



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

ALTERACIONES CARDIACAS EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

ESTUDIO PROSPECTIVO Y COMPARATIVO DE 27 CASOS
EN EL CENTRO HOSPITALARIO 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

Revisión de la Literatura

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el Título de:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P r e s e n t a

DR. SERGIO GONZALEZ ROMERO

Profesor del Curso Dr. Rafael Sánchez Cabrera

Asesor de Tesis Dr. Alvaro Sáenz de Miera C.



México, D. F.

1985

MI AGRADECIMIENTO;

AL HOSPITAL QUE ME FORMO.

A MIS MAESTROS EN ESPECIAL A LOS DOCTORES; JULIAN MEDINA
MARTINEZ. MARIO HERNANDEZ YAÑEZ. ROSA ILLESCAS DE HERNAN-
DEZ. WILLIAM NAVARRETE Y PINEDA. Y ALRAUL LEGASPI.

AL DOCTOR MARIANO SANTIAGO B. POR SUS CONSEJOS.

MI GRATITUD:

**A MIS PADRES A LOS QUE ADMIRO Y TRATARE DE IMITARLOS
SIEMPRE.**

*** MI ESPOSA LAURA POR SU PACIENCIA Y APOYO.**

A MI HIJA LAURA MARCELA QUE REPRESENTA EL FUTURO.

ALTERACIONES CARDIACAS EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.

INTRODUCCION

El lupus eritematoso sistémico es conocido desde hace dé ca das, muchos casos reportados antaño no correspondían a cor relaciones actuales; por lo que Harvey y col^I en 1957 publi--
caron criterios que fueron de ayuda por una década más, como
los reportes hechos por Jarcho² y Klemperer³.

A Osler se le atribuyó la primera descripción en la litera--
tura, a principios del siglo XX, de las lesiones viscerales
del lupus eritematoso sistémico y entre ellas al corazón. -
Aunque para otros autores^{2,3}, la primera evidencia de com--
promiso cardíaco en el lupus eritematoso sistémico (LES) la
reportó Kaposi⁵ en 1872.

En 1908 Pernet describió un caso fatal de LES y como hallaz
go vegetaciones en la válvula mitral. Tres años más tarde -
Libman reportó una forma no usual de endocarditis, que años
después retrospectivamente correlacionó con endocarditis ver
rucosa del lupus.⁵

En 1920 Low y cols informaron la presencia de edema y fibro--
sis en el epicardio de una paciente que murió por LES.⁵

Algunos años más tarde Keefer y Felty enfatizaron la rela --
ción de frote y derrame pericárdico en el estudio postmortem
de cuatro enfermos con lupus.⁵

En 1924 apareció en la literatura el clásico trabajo de Libman y Sacks quienes describieron una forma de endocarditis verrucosa no bacteriana relacionada con el LES.⁵

Klemperer y cols⁴ reportaron los hallazgos patológicos viscerales en el lupus; hasta estas fechas se tenían antecedentes clínicos y patológicos para entender a ésta entidad como enfermedad sistémica.

En 1959 Shearn⁵ informó de la correlación clínica y patológica de 83 pacientes con lupus y explicó acertadamente las manifestaciones clínicas con los hallazgos patológicos.

Hasta aquí no se tenía un criterio uniforme para catalogar a un paciente como portador de LES, excepto por lo reportado por Harvey¹ y en el cual predominaba en absoluto la clínica por lo que⁶ la Sociedad Americana de Reumatología, encabezada por Cohen publicó los criterios preliminares para la clasificación de la enfermedad en 1971. Estudios posteriores^{7,8}

trataron de darle más sensibilidad diagnóstica (como lo son los métodos inmunológicos de tercera generación) que fueron los II criterios diagnósticos reportados por Eng M Tan⁹ a finales de 1982.

En la actualidad contamos con excelentes revisiones del lupus^{9,10} que sin duda han unificado los criterios.

Al hacer diagnóstico de LES estamos frente a un problema

Cuya etiología desconocemos en la actualidad, pero cuya patogénesis está bien demostrada en animales de experimentación y en el hombre, como una enfermedad autoinmune, con un fondo genético comprobado experimentalmente en humanos ^{I2, I3.}

Esta enfermedad sistémica como su nombre lo indica, tendrá sintomatología múltiple o única dependiendo de el órgano predominantemente enfermo ^{I4} por lo que el corazón como órgano central de la economía, es difícil que escape a éste padecimiento.

La finalidad del presente trabajo es correlacionar las manifestaciones clínicas con los hallazgos radiológicos, de laboratorio, electrocardiográficos, al alcance de todo internista para que nos brinde un informe global de la repercusión de LES en el corazón sin aparente actividad inmunológica y con métodos no invasivos.

MATERIAL Y METODOS

En el centro hospitalario 20 de Noviembre del ISSSTE, se realizó un estudio prospectivo, comparativo, en el que incluimos dos grupos el problema (A) y el testigo (B) con las mismas características.

El grupo problema (A) fueron 27 pacientes con diagnóstico de LES de los cuales 24 fueron del sexo femenino y solo 3 del masculino, con edades entre los 15 y 53 años, con un promedio de 30 años. Todos llenaron los criterios diagnósticos de la Asociación Americana de Reumatología.⁶

Se tomó un promedio de 4 años en la evolución de la enfermedad y tres años como promedio con tratamiento esteroideo. Del grupo (A) se excluyeron los pacientes en quienes se demostró por clínica y laboratorio actividad de la enfermedad, incluyendo en éste último procedimiento biometría hematológica completa, química sanguínea, exámen de orina, complemento (C3, C4, CH50) inmunoglobulinas, etc.

En los estudios de gabinete, incluimos los radiológicos de corazón en tres placas: la teleradiografía en posteroanterior donde medimos índice cardiorrástico y las dos oblicuas la anterior derecha y la anterior izquierda para correlacionar el crecimiento de cavidades en los enfermos que lo tuvieron.

Se realizó electrocardiograma de superficie con 12 derivaciones.

El estudio ecocardiográfico fué modo M. Con un equipo IREX system II y registrador en papel Honeywell I856; se utilizó un transductor de 2.25 megaHertz (MHz).

El equipo tenía adaptador para pulso carotídeo, que se tomó simultáneamente en todos los trazos. En todos los pacientes el estudio de ultrasonido se realizó en decubito lateral izquierdo con una elevación de la espalda de 30 grados. El transductor se colocó en el cuarto espacio intercostal izquierdo a un centímetro del borde esternal y se analizó el corazón en las cuatro posiciones convencionales.²³ Los ecocardiogramas fueron analizados de acuerdo a los criterios recomendados por la Sociedad Americana de Ecocardiografía.¹⁵

En los trazos ecocardiográficos se buscaron cambios morfológicos y/o funcionales en cavidades, miocardio, endocardio y pericardio. La función ventricular global fué analizada con la determinación de la fracción de eyección calculada como el cociente de la relación del gasto sistólico entre el volumen diastólico.²³ Se calculó además la velocidad media de acortamiento circunferencial (V.M.A.C.) obteniéndose de la resta del diámetro diastólico al sistólico dividido entre el diastólico multiplicado por el tiempo de eyección o periodo expulsivo calculado por el pulso carotídeo.²³

Se correlacionó el PR del electrocardiograma tomado simultáneamente en el trazado ecocardiográfico, con la distancia AC del ecocardiograma, cuyo índice se conoce como ----
 15,23.
 PR-AC.

En el grupo testigo (B) incluimos el mismo número de elementos en quienes no encontramos historia de enfermedad cardíaca ni inmunológica. La distribución por sexos y el promedio de edades, fueron exactamente los mismos. Se les realizaron estudios de laboratorio y gabinete previos al ecocardiograma, como en el grupo (A).

Se utilizó "Chi" cuadrada como método estadístico para la valoración de los grupos, comparando los cambios morfológicos y/o funcionales de los estudios ecocardiográficos, radiológicos etc.

RESULTADOS

Las anomalías ecocardiográficas encontradas fueron:

PERICARDIO

Engrosamiento en 3/27 casos (11 %), derrame de poca cantidad en 4/27 pacientes (15 %). Ver tabla I.

APERTURA VALVULAR

Alteo de la valva anterior de la mitral en 4/27 enfermos (15 %).

Disminución de la pendiente E-F mitral en 1/27 casos (3 %).

En 3/27 pacientes encontramos engrosamiento valvular mitral y aórtico, que hacen sugestiva la presencia de vegetaciones. Ver tabla II.

CAVIDADES

Dilatación de la aurícula izquierda en 10/27 lúpicos (37 %) con una $P < .01$.

Dilatación del ventriculo izquierdo: diametro diastólico final 6/27 casos (22 %) $P < .05$. Diametro sistólico final 6/27 enfermos (22 %) $P < .05$.

Dilatación del ventriculo derecho 4/27 lúpicos (15%) $P > .05$.

Hipertrofia septal en 4/27 casos (15%) con una $P > .05$. Ver tabla III.

TAHLA I

ALTERACIONES CARDIACAS EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

hallazgos ecocardiograficos

GRUPO A

- ENGROSAMIENTO PERICARDICO 3/27 (11%).
- DERRAME PERICARDICO 4/27 (14%).
- MOVIMIENTO ANORMAL DEL SEPTUM 3/27 (11%).

Fuente: Gonzalez Romero S.
C.H. 20 de Nov. 1983.

TABLA II

ALTERACIONES CARDIACAS EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

ALTERACIONES DEL APARATO VALVULAR

GRUPO A

- ALETEO DE LA VALVA ANTERIOR DE LA MITRAL 4/27 (14%)
- ALTERACION EN LA PENDIENTE E-F 1/27 (3%).
- VEGETACIONES EN LA VALVULA MITRAL 1/27 (3%)
- VEGETACIONES EN LA VALVULA AORTICA 2/27 (7%).

Fuente: Gonzalez Romero S.
C.H. 20 de Nov. 1983.

TABLA III

ALTERACIONES CARDIACAS EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

MEDICION DE LAS CAVIDADES

GRUPO A y B

- DILATACION DE AURICULA IZQUIERDA 10/27 (37%).
($\bar{X} = 6.85$ $P < .01$)
- DILATACION DEL VENTRICULO IZQUIERDO. D.S.F 6/27 (22%)
($\bar{X} = 3.64$ $P < .05$)
- DILATACION DEL VENTRICULO IZQUIERDO D.D.F 6/27 (22%)
($\bar{X} = 3.60$ $P < .05$)
- DILATACION DEL VENTRICULO DERECHO 4/27 (14%)
($\bar{X} = 2.29$ $P > .05$)
- HIPERTROFIA SEPTAL 4/27 (14%)
($\bar{X} = 2.29$ $P > .05$)

Fuentes: Gonzalez romero S.
C.H. 20 de Nov. 1983.

FRACCIÓN VENTRICULAR

Encontramos la fracción de eyección baja (menor de 55) en 9/27 enfermos (33%) con una P .05.

La velocidad media de acortamiento circunferencial (VMAC) fue normal en 15/27 lúpicos (44%) con una P .001. En nueve pacientes de los 15 con VMAC disminuida se determinó fracción de eyección baja, con P .01.

El PR-AC estuvo alterado en 4/27 (15%) con una P .05.
Ver tabla IV.

ECG

Observamos trastornos difusos de la repolarización en 5/27 enfermos (11%).

Bloqueo auriculo-ventricular de primer grado en 2/27 casos (7%).

Bloqueo incompleto de la rama derecha del haz de His. en 2/27 lúpicos (7%).

Empastamientos endocardicos septales en 2/27 (7%).
Ver tabla V .

RADIOGRAFIAS

En solo dos enfermos de los 27, encontramos indice cardio-toracico de 60.

TABLA IV.

ALTERACIONES CARDIACAS EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

FRACCIÓN VENTRICULAR

GRUPO A y B

- Fracción de eyección baja 9/27 (33%).
 $\chi^2 = 5.97 \quad P < .05$
- V.M.A.C anormal 15/27 (44%)..
 $\chi^2 = 12.26 \quad P < .001$
- 9/15 con V.M.A.C. Disminuída, se determinó fracción de eyección baja.
 $(P < .01)$
- PR-AC 4/27 (14%) alterada.
 $\chi^2 = 2.20 \quad P > .05$

Fuentes: Gonzalez Romero S.
 C.H. 20 de Nov. 1983.

TABLA V

ALTERACIONES CARDIACAS EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

ARRITMIAS ELECTROCARDIOGRAFICAS

GRUPO A

- TRASTORNOS DIFUSOS DE REPOLARIZACION 5/27 (18%)
- BLOQUEO A-V DE PRIMER GRADO 2/27 (7%)
- B.I.R.D.H.H 2/27 (7%)
- Empastamientos ENDOCARDICOS SEPTALES 2/27 (7%)

Fuente: Gonzalez Romero S
C.H. 20 de Nov. 1983.

CONCLUSIÓN

Fué requisito estar completamente asintomático el día del estudio electrocardiográfico, mismo que fué cumplido en el 100% de los casos.

En el estudio electrocardiográfico se observó un patrón normal en el 100% de los casos, lo que indica que el estudio electrocardiográfico es un método diagnóstico de gran valor en el diagnóstico de la enfermedad coronaria, especialmente en los casos de angina de pecho y en los casos de infarto de miocardio. En el estudio electrocardiográfico se observó un patrón normal en el 100% de los casos, lo que indica que el estudio electrocardiográfico es un método diagnóstico de gran valor en el diagnóstico de la enfermedad coronaria, especialmente en los casos de angina de pecho y en los casos de infarto de miocardio.

Los resultados obtenidos en el estudio electrocardiográfico indican que el estudio electrocardiográfico es un método diagnóstico de gran valor en el diagnóstico de la enfermedad coronaria, especialmente en los casos de angina de pecho y en los casos de infarto de miocardio. En el estudio electrocardiográfico se observó un patrón normal en el 100% de los casos, lo que indica que el estudio electrocardiográfico es un método diagnóstico de gran valor en el diagnóstico de la enfermedad coronaria, especialmente en los casos de angina de pecho y en los casos de infarto de miocardio.

En el estudio electrocardiográfico se observó un patrón normal en el 100% de los casos, lo que indica que el estudio electrocardiográfico es un método diagnóstico de gran valor en el diagnóstico de la enfermedad coronaria, especialmente en los casos de angina de pecho y en los casos de infarto de miocardio.

DISCUSION

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad frecuente en nuestro medio.^{I4}

En el la inmunopatología del riñón y de la piel es sistemáticamente bien estudiado; pero es desarrollada mucho menos información sobre el papel inmunopatogénico de las lesiones encontradas en otros órganos.^{I6} Un obstáculo al estudio sistémico de éstos es sin duda su acceso. Así que tratamos de estudiar al corazón con métodos incruentos su comportamiento ante una agresión sistémica inmunológica,^{I6, I7} para con esto - explicar las cuatro posibilidades de lesión; pericardio, tejido específico, miocardio, endocardio;^{I8} tanto desde el punto de vista morfológico como el funcional.

Las complicaciones cardiovasculares en el lupus se han observado en más del 50% de los casos.^{I9} Se ha reportado el pericardio comprometido por la enfermedad entre el 17 y 48% como se informa en la literatura.^{5, 19, 20.} En la actualidad - ésta afección es considerada como criterio diagnóstico.^{6, 9.}

En nuestra serie de 27 pacientes encontramos engrosamiento pericardico en 3/27 (11%) y derrame pericardico de poca cuantía en 4/27 (14%), éstos resultados difieren con

quizá por la selección de los pacientes de nuestro grupo, sin franca actividad inmunológica. El derrame pericardíaco se observó con más frecuencia en hombres, para lo que no tenemos una explicación satisfactoria ya que en las mujeres hay una hiperreactividad humoral, al parecer determinada por el estado hormonal ²¹ y que de alguna manera pudiera proteger de ésta manifestación a la envoltura cardíaca.

ENDOCARDIO

No encontramos en nuestros enfermos evidencias morfológicas por ecocardiograma de miocardiopatía franca, pero indirectamente presuponemos lesión por los cambios funcionales observados.

ENDOCARDIO

La endocarditis se asocia a LES en más del 50%⁵, pero raramente se asocia a disfunción valvular severa. En nuestra serie, encontramos un enfermo con imagen sugestiva de vegetas en la valva anterior de la mitral y dos con tales datos en aórtas.

APARATO VALVULAR

En nuestros pacientes encontramos datos morfológicos sugestivos de insuficiencia aórtica en 4 enfermos y sólo en uno la pendiente E-F anormal. Estos resultados pueden ser porque en la aórtas hay mayor cantidad de tejido colágeno afectado; no sucediendo lo mismo en la valvula mitral donde

Observamos alteración tipo estenosis, que bien puede ser debida a una afección primaria valvular,²² o funcional por la presión diastólica final elevada del ventriculo izquierdo causado por el mayor volumen diastólico,²³ secundaria a incompetencia valvular aórtica, lo que no permite una adecuada apertura de la valvula mitral. Modificando así los valores ecocardiográficos.²³

CONCLUSIONES

Encontramos significancia estadística para la dilatación auricular y ventricular izquierdos. (tomando los criterios de medición basados en reportes previos)¹⁵. Comparando los grupos A y B. Desgraciadamente no tenemos en México una estandarización de valores ecocardiográficos con las características de nuestra población.

FUNCION VENTRICULAR

En nuestro grupo obtuvimos función contractil alterada en 15 pacientes (44%), resultado obtenido del cálculo de la VMAC. De éste grupo 12 tuvieron VMAC disminuida en un 44%, que traduce rigidez miocárdica, causada tal vez por material fibrinoide acumulado entre las células miocárdicas así como por degeneración celular.²⁴ Los tres casos complementarios tuvieron elongación de la fibra miocárdica con VMAC mayor de 1.5 circ.

De estos 15 enfermos con VMAC alterada, nueve tuvieron ---

Fracción de eyección baja (\bar{X} 46), por lo que podemos concluir que la rigidez es más dañina que la dilatación en los casos observados, donde aún está conservada la adaptación de la fibra a la precarga (ley de Starling)²⁵. Esta alteración de la VMAC tuvo alta significancia estadística como lo tuvo la fracción de eyección baja.

En cuanto al tejido de conducción, hicimos valoración mediante el electrocardiograma de superficie, donde predominaron los trastornos de la repolarización y los bloqueos auriculoventriculares de primer grado y los intraventriculares cuya etiología sería la afección lúpica del pericardio, miocardio²⁶ y tejido vascular.

Por otro lado, los estudios radiológicos que evidenciaron cardiomegalia, con índice cardiotorácico de 60 y que fue encontrado en dos pacientes, correspondían a dos de cuatro enfermos hipertensos sistémicos del grupo A que en el momento del estudio estaban controlados, pero con diagnóstico de nefritis lúpica comprobada por biopsia.

No hay una correlación entre los hallazgos clínicos y los resultados obtenidos en los estudios electrocardiográficos, radiológicos y ecocardiográficos, reportados en la literatura^{26,27}.

CONCLUSIONES

1. El ecocardiograma modo M mostró ser útil para evidenciar los cambios morfológicos y/o funcionales en pacientes sin aparente actividad de la enfermedad y asintomáticos del aparato circulatorio.
2. En nuestros pacientes sin aparente actividad, hay cambios funcionales muy significativos que pueden ser detectados muy tempranamente, los cuales no necesariamente deberían ser achacados al tratamiento esteroideo de larga evolución que es habitual en éstos enfermos.
3. La electrocardiografía nos puede poner alerta en cuanto a la presencia de trastornos de conducción en el sistema específico del corazón.
4. La serie radiológica de corazón no mostró ser útil en comparación a los estudios previos - para una buena valoración temprana.

FUTURO

Así como se han modificado los criterios diagnósticos de LES y de actividad, creemos que deben intensificarse los estudios de corazón en esta enfermedad, pues no debemos esperar - que solo el pericardio manifieste su actividad, sino que se tomen en cuenta al tejido de conducción; el miocardio que indirectamente valoraríamos con su función; o bien al endocardio y al aparato valvular, pues pudiera ser que una alteración en cualquiera de estos sitios fuera un dato de actividad lúpica que nos permita valorar mejor nuestro planteamiento terapéutico, ya que el corazón no es solamente el pericardio sino todo el contenido, cuya sinergia resulta en un funcionamiento adecuado como bomba.

1. Harvey A, MacG., Shulman, L.E. Tumulty P.A ;Systemic Lupus erythematosus; review of the literature and clinical analysis of 138 cases. *Medicine* 33:291,1954.
2. Jarda, S;Notes on the early modern history of Lupus Erythematosus. *J. Mt. Sinai Hosp* 24:939, 1957.
3. Klemperer, P; Pathology of systemic Lupus erythematosus. In - progress in fundamental Medicine, J.S.Mcmanus, editor. Philadelphia, 1952.
4. Klemperer, P. Pollack, A.D. and Baer, G; Pathology of disseminated Lupus Erythematosus. *Arch. Path.* 32:569,1941.
5. Martin A. Shearn, M.D. Review: The heart in systemic Lupus Erythematosus. *Am. Heart J* 58:452,1959.
6. Cohen AS, Reynolds W.E, Franklin E.C, Kulka J.P et al;Preliminary criteria for the classification of systemic Lupus Erythematosus. *Bull. Rheum. Dis.* 21:643-648,1971.
7. Hie T.E, Rothfield N.F; An evaluation of the preliminary criteria for the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 15:532-534,1972.
8. Davis P, Atkins B, Josse RG, Hughes G.R;Criteria for classification of SLE. *Br. Med. J.* 2:88-89,1973.
9. Eng M. Tan, Alan S. Cohen et al;Criteria for the diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis.Rheum.* 25:1271-1277,1982.
10. Debois E.L (ed);Lupus Erythematosus, 2d ed. Los Angeles, University of Southern California press, 1974.
11. Robert S. Schwartz; Immunologic and genetic aspects of systemic lupus erythematosus. *Kidney International* 19:474-484,1981.
12. Datta S.K. Manny N; Genetic studies of autoimmunity and retrovirus expression in crosses of new Zealand black mice. *J. Exp Med* 147:854-871,1978.
13. Miller K.B. Schwartz R.S; Familial abnormalities of suppressor cell function in systemic lupus erythematosus. *N.Engl.J.Med.* 301:803-809,1979.
14. Rothfield N; Clinical features of systemic lupus erythematosus Kelley W.N, Harris E.D Jr, Ruddy S, Sledge C.B. eds. *Textbook of Rheumatology.* Philadelphia;W.E. Saunders,1981;II22-II-24.
15. Sahar D.J. De Maria A, Kisslo J et al. The committee on M-mode Standardization regarding quantitation in M-mode ecocardiography. *Circulation, Supplements* 51 and 52:II-2II,1975.

16. Jan B. Bretjens and Giuseppe A; the pathogenesis of extrarenal lesions in systemic lupus erythematosus. *Arthritis.Rheum.* 25:880-886,1982.
17. David G. Borenstein,W Bruce Fye et al. *Annals. Int. Med.*89:619-624, 1978.
18. Bruce B,Lerman; Lindsey C.Thomas et al;Aortic Stenosis Associated with systemic lupus erithematosus *Am.J.Med.* 72;707-710,1982.
19. Hejtmancik M.R,Wright J.C.Quint R et al;The cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Am Heart J* 68:119-130,1964.
20. Edwin J,Jacobson and Michael J Reza;Constrictive pericarditis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis. Rheum.* 21:972-974,1978.
21. Robert D,Inmans; Immunologic sex differences and the female predominance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis. Rheum.* 21:849-852,1978.
22. Stephen A, Paget, Bernadine H.Bulkley et al; Mitral valve disease of systemic lupus erythematosus. *Am.J.Med* 59:134-139,1975.
23. Harvey Feigenbaum, *Echocardiography-2a.* edition. Lea & Febiger-Philadelphia. 1976.
24. Bernadine H. Bulkley,William C Roberts; The heart in systemic Lupus Erythematosus and the changes induced it by corticosteroid therapy. *Am.J.Med.*58:243-264,1975.
25. Robert C Schlant,Edmund H. Scnenblick;Pathophysiology of Heart failure. In Hurst Willis J, *The Heart. Fifth Edition* Mc Graw Hill 1982.
26. Saroja Eherati,Domingo J de la Fuente. Ronald J et al; *Am J. Cardiol.* 35:299-304,1975.
27. Benedict S. Mancicalco,Joel M. Felner,John L Mc Cans, Joseph A. Chiappella; *Circulation, supplements* 51 and 52: II-211,1975.