficiencia cardiaca.Progresos en las enfermedades cardiovasculares.XVII,4º,Pág.146,1977.
47. SUGA H., SAGARWA K.,and STONKAS A.A.: Load impedance of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. Circ. Res.32:314,1973.
48. IRIARTE M., FAUS J.Mª.,LUENCAS A.,y AYERBE P.: Determinación de la "línea isométrica máxima".Symposium Internacional.Bilbao.Mayo.1979.
49. IRIARTE M.,AGUIRRE J.A.: Determinación de la línea de fuerza total ,un nuevo método para evaluar la contractilidad del VI, a través del cateterismo y de la ecocardiografía.Congreso Español de Cardiología. Granada.1979.
50. IRIARTE M.: Avances en el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva.Pág.31.Ciba-Geigy.Div.Farmac. Barcelona.1980.
51. TAYLOR R.R.: Active Length-Tension compared in isometric afterloaded and isotonic contraction of cat papillary muscle. Circ. Res. 26:279,1976

52. ROSS J.Jr.and PETERSON K.: On assesement of the cardiac inotropic state.Circulation,47:435,1973.
53. BRAUNWALD E.: Control of myocardial oxygen consumption. Physiological and clinical considerations. Am. Heart J. 27:416,1971.
54. SAENZ DE LA CALZADA C.: Angor pectoris. Medicine nº 38, 2ª serie pág.2323. 1979.
55. RUBIO R.,BERNE R.M.,: Release of adenosine by the normal myocardium in dogs and its relationships to regulation by coronary resistance.Cir. Res. 25:407.1971.
56. GORLIN R.: Regulation of coronary blood flow.Br.Heart J. 33:197 1971.
57. ROSS R.S.: Pathophysiology of coronary circulation. Br. Heart J. 33:197.1971.
58. SONNENBLICK E.: Pathophysiology of myocardial ischemia. Anatomic and metabolic concepts. En Advances in the management of clinical heart disease. Vol. I, Pág.17;P.Bayley.Edic. Futura. 1976.
59. GORLIN R., and HERNAN M.V.: Physiology of the coronary circulation in the heart. En The Heart. Hurst IV Ed. 101-106. 1978.
60. BERTRAM P.: Evaluation of Myocardial Blood Flow and detection of Myocardial Ischemia in man.En Cardiac Catheterization and Angiography.2o8.Grossman W. Lea and Febiger. Philadelphia.1976.
61. MASERI A., CHIERCHIA S.: Coronary artery spasm : Demostration, definition, diagnosis and consequences. Progr. Cardio. Dis.25:169-189. 1982.
62. IRIARTE M.,AGUIRRE SALCEDO J.M., MOLINERO E.: Reserva coronaria y terapeutica de la angina.310 En Terapéutica en Cardiología.Bayés de Luna A. Betriú A.Sanofi.Barcelona.1984.

63. FREDMAN S.B.: Evaluación de la reserva de flujo coronario y la susceptibilidad a la estenosis dinámica. 124 Hammersmith Cardiology Workshop. 1:Cap.6. Maseri A. Raven Press. New York. 1983.
64. De SERVI S., SPECCHIA G., FALCONE C., BOBBA P.: Variable threshold exertional angina in patients with transient vasospastic myocardial ischemia. Am. J. Cardiol. 1983, 51:397.
65. GORLIN R.: Coronary artery disease. 76. WB Saunders Co, Filadelfia. 1976.
66. MOSHER P., ROSS J.: Control of coronary blood flow by autorregulatory mechanisms. Cir. Res. 14:250. 1964.
67. HOFFMAN JIF.: Determinants and predictors of transmural myocardial perfusion. Circulation. 58:381. 1978.
68. WEBER K.T., JANICKI J.S.: The metabolic demand and oxygen supply of the heart. Physiological and Clinical consideration. Am. J. Cardiol. 44:722, 1979.
69. PICHARD A.D., GORLIN R.: Coronary flow studies with left ventricular hypertrophy of the hypertensive type. Evidence for an impaired coronary vascular reserve. Am. J. Cardiol. 47-547, 1981.
70. CARROL R.J., FALSETTI H.L.: Retrograde coronary artery flow in aortic valve disease. Circulation. 1976; 54-494.
71. MOIR T.W.: Subendocardial distribution of coronary blood flow and the effect of antianginal drugs. Circulation. Res. 1972. 30-621.
72. BECKER I.C.: Effect of tachycardia on regional left ventricular blood flow after coronary stenosis. Am. J. Cardiol. 1975; 35:122.
73. ANDERSON R., HOLMBER S.: Adrnergic alfa and beta receptors in coronary vessels in man.: An in vitro study. Acta Med. Scand. 1972 191-241.

74. HIRSH P.D., HILLIS L.D.: Release of prostaglandins and thromboxanes into the coronary circulation in patients with ischemic heart disease. *N.Engl.J.Med.* 1981; 304-685.
75. SCHWARTZ J.S., COHN J.N.: Decline in blood flow in stenotic coronary artery during increased myocardial oxygen demand. *Am. Heart J.* 1981; 101:435.
76. PRIMNZMETAL M., and KENNAMAER R.: Angina Pectoris.(I). A variant form of angina pectoris. *Am. J. Med.* 1959; 27-375.
77. MASERI A.: Pathogenic mechanism of angina pectoris. Expanding views. *Br. Heart J.* 1980;43:648.
78. MOUSESIAN M.A.: Calcium physiology in smooth muscle. *Progr Cardiovasc. Dis.* 1982.;25:211.
79. ZELIS R., FLAIM S.F.: Calcium influx blockers and vascular smooth muscle.; Do we really understand the mechanism ? *Ann.Intern.Med.* 1981;94:124.
80. BRUNWALD E.: Mechanism of action of calcium-channel-blocking-agents. *N.England Med.* 1982; 307:1618. 1982.
81. MEHTA J., MEHTA P.: Role of blood platelets and prostaglandins in coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 1981; 48:366.
82. GOULD K.L.: Dynamic coronary stenosis. *Am. J. Cardiol.* 1980;45-286.
83. GOULD K.L., LIPSCOMB K., HAMILTON G.W.: Physiological basis for assesement critical coronary stenosis. *Am.J. Cardiol.* 1974 33-87.
84. SHEN A.C., JENNINGS R.B.: Kinetics of calcium accumulation in acute myocardial injury. *Am. J. Pathol.* 1972; 67-401.
85. SAENZ de la CALZADA C.: Introducción a la clínica de la cardiopatía isquémica. En *Cardiopatía isquémica*. Cap.6;84.Sáenz de la Calzada, Zarco.Doyma.Barcelona.1985.

86. KEMP H.G., COHN P.F., GORLON R.: The anginal syndrome with normal coronary arteriogram. Report of six years experience. *Am.J.Med.* 1973.54-735.
87. KILLIPT, KIMBALL J.T.: Treatment of myocardial infarction in the CCU. *Am.J.Cardiol.* 1967;20:457.
88. FORRESTER J.S., DIAMOND G.A., SWAN H.J.C.: Correlative classification of clinical and hemodynamic features after acute myocardial infarction. *Am.J Cardiol.* 1977;39-137.
89. SHEFFIELD L.T.: Exercise stress Testing. In *Heart Disease . A Textbook of Cardiovascular Medicine.* Braunwald. E.; W.B.Saunders Co. Philadelphia. London. Toronto. 271.1980.
90. BRUCE R=A., IRVING J.B.: Exercise Electrocardiography. In *The Heart.* 4^a Edic. Hurst. J.W. Mc Graw-Hill. 1978;336.
91. GOLDSCHLANGER N., SELZER A., COHN K.: Treadmill stress test as indicators of presence and severity of coronary artery disease. *Ann. Intern. Med.* 85:277;1976.
92. CORDO MOLLAR.: Estrategia diagnóstica en los pacientes con angina. En *Avances en Cardiología.* SEC.26 Sanofi. Ed. Científico Médica. Barcelona. 1984.
93. REDWOOD D.R., BORER J.S., EPSTEIN S.E.: Whither the ST segment during exercise. *Circulation.* 1976.54:703-706.
94. EPSTEIN S.E.: Value and limitations of the electrocardiographic response to exercise in the assesement of patients with coronary artery disease. *Am.J.Cardiol.* 1978., 42:667-674.
95. RIFKIN R.D., HOOD W.B.: Bayesian analysis of electrocardiographic exercise stress testing. *N.England J. Med.* 1977;297:681-686.

96. DIAMOND G.A.,HIRSCH M.,FORRESTER J.S.:Application of information theory to clinical diagnostic testing.The electrocardiographic stress test. Circulation. 1981; 63:915-921.
97. CHAITMAN B.R.,WATER D.D.,BOURASA M.G., FERGUSON R.J.: The importance of clinical subjects in interpreting maximal treadmill exercise test results: the role of multiple-lead ECG systems.Circulation.1979 59:560-570.
98. WEINER D.A.,Mc CABE C.H., RYAN T.H.: Exercise testing for diagnosis of coronary artery disease.Am.Heart J. 1980;99:811-812.
99. SRIWATTANAKOMEN S.,ZUBRITZKY S.A.: S-T segment elevation during exercise: electrocardiographic and arteriographic correlation in 38 patients.Am.J.Cardiol. 1980.45:762-768.
100. BERMAN J.A.,COHN P.F.: Improving diagnostic accuracy of the exercise test by combining R-wave changes with duration of S-T segment depression in a simplified index. Am.Heart J.1983; 105:60-65.
101. WEINER D.A., Mc CABE C., HUETER D.C., RYAN T.H.J., HOOD J.R. W.B.: The predictive value of anginal chest pain as an indicator of coronary disease during exercise testing.Am.Heart J. 1978;96: 458-462.
102. OKADA R.D.,STRAUSS H.W.,POHOST G.M.: Exercise radionuclide imaging approaches to coronary artery disease. Am.J. Cardiol. 1980; 46:1188-1204.
103. DIAMOND G.A.,FORRESTER J.S.: Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease. N.England J. Med. 1979; 300:1350-1358.
104. DIAMOND G.A.,FORRESTER J.S., HIRSCH M.: Application of conditional probability analysis to the clinical diagnosis of coronary artery disease.J.Clin. Invest. 1980.65:1210-1212.

105. CHAITMAN B.R., BOURASA M.G., DAVIS K.: Angiographic prevalence of high-risk coronary artery disease in patient subsets (CASS). *Circulation*. 1981; 64:360-367.
106. DIAZ ORTUÑO F.: Valor predictivo positivo de la prueba de esfuerzo en pacientes con alta prevalencia. XX Reunión de la Sociedad Andaluza de Cardiología. Málaga. Nov-1985.
107. FROELICHER V.F. Exercise testing as part of the reasonable work-up before recommending medical or surgical therapy for coronary heart disease. *Circulation*. 1982.;65:(Suppl.II)15-20.
108. BRUCE R.A.: Noninvasive screening criteria for enhanced 4-years survival after aortocoronary bypass surgery. *Circulation*. 1982; 65:452-456.
109. DAGENAIS G.R., CHRISTEN A., FABIA J.: Survival of patients with a strongly positive exercise electrocardiogram. *Circulation*. 1982; 65:452-456.
110. WEINER D.A., Mc CABECH, RYAN T.H.J.: Identification of patients with left main and three vessel coronary disease with clinical and exercise variables. *Am.J. Cardiol*. 1980; 46:21-27.
111. STONE P.H., La FOLLETE L.E., COHN K.: Patterns of exercise treadmill test performance in patients with left main coronary artery disease : Detection dependent on left coronary dominance or coexistent dominant right coronary disease. *Am. Heart J*. 1982.;104:13-19.
112. MORRIS S.N., PHILLIPS J.F., JORDAN J.W., Mc HENRY P.L.: Incidence and significance of decreases in systolic blood pressure during graded treadmill exercise testing. *Am.J. Cardiol*. 1978; 41:221-226.
113. SAN MARCO M.E., SELVESTER R.H.: Abnormal blood pressure response and marked ischemic ST-segment depression as predictors of severe coronary artery disease. *Circulation*. 1980;61:573-578.

114. PODRID P.J., GRABOYS T.B., LOWN B.: Prognosis of medically treated patients with coronary artery disease with profound ST-segment during exercise testing. N.England J. Med. 1981;305:1111-1116.

115. Mc NEER J.F., MARGOLIS J.R., LEE K.L.: The role of the exercise test in the evaluation of patients for ischemic heart disease. Circulation. 1978; 57:64-70.

116. PICHARD A.D.: Conceptos actuales sobre la historia natural de la arteriopatía coronaria. Cardio. Rev. and R. Vol.6;16-17 nº Extra Junio.1985.

117. FEIGENBAUM H.: Echocardiography. Pag.123. Lea Febi-ger. Philadelphia,1972.

118. FEIGENBAUM H., POPP R.L., WOLFE S.F.: Ultrasound measurements of the left ventricle. A correlative study with angiography. Arch. Intern. Med. 129-161; 1972.

119. TEICHHOLZ L.E., KREULEN T., HERMAN M.V.: Problems in echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. Am. J. Cradiol. 37:7; 1976.

120. De MARIA A.N., MASON D.T.: Valoración ecocardiográfica de la función cardiaca. En Insuficiencia Cardiaca Congestiva.175.Mason D.T.;Doyma.Barcelona. 1979.

121. QUIÑONES M.A., GAASCH W.H., COLE J.S.: Echocardiographic determination of left ventricular stress-velocity relations in man. Circulation. 51:689;1975.

122. FORTUIN N.J., HOOD W.P.: Evaluation of left ventricular function by echocardiography. Circulation.46:26-27; 1972.

123. YUSTE P.: El estudio de la función cardiaca por medio de la ecocardiografía. Arch. Inst. Cardiol. Mex., 47:509, 1977.

124. TROY B.L., POMBO J., RACKLEY C.E.: Measurement of left ventricular wall thickness and mass by echocardiography. *Circulation*. 1972. 45:602.
125. KARLINER J.S., PETERSON K.L., ROSS J.: Myocardial mechanics. Assessment of isovolumic and ejection phase indices of left ventricular performance. En Grossman. *Cardiac Catheterization and Angiography*. Ed. Lea and Febiger. Philadelphia. 188-206. 1979
126. GOULD K.L., KENNEDY J.W.: Relation of ventricular shape, function and ventricular wall stress in man. *Am. J. Cardiol*. 1974. 34:622-634.
127. SANDLER H., DODGE H.T.: Left ventricular tension and stress in man. *Cir. Res*. 1963. 13:91-104.
128. IRIARTE M.: Analisis de los cambios inducidos en la relación PTS/VTS del VI por las variaciones de la carga y contractilidad. 206. En *Avances en el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva*. Ciba. Barcelona. 1980.
129. PLAZA J., OLIVER J.M., SOTILLO J.F., MUÑOZ J.E., SOBRINO J. A.: Determinación incruenta del estrés telesistólico del VI. Comparación con los métodos ecohemodinámico y angiohemodinámico. *Rev. Esp. Cardiol*. 1984. 37:3-9.
130. BISHOP V.S., HORWITZ L.D.: Left ventricular transverse internal diameter: Value in studying left ventricular function. *Am. Heart J*. 1970; 80:507-514.
131. STEFADOUROS M.A., GROSSMAN W., CRAIGE E.: Determination of systemic vascular resistance by noninvasive technique. *Circulation*. 1973. 47:101-107.
132. GROSSMAN W., BRAUNWALD E., GREEN L.H.: Contractile state of the left ventricle in man as evaluated from endsystolic pressure-volume relations. *Circulation*. 1977; 56:845-852.

133. SAGAWA K.,SUGA H.: End-systolic pressure-volume ratio: A new index of ventricular contractility. *Am.J.Cardiol.* 1977.40:748-753.
134. REICHEK N.,WILSON J.,GOLDBERG S.: Noninvasive determination of left ventricular end-systolic stress:Validation of the method and initial application.*Circulation.*1982;65:99-108.
135. GRANT R.P.: Architectonics of the heart. *Am. Heart J.* 1961; 46:405-412.
136. KIKUCHI K.,HIRATA M.,NAGAOKA A.: Hypotensive action on N-ethoxycarbonyl-3-morpholinosidnonimine (SIN-10). *Jpn.J.Pharmacol.* 1970;20:102-107.
137. TANAYAMA S.,NAKAI Y.,MASUDA K.: Biotransformation of Molsidomine (N-Ethoxycarbonyl-3-morpholinosydnonimine) a new antiangi-nal agents, in rats. *Xenobiotica*,1974;4:175-191.
138. BASSENGE E.: Farmacología de la Molsidomina. Actualidad tera-péutica internacional. *International Symposium on Molsidomine.* 42: 4-5.Bruselas.Enero 1984.
139. BASSENGE E.,and POHL U.: Effect of molsidomine on cardiac preload,coronary artery diameter, and coronary resistance.*Am. Heart J.* 109:627,1985.
140. KUKOVETZ W.R. and HOLZMAN S.: Mechanism of vasodilation by molsidomine. *Proceeding of the international Symposium on Molsi-domine.*Bruselas 1983.*Am.Heart J.* 109:637-640.1985.
141. MEINERTZ T.: Relationship between pharmacokinetics and phar-macodynamics of molsidomine and its metabolites in humans. *Am. Heart J.*109:644;1985.
142. OSTROWSKI J.,RESAG K.: Pharmacokinetics of molsidomine in humans. *Abstracts. International Symposium on Molsidomine.* 8 Bruselas. 1983.

143. DENOLIN. H.: Mecanismos de regulación de la función cardiaca. Actualidad terapéutica Internacional. International Symposium on Molsidomine. 42.3-4. Bruselas; 1984.
144. SILVERBAUER K., SINZINGER H.: Efectos de la molsidomina sobre la agregación plaquetaria y sobre el sistema prostaglandinas. Resumen de Comunicaciones al IX Congreso Mundial de Cardiología. 50 Moscú; 1982.
145. SCHMUTZLER H., SCHARTL M.: Hemodynamic effects of molsidomine dinitrate de isosorbide and nifedipine at rest and during exercise Am. Heart J. 109:649; 1985.
146. STAUCH M., SIGEL H., ADAM W.E.: Effects of molsidomine on regional contraction and global function of the left ventricle. Am. Heart J. 109:653; 1985.
147. MALCOLM A.D.: Clinical and hemodynamic effects of the new dilator drug molsidomine. Am. Heart J. 109:674; 1985.
148. MESSIN R.: Exercise tolerance in coronary patients: Randomized trial of two-week treatment with molsidomine versus placebo. Am. Heart J. 109:667; 1985.
149. GOURGON R.: Combinación de molsidomina y Beta-bloqueantes. Actualidad terapéutica Internacional. International Symposium on Molsidomine. Bruselas. 1984.
150. De BACKER G.G., DERESSE A.: Double-blind, randomized, placebo-controlled study of molsidomine in patients with stable effort angina receiving B-blocker therapy with atenolol. Am. Heart J. 109:678. 1985.
151. GIMENO J.V., OLAGUE J.: Acción sinérgica de la Molsidomina y el atenolol en pacientes con angina de esfuerzo. Estudio cicloergométrico. Med. Clin. nº 15. 1984. 83:624-626.
152. RIGO P.: Evaluation of the effects of molsidomine by cardiac equilibrium blood pool scintigraphy. 14. Abstracts. International Symposium on Molsidomine. Bruselas; 1983.

153. BERKENBOOM G.M., SOBOLSKI J.C., and DEGRE S.G.: Effects of molsidomine on left ventricular dimensions and cardiac function in patients with chronic heart failure. *Am-Heart J.* 109:691, 1985.
154. LARBIG D.T.,NASSE H., KAHLE. T.: The influence of molsidomine on the hemodynamics of patients with chronic heart failure at rest and during exercise. *Am. Heart J.* 109:688; 1985.
155. ACAR J.,KULAS A. and ESCUDIER B.: Long-term clinical and hemodynamics results of molsidomine treatment in patients with refractory heart failure. *Am.Heart J.* 109:685; 1985.
156. SCHULTZ W., KOBER G., BERNAUER R. and KALTENBACH M.: Active and pasive changes in coronary diameter after vasodilation with SIN-1. the active metabolite of molsidomine. *Am.Heart J.* 109:694;1985.
157. SOBOLSKI J.,STOUPPEL E.,BERKENBOOM G. and DEGRE S.: The new long-acting coronary artery dilator molsidomine and its metabolite SIN-1. *Am. Heart J.* 109:700;1985.
158. DE GEORGES M., and WEBER S.: Prevention with molsidomine of co-coronary artery spasm caused by alkalosis. *Am.Heart J.* 109: 704; 1985.
159. BUSSMAN W.D.: Effect of Molsidomine on hemodynamic and myocardial ischemia in patients with acute myocardial infarction. 31.Abst-tracts.International Symposium on Molsidomine.Bruselas .1983
160. DRAJER S.,VAZQUEZ A.,and SOIFER S.: Molsidomine in the treatment of acute heart failure. *Am. Heart J.* 109:712. 1985.
161. CANTELLI I., BRUNELLI A.: Hemodynamic effects of molsidomine in patients with heart failure following acute myocardial infarction. *Am.Heart J.* 109:716.1985.

162. NITZ R.E.: The activity of molsidomine in experimental models of ischemic cardiac disease. *Am.Heart J.* 109:631.1985.
163. JULIARD J.M., MERILLON J.P., and GOURGON R.: Hemodynamic and coronary effects of molsidomine at basal state, stable angina pectoris. *Am.Heart J.* 109:662;1985.
164. RUDOLPH W.: Effectiveness of molsidomine in the long-term treatment of exertional angina pectoris and chronic congestive heart failure. *Am.Heart J.* 109:670. 1985.
165. DALLA-VOLTA S., SCORZELLI J., and RAZZOLINI R.: Evaluation of the chronic antianginal effect of molsidomine. *Am Heart J.* 109: 682. 1985.
166. CABADES O'CALLAGHAN A., PALACIOS MOTILLA V., y COSIN AGUILAR J.: Los nitratos en el tratamiento de la angina de pecho. En *Terapéutica en Cardiología*. 318. Bayés A. Betriú A., SANOFI. 1984.
167. MAGRIÑA J.: Novedades terapéuticas. *Serv. Cardiol. Hospital Clínico y Provincial de Barcelona. Cardiov. Rev. and R.* 171,4:Nº 3.1983.
168. RUANO J., ZUECO J., y COLMAN T.: Molsidomina: Valoración de una dosis única con pruebas de esfuerzo. *Rev. Esp. de Cardiol.* 1985;38: 93-97.
169. TAKESHITA A., NAKAMURA M. y TAJIMI T.: Long-lasting effect of oral molsydomine on exercise performance. *Circulation.* 1977;55:401-407.
170. WITCHITZ S., KOLSKY H. y VALETTE H.: Etude ergometrique dans l'angor d'un nouveau vasodilateur: la Molsidomine. *Arch. Mal. Coeur* 1981;4:463-471.
171. GUERCHICOFF S., VAZQUEZ A., DRAJER S., y DIAZ F.: Acute double-blind trial of a new antianginal drug: Molsidomine. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 1978. 13:247-250.

172. BASSENGE E.: Bases fisiopatológicas del tratamiento farmacológico de la cardiopatía isquémica. Symposium International de Molsidomina. Symposia Médica. 6:7; Madrid. 1983.

173. SCHMUTZLER H.: Perfil hemodinámico de la Molsidomina. Symposium International de Molsidomina. Symposia Médica. 6:22. Madrid, 1983.

174. HILL A.V.: Heat of shortening and dynamic constants of muscle. Proc. Roy. Soc. (Londres) Suppl. B; 126-136. 1938.

175. FELDMAN R.L., HILL J.A., CONTI J.B. and PEPINE C.J.: Analysis of coronary responses to nifedipine alone and in combination with intracoronary nitroglycerin in patients with coronary artery disease. Am. Heart J., 105:651-658. (1983).

176. GOBEL F., NELSON R.R., and WANG J.: The rate-pressure product as an index of myocardial oxygen consumption during exercise in patients with angina pectoris. Circulation. 57:549-556. 1978.

177. LINDEN R.J. and MARY D.A.S.G.: Limitations and reliability of exercise electrocardiography test in coronary heart disease. Cardio. Res. 16:675-710. 1982.

178. SILVERTON N.P., IONESCU M.I. and WHITAKER W.: Quantitative evaluation of the outcome of percutaneous transluminal angioplasty coronary. Cli. Scv. 63:50. 1982.

179. CONCLUSIONES del grupo de trabajo de "Angina de Pecho". Clasificación y métodos diagnósticos de la angina de pecho. Rev. Esp. de Cardiol. 35:297-305. 1982.

180. INFORME DE LA Sección de Cardiopatía Isquémica y Unidades Coronarias. Las pruebas de esfuerzo en Cardiología. SEC. Rev. Esp. de Cardiología. 38:1; 1985.

181. WILSON W.H., and BAN T.A.: Repeated measures latin square design in clinical Pharmacology. Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. 4(1):37-42.

182. THOMPSON R.H.: Uso clínico de dispositivos de administración percutánea de nitroglicerina. *Cardov. Rev.* R. 5(7):24-29.1984.
183. TORRES A.,RUANO J.,ZUECO J.,y PAJARON A.: Factor entrenamiento en las pruebas de esfuerzo seriadas. *Rev.Esp. Cardiol.* 1985. 38:26-27.Suppl. II.
184. LASLETT L.J.,and PALMER L.: Efficacy of exercise training in patients with coronary artery disease who are taking propranolol. *Circulation.*1983;68:1029-1034.
185. BRUCE R.A., BLACKMAN J.R., and JONES S.W.: Exercise testing in adults normal subjects and cardiac patients. *Pediatrics.* 1963. 32:742-755.
186. ETXEBESTE J.: Mantenimiento y potenciación de la respuesta hemodinámica al esfuerzo isométrico sostenido asociado a isquemia. *Rev.Esp. Cardiol.* 1985. 38:338-341.
187. IRIARTE EZCURDIA m.: Valoración de la función cardiaca, mecánica de los ventrículos a través del estrés. En *Avances en el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva.* 98 Ciba-G. Barcelona. 1980.
188. BRAUNWALD E.: Assessment of cardiac performance. En *Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine.*Braunwald.483. W.S.Saunders Company.Philadelphia.Toronto.London.,1980.
189. FABIAN J.,STOLZ I.,JANOTA M.,ROHAC J.: Reproducibility of exercise test in patients with symptomatic ischemic heart disease. *Br. Heart J.* 1975;37:785-789.
190. DAGENAIS G.R.,ROSS R.: Exercise tolerance in patients with angina pectoris. *Am.J. Cardiol.* 1971;28:10-16.
191. BALA SUBRAMANIAM V.: Assessment of antianginal drugs by serial treadmill exercise.I.*Progress in electrocardiology* .Ed.Mc Farlane Kent,P.W. Pitman Medical;1979.329-332.

192. REDWOOD D.R., ROSING D.R., GOLDSTEIN R.E., EPSTEIN S.E.: Importance of the design of an exercise protocol in the evaluation of patients with angina pectoris. *Circulation*. 1971; 43: 618-628.
193. SMOKLER P.R., Mc ALPING R.N., KATTUS A.A.: Reproducibility of a multistage near maximal treadmill test for exercise tolerance in angina pectoris. *Circulation*. 1973; 48: 346-351.
194. LASLETT L.J. and PALMER L.: Efficacy of exercise training in patients with coronary artery disease who are taking propranolol. *Circulation*. 1983; 68: 1029-1034.
195. BERNARD R.J.: Efectos de un programa intensivo de ejercicio físico y dieta en pacientes con cardiopatía coronaria. *Cardov. Rev. and Rep.* 1983. 4: 16-22.
196. NAUGHTON J.: Ejercicio físico para pacientes con infarto de miocardio. *Cardiov. Rev. Rep.* 1983; 4: 143-148.
197. TORRES A., RUANO J.: Efecto del factor entrenamiento en las pruebas de esfuerzo seriadas. *Rev Esp Cardiol.* 38:32. Supl. II 1985.
198. JAN PRAETORIUS CLAUSEN .: Heart Rate and Arterial Blood Pressure during Exercise in patients with Angina Pectoris. Effects of training and of Nitroglycerin. *Circulation*. 1983. 67: 25-29.
199. ROSKAMM H.: Exercise test in patients with coronary heart disease. In "Assessment of Pharmacodynamic effects in human pharmacology". Part II (Ed. H.J. Deugler). *Symposium Mainz*, 1974.
200. MASUDA K., KAMIYA T., IMASHIRA Y. and KANEKO T.: Studies on mesoionic compounds: II. Synthesis of N-Acyl Derivatives of 3-dialkylaminosydnonimines. *Chem. Pharmacol. Bull.* 19: 72, 1971.
201. HIRANO K., MATSUMURA H., IMAS Y.: Hypotensive effect of N-ethoxy-carbonyl-3-morpholino sydnonimine (SIN-10) in carbon-tetrachloride treated rats. *J. Takeda. Res. Lab.* 34: 1, 1975.

202. TANAYAMA S., IAKAI Y., FUJITA T.: Biotransformation of molsidomine (N-ethoxy-carbonyl-3-morpholinosydnonimine), a new antian-ginal agents in rats. *Xenobiótica*.4:175,1974.
203. TANAYAMA S., FUJITA T., SUZUKI Z.: Metabolic fate of 5-ethoxy-carbonyl-3-morphosydnonimine (SIN-10): Absorption, excretion and tissue distribution in rats and mice. *Jap.J.Pharmacol.*1970;20:413.
204. TANSEY M., DOMBEY S., CONNOLLY E.: La molsidomina en la angina de pecho. Estudio a larga plazo sobre la eficacia y seguridad. Resumen de la Molsidomina en el IX Congreso Mundial (Comunicaciones) de Cardiología. Pág.57. Hoechst. Moscú. 1982.
205. KARSCH K.R., RENTROP K.P., BLANKE H., KREUZER H.: Haemodynamics effects of mosidomine. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 1978;13:241-245.
206. NITZ R.E.: Perfil farmacológico y mecanismo de acción de la molsidomina. *Diario de Congresos Médicos*.8.Symposium Internacional de Molsidomina. Granada. 1985.
207. FRISCHMAN W.H.: Multifactorial actions of beta-adrenergic blocking drugs in ischaemic heart disease, current concepts. *Circulation*.1983;67:11-18.
- JENNINGS G.L.: Influence of intrinsic sympathomimetic activity of B-adrenoceptor blockers on the heart rate and blood pressure responses to graded exercise. *Br.J.Clin.Pharmacol*1982;3:2.
209. HOSSACK K.F.: Tratamiento de la angina de esfuerzo con diltiazem. Importancia de la dosificación. *Cardovasc. Rev. and Rep. Ed. Esp.* 1985;18, vol.6.
210. EMANUELSON H.: Mechanisms of angina relief after nifedipine a haemodynamic and myocardial metabolic study. *Circulation*. 1983; nº1,68:124-130.
211. GIMENO J.V., OLAGUE J.: Efecto de la molsidomina sobre la capacidad de ejercicio en el angor pectoris: Duración de la acción durante un estudio agudo, randomizado cruzado, doble ciego. Reunión Nacional SEC. *Diario de Congresos Méd.*36.Nov.Barcelona.1984.

212. MAJID P.A., De FEYTER J.F., Van Der WALL E.E., ROSS J.P.: molsidomine in the treatment of patients with angina pectoris New England J. Med. 1980; 13:247-250.
213. TAKENAKA F., TAKEYA N., ISHIARA T.: Effects of N-ethoxycarbonyl -3-morpholinonyl-sydnonimine (SIN-10) on the vascular system. Jpn. J. Pharmacol. 1970; 20:253-263.
214. GONZALEZ JUANATEY J.R., CENDON A., GIL DE LA PEÑA M.: Molsidomina en la angina de esfuerzo estable. Med. Clin. 1985, 10; 84:420.
215. PIRZADA A., MAJID M.B., WARDEH R., and ROOS J.P.: Molsidomine in the treatment of patients with angina pectoris. N. Engl. J. Med. 1980; 302:1-6.
216. PARKER J.O., et al.: Tolerance of isosorbide dinitrate ; rate of development and reversal. Circulation. 1983; 68:1074-1080.
217. THADANI UDHO : Oral isosorbide dinitrate in the treatment of angina pectoris. Circulation. 1980; 62:491-502.
218. LEIER C.V.: Improved Exercise Capacity and differing Arterial and venous tolerance during chronic isosorbide dinitrate therapy for congestive Heart Failure. Circulation. 1983; 4, 67:817-822.
219. FRANCIOSA J.A.: Hemodynamic effects of orally administered isosorbide dinitrate in patients with congestive heart failure. Circulation. 1974, 50:1020-1024.
220. SCHARTL M., RUTSCH W., and SCHMUTZLER H.: Hemodynamics effects of molsidomine, isosorbide dinitrate and nifedipine at rest and during exercise. Proceeding of the International Symposium on Molsidomine. Bruselas. 1983. Am. Heart J. 1985; 109:649.
221. VALLVE C.: Eficacia de la molsidomina en el tratamiento de la angina de pecho. Ensayo multicéntrico. Symposia Médica. nº 6. pág. 38. Symposium International sobre molsidomina. Madrid. 1983.

222. OLIVER J.M.: Estrés telesistólico en la insuficiencia aórtica crónica y regresión de la hipertrofia VI, tras la sustitución valvular aórtica. Rev. Esp. Cardiol. 1984;37:10-17.
223. ALMEIDA P.: Valor del estrés telesistólico y del índice ETS/VTS como predictores postquirúrgicos, en la insuficiencia aórtica crónica. Rev. Esp. Cardiol. 1984;37:Suppl.II,45.
- ◆
224. HASHIMOTO K.,TAIRA N.,HIRATA M.,KOKUBUN M.: The mode of hypotensive action of newly syntetized sydnonimine derivatives.Arzneim Forsch (Drug Res.)1971;21:1329.
225. GOLDSTEIN R.E.,ROSING D.R.,REDWOOD D.R.,EPSTEIN S.E.: Clinical and circulatory effects of IDN:Comparison with nitroglycerin.Circulation.1971;43:629.
226. GRIBBIN B.,PICKERING T.G.,SLEIGHT P.,PETO R.: Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man.Circ.Res. 1971.29:424.
227. PICKERING T.G.,GRIBBIN B.,PETERSON E.S.: Effects of autonomic blockade on the baroreflex in man at rest and during exercise.Circ. Res. 1972;30:177.
228. JUST H.: Influence of nifedipine on left ventricular dimension and contractility in patients with coronary artery disease.Comparison with nitrates.Circulation.1983;68:27-32.
229. SERRA J.: Efecto de molsidomina sobre la contractilidad segmentaria del ventriculo izquierdo. Rev. Esp. de Cardiol. 1985; 38:55. Supl.II.
230. MARTINEZ ELBAL L.: Respuesta del índice P/V sistólico final a la nitroglicerina en la asinergia ventricular de la cardiopatía isquémica. Rev. Esp. de Cardiol. 1984, Suppl.II. Resumen de comunicaciones al Congreso Nacional de cardiología SEC,54.

231. BERKENBOOM G., SOBOLSKI J.: Terapéutica vasodilatadora con la molsidomina en la insuficiencia cardiaca congestiva. efectos sobre el tamaño de la cavidad VI, medida por cardiografía ultrasónica. pág.3. Res. de comunicaciones IX Congreso Intern. Cardiol. Moscú. 1982.
232. ORODA L.A., VAZQUEZ A., PAZ N., APTECAR M.: Evaluación ecocardiográfica seriada de los efectos y duración de acción de molsidomina. Ensayo en doble ciego a corto plazo en probandos sanos. pág.43. Res. Comun. IX Congr. Intern. Cardiol. Hoësch. Moscú. 1982.
233. CHEVIGNE M., RIGO P. and KULBERTUS H.: Evaluation of the effects of molsidomine by cardiac equilibrium blood pool scintigraphy. Am. Heart J. 1985; 109: 658.
234. REIFART N., NEIDL K., and BUSSMAN W.D.: Hemodynamic effects of molsidomine in patients with acute myocardial infarction. Am. Heart J. 1985; 109:708.
235. RENARD M., JACOBS P., and BERNARD R.: Effects of molsidomine on hemodinamics and blood gases in acute myocardial infraction with left ventricular failure. Am. Heart J. 1985; 109:720.
236. MASON D.T., SPANN J.F., ZELIS R., AMSTERDAM E.A.: Physiologic approach to the treatment of angina pectoris. N.England J.Med. 1969; 281:1225.
237. BECKER L.C., FORTUIN N.J., PITT B.: Effect of ischemia and anti-anginal drugs on the distribution of radioactive microsferes in the canine left ventricle. Cir.Res. 1971; 28:268.
238. PUJADAS G.: Demostración angiográfica de la acción vasodilatadora coronaria de la molsidomina. Res. de Comun.Ix Cong.Mundial de Cardiol. 45.Moscú. 1982.
239. WEBER S., KAHAN A., and De GEORGES M.: Prevention with molsidomine of coronary artery spasm caused by alkalosis. Am.Heart J.1985;109:704.

240. ZUECO J.: DNI retard 20 mgs y Molsidomina (MS) retard 8 mgs. Valoración de sus efectos tras dosis única con pruebas de esfuerzo seriadas. Rev. Esp. Cardiol. 1985; Supl. II. 38:32.
241. BRUEGMAN U.: Comparación de la eficacia antianginosa de la molsidomina de liberación prolongada. 7. Res. comun. IX Congreso Mundial Cardiol. Moscú. 1982.
242. SCHMIDT-VOIGT J.: Correlación entre los niveles hemáticos y el efecto de la MS sobre el ECG de esfuerzo en pacientes afectados de cardiopatía coronaria. Res. comun. IX Cong. Mundial Cardiol. 53. Moscú 1982.
243. HIRATA M., KIKUCHI K.: Coronary collateral vasodilator action of N-ethoxycarbonyl-3-morpholinopyrrolidine (SIN-10) in heart with chronic coronary insufficiency in dogs. Jap. J. Pharmacol. 1970; 20:187.
244. ROBINSON B.F.: Relation of heart rate and systolic blood pressure to the onset of pain in angina pectoris. Circulation. 1967; 35:1073.
245. SARNOFF S.J., BRAUNWALD E., WELCH G.H.: Hemodynamic determinants of oxygen consumption of the heart with special reference to the tension-time index. Am. J. Physiol. 1958. 192:148.
246. ROLLET E.-L., HOOD W.B. Jr. and GORLIN R.: Pressure-volume correlates of left ventricular oxygen consumption in the hypervolumic dog. Circ. Res. 17:499, 1965.
247. BORDES P., GIMENO J.V., OLAGUE J., FERRER J., HERNANDEZ M., ALGARRA F.: Duración del efecto antianginoso de la Molsidomina oral en la angina de esfuerzo. Estudio doble ciego, cruzado y randomizado. Rev. Esp. Cardiol. 1986; 39:138-142.
248. BRUNTON T.L.: Use of nitrite of amyl in angina pectoris. Lancet 1867, 2:97.

249. SHANE S.J., LAZETTA J.J., BERKAZ J.F.: Plasma concentrations of isosorbide dinitrate treatment of chronic left ventricular failure. *Am. J. Cardiol.* 1980; 45:648-654.
250. DANAHY D.T., BURWELL D.T., PRAKASH R.: Sustained hemodynamic and antianginal effect of high dose oral isosorbide dinitrate. *Circulation.* 1977; 55:381-388.
251. THADANI U., FUNG H.L., DARKE A.C., PARKER J.O.: Oral isosorbide dinitrate in angina pectoris. Comparison of duration of action and dose response relationship during acute and sustained therapy. *Am. J. Cardiol.* 1982; 49:411-419.
252. BALAKUMARAN K., HUYENHOLTZ P.C., TIJSSSEN JCP. and CHADNA D.: Molsidomine, an effective long-acting antianginal drugs. *Eur. Heart J.* 1983; 4:655-661.
253. GIMENO J.V., y OLAGUE J.: Acción sinérgica de la molsidomina y el atenolol en pacientes con angina de esfuerzo. Estudio cicloer-gométrico. *Med. Clin.* 1984; nº 15, 83:624-626.
254. BLASINI R., BRUEGMANN U. and RUDOLPH W.: Eficacia de la molsidomina en el tratamiento a largo plazo de la angina de esfuerzo. *Res. Comunicaciones IX Cong. Mundial Cardiol.* pág. 5, 0135/II. Moscú, 1982.