

11205
Zej.
35



Universidad Nacional Autónoma de México

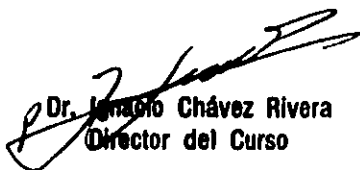
Facultad de Medicina

División de Estudios de Postgrado

Instituto Nacional de Cardiología

"Ignacio Chávez"

**CAMBIOS DE LA FRACCIÓN DE EXPULSION EN
ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA CON
DINITRATO DE ISOSORBIDE Y LA MANIO-
BRA DE EMPUJAMIENTO**


Dr. Ignacio Chávez Rivera
Director del Curso


Dr. José Esquivel Avila
Director de Tesis

TESIS DE POSTGRADO

para obtener el título de:

ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA

P r e s e n t a :

DRA. CECILIA DEL PILAR VILLACRES AYALA



México, D. F.

**FALTA DE ORIGEN
ESTS CON**

1987



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

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

PARA EVALUAR LA ADMINISTRACION SUBLINGUAL DE DINITRATO DE ISOSORBIDE Y LA REALIZACION DE ES-- FUERZO ISOMETRICO COMO PRUEBAS AUXILIARES EN LA EVALUACION DE LA ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA, SE HACE INDISPENSABLE EMPEZAR POR LA REVISION DE LOS EFECTOS FARMACOLOGICOS DEL PRIMERD, Y LOS HE MODINAMICOS DEL SEGUNDO, TANTO EN SUJETOS SANOS COMO EN EL ENFERMO CORONARIO.

A. EJERCICIO ISOMETRICO Y SISTEMA CARDIOVASCULAR

Las contracciones musculares pueden clasificarse en dos grupos generales. Cuando el músculo varía de longitud durante su contracción, ésta se denomina dinámica o rítmica (isotrónica o de tensión constante) . En cambio cuando ambos extremos del músculo están fijos no ocurre acortamiento significativo durante la contracción, ésta se denomina isométrica o estática. (1)

Aunque el ejercicio isométrico no realiza trabajo extremo, su realización requiere considerable energía y provoca efectos profundos sobre el sistema cardiovascular. La contracción isométrica ocurre en actividades habituales como acarreo, sostenimiento o intentos de empujar objetos, y mantener la postura erecta. (1)

ADAPTACION CARDIOVASCULAR A LOS EJERCICIOS ISOMETRICOS

Ya en 1938, Assussen y Hansen (1a), demostraron aumento de la frecuencia cardíaca, de la presión arterial, del gasto cardíaco y del consumo de oxígeno durante el esfuerzo estático sostenido. En 1957, Tuttle y Horvath (1b) confirmaron esos hallazgos e insistieron sobre la rapidez de los cambios descritos y sobre la elevación de la presión arterial diastólica durante el ejercicio isométrico en contraste de lo que ocurre durante el ejercicio dinámico que habitualmente no provoca alteración (o discreta dismi-

nución) de la presión arterial diastólica. Subsiguientes estudios han demostrado efectos similares del esfuerzo isométrico en el sistema cardiovascular y su mecanismo neurohumoral en animales e individuos normales (1c, 2, 3, 4, 5).

FRECUENCIA DEL PULSO

Aumenta segundos después de iniciada la contracción isométrica (1,1c). Una inhibición brusca de la insuficiencia vagal - sobre el corazón provoca aumento de la frecuencia cardíaca (1c).

Freyschuss (1c) y col demostraron que el incremento de la frecuencia cardíaca también ocurre en sujetos a quienes se les inyecta succinilcolina en la arteria braquial para producir parálisis neuromuscular total de los grupos musculares durante el apretón de mano; en éstas circunstancias, la intención de cerrar la mano con fuerza por los sujetos con los músculos del antebrazo paralizados, provoca aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial que alcanza el 64 % y 55 % respectivamente, de los valores que se producen por aquellos sujetos del grupo control, quienes aprietan la mano sin parálisis provocada en los músculos del antebrazo. (1)

El aumento de la frecuencia cardíaca, a la iniciación -- del ejercicio isométrico, puede estar relacionado con la influencia del sistema nervioso autónomo, de origen central (1c). Otros investigadores sugieren que la respuesta fisiológica provocada por el ejercicio isométrico son debidas a reflejos neurogénicos mediados por inhibición parasimpático-adrenergica como también por estímulo

ción adrenérgica. (2)

PRESION ARTERIAL

Pocos segundos después de iniciado el esfuerzo isométrico, las presiones arteriales sistólica, diastólica y media comienzan a elevarse, inclusive cuando la tensión relativa o fuerza de contracción es baja: 10 - 15 % de contracción máxima voluntaria (CMV) (1, 1b, 1c). La presión arterial aumentada se asocia a un aumento brusco del gasto cardíaco y de frecuencia cardíaca. El volumen latido no cambia sistemáticamente durante el 10 o 20 % de la contracción máxima voluntaria isométrica, pero frecuentemente desciende cuando alcanza el 50% de la contracción máxima voluntaria isométrica, cuando la aceleración de la frecuencia cardíaca es marcada. (1) La resistencia vascular total sistémica habitualmente no cambia durante el ejercicio isométrico, aunque puede aumentar en sujetos de mayor edad; en éstos individuos el ejercicio isométrico provoca un pequeño aumento del gasto cardíaco, pero con respuesta de tensión arterial elevada debido a más intensa vasoconstricción y a incremento de la resistencia vascular sistémica. Durante el ejercicio isométrico hay una redistribución del gasto cardíaco aumentado, que es producida -- por incrementos o descensos regionales de la resistencia vascular (1).

Cuando la fuerza de contracción aumenta de 5 a 50 % de la contracción máxima es más rápida la elevación de la presión -

arterial. (1)

Las elevaciones de la presión arterial y frecuencia cardíaca son proporcionales a la fuerza relativa de la contracción sostenida y a la intensidad de la inervación motora, pero no a la producción de la tensión absoluta o al volumen o a la masa de los músculos activados (1). Si dos o más grupos musculares se contraen simultáneamente pero con distintos valores de contracción máxima voluntaria o tensión, el incremento de presión arterial y de frecuencia cardíaca es similar al que ocurre cuando el grupo de mayor tensión relativa se contrae separadamente (6).

La elevación de la presión arterial es de importancia funcional pues ayuda a mantener el flujo sanguíneo a los músculos en contracción, la cual tiende a correrse o a estrecharse la luz de los vasos intramusculares (1,2,6). Cuando la fuerza de contracción es superior al 15% de la contracción máxima voluntaria, el flujo sanguíneo no puede satisfacer las demandas metabólicas del músculo contraído, a pesar de que el flujo es superior al que recibe en reposo, por lo que los músculos adquieren una deuda metabólica que se paga durante la fase hiperémica de recuperación -- después de la relajación de la contracción. Se refleja por fatiga. El flujo sanguíneo muscular en contracción isométrica parece estar completamente detenido cuando la contracción máxima voluntaria es superior al 70% (1,1c). A pesar de que sea importante el aumento de la presión arterial durante la contracción isométrica sostenida, el flujo sanguíneo no aumenta al resto de músculos en reposo y a la piel. Estos hallazgos son compatibles con

vasoconstricción en esas áreas (1).

El incremento de la presión arterial y del gasto cardíaco puede ser producido en parte por un reflejo que tiene como punto de partida los músculos en contracción, lo cual se apoya en la observación de que cuando se obstruye la circulación del brazo en actividad muscular, la presión arterial no regresa a los valores primitivos, hasta que el torniquete es removido.

(6) Parece que el reflejo se origina por estímulos químicos - en los músculos en contracción y se sugiere que la concentración del ión potásico en la sangre venosa es un estímulo para este - reflejo, el cual sigue un patrón similar a las respuestas centrales cardiovasculares a las contracciones isométricas (2,6).

La literatura reporta varios estudios que demuestran los efectos antes mencionados en el sistema cardiovascular en sujetos sanos. El más reciente es el realizado por el Dr. Ehsani y col (4) en 1981, en 14 jóvenes sanos (18-20 años) sometidos a ejercicio isométrico de empujamiento en 20, 40 y 60% de su contracción máxima voluntaria con 3 minutos de intervalo de reposo en cada contracción, manteniendo la tensión por 45 segundos. La frecuencia cardíaca y la presión arterial aumentaron significativamente durante cada nivel de contracción isométrica siendo mayor en el 60% de la contracción máxima voluntaria que con el 46% en la frecuencia cardíaca (56.4 ± 2.7 en reposo a 81.7 ± 4 el 60% CMV) y la presión sistólica y diastólica aumentaron en el 39% y 53% respectivamente en relación a los niveles de control en respuesta al 60% de la contracción máxima voluntaria.

CAMBIOS EN LA FUNCION VENTRICULAR IZQUIERDA

Ehsani y col (4) mediante ecocardiogramas con técnica modo M caracterizaron los cambios en la función ventricular izquierda por ejercicio isométrico gradual, con los sujetos en reposo y en cada esfuerzo isométrico, evitando la maniobra de Valsalva. Se utilizaron las siguientes variables:

a) Acortamiento porcentual de la fibra:

$$FS = \frac{(EDO - ESD) \times 100}{EDO}$$

Con una relación muy cercana a la fracción de eyección.

b) Velocidad media de acortamiento circunferencial (mVcf), determinada de la siguiente manera:

$$mVcf = \frac{(EDO - ESD)}{EDO \times ET}$$

En donde Et es el tiempo de eyección, medida desde el pie de ascenso a la inclusión del pulso carotídeo registrado en forma simultánea. El grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo disminuyó de 8.6 ± 0.4 (p 0.001) a 7.1 ± 0.5 y 6.5 ± 0.4 en respuesta al 40% y 60% de la contracción máxima voluntaria, respectivamente. El grosor de la pared ventricular izquierda disminuye en forma progresiva e inversamente proporcional al aumento de la presión sanguínea lo cual sugiere aumento de la tensión de la pared. El acortamiento fraccional se mantiene invariable durante los diferentes grados del ejercicio isométrico. La velocidad media de acortamiento circunferencial de la fibra (mVcf) aumenta de 1.08 ± 0.4 a 1.24 ± 0.05 cir/seg --

(p 0.005) en respuesta al 60% de la contracción máxima voluntaria. Se concluye que el efecto del esfuerzo isométrico en la función ventricular izquierda depende en parte de la relativa tensión de la contracción muscular. En sujetos sanos, - el ejercicio isométrico de baja intensidad (40% de la CMV) generalmente no produce depresión de la función ventricular izquierda. Mayores niveles de ejercicio isométrico pueden aumentar ligeramente la función ventricular izquierda a pesar de un aumento súbito de la presión sanguínea y disminución de la pared ventricular izquierda (94).

En 1979, Crawford (7) y col. encontraron que la función ventricular izquierda declina en respuesta a la contracción isométrica en sujetos sanos. La discrepancia entre estos investigadores se debe posiblemente a la población de estudio y diseño del trabajo. Grossman (8) y colaboradores demostraron una relación positiva lineal entre el volumen sistólico final y volumen diastólico final ventricular izquierdo y pico sistólico de la presión arterial.

COMPARACION CON EL EJERCICIO DINAMICO

La respuesta hemodinámica al ejercicio isométrico o estático difiere en varios aspectos importantes de la respuesta al ejercicio dinámico o rítmico. El ejercicio dinámico en contraste con el estático ya descrito anteriormente, se asocia a un incremento marcado de la frecuencia cardíaca, aumento moderado de la presión arterial sistólica y del gasto cardíaco -

en tanto que la presión arterial diastólica aumenta muy poco, e inclusive puede descender debido a marcada vasodilatación de los músculos en contracción. Durante la contracción muscular dinámica el flujo sanguíneo a los músculos aumenta notablemente inclusive durante el máximo ejercicio, ya que es favorecido por la alternancia de contracción y relajación rítmicas. (1)

Slein y col (9) en un estudio reciente (1986), en 18 adultos normales, demostraron las diferentes respuestas hemodinámicas en forma comparativa mediante ecocardiografía por técnica bidimensional con ejercicio isotónico (ITEx) e isométrico (IMEx), los parámetros de valoración y sus resultados se resumen en la siguiente tabla:

	ITEx	IMEx	IT + IM (Ex)
Diámetro diastólico final	$+3 \pm 1$	-3 ± 1	$+2 \pm 2$
Diámetro sistólico final	68 ± 3	-1 ± 2	-2 ± 2
Grosor de pared Ts/Td	20 ± 6	10 ± 8	212 ± 6
Fracción de acortamiento %	6 ± 2	2 ± 2	3 ± 2

Ts/ Telesístole Td/ Telediástole

EJERCICIO ISOMETRICO Y CARDIOPATIA ISQUEMICA

Es bien conocido que bajo condiciones en reposo la función ventricular izquierda puede ser normal. Si no ha existido daño miocárdico permanente y el ventrículo izquierdo no es isquémico en el momento del examen, el estudio ecocardiográfico no reflejará disfunción ventricular que puede estar presente bajo condiciones de isquemia. Por ello ha sido de conside-

rabable interés combinar la ecocardiografía con hechos que produzcan suficiente stress descendiente de isquemia. (10)

El ejercicio isométrico submáximo de "empuñamiento" produce un aumento del requerimiento de oxígeno miocárdico atribuible a la elevación de las presiones sistólica y diastólica sistólicas y aumento de la frecuencia cardíaca, técnica que ha sido ampliamente usada en pacientes con enfermedad cardíaca para evaluar la reserva funcional ventricular izquierda (11). En pacientes con enfermedad arterial coronaria, el ejercicio isométrico ha sido utilizado para detectar disfunción ventricular izquierda latente manifestada por elevación de la presión diastólica final ventricular izquierda y reducción del índice de trabajo cardíaco (17), disminución de la fracción de eyección (19) e inducción de la exageración de los movimientos anormales de la pared.

Las mediciones de la función diastólica del ventrículo izquierdo son índices sensibles de daño funcional temprano del ventrículo izquierdo, y a menudo preceden a los cambios en la función sistólica durante la isquemia aguda (11).

Lodbrook y col (11) examinaron la influencia del ejercicio isométrico en las propiedades diastólicas del ventrículo izquierdo y las relaciones interactivas de los mecanismos derecho e izquierdo en pacientes con y sin disfunción ventricular izquierda en ausencia de angina de pecho porque éste ejercicio lleva a una desordenada elevación de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo potencialmente debido a disfun

ción ventricular tanto diastólica como sistólica.

Aunque la desordenada elevación de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo es la más marcada respuesta al ejercicio isométrico en pacientes con enfermedad cardíaca, su mecanismo no ha sido bien establecido (11). Si bien la elevación abrupta transitoria de la presión diastólica final atribuida al aumento de la rigidez muscular acompaña regularmente a la obstrucción arterial coronaria aguda en animales de experimentación, en pacientes con espasmo de arteria coronaria espontáneo o inducido farmacológicamente, o en pacientes con angina de pecho espontánea o en respuesta a ejercicio o estímulo rápido. Sin embargo, la elevación pronunciada de la presión telediastólica durante el ejercicio de empujamiento se observa generalmente en ausencia de angina (20), arritmia ventricular u otra evidencia sintomática de isquemia aguda. No obstante, la asinergia ventricular izquierda puede ser inducida o exagerada durante el ejercicio isométrico aunque el estrés sea inadecuado para inducir evidencia electrocardiográfica de isquemia (17), o alterar significativamente el flujo sanguíneo miocárdico (21).

En el estudio realizado por Loodbrook y cols (11) se analizaron las propiedades diastólicas ventriculares en términos de relación presión-volumen para facilitar la comparación entre las propiedades distensibles de los ventrículos de las diferentes dimensiones inducidas por el ejercicio isométrico en cada paciente por normalización dp/dv a $dp/dv/V$ --

(volumen/elasticidad) en cada coordenada presión-volumen. En todos los 25 pacientes estudiados por estos investigadores, - las curvas de presión volumen sin cambios en las constantes - de frecuencia de la curva de presión exponencial o de la elasticidad normalizada, rigidez diastólica final operacional o - la frecuencia de relajación isovolumétrica. Por consiguiente la transposición superior (hacia arriba) de las relaciones -- presión-volumen diastólicas durante el empujamiento no dependen de los cambios de las propiedades elásticas o de relajación, función sistólica ventricular izquierda o presión de perfusión coronaria, pero parece, por inferencia, ser causada por la presión ventricular derecha aumentada concomitantemente, - tal vez mediada en parte por la constricción pericárdica en asociación con la distensión ventricular derecha.

Varios factores pueden contribuir a la determinación de las propiedades diastólicas ventriculares izquierdas incluyendo las propiedades intrínsecas de elasticidad pasiva del miocardio o cámara ventricular, contracción sostenida o relajación activa diastólica temprana incompleta, viscosidad, viscoelasticidad y posiblemente características inherentes del miocardio, constricción extraventricular determinada por el pericardio, intratorácica y presión pleural, ventrículo derecho y presión de perfusión de arterias coronarias. (11)

VALORACION ECDCARDIOGRAFICA DURANTE EL EJERCICIO ISOMETRICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

La ecocardiografía bidimensional representa el procedimiento no invasivo más útil en la actualidad para la valoración de la función ventricular y movimiento de las paredes en pacientes cardiopatas isquémicos (22). Con ésta revisión se trata de evaluar la utilidad de combinar la ecocardiografía bidimensional y el ejercicio de empujamiento en pacientes con sospecha de enfermedad coronaria, con lo que es posible detectar el estrés-inductor de anomalías en la movilidad de la pared que podría no ser detectado durante el reposo (22). Con ésta técnica es posible medir el volumen latido, fracción de eyección (23), velocidad media de acortamiento circunferencial de la fibra (23,24).

Paulsen y colaboradores (23) demostraron la utilidad de éste método en un estudio realizado en 20 pacientes sometidos a ejercicio isométrico de empujamiento con un dinamómetro Stoelting durante 3 minutos con el 30% del ejercicio máximo individual. En los segundos iniciales de ejercicio isométrico, la frecuencia cardíaca empieza a aumentar, aparentemente por la eliminación de la influencia vagal en el corazón (24). El grado de respuesta no se relaciona en forma directa a la masa muscular involucrada en la contracción isométrica, el mecanismo exacto por el cual se producen éstos cambios aun no se ha determinado (23 a). El vo-

lumen diastólico final y la presión diastólica final no cambian (5,17). El volumen latido tampoco cambia significativamente (8). El gasto cardíaco aumenta por la taquicardia, aumento de la presión arterial y resistencia vascular sistémica estable. El aumento en la contractilidad miocárdica ha sido postulada debido a un volumen latido que se mantiene en presencia de una postcarga aumentada y precarga no cambiante (1,8,3).

En este estudio (23), se observó que no existió alteración en el diámetro diastólico final en el ecocardiograma, hallazgo concordante con previos reportes (25). A diferencia de éstos, en este estudio encontraron una pequeña disminución en la fracción de acortamiento porcentual y una pequeña pero estadísticamente -- significativa caída de la velocidad de acortamiento circunferencial, similar a observaciones previas reportadas por Quifones y cols en 1975 (26). No obstante, la caída del pico de la velocidad de acortamiento circunferencial durante el ejercicio isométrico sugiere que la contractilidad miocárdica aumenta suficientemente para mantener la misma velocidad de contracción que en reposo. (23)

En la tabla siguiente se resumen los resultados obtenidos en este estudio y las variables utilizadas para tal valoración:

	En reposo	Con ejercicio isométrico		
		1 min	2 min	3 min
pVcf (circ/seg)	1.80	1.78	1.56	1.61
Fracción de acortamiento porc.	37 ± 4	36 ± 6	34 ± 5	35 ± 6
Diámetro diastólico final (mm)	50 ± 5	50 ± 5	51 ± 5	51 ± 5

Frecuencia cardíaca	58 ± 8	68 ± 15	78 ± 15	79 ± 15
Presión arterial sistólica	122 ± 13	137 ± 16	148 ± 19	154 ± 15
BP x HR (doble producto)	7.0	10.5	12.1	12.4

El porcentaje de acortamiento fraccional se calculó mediante la computadora: $\frac{EDO - ESD}{EDO} \times 100$ (McDonald y col, 1972)

EDO

Estos resultados indican que el ejercicio isométrico - en el 30 % de la contracción máxima voluntaria es improbable que produzca un cambio suficientemente dramático en la contractilidad de utilidad en la valoración ecocardiográfica de la función ventricular izquierda (23).

Mitamura y colaboradores (14) en un amplio estudio realizado en 1981 concluyen que la ecocardiografía bidimensional - con ejercicio de empujamiento tiene una alta especificidad para detectar enfermedad arterial coronaria y demostraron su utilidad en la predicción de lesiones coronarias severas o multivasculares. Se estudiaron 45 pacientes con sospecha de enfermedad arterial coronaria para la valoración de asinergia ventricular con - ecocardiografía bidimensional durante el ejercicio de empujamiento. La ecocardiografía en reposo reveló movimiento normal de la pared. Los 17 pacientes tuvieron estenosis significativa de las arterias coronarias. Seis pacientes con arterias coronarias normales y nueve con arterias coronarias estenóticas no manifestaron movimiento anormal de la pared durante el ejercicio isométrico.

Las respuestas de la presión sanguínea y frecuencia cardíaca al ejercicio de empujamiento en estos 15 pacientes con asinergia inducible. En 7 pacientes de los 15 en quienes la ecocardiografía bidimensional en reposo demostró movimientos anormales de la pared demostraron nuevas anomalías segmentarias en áreas previamente normocinéticas, durante el ejercicio de empujamiento. Sin embargo, solamente el 65 % de los pacientes con enfermedad arterial coronaria en quienes el ecocardiograma bidimensional en reposo reveló movimiento normal de la pared demostraron movimiento anormal de la pared durante el ejercicio de empujamiento.

La pared ventricular izquierda visualizada en eje corto parasternal fue dividida en 3 segmentos y se analizaron un total de 225 segmentos. De los 49 segmentos con asinergia producida por el ejercicio, 46 (94 %) reflejaron estenosis significativa en la perfusión arterial coronaria. En particular, 16 (89%) de los 18 segmentos con acinesia inducida con el ejercicio reflejaron estenosis mayores del 90 %. Porque las anomalías de la movilidad segmentaria de la pared como resultado de isquemia miocárdica preceden a los cambios electrocardiográficos (27,28), el desarrollo de tales anomalías podría ser una manifestación marginal de cardiopatía isquémica. Sin embargo, parece razonable asumir que la inducción de las anomalías del movimiento de la pared podría ser debida al estado contráctil deprimido que fue enmascarada por la carga de presión impuesta en el ventrículo izquierdo durante el ejercicio de empujamiento (23).

EJERCICIO ISOMETRICO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA

Elkayam y cols (29) evaluaron efectos hemodinámicos - del ejercicio isométrico en 53 pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y comparados con aquellos efectos en 10 sujetos normales. En ambos grupos aumentó la frecuencia cardíaca y la presión arterial. La resistencia sistémica aumentó en pacientes con insuficiencia cardíaca y no en los sujetos normales. El índice cardíaco y el índice de trabajo cardíaco aumentaron medianamente pero no significativamente en los sujetos normales (2.8 ± 0.5 vs 3.1 ± 0.7 lt/min/m² y 46 ± 8 vs 47 ± 7 ml/m²) y demostró una importante caída en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (2.1 ± 0.6 a 1.9 ± 0.6 lt/min/m² y 23 ± 7 vs 20 ± 7 a 30 ± 8 mmHg) (p 0.001).

El ejercicio isométrico no determinó cambios importantes en los niveles plasmáticos de catecolaminas en los sujetos normales, en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (12 pacientes) y epinefrina (en 16 pacientes), pero los niveles de norepinefrina (en 16 pacientes) aumentaron significativamente. No se encontró ninguna correlación entre los cambios hemodinámicos y niveles hormonales durante el ejercicio isométrico.

B. ASPECTOS FARMACOLOGICOS DEL DINITRATO DE ISOSORBIDE

Es un vasodilatador de acción directa, clasificado como un nitrato orgánico de larga acción cuya estructura química es la de un éster polióxico del ácido nítrico (-C-O-NO₂) caracterizado por una secuencia de carbono-oxígeno-nitrógeno, de alto peso molecular y de consistencia sólida (31,32).

Es viable en forma intravenosa, sublingual, oral, e inatomizador, percutánea (oleosa) y masticable (32).

Es ampliamente empleado en el manejo de pacientes con angina de pecho y con frecuencia para reducir la impedancia en pacientes con disfunción ventricular (33).

El uso de ésta droga fue puesto en duda por el metabolismo alfa a través del hígado animal, pero investigaciones recientes han demostrado que la administración oral de dinitrato de isosorbide es rápidamente detectada en el sistema sanguíneo y produce importantes efectos hemodinámicos con manifiesta eficacia en el tratamiento de angina de pecho y disfunción ventricular (33).

Mecanismo de acción:

Existen muchas teorías al respecto, Parker y cols (33) afirman que los nitratos orgánicos dilatan los vasos arteriales coronarios, siendo su mejor sitio de acción en la periferia. Al dilatar el lecho arterial periférico, reduce la postcarga ventricular izquierda, aumenta la yección ventricular y disminuye los

requerimientos de oxígeno miocárdico. El aumento de la capacidad de los vasos, reduce el retorno y la precarga del ventrículo izquierdo, lo que resulta en la disminución de los requerimientos miocárdicos de oxígeno. La reducción de la presión de llenado del ventrículo izquierdo puede aumentar la perfusión subendocárdica. Los dos efectos, arterial y venoso son considerados benéficos en el manejo de pacientes con falla cardíaca mientras los efectos venosos son considerados de mayor importancia en el control de la angina de pecho (32,33).

Los receptores vasculares para nitratos orgánicos han sido demostrados en muchos tejidos tanto en animales como en el hombre (32). Needleman y Johnson (34) señalaron que existe un grupo de receptores vasculares que poseen compuestos sulfhidrilo disminuidos. La interacción resulta de la oxidación de éstos - receptores para llegar a la forma oxidada, la cual tiene mucha menor afinidad a los nitratos orgánicos. Se ha postulado que la disminución de atracción entre esos receptores y la cantidad de moléculas de nitratos circulantes orgánicos determinan la tolerancia.

Ignarro (35) sugiere que los nitratos orgánicos inducen la formación de S-nitroso-tiols en la célula muscular, a la cual actúa sobre la mono-fosfato cíclico-guanosina induciendo la relajación y vasodilatación de la fibra muscular.

Las dosis sostenidas de dinitrato de isosorbide, como consecuencia de la oxidación del receptor, inhibe el monofosfa-

to cíclico de guanosina y media la relajación muscular y la vasodilatación.

Parker y cols (33) refieren que la terapia vasodilatadora ha demostrado la actividad de los sistemas nervioso y simpático y renina-angiotensina. La activación de éstos sistemas limita la respuesta hipotensora, induce taquicardia y puede producir cambios después de la ingesta de la terapia aguda vasodilatadora.

Biodisponibilidad del Dinitrato de Isosorbide:

Las concentraciones plasmáticas del Dinitrato de Isosorbide oral son mayores durante el tratamiento prolongado que durante el tratamiento agudo. Thadani y cols (35) en un estudio realizado en 12 pacientes con angina estable y sin otras patologías asociadas reportaron los siguientes hallazgos:

TERAPIA AGUDA: Dosis oral	Concentración plasmática
15 mg	a la 1 hr: 6.7 ng/ml
30 mg	a los 30 min: 11.1 ng/ml
60 mg	a las 2 hr: 16.5 ng/ml
120 mg	a las 2 hr: 25.3 ng/ml

La última dosis la toleraron solamente 7 pacientes de los 12 de estudio.

TERAPIA SOSTENIDA: Se administró el dinitrato de isosorbide a los 12 pacientes por vía oral aumentándose la dosis en forma paulatina: inicial con 1 semana de placebo, la segunda semana

15 mg de la droga cuatro veces al día por dos semanas, para posteriormente aumentar semanalmente la dosis a 30, 60 y 120 mg -- cuatro veces al día. Los resultados fueron los siguientes:

Semanas	Dosis oral	Concentración plasmática
Tercera	15 mg (4xdía)	a los 30 min: 9.0 ng/ml
Cuarta	30 mg (4xdía)	a los 30 min: 20.4 ng/ml
Quinta	60 mg (4xdía)	a los 30 min: 67.9 ng/ml
Sexta	120 mg (4xdía)	a la 1 hr: 85.0 ng/ml

EFFECTOS HEMODINAMICOS EN SUJETOS NORMALES

Mason y Braunwald (40) demostraron que la administración en sujetos normales disminuye los volúmenes sistólico final y diastólico final, la presión de llenado ventricular izquierdo y la presión arterial media. Cambios que resultan de la disminución de la postcarga y precarga por dilatación arteriolar y venosa. La frecuencia cardíaca aumenta por estimulación del reflejo simpático, determinado por la presión arterial disminuida. El efecto vasodilatador de la droga en el lecho venoso es mayor que en el arteriolar. Efecto inverso se observa con la administración endovenosa de la droga.

Spori-Radun y cols (41) en un estudio realizado en sujetos normales con un universo de 18 sujetos, en 3 se produjo se vera hipotensión asociada a bradicardia, probablemente debido a reflejo vagal.

EFFECTOS EN FUNCION DEL TIEMPO DE ACCION Y CARDIOPATIA

El efecto del dinitrato de isosorbide aparece a los 15 a 20 minutos, alcanzando su pico máximo a la 1 hora. En la administración aguda el tiempo de acción es de 8 horas en la angina de pecho y 3.5 a 5 horas en la insuficiencia cardíaca. Durante la terapia prolongada el efecto antianginoso se sostiene de 2 a 3 horas.

En uno de los sujetos de estudio se midieron las concentraciones plasmáticas en 24 horas durante la terapia con dinitrato de isosorbide y se demostró su característica biexponencial con eliminación de (vida media) aproximadamente 1.5 hr y 4 hr respectivamente para las fases alfa y beta de su metabolismo (42).

TIPO DE ACCION EN FUNCION DE DOSIS Y TIEMPO DE ADMINISTRACION

El tiempo de acción para las diferentes respuestas hemodinámicas también fue variable independientemente de si el tratamiento es sostenido o agudo. (32)

Presión arterial:

El efecto hipotensor fue mayor en posición de pie, tanto en la terapia aguda como crónica. La duración de este efecto fue menor con la terapia sostenida. (35)

Efecto antianginoso:

Existieron muchas discrepancias al respecto lo cual se

atribuye a las diferentes dosis utilizadas. Thadani (35) demostró un aumento de la tolerancia al ejercicio con cada dosis utilizadas en la primera hora de su administración persistiendo ocho horas durante la terapia aguda, en tanto que durante la terapia crónica este aumento se observó solamente 2 horas después de cada dosis. Este último ocurrió a pesar de las altas concentraciones plasmáticas del dinitrato de isosorbide durante la terapia sostenida.

Independientemente de la dosis, la tolerancia al ejercicio aumentó hasta 8 horas después de la administración aguda y de 2 a 4 horas con la terapia sostenida (35).

Este último dato permite sugerir que durante la terapia sostenida el dinitrato de isosorbide debería prescribirse cada 2 a 3 horas para obtener efectos benéficos continuos (35).

Thadani (35) concluye que durante la terapia sostenida con dinitrato de isosorbide la tolerancia parcial a los efectos angiotípicos y circulatorios se desarrolla rápidamente.

TIPO DE ACCION EN FUNCION A LA VIA DE ADMINISTRACION

Donath y cols (36) en un estudio randomizado doble ciego en 19 pacientes con angina de pecho se administró dinitrato de isosorbide sublingual y después por vía oral con valoraciones a los 15 minutos después de la administración sublingual y 1, 3 y 5 horas después de la administración oral, observandose cambios hemodinámicos de descenso de la presión arterial sistólica, aumento

de la frecuencia cardíaca, hasta 5 horas después de la administración aguda y crónica. Sin embargo la eficacia antianginosa tanto sublingual como oral fueron iguales.

Doyle y Morrison (43,44) demostraron que la biodisponibilidad de la droga tiene marcada variabilidad de acuerdo a la vía de administración; después de la administración oral se encontró ser del 1 al 75 %, después de la administración sublingual del 19 al 93 % y con la administración tópica del 10 al 60%.

Figueras y cols (37) demostraron que el dinitrato de isosorbide masticable tiene un comienzo de acción más rápido que la preparación oral. Aparece dentro de los 10 minutos y su pico de actividad es dentro de los 25 a 30 minutos. El tiempo de acción es aproximadamente 2 a 2.5 horas, un periodo menor al observado con la administración oral de la droga, por ello la droga masticable es más útil en el tratamiento de emergencia. Puede también administrarse por vía intravenosa permitiendo un nivel plasmático homogéneo y evita fluctuaciones. Los niveles plasmáticos útiles se alcanza a los 30 minutos después de la infusión.

(37)

Fung y Parker (33) sugirieron un interesante concepto de redistribución del dinitrato de isosorbide. Reportaron que in vitro la vida media de degradación de esta droga en la sangre humana es de 1.5 horas, casi 5 veces menor que en la terapia -- prolongada in vivo. Este hallazgo indica que la droga puede acumularse en tejidos y entonces redistribuirse, regresando posteriormente al plasma para ser eliminada.

BIODEGRADACION DEL DINITRATO DE ISOSORBIDE:

El dinitrato de isosorbide es rápidamente dinitratado por la enzima glutathione-S-transferasa durante el primer paso por el hígado y sólo una pequeña cantidad de la droga se encontró en el sistema sanguíneo (32).

Los metabolitos mononitrato isomérico formados por este proceso, isosorbide-2-mononitrato y principalmente isosorbide-5-mononitrato persisten en el plasma más tiempo que como droga misma. El isosorbide-2-mononitrato puede persistir más de 4 horas y el isosorbide-5-mononitrato por más de 6-7 horas después de la administración endovenosa. Estos mononitratos son transformados en dinitratos lentamente y producen efectos hemodinámicos más lentamente que la droga misma. El dinitrato de isosorbide o sus metabolitos no inhiben o inducen el metabolismo durante la administración crónica. Aproximadamente el 10% de la dosis oral de dinitrato de isosorbide se excreta por orina en forma libre y conjugada como isosorbide-5-mononitrato y el 1% como isosorbide-2-mononitrato. (45)

De estudios diversos realizados en diferentes laboratorios por Franciosa y cols, Mikulic y cols y Sweatman y cols - (46-48) se concluye que la persistencia de algunos efectos de dinitrato de isosorbide se debe a la degradación extensa y puede explicarse por saturación de los pasos metabólicos, predominantemente el sistema hepático-nitrato-reductasa, por altas dosis

de la droga y el efecto de los metabolitos. El amplio metabolismo también es responsable de la correlación entre los niveles plasmáticos del dinitrato de isosorbide y sus efectos hemodinámicos y la correlación del efecto con la dosis.

Dalal y cols (38) en un estudio randomizado doble ciego de 10 pacientes con angina de pecho inducida por el ejercicio durante la terapia aguda y sostenida con dinitrato de isosorbide oral y nitroglicerina sublingual. Los cambios circulatorios (presión arterial y frecuencia cardíaca) y tolerancia al ejercicio fueron evaluados antes de la ingesta del medicamento, 2 y 6 horas después de la medicación. Se administró también nitroglicerina sublingual 30 minutos después de las 2 y 6 horas de la prueba de esfuerzo y se repitió la prueba 5 minutos después de la ingesta de dicho medicamento. El estudio demostró: 1) Ninguno de los pacientes experimentó angina en reposo durante los días del estudio. 2) La nitroglicerina sublingual se dio solamente por los requerimientos del protocolo de estudio, más no por necesidad de los pacientes. 3) Se desarrolló rápidamente la tolerancia a los efectos hemodinámicos y antianginosos del dinitrato de isosorbide. 4) Aumento de la duración del ejercicio a las 2 horas pero no a las 6 horas durante la terapia sostenida de dinitrato de isosorbide lo cual difiere con los resultados de Danahy y Aronow (36) quienes encontraron tal aumento hasta las 5 horas. 5) La nitroglicerina no prolonga la duración del esfuerzo más de 2.5 horas no así el dinitrato de isosorbide

que aumenta la duración del esfuerzo en un 26 %. 6) En la terapia sostenida a las mismas 2 horas aumentó a 21 % la tolerancia al ejercicio con dinitrato de isosorbide pero con la nitroglicerina sublingual aumentó aún más tanto en los pacientes que recibieron placebo como los que recibieron dinitrato de isosorbide sublingual, con el 26 % en el primero y 18 % en el segundo. 7) Es difícil determinar si existe tolerancia cruzada, pero dichas observaciones son compatibles con tal fenómeno.

EFFECTOS HEMODINAMICOS DEL DINITRATO DE ISOSORBIDE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CARDIACA ISQUEMICA

En diferentes estudios, varios investigadores han observado resultados muy similares con pequeñas variaciones dependientes de la dosis del medicamento, vía de administración y duración del tratamiento como se ha descrito anteriormente, con efectos hemodinámicos muy similares (35,37,38,44,49,50,51)

Yokota y cols (39) en la escuela de medicina de la Universidad de Nagoya en 1986, realizaron un estudio más completo y es el último descrito en la bibliografía hasta la actualidad en cuanto a valoración hemodinámica de los efectos del dinitrato de isosorbide en pacientes coronarios se refiere, por métodos invasivos y no invasivos. Se estudiaron 14 pacientes con angina de esfuerzo, los datos hemodinámicos y ecocardiográficos se obtuvieron antes y 120 minutos después de la administración de 20 mg

de dinitrato de isosorbide oral en una dosis única, con esfuerzo en bicicleta ergométrica. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

1.- Efecto del dinitrato de isosorbide en la depresión del segmento ST inducida con el ejercicio: Fue significativamente menor después de la administración de dinitrato de isosorbide (0.07 ± 0.03 mV) que antes (0.17 ± 0.03 mV) ($p < 0.001$)

2.- Efectos en el dolor precordial: Se indujo el dolor precordial en todos los pacientes estudiados durante la prueba de esfuerzo control; y, en 7 fue menor la severidad después de la administración de dinitrato de isosorbide, en los 7 pacientes restantes no se presentó el dolor.

3.- Efectos hemodinámicos sistémicos del dinitrato de isosorbide: Para el cálculo de los parámetros Yokota y cols (39) colocaron un catéter de Swan Ganz por vía percutánea a través de la vena subclavia hasta la arteria pulmonar para medir el gasto cardíaco por técnica de termodilución y la presión arterial pulmonar en cuña y se canalizó la arteria radial para medir la presión en forma directa. (39)

Los parámetros hemodinámicos y cálculos respectivos fueron los siguientes:

$$\text{INDICE CARDIACO} = \frac{\text{gasto cardíaco}}{\text{superficie corporal}}$$

$$\text{INDICE VOLUMEN LATIDO} = \frac{\text{Índice cardíaco}}{\text{frecuencia cardíaca}}$$

$$\text{INDICE TRABAJO CARDIACO} = (\text{presión arterial media} - \text{PAP media en cuña}) \times \text{Índice vol. latido} \times 0.0136.$$

$$\text{RESISTENCIA VASCULAR SISTEMICA} = \frac{\text{PAS media}}{\text{GC} \times 80}$$

Los resultados fueron los siguientes: (39)

- a) La frecuencia cardíaca aumentó significativamente en reposo y en el esfuerzo máximo después de la administración de dinitrato de isosorbide.
- b) La presión arterial sistólica y diastólica en reposo disminuyeron significativamente ($p < 0.05$ y $p < 0.01$, respectivamente) (39)
- c) El índice cardíaco, el doble producto frecuencia-presión y la resistencia vascular sistémica no demostraron cambios importantes en reposo ni con el ejercicio después de la administración de dinitrato de isosorbide.
- d) La presión capilar pulmonar en sujetos sometidos a una carga de trabajo aumenta en forma marcada, pero después de la administración de dinitrato de isosorbide la PCP disminuyó significativamente tanto en reposo como con el ejercicio (en reposo: de 7 ± 1 mmHg a 4 ± 1 mmHg $p < 0.001$; en el esfuerzo máximo: de 21 ± 1 mmHg a 12 ± 2 mmHg $p < 0.001$).

En los pacientes que no tuvieron dolor con el ejercicio máximo se observó aumento del índice de trabajo latido, e n

tanto que en los que tuvieron dolor precordial con el esfuerzo no se demostraron cambios importantes (39).

La pendiente de la línea de regresión de la PCP y el índice cardíaco durante la prueba de esfuerzo fue significativamente mayor después de la administración de dinitrato de isosorbide que en los sujetos control (39).

4.- Efectos de dinitrato de isosorbide en el volumen atrial izquierdo y volumen diastólico final del ventrículo izquierdo: Los volúmenes se calcularon con ecocardiografía modo M en reposo y durante el ejercicio (diámetro³).

Después de la administración de dinitrato de isosorbide el volumen auricular izquierdo en reposo y en el esfuerzo máximo disminuyó significativamente ($p < 0.001$), y la droga fue particularmente efectiva inhibiendo el aumento del volumen diastólico final del ventrículo izquierdo ($p < 0.05$) en reposo en el máximo esfuerzo.

Volumen auricular izquierdo: -en reposo de 32 ± 4 a 26 ± 3

-con ejercicio de 43 ± 3 a 35 ± 3

Vol. diast. final del V.I.: -en reposo 125 ± 20 a 114 ± 22

-con esfuerzo 129 ± 24 a 116 ± 26

5.- Efectos hemodinámicos del dinitrato de isosorbide en las coronarias: Colocaron un catéter (CCS-S/7U-60K, Milton Webster Laboratories) por vía percutánea en el seno coronario entre el ostium y la porción terminal de la vena cardíaca principal. Para

tanto que en los que tuvieron dolor precordial con el esfuerzo no se demostraron cambios importantes (39).

La pendiente de la línea de regresión de la PCP y el índice cardíaco durante la prueba de esfuerzo fue significativamente mayor después de la administración de dinitrato de isosorbide que en los sujetos control (39).

4.- Efectos de dinitrato de isosorbide en el volumen atrial izquierdo y volumen diastólico final del ventrículo izquierdo: Los volúmenes se calcularon con ecocardiografía modo M en reposo y durante el ejercicio (diámetro³).

Después de la administración de dinitrato de isosorbide el volumen auricular izquierdo en reposo y en el esfuerzo máximo disminuyó significativamente ($p < 0.001$), y la droga fue particularmente efectiva inhibiendo el aumento del volumen diastólico final del ventrículo izquierdo ($p < 0.05$) en reposo en el máximo esfuerzo.

Volumen auricular izquierdo: -en reposo de 32 ± 4 a 26 ± 3

-con ejercicio de 43 ± 3 a 35 ± 5

Vol. diast. final del V.I.: -en reposo 125 ± 20 a 114 ± 22

-con esfuerzo 129 ± 24 a 116 ± 26

5.- Efectos hemodinámicos del dinitrato de isosorbide en las coronarias: Colocaron un catéter (CCS-S/7U-60K, Wilton Webster Laboratories) por vía percutánea en el seno coronario entre el ostium y la porción terminal de la vena cardíaca principal. Para

medir flujos en la vena cardíaca principal y en el seno coronario valoraron los siguientes parámetros (39):

$$\text{RESISTENCIAS CORONARIAS TOTALES} = \frac{\text{Presión arterial media}}{\text{Flujo venoso coronario}}$$

$$\text{RESISTENCIA DE LA REGION CORONARIA ANTERIOR} = \frac{\text{Presión arterial media}}{\text{Flujo venoso coronario}} \quad \text{mmHg/ml/min}$$

En el ejercicio indujo una disminución significativa en la resistencia coronaria pero no hubo cambio importante en el flujo venoso coronario antes y después de la administración de dinitrato de isosorbide, durante la prueba de esfuerzo demostró una correlación positiva altamente significativa ($r=0.78$, $p < 0.01$ y $r= 0.92$, $p < 0.001$, respectivamente). Cabe anotar que la medición del flujo coronario durante el ejercicio es difícil por el movimiento del catéter por lo que este estudio se limitó a aquellos pacientes que demostraron curvas de termodilución estables (39).

Diversos investigadores (35,36,39,49,44) concluyeron que el efecto antianginoso de los nitratos se debe a la disminución en la precarga por dilatación de las venas periféricas y una disminución en la postcarga, ambas con aumento del aporte de oxígeno miocárdico por dilatación de los vasos coronarios, aumento de la circulación colateral y redistribución intramiocárdica del flujo sanguíneo que son propuestos como factores contribuyentes. En resumen estos datos sugieren que el principal mecanismo de acción -

del dinitrato de isosorbide es una disminución de los requerimientos del miocardio de oxígeno.

**EFFECTOS DEL DINITRATO DE ISOSORBIDE EN LA FUNCION REGIONAL
VENTRICULAR IZQUIERDA - VALORACION ECOCARDIOGRAFICA**

En los últimos años varios investigadores (52-55) han desarrollado la ecocardiografía como una técnica no invasiva que provee visualización tomográfica del ventrículo izquierdo y puede por ello ser utilizada para evaluar la función ventricular izquierda y la movilidad regional de la pared. Sus reportes han demostrado la utilidad de la ecocardiografía en la evaluación de la extensión del infarto agudo de miocardio en el ventrículo izquierdo y sus complicaciones asociadas (52,53,54,55).

La ventaja de la ecocardiografía sobre la angiografía y medicina nuclear radica en visualizar el corazón en múltiples planos tomográficos y por ello provee clara definición de las estructuras intracardíacas tales como válvulas y músculo papilar, así como la apreciación directa del movimiento endocárdico y grosor regional de la pared. Las variadas proyecciones permiten examinar todo el ventrículo izquierdo. (56)

Los siguientes parámetros son los propuestos por Quiñones (56), útiles para el diagnóstico de infarto agudo de miocardio tanto por técnica modo M como 2-D:

	Eco 2-D	Eco modo M
Diagnóstico de infarto	++	-
Determinación de la extensión del IAM	++	-

Correlación con ECG	Eco 2-D	Modo M
Remota discinergia		
Determinación del pronóstico clínico	++	±
Detección de: Derrame pericárdico	++	+
Extensión a VD	++	±
Defecto septal ventricular	++	-
Ruptura de músculo papilar	++	±
Disfunción de músculo papilar	+	-
Aneurismas	++	±
Trombo mural	++	-
Estimación de presiones de llenado VI	-	+
Gasto cardíaco	-	±
Utilidad:	muy buena	++
	buena	+
	variable	±
	ninguna	-

Merowitz y col (57) evaluaron un grupo de 33 pacientes dentro de las 12 horas de iniciado el primer episodio de sospecha de infarto de miocardio. Se observaron anomalías en el movimiento segmentario de la pared en el 94% de los pacientes - quienes eventualmente desarrollaron un infarto; 18 de los 33 pa cientes tenían cambios no diagnósticos en los electrocardiogramas iniciales. Los dos pacientes con movimiento normal de la pared no tuvieron infarto transmural ni complicaciones.

Quiñones y cols (56) observaron anomalías en la mo vilidad segmentaria de la pared en 60 de 63 pacientes (95 %),

con infarto de miocardio estudiado dentro de las primeras 24 horas de iniciado el dolor precordial, 54 de los 63 tuvieron infarto transmural. Los tres pacientes con movimientos segmentario normal tuvieron infarto inferior por el electrocardiograma y todos tuvieron un curso hospitalario favorable.

Un gran número de estudios ecocardiográficos realizados en intervalos variables después de iniciado el dolor de pecho han demostrado una incidencia alta similar de movimiento anormal segmentario de la pared en pacientes con infarto de miocardio documentado (57,58,59,60). De este modo, la ecocardiografía bidimensional parece ser una excelente técnica para la detección rápida del compromiso miocárdico regional en los pacientes en quienes se sospecha infarto agudo de miocardio (56).

En un estudio realizado por Harderson y cols (51) en 11 pacientes con infarto previo de miocardio indican que el dinitrato de isosorbide por vía oral (20 mg) produce aumento de la velocidad y extensión de contracción de ciertas áreas de la pared ventricular izquierda, particularmente en segmentos con moderado deterioro de la función tales como hipocinesia y asincronía. La valoración ecocardiográfica se realizó en forma cualitativa y cuantitativa. Los parámetros y resultados respectivos fueron los siguientes:

a) Cambios cualitativos en el movimiento segmentario de la pared:

Valoración de 44 segmentos en 11 pacientes (4 por paciente).

	antes de DI	1 hr después	3 hr después
Sitios normales	19	25	26
Hipocinesia	10	3	4
Acinesia	3	2	3
Discinesia	4	3	3
Asíncronía	8	11	8

b) Analisis cuantitativo: Treinta minutos después de la administración de dinitrato de isosorbide el diámetro diastólico final disminuyó de 52.4 ± 2.7 a 50.2 ± 2.7 mm (p 0.01) y permaneció significativamente disminuido por 3.5 horas (51.1 ± 2.8 mm)(p 0.01) Reducciones de grado similar se encontraron en el diámetro sistólico final después de la administración de dinitrato de isosorbide durante 3.5 horas. La disminución de las dimensiones ventriculares izquierdas se acompañaron de un aumento en el grosor de las paredes septal-posterior al final de diástole y al final de sistole, de magnitud similar que los diámetros, pero no permanecieron más de 3.5 horas. Por la disminución del tiempo de eyección ventricular izquierda la fracción de acortamiento aumentó significativamente después de la administración de dinitrato de isosorbide. También produce una marcada disminución en el estrés de la pared ventricular izquierda por 4 horas, con una cima a las 2 horas de la administración del medicamento. (51)

La hipocinesia fue definida como una excursión sistólica menor de 3 mm, asíncronía al movimiento sistólico temprano hacia fuera seguido de hipocinesia o movimiento sistólico normal, acine

sia a la ausencia de movimiento sistólico y discinesia al movimiento sistólico hacia afuera (abombado). Solamente segmentos sin discinesia en la fase de control se excluyeron en el análisis cuantitativo de la extensión y velocidad de contracción.

Ramshattan y cols (61) en un estudio en 16 pacientes con infarto agudo de miocardio observaron áreas isquémicas acinéticas que mejoraban significativamente dentro de las 24 horas y 5 días de la administración del medicamento por vía oral, pero el aumento falla después de 6 semanas.

II. OBJETIVOS

El ejercicio isométrico de empujamiento, submáximo sostenido, determina un aumento en los requerimientos de oxígeno -- miocárdico atribuible a la elevación de la presión arterial sistólica y diastólica al igual que de la frecuencia cardíaca. Ha sido utilizado extensamente en pacientes con cardiopatía isquémica para evaluar la reserva funcional del ventrículo izquierdo (1).

Los determinantes del consumo de oxígeno: presión sistólica, tiempo de eyección ventricular y tamaño del ventrículo izquierdo tienen una considerable reducción con la administración aguda de dinitrato de isosorbida (2).

La ecocardiografía bidimensional representa el procedimiento no invasivo más útil en la actualidad para la valoración de la función ventricular izquierda y movimiento de las paredes en cardiopatas isquémicos (3).

En éste estudio se pretende evaluar la utilidad de combinar la ecocardiografía bidimensional, el esfuerzo isométrico de empujamiento y el efecto agudo del dinitrato de isosorbida en pacientes con enfermedad coronaria, para estudiar el comportamiento fisiológico del corazón en éste tipo de pacientes y sus diferencias respecto al corazón normal.

Demostrar si éstas pruebas son útiles para evaluar la severidad y complicaciones de la enfermedad arterial coronaria.

Así como para estudiar los resultados terapéuticos, especialmente de la revascularización.

III. MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 38 pacientes (25 hombres y 23 mujeres) portadores de cardiopatía isquémica, no seleccionados, correspondientes a estudios consecutivos del Departamento de Fono-Ecocardiografía del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Fueron excluidos aquellos en quienes no se realizaron las pruebas por considerarse que representaban riesgo para el paciente, en especial el esfuerzo isométrico (infarto agudo de miocardio, angor inestable), se excluyeron también aquellos que presentaban arritmias que hacían imposible la cooperación de las mediciones ventriculares para el cálculo de la fracción de expulsión. Finalmente fue necesario excluir cinco pacientes cuyos estudios no fueron técnicamente satisfactorios.

En todos se realizó estudio de Ecocardiografía Bidimensional, con equipo Varian 3400, se utilizó transductor electrónico de 2.25 MHz de rastreo fásico en tiempo real, para obtener imágenes apicales de cuatro y dos cámaras y con grabación en cinta de video Betamax-BI. Se colocó al paciente en decúbito lateral izquierdo de 45° con elevación del torso a 30°. El estudio

se efectuó con los pacientes en reposo y con ejercicio isométrico sostenido (empuñamiento) del 33 % de su capacidad máxima voluntaria, durante dos minutos, utilizando ergómetro manual de Harpeden. Después de 5 minutos en que la frecuencia del pulso y tensión arterial volvieron a valores basales, se administró 1 tableta sublingual de 5 mg de dinitrato de isosorbide para realizar el registro durante el aumento máximo de la frecuencia cardíaca. En cada minuto, durante todo el estudio, se registró la presión arterial con esfigmomanómetro braquial por método auditivo de Korotkoff y, la frecuencia cardíaca con el uso de electrocardiógrafo de cuatro canales Elema Shonander Mingograph 34 de inscripción a chorro, con el cual se monitorizó también la aparición de trastornos de la repolarización.

La cinta de video se analizó en microprocesadora digital Varian 3000, para cálculo de la fracción de expulsión con el uso de lápiz luminoso para integración ortogonal de la regla de Simpson, tanto en los registros en reposo como en los obtenidos durante el esfuerzo isométrico submáximo y durante el efecto agudo del dinitrato de isosorbide.

Se analizaron los resultados tomando en consideración el comportamiento general del grupo, así como formando subgrupos de acuerdo a prueba de esfuerzo submáxima positiva, presencia de infarto del miocardio reciente o antiguo, presencia de insuficiencia cardíaca, aneurisma ventricular, trombo intraventricular, administración de betabloqueadores y revascularización.

Se correlacionó con el grado de daño coronario por medio de la revisión de la coronariografía, realizada en cada uno de los pacientes en estudio, considerándose tres territorios principales de la red coronaria (descendente anterior, circunfleja y coronaria derecha) y se dio a cada uno valor de 100 % para dar - un total de 300 % al ideal de red coronaria normal, se reconocieron las obstrucciones y se les calificó porcentualmente, la suma de estos porcentajes dividida entre 300 y multiplicada por 100 dio el valor que denominamos daño coronario porcentual.

Se obtuvieron trazos de control en 7 médicos jóvenes - del Departamento, considerados normales en base a historia, examen físico y electrocardiograma, para la comparación de la fracción de expulsión tanto en reposo como con pruebas iguales de es fuerzo y farmacológicas.

Se analizaron los resultados y se efectuó análisis estadístico para valorar su significación y conocer la utilidad -- que puede tener la presente investigación en el estudio del paciente con enfermedad arterial coronaria.

IV. RESULTADOS

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES:

Se estudiaron 38 pacientes (25 hombres y 13 mujeres) con cardiopatía isquémica, cuya edad varió de 42 a 69 años (promedio 53.8 ± 7), con antecedentes de hipertensión arterial sistémica en 13 de ellos (34.2 %), la mayoría con tratamiento irregular y variable para el control de la misma. Siete pacientes con diabetes mellitus (18.4 %), todos bajo tratamiento regular con hipoglucemiantes orales.

En todos los pacientes se efectuó prueba de esfuerzo submáximo que resultó ser positiva en 20 pacientes (52.6 %). En 20 enfermos (52.6 %) se diagnosticó infarto de miocardio por clínica, electrocardiografía y elevación enzimática, siendo en 7 (35 %) antiguo y en 13 (65 %) reciente, o sea en aquellos de 5 a 30 días de evolución. La valoración topográfica del infarto fue: Posterior en 10 paciente (50 %) y anterior en los 10 restantes (50 %). Presentaban aneurisma ventricular 3, insuficiencia cardíaca 2 y trombo intracavitario 1.

Se realizó coronariografía a 24 pacientes (63.1 %) en contrándose lesión significativa de 1 sólo vaso a 3 pacientes (12.5 %), de 2 vasos a 12 pacientes (50 %) y de 3 vasos a 9 pacientes (37.5 %).

En el territorio coronario derecho se encontró lesión en 22 pacientes siendo significativa en 19 de ellos (50 %).

En el territorio de la descendente anterior en 23 pacientes siendo significativa en todos menos 1 (57.8 %) y en el de la circunfleja en 9 pacientes en todos ellos significativa - (23.6 %).

Se encontraban bajo tratamiento médico con: Beta bloquedores (Propranolol) 16 pacientes (42.1 %) con dosis promedio de 63.3 mg/día por vía oral, con dinitrato de isosorbide - 18 pacientes (21 %), antagonistas del calcio 2 pacientes (5.3%) y anticoagulantes 1 (2.6 %).

Habían sido sometidos a revascularización coronaria - 14 pacientes (36.0 %), colocándose un total de 25 hemoductos de tipo secuencial en 2 pacientes, único en 3, 2 en 7 y 3 en 2 pacientes.

Durante el procedimiento los pacientes no desarrollaron dolor precordial ni cambios específicos del segmento ST en el electrocardiograma sugestivos de isquemia miocárdica.

CAMBIOS EN LA FRECUENCIA CARDIACA

El promedio de la frecuencia cardíaca del grupo control medida en reposo, fue de 65 latidos por minuto, con el ejercicio isométrico el promedio ascendió a 67 latidos por minuto y con la administración sublingual de dinitrato de isosorbide el promedio

fue de 73 latidos por minuto.

En el grupo de pacientes con enfermedad arterial coronaria (n = 38), la frecuencia cardíaca promedio en reposo fue ligeramente mayor que en el grupo control, de 70.2 de promedio con el empuñamiento y a 78.5 con la administración sublingual del vsodilatador.

La frecuencia cardíaca fue ligeramente mayor en los enfemos coronarios, pero sin diferencia significativa en ninguna de las tres etapas de determinación: reposo, empuñamiento e isosorbide. En ambos grupos la tendencia es el incremento de la -- frecuencia cardíaca con el empuñamiento y en mayor grado con el dinitrato de isosorbide. Gráfica 1.

CAMBIOS EN LA PRESION ARTERIAL SISTEMICA

En reposo, la presión arterial sistémica promedio del grupo control fue de: sistólica 109, diastólica 78 y media de 91 mmHg, aumentó con la maniobra de empuñamiento, siendo la sistólica de 128, la diastólica de 88 y la media de 97 mmHg, en -- cambio con la administración oral de dinitrato de isosorbide decendió con valores inferiores a los obtenidos en reposo siendo la sistólica de 110, la diastólica de 77 y la media de 88 mmHg. En el grupo de enfermedad coronaria (n=38) los valores fueron -- muy similares con pequeñas diferencias lógicamente no significativas.

Las curvas obtenidas quedan proliamente sobrepuestas tanto la correspondiente a sujetos normales como la de los enfermos coronarios y se desarrollan en forma paralela con incremento de las presiones sistólica, diastólica y media con la maniobra de empujamiento y descenso de los valores por debajo de los obtenidos en reposo con el dinitrato de isosorbide sublingual. Gráfica II

CAMBIOS EN LA FRACCION DE EXPULSION

En el grupo control (n=7) la fracción de expulsión - en reposo fue de 63.7 ± 6.3 , aumentó con el esfuerzo isométrico a 69.8 ± 5.3 (NS) y en el efecto agudo del dinitrato de isosorbide fue significativo con un aumento a 75.8 ± 4.5 ($p < 0.01$) En el grupo de enfermos coronarios (n=38) los valores fueron - inferiores: obteniéndose en reposo una fracción de expulsión de 38.9 ± 9.7 significativamente mayor que en los controles -- ($p < 0.01$) que descendió a 36.0 ± 10.8 con las maniobras de empujamiento ($p < 0.01$) y con un ligero incremento a 40.5 ± 10.9 en respuesta al efecto agudo del dinitrato de isosorbide pero con incremento en la diferencia con sanos en los que fue mucho mayor el ascenso ($p < 0.001$). Gráfica III

Análisis de la fracción de expulsión por las características de la enfermedad coronaria: Número de sujetos afectados.-

La valoración ecocardiográfica bidimensional de la función ventricular en consideración al número de segmentos con discinergia, mostró que en los 12 pacientes es con 4 a 8 segmentos afectados la fracción de expulsión en reposo (37 %) fue ligeramente mayor que en aquellos con 9-12 segmentos discinérgicos, la diferencia no fue significativa. En cambio, con esfuerzo isométrico en aquellos con mayor número de segmentos descendió la fracción de expulsión notablemente ($p < 0.05$), lo que no aconteció en los de menor afección. No se observaron cambios con la administración de dinitrato de isosorbide sublingual.

Pacientes con y sin infarto de miocardio:

La fracción de expulsión del grupo de pacientes coronarios sin infarto ($n=18$) medida en reposo fue de 33.7 ± 6.4 que ascendió a 40.5 ± 8.7 con el ejercicio isométrico y a 45.7 ± 6.5 con la administración sublingual del dinitrato de isosorbide, los cambios no fueron significativos. La fracción de expulsión en reposo fue ligeramente menor (no significativa NS) en los enfermos con infarto ($n=20$), de 35.7 ± 8.9 descendió a 31.1 ± 9.1 con el empujamiento, sin embargo la diferencia no fue significativa respecto al tiempo sin infarto en el que la fracción de expulsión ascendió ligeramente. Con la administración del vasodilatador la fracción de expulsión fue similar a la obtenida inicialmente en reposo y como control (35.6 ± 9.2 %), pero dado el aumento que se observó en los pacientes sin infarto la diferencia con éstos fue significativa ($p < 0.01$). Gráfica IV

De acuerdo con la subdivisión de los pacientes con infarto del miocardio (n=20) por su localización en dos subgrupos se observó que la fracción de expulsión fue ligeramente mayor en el grupo de pacientes con infarto del miocardio posterior (n=10) que en aquellos con localización anterior (n=10), pero sin diferencia significativa en ninguna de las tres etapas de determinación: reposo, ejercicio isométrico y vasodilatador sublingual. En ambos grupos la tendencia con el empujamiento fue de ligero decremento y se mantuvo prácticamente igual con el efecto agudo del dinitrato de lasorbido. En los pacientes con infarto de miocardio posterior, la fracción de expulsión en reposo fue de 39.2 ± 7 , de 33.3 ± 6.4 con el empujamiento y 40.8 ± 4.4 después de la administración del fármaco ($p < 0.05$) respecto a los de infarto anterior. En el grupo de localización anterior del infarto la fracción de expulsión en reposo fue de 33.6 ± 3.5 , de 29.4 ± 9.2 con el ejercicio y de 33.1 ± 9.9 con el fármaco. Gráfica V

Obstrucción coronaria - por angiografía:

La fracción de expulsión en reposo y como control de las pruebas dinámicas y farmacológicas mostró valores promedio menores conforme mayor era el número de vasos obstruidos, sin embargo sin diferencia significativa dado que los límites de variación para los grupos de dos y tres vasos obstruidos fueron muy amplios.

Con la prueba de empujamiento la fracción de expulsión disminuyó en todos los pacientes tanto en aquellos con obstruc--

ción de un vaso como en los trivasculares, pero en éstos últimos la disminución fue más marcada ($p < 0.05$). Además se observó diferencia entre grupos. La fracción de expulsión en el grupo con lesión de un vaso fue de 36.5 ± 4.2 , en el de dos vasos de 32.7 ± 6.7 y en de lesión de 3 vasos de 28.0 ± 7 , con diferencia significativa ($p < 0.05$) entre este último grupo y el de obstrucción de un solo vaso.

Con la administración sublingual de dinitrato de isosorbide en los grupos con lesión de 1 y 2 vasos la fracción de expulsión ascendió y en cambio en el grupo de 3 vasos descendió ligeramente sin significación. En el grupo de 1 solo vaso obstruido de 38 ± 2 ascendió a 41.5 ± 1.5 ($p < 0.01$), en el grupo de 2 vasos de 35 ± 6 ascendió a 35 ± 5 (NS) y en el grupo con lesión de 3 vasos de 33.5 descendió a 33 , sin diferencia significativa y con amplios límites de variación. Los valores entre el grupo de 1 vaso y el de 3 vasos mostraron diferencia significativa ya que para el primero fue de 41.5 ± 1.5 y para el grupo de 3 vasos fue de 33 ± 7 . Gráfica VI

En relación a la magnitud global de daño coronario, expresado porcentualmente, se observó que en el grupo de daño menor del 50 %, la fracción de expulsión aumentó ligeramente (NS) con el esfuerzo isométrico y más notoriamente con el dinitrato de isosorbide, similar al comportamiento de sujetos sanos aunque en valores menores. En cambio en aquellos con daño del 51 al 75 % el esfuerzo isométrico determinó caída de la fracción de expulsión

y no se modificó con la administración de dinitrato de isosorbide. En los pacientes con daño del 76 % o más, la fracción de ex pulsión descendió tanto con el empuñamiento como con el dinitrato de isosorbide. Gráfica VII

En condiciones de reposo no hubo diferencia significativa en los valores de la fracción de expulsión entre los 3 subgrupos, si bien fue menor para los de mayor porcentaje de daño coronario. Con el empuñamiento el descenso de la fracción de ex pulsión fue proporcional al porcentaje de daño coronario. Con el empuñamiento el descenso de la fracción de expulsión fue proporcional al porcentaje de daño coronario, con diferencia significativa ($p < 0.05$) entre los grupos de menos de 50 % y de más de 76 %, para el primero de 37 ± 5.7 y para el último 27.7 ± 7.7 siendo el límite inferior de la desviación estandar inferior al 20 % en este último grupo. Con la administración sublingual del dinitrato de isosorbide también se observó mayor separación de los grupos ya que mientras el de 50 % menos la fracción de ex pulsión ascendió, en el de 51 a 75 % se mantuvo prácticamente igual y en el de daño mayor descendió ligeramente, la diferencia entre los grupos fue significativa ($p < 0.05$) y entre los dos grupos extremos $p < 0.01$. En el grupo de 50 % menos la determinación fue de 42 ± 5 y en el de 76 % o más de 32.5 ± 3.5 .

Tratamiento con betabloqueador (Propranolol):

En forma comparativa de los 16 pacientes que recibían - propranolol con aquellos que en su tratamiento médico no figuraba

Este fármaco, se demostró que la fracción de expulsión en reposo era prácticamente igual en los dos grupos de estudio; en cambio con el ejercicio isométrico descendió en los pacientes bajo tratamiento con betabloqueador y con el dinitrato de isosorbide e l descenso fue menor lo que contrasta con el incremento de la fracción de expulsión con esfuerzo isométrico y con dinitrato de isosorbide en el grupo de pacientes sin terapia betabloqueadora, diferencias significativas ($p < 0.01$ y $p < 0.05$, respectivamente).

Enfermos revascularizados:

Los valores de la fracción de expulsión fueron diferentes en los grupos de enfermos coronarios revascularizados y no revascularizados. En el primer grupo ($n=14$) la fracción de expulsión en reposo fue de 44 ± 9.5 con ligera disminución con el ejercicio isométrico a 41.6 ± 10.3 , e incremento significativo en respuesta a la administración aguda de dinitrato de isosorbide a 53.0 ± 5.6 ($p < 0.01$). En el grupo de enfermos no operados ($n=24$) los valores de la fracción de expulsión en reposo (36.8 ± 9.4) prácticamente se mantuvieron iguales después de la administración del fármaco vasodilatador (37.4 ± 9.6) y disminuye con el esfuerzo isométrico (33.9 ± 11.2).

La diferencia entre los dos subgrupos, no fue significativa en reposo y durante el empujamiento, en cambio con el dinitrato de isosorbide el incremento de la fracción de expulsión en los revascularizados determinó la separación de los dos subgrupos

con diferencia significativa ($p < 0.01$). Gráfica VIII

V. DISCUSION

El pronóstico de la enfermedad arterial coronaria depende del estado funcional del ventrículo izquierdo. La tendencia general es cuantificarla en reposo, esto se aleja del concepto de insuficiencia cardíaca, lo cual debe entenderse como la capacidad de cubrir las demandas que determinan las actividades cotidianas. Esta es la razón que condujo al diseño de la presente investigación. La electrocardiografía dinámica y el estudio con talio 201 valoran básicamente la aparición de isquemia miocárdica y de perfusión, pero no detectan el estado contráctil, aunque estas condiciones están íntimamente relacionadas.

Disponer con un método no invasivo, sencillo, de bajo costo y fácilmente reproducible, cuantas veces fuera necesario, para la valoración evolutiva de la enfermedad coronaria es de gran utilidad. Estos requisitos quedan cubiertos con la ecocardiografía bidimensional y las mediciones de la fracción de expulsión como expresión de función global y del acortamiento radial segmentario como función regional. Varios investigadores (30,61,62,63) han demostrado buena correlación de las determinaciones ecocardiográficas con las efectuadas por ventriculografía y el uso de radioisótopos. Se ha observado que el estudio ecocar

diográfico bidimensional durante el ejercicio dinámico presenta varias dificultades técnicas, tanto con la banda sin fin como con la bicicleta ergométrica, de ahí la utilidad del ejercicio isométrico de empujamiento y el uso del dinitrato de isosorbide como métodos ideales por su simplicidad y por la reproducción satisfactoria de los cambios fisiológicos del ejercicio. Se ha informado que con el efecto agudo del fármaco disminuye la precarga, la tensión parietal del ventrículo izquierdo, la postcarga, la presión arterial media y el consumo de oxígeno con incremento de la frecuencia cardíaca del flujo subendocárdico ventricular (35,36,37,44,49,50,51).

En el presente estudio se observó cambios de la frecuencia cardíaca similares a los que han sido descritos. Con la maniobra de empujamiento hubo una discreta elevación, que fue mayor y significativa con el isosorbide ($p < 0.01$). Los cambios fueron muy similares tanto en sujetos sanos como en los enfermos coronarios, con frecuencia ligeramente mayor en éstos últimos - pero sin significación.

Respecto a la presión arterial sistólica, media y diastólica, mostraron incremento con el empujamiento y decremento con el isosorbide, con valores sobrepuestos de sujetos normales y enfermos coronarios, para fines prácticos fue igual el comportamiento en ambos grupos.

Los hechos anteriores permiten inferir que los cambios de la función ventricular volumen dependiente del enfermo coronario son genuinos o autóctonos, no secundarios a los da-

terminados por el aumento de la postcarga, el incremento de la frecuencia cardíaca y probablemente tampoco a cambios de postcarga por lo tanto las observaciones de la fracción de expulsión que se discuten posteriormente permiten la valoración de ésta en relación a la enfermedad coronaria.

La fracción de expulsión del enfermo coronario fue - significativamente mayor que la del sujeto sano, en este último se produce un incremento con el esfuerzo isométrico el cual fue mayor y significativo ($p < 0.01$) con la administración de isosorbide. Para el grupo total de enfermos coronarios la fracción de expulsión disminuyó con el empujamiento y tuvo un mínimo ascenso con el isosorbide, que si bien no fueron significativos si lo fueron definitivamente al comparar con sanos los cuales mostraron aumento progresivo con la prueba de esfuerzo y con el vasodilatador. Por lo tanto la ausencia de respuesta positiva con éstas pruebas es un elemento de apoyo para reconocer la incapacidad ventricular de incrementar el volumen proporcionalmente a las demandas.

En el análisis del grupo de enfermos coronarios de acuerdo con las características del proceso evolutivo de ésta enfermedad, se observaron diferencias de comportamiento entre el grupo con infarto de miocardio y aquel en que no se había presentado ésta complicación. El paciente infartado disminuyó su fracción de expulsión con el empujamiento y no aumentó con el isosorbide, lo que contrasta con el grupo sin infarto en el

cual aumentó con el empuñamiento y en grado mayor con el isosorbide, haciéndose significativa la diferencia con el vasodilatador. En el no infartado el comportamiento remeda al del sujeto sano, pero con valores menores de la fracción de expulsión tanto en reposo como durante las pruebas y además el incremento es menor, podría decirse se aplanó la respuesta al incremento de demandas.

En relación a los cambios de acuerdo con la localización del infarto, fueron muy similares tanto para el infarto de cara anterior como para el de cara posterior, con la única diferencia de tener valores mayores no significativos aquellos con infarto posterior.

La correlación con los hallazgos de la coronariografía mostraron que fue inversamente proporcional la capacidad ventricular con el grado de deterioro coronario. A mayor deterioro de la red coronaria menor fracción de expulsión; sin embargo, esto no fue ostensible en las determinaciones en reposo, pero fueron manifiestas durante las pruebas. Con la maniobra de empuñamiento la caída de la fracción de expulsión fue mayor a mayor número de vasos obstruidos y mayor daño global de la red coronaria ($p < 0.05$). Con la administración de dinitrato de isosorbide la fracción de expulsión aumentó en aquellos pacientes con enfermedad de un vaso o bajo porcentaje de daño coronario, se mantuvo propiamente igual con enfermedad de 2 vasos y disminuyó en aquellos con enfermedad trivascular y elevado porcentaje de enfermedad coronaria.

Con lo anterior se hace notorio que no sólo la presencia de cambios de respuesta con las pruebas es útil en el estudio del coronario, sino que además los cambios son proporcionales al grado de afectación de la red vascular y por lo tanto con un procedimiento no invasivo es posible inferir el grado de enfermedad.

En el presente estudio no se observaron cambios en relación con la terapéutica con betabloqueadores, lo que puede interpretarse en varias formas: El efecto antilindrópico de dosis proporcionalmente bajas de beta bloqueador no afecta en la contractilidad, no altera el análisis comparativo de los demás aspectos aquí estudiados, el clínico puede utilizar la terapia con beta bloqueador sin temor de alterar la función ventricular.

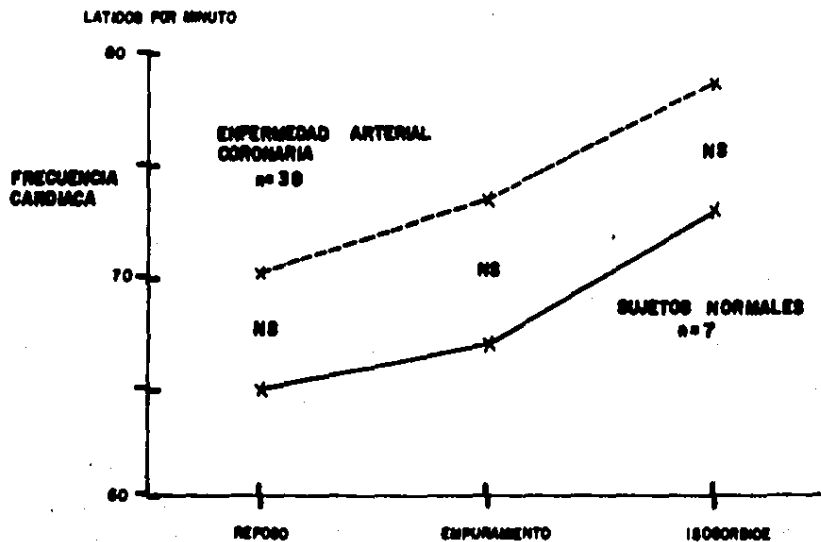
En los pacientes que habían sido sometidos a revascularización, la fracción de expulsión en reposo fue ligeramente mayor que en los no operados pero sin significación. Con la prueba de empujamiento la fracción de expulsión disminuyó como el igual que se observó en todos los pacientes coronarios en general. La cirugía no modifica el comportamiento ventricular del coronario que fue sometido a revascularización al incremento de postcarga. En cambio con el isosorbide el paciente coronario que fue revascularizado incrementó su fracción de expulsión, con diferencia significativa ($p < 0.01$) respecto al no operado. El paciente sometido a revascularización mejora su capacidad contráctil y su tolerancia al incremento de la frecuencia cardíaca asociado a disminución de postcarga en forma satisfactoria, lo que

se puede interpretar a mejor tolerancia al ejercicio dinámico, a la actividad cotidiana y fortalece la indicación de inclusión en programas de rehabilitación.

VI. CONCLUSIONES

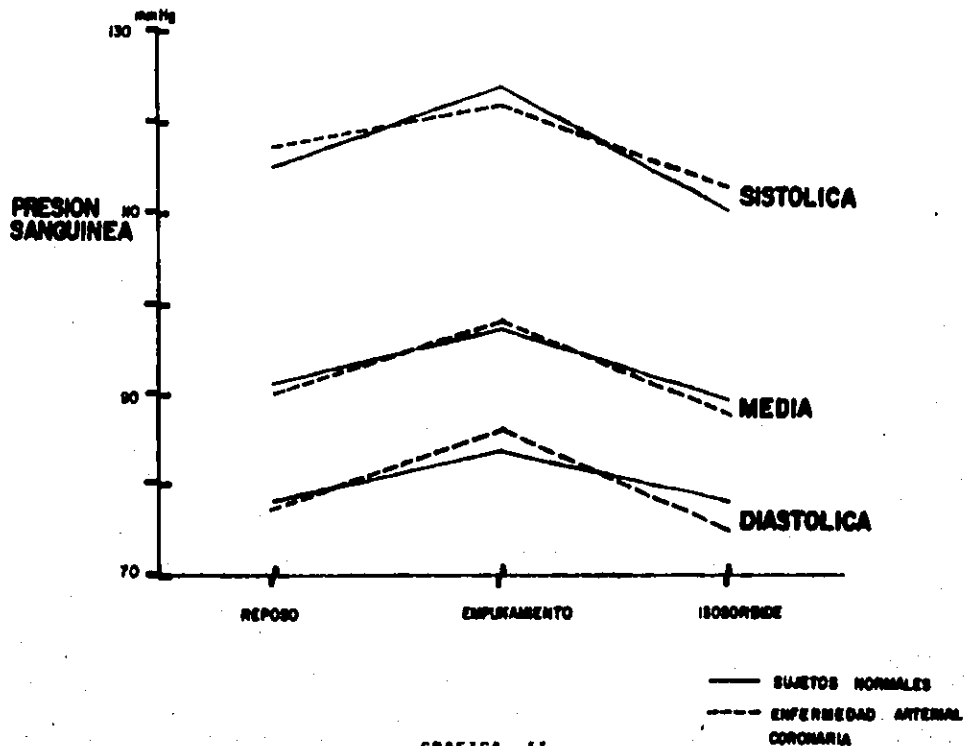
Las pruebas de empufamiento y administración sublingual de dinitrato de isosorbide son inocuas, reproducibles -- cuantas veces se considere necesario y por medio de la determinación de la fracción de eyección mediante ecocardiograma bidimensional ayudan en el estudio del enfermo coronario a reconocer su presencia, el grado de alteración que produce el infarto de miocardio y con ello a establecer conducta, rehabilitación y pronóstico. Igualmente ayuda indirectamente para la gradación de daño coronario y finalmente para valorar el beneficio de la terapéutica quirúrgica en ésta enfermedad.

EFFECTOS DEL EMPUJAMIENTO E ISOSORBIDE EN LA FRECUENCIA CARDIACA



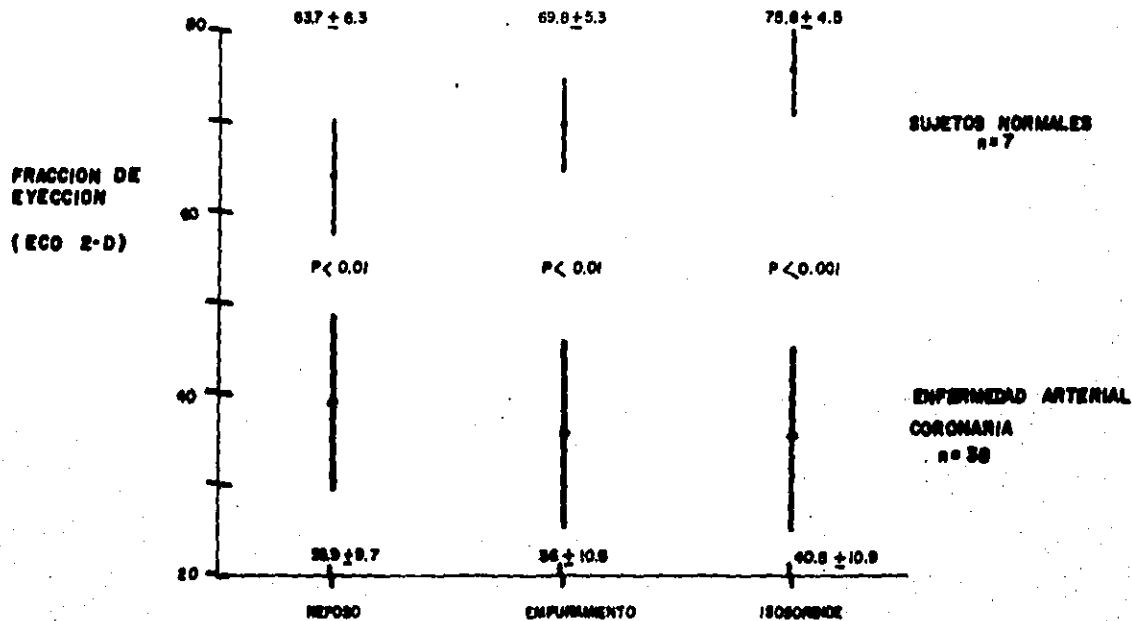
GRAFICA I

EFFECTOS DEL EMPUJAMIENTO E ISOSORBIDE EN LA PRESION SANGUINEA



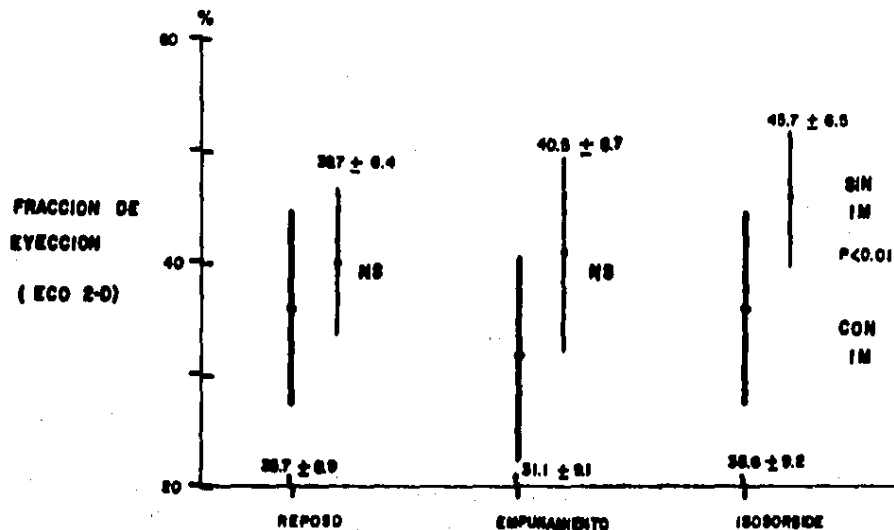
GRAFICA II

COMPARACION DE LA FRACCION DE EYECCION DETERMINADA POR ECO-BIDIMENSIONAL



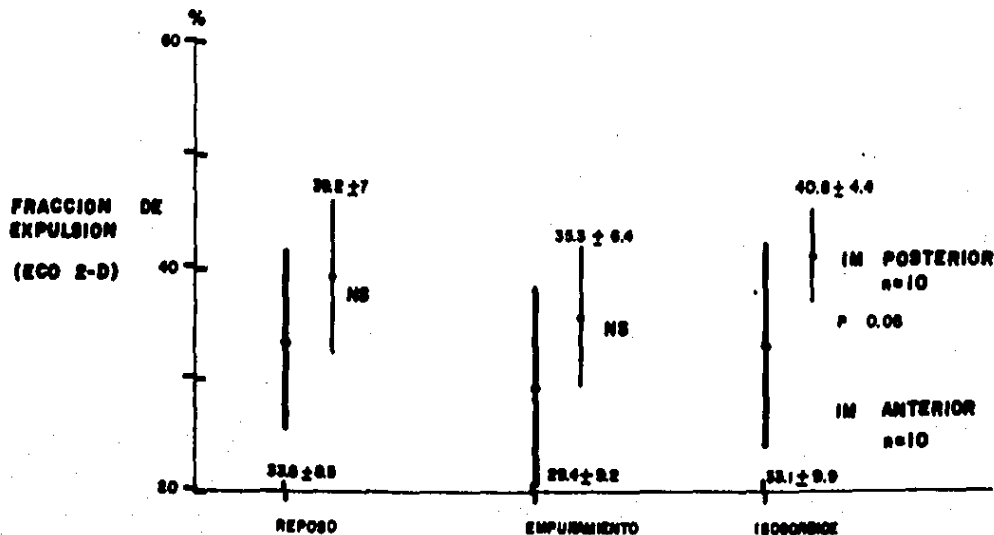
GRAFICA III

EFFECTOS DE EMPUJAMIENTO E ISOSORBIDE EN LA FRACCION DE EYECCION EN PACIENTES CON O SIN INFARTO DE MIOCARDIO (IM)



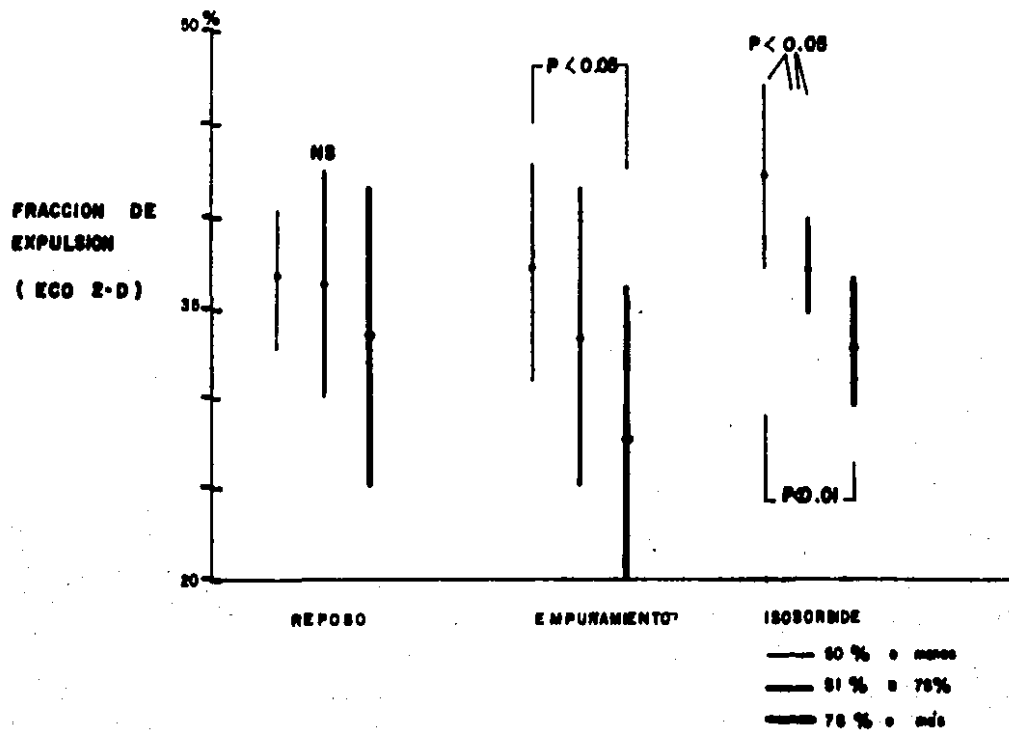
GRAFICA IV

LA FRACCION DE EXPULSION RESPECTO A LA LOCALIZACION DEL
IM, CAMBIOS CON EMPUNAMIENTO O ISOSORBIDE



GRAFICA V

FRACCION DE EYECCION DURANTE EL EMPUJAMIENTO Y EL EFECTO AGUDO DEL ISOSORBIDE EN RELACION CON EL PORCENTAJE DE DAÑO CORONARIO



GRAFICA VI

VARIACIONES DE LA FRACCION DE EXPULSION CON EJERCICIO ISOMETRICO Y EFECTO AGUDO DE ISOSORBIDE, EN RELACION AL No. DE VASOS OBSTRUIDOS

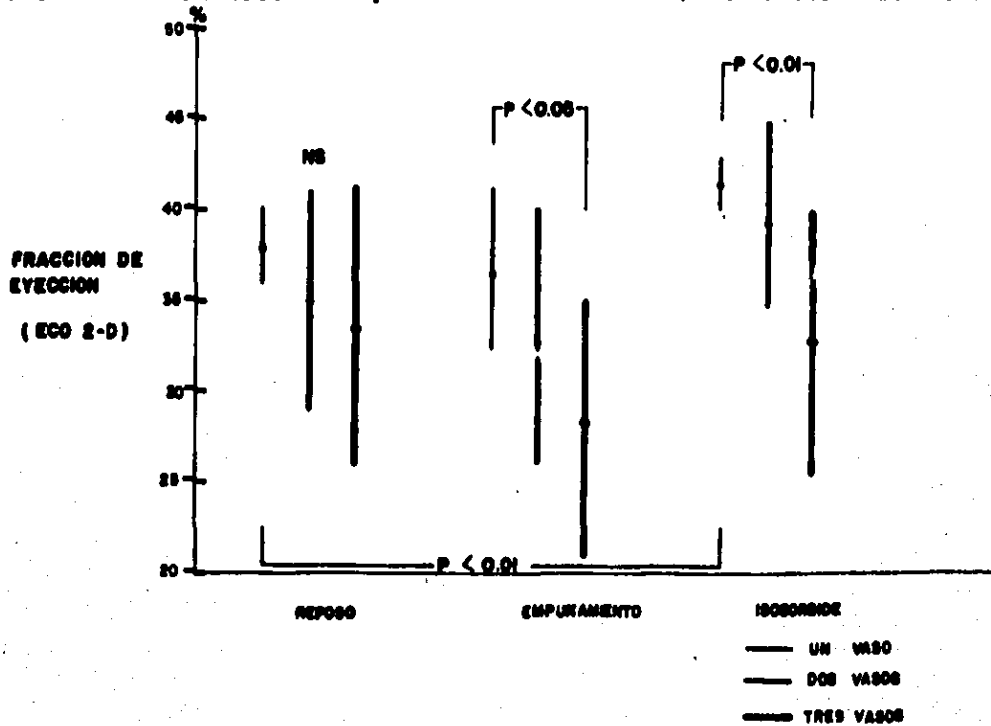
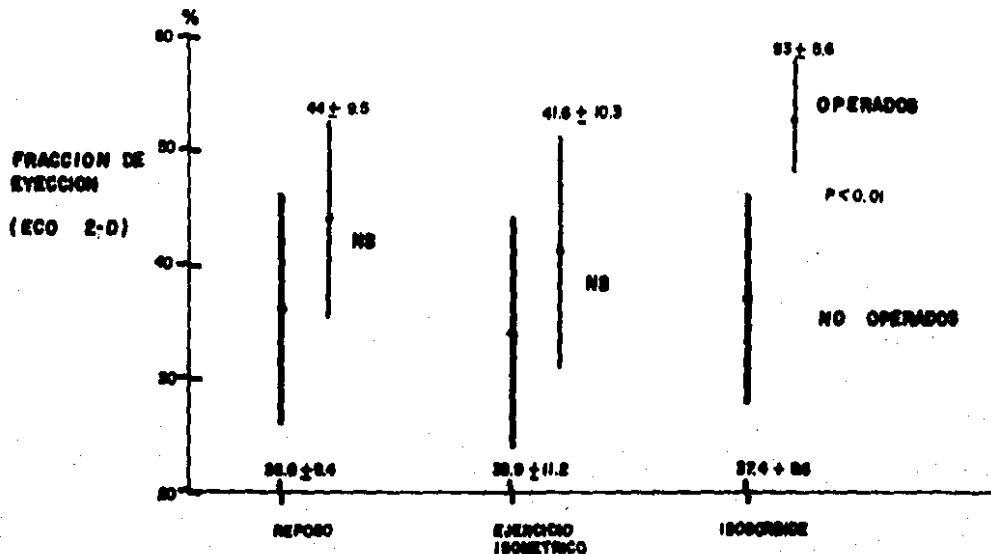


Gráfico 132

CAMBIOS EN LA FRACCION DE EYECCION CON EMPURAMIENTO E ISOSORBIDE EN PACIENTES REVASCULARIZADOS O NO



GRAFICA VIII

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

- 1.- Mutter D., Schiant R., Hurst.: EJERCICIO ISOMETRICO Y EL SISTEMA CARDIOVASCULAR. Revista oficial de la American - Heart Asociation, INC., 41:15-20, 1972.
- 1a.- Asmusen E., Hansen E.: UBER DEN EINFLUSS STATISCHER MUSKELARBEIT AMT ATMUNG KREISLAUF. Skand. Arch. Physiol. 78:283-303, 1930.
- 1b.- Tuttle W., Herzvath S.: COMPARISION OF EFFECTS OF STATIC AND DYNAMIC WORK ON BLOOD PRESSURE AND HEART RATE. J. - Appl. Physiol. 10:294-296, 1957.
- 1c.- Freyschuss V.: CARDIOVASCULAR ADJUSTMENT TO SOMATOMOTOR ACTIVATION. Acta Physiol. Scand. 342 (suppl): I-63, 1961
- 2.- Donald K., Lind A., Mc Nicol., Taylor., Staunter H.: CAR DIOVASCULAR RESPONSE TO SUSTAINED CONTRACTION. Cir. Res. 20 (suppl-I): I: 15, 1967.
- 3.- Gonyea W., Diepstra G., Muntz K., Mitchell J.: CARDIOVAS CULAR RESPONSE TO STATIC EXERCISE IN THE CONSCIOUS CAT. Cir. Res. 48 (suppl I): I-63, 1981.
- 4.- Ehsani A., Heath G., Hagberg J., Schechtman K.: NONINVA SIVE ASSESSMENT OF CHANGES IN LEFT VENTRICULAR FUNCTION - INDUCED BY GRADED ISOMETRIC EXERCISE IN HEALTHY SUBJECTS Chest, 80: 1, 51-55, 1981.

- 5.- Grossman W., Mc Laurine L., Selz S., Parakos J., Dalen J., Dexter L.: CHANGES IN INOTROPIC STATE OF THE LEFT VENTRICLE DURING ISOMETRIC EXERCISE. Br. Heart J. 35: 697-704, 1973.
- 6.- Lind A., Mc Nicol G.: Circulatory RESPONSES TO SUSTAINED HAND-GRIP CONTRACTIONS PERFORMED DURING OTHER EXERCISE, - BOTHE RYTHMIC AND STATIC. J. Physiol. 192: 595-607, 1967.
- 7.- Crawford M., White D., Aeon K.: ECHOCARDIOGRAPHIC EVALUATION OF LEFT VENTRICULAR, SIZE AND PERFORMANCE DURING HAND-GRIP AND SUPIN AND UPRIGHT BICYCLE EXERCISE. Circulation. 59: 1188, 1979.
- 8.- Grossman W., Braunwald E., Mann T., Mc Laurin L., Green L.: CONTRACTILE STATE OF THE VENTRICLE IN MAN AS EVALUATED FROM END SYSTOLIC PRESSUREVOLUME RELATIONS. Circulation, 56: 845-52, 1977.
- 9.- Stein R., Donald W., Nichielll., Chesler R.: CARDIOVASCULAR RESPONSE TO ISOTONIC-ISOMETRIC WORK LOADS. Circulation Res. 11, 1986.
- 10.- Van L., Faris J., Childress R., Dillon J., Weyman A., Feigenbaum M.: EXERCISE CROSS-SECTIONAL ECHOCARDIOGRAPHY IN ISCHEMIC HEART DISEASE. Circulation, 60: 1300, 1979.
- 11.- Ludbrook P., Byrne J., Reed F., Mc Knight R.: MODIFICATION OF LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC BEHAVIOR BY ISOMETRIC HANDGRIP EXERCISE. Circulation 62. № 2, 1980.
- 12.- Takahashi M., Bekki M., Kaga Y., Utsu F., Nagata H., Itaya M., Okita Y., Itaya K., Yoshioka H., Teshima H.: EXERCISE TWO DIMENSIONAL ECHOCARDIOGRAPHY: CORRELATION BETWEEN EXERCISE INDUCED ASYNERGY AND CORONARY ARTERY LESIONS. J. Cardiogr. 12:347, 1982.

- 13.- Morganroth J., Chen C., David D., Sewin H., Maito M., Parroto, Cand M.: EXERCISE CROSS SECTIONAL ECHOCARDIOGRAPHIC DIAGNOSIS OF CORONARY ARTERY DISEASE. Am. J. Cardiol. 47: 20, 1981.
- 14.- Mitamura H., Ogawa S., Hori S., Yamasaki H., Handa S., Nakamura Y.: TWO DIMENSIONAL ECHOCARDIOGRAPHIC ANALYSIS OF WALL MOTION ABNORMALITIES DURING HANDGRIP EXERCISE IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE. Am. J. Cardiol. 48: 711, 1981.
- 15.- Gondi B. and Handa M.: COLD PRESSOR TEST DURING TWO DIMENSIONAL ECHOCARDIOGRAPHY: USEFULNESS IN DETECTION OF PATIENTS WITH CORONARY DISEASE. Am. Heart. J. 107: 278, 1984.
- 16.- Chapean P., Doyle T., Troop P., Gross C., Mann L.: STRESS ECHOCARDIOGRAPHY WITH TRANSESOPHAGEAL ATRIAL PACING: PRELIMINARY REPORT OF A NEW METHOD FOR DETECTION OF ISCHEMIC WALL MOTION ABNORMALITIES. Circulation. 71: 445, 1984.
- 17.- Helfant R., de Villa M., Meister S.: EFFECTS OF SUSTAINED ISOMETRIC HANDGRIP EXERCISE ON LEFT VENTRICULAR PERFORMANCE. Circulation 44: 982, 1971.
- 18.- Kivavitz C., Pernley W., Donoso R., Marcus H., Ganz W., Swan H.: EFFECTS OF ISOMETRIC EXERCISE ON CARDIAC PERFORMANCE. THE GRIP TEST. Circulation. 44: 994, 1971.
- 19.- Flessas A., Connelly G., Handa S., Tilney C., Klester C., Rimmer R., Keefe J., Klein M., Ryan T.: EFFECTS OF ISOMETRIC EXERCISE ON THE END-DIASTOLIC PRESSURE, VOLUME, AND FUNCTION OF THE LEFT VENTRICLE IN MAN. Circulation. 53: 839, 1976.
- 20.- Leadbrook P., Karliner J., O'Rourke R.: EFFECTS OF SUBMAXIMAL ISOMETRIC HANDGRIP ON LEFT VENTRICULAR SIZE AND WALL MOTION. Am. J. Cardiol. 33: 30, 1979.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 21.- Lower D., Rothbaum D., Henry P., Crya C., Knobel S.:
MYOCARDIAL BLOOD FLOW RESPONSE TO ISOMETRIC (HANDGRIP) AND
TREADMILL EXERCISE IN CORONARY HEART DISEASE. *Circulation*
51: 126, 1975.
- 22.- Wann L., Faris J., Childress R., Dillon J., Weyman A.,
Feigenbaum H.: EXERCISE CROSS-SECTIONAL ECHOCARDIOGRAPHY
IN ISCHEMIC HEART DISEASE. *Circulation* 60: 1300-8, 1979.
- 23.- Paulsen W., Derek R., Froisen A., Persand A.: VENTRICULAR
RESPONSE TO ISOMETRIC AND ISOTONIC EXERCISE. ECHOCARDIOGRAPHIC
ASSESSMENT. *B. Heart Journal*. 42: 521-527, 1979.
- 23a.- Nuttler D., Schlent R., Hurst W.: ISOMETRIC EXERCISE AND
CARDIOVASCULAR SYSTEM. *Modern concepts of Cardiovascular
Disease*. 51: 3-15, 1972.
- 24.- Mc Donald I., Feigenbaum H., Cheng S.: ANALYSIS OF LEFT
VENTRICULAR WALL MOTION BY REFLECTED ULTRASOUND: APLICATION
TO ASSESSMENT OF MYOCARDIAL FUNCTION. *Circulation*. 46:
14-25, 1972.
- 25.- Stefadourous M., Grossman W., El Shahawy M., Stefadourous
F., Witham A.: NONINVASIVE STUDY OF EFFECT OF ISOMETRIC
EXERCISE ON LEFT VENTRICULAR PERFORMANCE IN NORMAL MAN.
B. Heart J. 36: 988-995, 1974.
- 26.- Quinones M., Coesch W., Cole J., Alexander J.: ECHOCARDIO-
GRAPHIC DETERMINATION OF LEFT VENTRICULAR STRESS-VELOCITY
RELATIONS IN MAN, WITH REFERENCE TO THE EFFECTS OF LOADING
AND CONTRACTILITY. *Circulation*. 51: 689-700, 1975.
- 27.- Siegel W., Gilbert C., Mutter D., Schlent R., Hurst J.:
USE OF ISOMETRIC HANDGRIP FOR THE INDIRECT ASSESSMENT OF

LEFT VENTRICULAR FUNCTION IN PATIENTS WITH CORONARY
ATHEROSCLEROTIC HEART DISEASE. Am J. Cardiol. 30: 48-54,
1972.

- 28.- Low D., Rothbaum D., Mc Henry P., Corya B., Knoebel S.,
MYOCARDIAL BLOOD FLOW RESPONSE TO ISOMETRIC (HANDGRIP) AND
TREADMILL EXERCISE IN CORONARY ARTERY DISEASE. Circulation.
51: 126-131, 1975.
- 29.- El Kayam M., Roth A., Weber L., Hsueh W., Manna M., Freidenberger
L., Chandrasekhar A., Shabbudin R.: ISOMETRIC EXERCISE IN
PATIENTS WITH CHRONIC ADVANCED HEART FAILURE: HEMODYNAMIC
AND NEUROHUMORAL EVALUATION. Circulation. 72: 5: 975-981,
1985.
- 30.- Slusky R.: RESPONSE OF THE LEFT VENTRICLE TO STRESS EFFECTS
OF EXERCISE, ATRIAL PACING, AFTERLOAD STRESS AND DRUGS. Am.
J. Cardiol. 47: 357-363, 1981.
- 31.- Goodman y Gilman: LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEU-
TICA, Editorial Médica Panamericana, 1982.
- 32.- Adam Schineweles MD: DRUG THERAPY IN CARDIOVASCULAR DISEASE
Copyright by Lea and Febiger, 1986.
- 33.- Parker J., Fung D., Mugizello D., Stone J.: TOLERANCE TO
ISOSORBIDE DINITRATE: RATE OF DEVELOPMENT AND REVERSAL.
Circulation 68. Nº 5: 1074-1080, 1983.
- 34.- Needleman P., Johnson E.: MECHANISM OF TOLERANCE DEVELOPMENT
TO ORGANIC NITRATES. J. Pharmacol. Exp. Ther. 184: 709,
1973.

- 35.- Thadany, Fung H., Dacke A., Parker.: ORAL ISOSORBIDE DINITRATE IN TREATMENT OF ANGINA PECTORIS. DOSE RESPONSE RELATIONSHIP AND DURATION OF ACTION DURING ACUTE THERAPY. *Am. J. Cardiol.* 49: 411, 1982.
- 36.- Danahy D., Aornow W.: HEMODINAMICS AND ANTIANGINAL EFFECTS OF HIGH DOSE ORAL ISOSORBID DINITRATE AFTER CRONIC USE. *Circulation* 56: 13, 1977.
- 37.- Figueras J., et al: COMPARATIVE HEMODYNAMIC AND PERIPHERAL VASODILATADOR EFFECTS OF ORAL AND CHEWABLE ISOSORBIDE DINITRATE IN PATIENTS WITH REFRACTORY CONGESTIVE CARDIAC FAILURE. *Br. Heart J.* 41: 317, 1979.
- 38.- Dalal J., Yao L., Parker J.: NITRATE TOLERANCE: INFLUENCE OF ISOSORBIDE DINITRATE ON THE HEMODINAMIC AND ANTIANGINAL EFFECTS OF NITROGLYCERIN. *J.A.C.C* Vol 2. Nº 1, July 1983.
- 39.- Yokota M., Tsunekawa A., Miyahara T., Kasihara S., Kikamura J., Shoy, Noda, Koide M., Tsuzuki M., Saitoh I.: EFFECTS OF ISOSORBIDE-5-MONONITRATE ON EXERCISE. INDUCED HEMODYNAMIC CHANGES IN ANGINA PECTORIS. *Am. J. Cardiol.* 58: 53-58, 1986.
- 40.- Mason D., Braunwald E.: THE EFFECTS OF THERAPY WITH NITROGLYCERIN AND AMYL NITRITE ON ARTERIOLAR-VENOUS TONI IN THE HUMAN FOREARM. *Circulation.* 32: 755, 1965.
- 41.- Spörl R., et al: EFFECTS AND PHARMACOKINETICS OF ISOSORBIDE DINITRATE IN NORMAL MAN. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 18: 237, 1980.
- 42.- Fung HL., et al: KINETICS OF ISOSORBIDE DINITRATE AND RELATIONSHIP TO PHARMACOLOGICAL EFFECTS. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1(11): 579, 1981.

- 43.- Morrison., et al: ISOSORBIDE DINITRATE KINETICS AND DYNAMICS AFTER INTRAVENOUS SUBLINGUAL AND PERCUTANEUS DOSING IN ANGINA. Clin. Pharmacol. Ther. 33(6): 747, 1983.
- 44.- Doyle E., et al: MEASUREMENT OF PLASMA CONCENTRATIONS OF ISOSORBIDE DINITRATE. Biopharmas. Drug Dispos. 1: 141, 1980.
- 45.- Chasseaud, L.F., et al: EFFECT OF REPEATED ORAL ADMINISTRATION OF ISOSORBIDE DINITRATE ON HEPATIC GLUTATHIONE-S-TRANSFERASE ACTIVITY IN THE RAT. Biochem. Pharmacol, 1978.
- 46.- Franciosa JA., et al: HEMODYNAMIC EFFECTS OF ORALLY ADMINISTRED ISOSORBIDE DINITRATE IN PATIENTS WITH CONGESTIVE HEART FAILURE. Circulation. 50: 1020, 1974.
- 47.- Mikulic E., Franciosa J., Cohn J.: COMPARATIVE HEMODYNAMIC EFFECTS OF CHEWABLE ISOSORBIDE DINITRATE AND NYTROGLYCERIN IN PATIENTS WITH HEART FAILURE. Circulation. 52: 477, 1975.
- 48.- Baligadeo S., et al: DOSE RESPONSE STUDY OF ACUTE HEMODYNAMIC EFFECTS OF INTRAVENOUS ISOSORBIDE DINITRATE IN PATIENTS WITH AND WITHOUT HEART FAILURE. Nitrates III. Edited by PR Lichtlen, Berlin. p.495, 1981.
- 49.- Goldstein R., Rosing D., Redwood O., MRCP, Eblaiser D., Epstein S.: CLINICAL EFFECTS OF ISOSORBIDE DINITRATE: COMPARISON WITH NITROGLYCERIN. Circulation. 43: 629, 1971.
- 50.- Glancy L., Richter M., Ellis E., Johnson W.: EFFECT OF SWALLOED ISOSORBIDE DINITRATE OF BLOOD PRESSURE, HEART

RATE AND EXERCISE CAPACITY IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE. Am. J. Medicine. Vol 62, January 1977.

- 51.- Harderson, T., Henning H., O'Rourke R.: PROLONGED SALUTARY EFFECTS OF DINITRATE AND NITROGLYCERIN OINTMENT ON REGIONAL LEFT VENTRICULAR FUNCTION. Am. J. Cardiol. 39:91, 1977.
- 52.- Folland E., Parisi, Moynihan P.: ASSESSMENT OF LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION AND VOLUMES BY REAL TIME, TWO-DIMENSIONAL ECHOCARDIOGRAPHY. Circulation. 60: 760-766, 1979.
- 53.- Kisslo J., Robertson D., Gilbert D.: A COMPARISON OF REAL TIME, TWO DIMENSIONAL LEFT VENTRICULAR ECHOCARDIOGRAPHY IN DETECTING LEFT VENTRICULAR ASYNERGY. Circulation. 55: 134, 1977.
- 54.- Quiñones N., Waggoner D., Redutto L.: A NEW SIMPLIFIED AND ACCURATE METHOD FOR DETERMINING EJECTION FRACTION WITH TWO-DIMENSIONAL ECHOCARDIOGRAPHY. Circulation. 64: 744, 1981.
- 55.- Schiller N., Acquatella H., Ports T.: LEFT VENTRICULAR VOLUME FROM PAIRED BIPLANE TWO DIMENSIONAL ECHOCARDIOGRAPHY. Circulation. 60: 547, 1979.
- 56.- Quiñones M.: ECHOCARDIOGRAPHY IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION Cardiology Clinics. Vol 2 Nº 1, february 1984.
- 57.- Horowitz N., Merganroth J., Parretto C.: IMMEDIATE DIAGNOSIS OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION BY TWO DIMENSIONAL ECHOCARDIOGRAPHY. Circulation, 65: 323, 1982.
- 58.- Heger J., Weyman A., Wann S.: CROSS SECTIONAL ECHOCARDIOGRAPHIC ANALYSIS OF THE EXTENT OF LEFT VENTRICULAR ASYNERGY IN

ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION. *Circulation*. 61: 1113, 1980.

- 59.- Loh I., Charuzy, Beeder C.: EARLY DIAGNOSIS OF NON-TRANSURURAL MYOCARDIAL INFARCTION BY TWO DIMENSIONAL ECHOCARDIOGRAPHY. *Am. Heart J.* 104: 963, 1982.
- 60.- Stamm R., Gibson R., Bishop H.: ECHOCARDIOGRAPHIC DETECTION OF INFARCT LOCALIZED ASYNERGY DURING ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION: CORRELATION WITH EXTENT OF ANGIOGRAPHIC CORONARY DISEASE. *Circulation*. 67: 233, 1983.
- 61.- Ramanathan K., Bodenheimer M., Bank V., Helfant R.: NATURAL HISTORY OF CONTRACTILE ABNORMALITIES AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN MAN: SEVERITY AND RESPONSE TO NITROGLYCERIN AS A FUNCTION TIME. *Circulation*. 63: No4, 1981.
- 62.- Bodenheimer M., Bank V., Foshee C., Herman G., Helfant R.: QUANTITATIVE RADIONUCLIDE ANGIOGRAPHY IN THE RIGHT ANTERIOR OBLIQUE VIEW: COMPARISON WITH CONTRAST VENTRICOULOGRAPHY. *Am. J. Cardiol.* 41: 718, 1978.
- 63.- Bodenheimer M., Bank V., Foshee C., Gillespie J., Helfant R.: DETECTION OF CORONARY HEART DISEASE USING RADIONUCLIDE DETERMINED REGIONAL EJECTION FRACTION AT REST AND DURING HANDGRIP EXERCISE: CORRELATION WITH CORONARY ARTERIOGRAPHY. *Circulation*. 58: 640, 1978.