



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"

EFFECTOS HEMODINAMICOS DEL CAPTOPRIL ORAL
EN PACIENTES CON ESTENOSIS AORTICA CRITICA

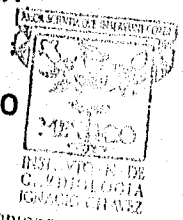
TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA

PRESENTA

DR. ORLANDO LUIS HENNE OTERO



SUBDIRECCION GENERAL DE ENSEÑANZA



Director de Tesis: Dr. Carlos Martínez-Sánchez
Profesor del curso: Dr. Ignacio Chávez Rivera
SubDirector general de enseñanza: Dr. Eduardo Salazar Dávila

MEXICO, D. F.

FEBRERO 1996

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

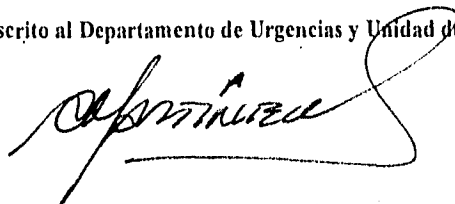
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

Dr Carlos Martínez-Sánchez.

Director de tesis.

Adscrito al Departamento de Urgencias y Unidad de Cuidados Coronarios.



Dr Eduardo Salazar Dávila.

SubDirector General de Enseñanza.



Dr Ignacio Chávez Rivera.

Profesor Titular del Curso.

Director Del Instituto Nacional de Cardiología.

DEDICO ESTE TRABAJO A:

Kathur, mi esposa, por su cariño, comprensión, apoyo incondicional y por ser la razón de mi vida.

Doña Elsa, mi madre, por el amor, apoyo y guía que siempre me ha brindado y por ser la persona que más ha sufrido y trabajado para que llegara a este sitio y continúe adelante.

Mis hermanos, Ana Lorena, Juan Bautista y Elsa María, que aunque lejos, siempre están a mi lado.

Mis suegros: Dr Fernando Palomeras Gonzaly y Q.F.B. Elena Yabur Elías de Palomeras, por su confianza, apoyo y por hacerme un miembro de su familia.

Mis cuñados: Fernando, Ricardo, Jayat, Brillante, Juan Francisco, Teresa y Doña Teresa, por su cariño y apoyo.

A cada una de las personas que de una u otra forma contribuyeron a la realización de esta tesis.

Y en especial a **Orlando Luis**, mi hijo, por darle luz a mi vida.

AGRADECIMIENTOS

Al Maestro Ignacio Chávez, por su legado y enseñanza.

A todos mis maestros del INCICH.

A todos mis compañeros de Residencia del INCICH.

A todos los trabajadores del INCICH, ya que sin su cooperación no podríamos hacer realidad nuestras aspiraciones.

Al Dr Carlos Martínez-Sánchez, por la tutoría de esta tesis y por ser además de Maestro, un buen amigo.

Al Dr Eulo Lupi Herrera, Jefe de la Unidad de Cuidados Coronarios del INCICH, por permitirnos realizar este trabajo.

A la UNAM, por ser una casa abierta para nuestra formación.

Al INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ", por haberme formado como cardiólogo.

INDICE

	Página
I.- INTRODUCCION	7
IA.- ESTENOSIS VALVULAR AORTICA	7
IA1.- FISIOPATOLOGIA	8
IA2.- FUNCION MIOCARDICA EN LA ESTENOSIS VALVULAR AORTICA	9
IA3.- DISFUNCION DIASTOLICA	10
IA4.- ULTRAESTRUCTURA MIOCARDICA	10
IA5.- ISQUEMIA MIOCARDICA	11
IA6.- HISTORIA NATURAL	11
IA7.- TRATAMIENTO	12
IB.- CAPTOPRIL	15
IB1.- PROPIEDADES HEMODINAMICAS	15
IB2.- PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	16
II.- JUSTIFICACION	18
III.- HIPOTESIS	19
IV.- OBJETIVOS	20
V.- MATERIAL Y METODOS	21
VA.- TIPO DE ESTUDIO	21
VB.- PACIENTES	21
VB1.- CRITERIOS DE INCLUSION	21
VB2.- CRITERIOS DE EXCLUSION	21
VB3.- CRITERIOS DE ELIMINACION	22
VC.- DISEÑO DEL PROTOCOLO	22

VD.- ANALISIS ESTADISTICO	24
VI.- RESULTADOS	25
VII.- DISCUSION	27
VIII.- CONCLUSIONES	30
IX.- REFERENCIAS	31
X.- TABLAS Y FIGURAS	38

I.- INTRODUCCION

IA.- ESTENOSIS VALVULAR AORTICA

La estenosis valvular aórtica (EVA) es la principal patología que ocasiona obstrucción a la salida del flujo del ventrículo izquierdo¹, la cual puede deberse a causas congénitas, degenerativas o bien secundarias a procesos inflamatorios como la fiebre reumática²⁻¹¹.

La EVA de etiología reumática resulta de la adhesión y fusión de las comisuras y las cúspides valvulares, con depósito de calcio en las valvas y el anillo valvular, llevando a retracción y rigidez del borde libre de las valvas, por lo anterior en éste tipo de estenosis las válvulas también se acompañan de insuficiencia. Frecuentemente el corazón también tiene daño a otros niveles secundarios a la fiebre reumática, principalmente la válvula mitral.

En la EVA de etiología degenerativa, las valvas son inmovilizadas por un depósito de calcio, al contrario de la etiología reumática, en este tipo de daño valvular no es frecuente la fusión de comisuras. Esta es la causa más común de estenosis en el adulto⁸, es habitual que se acompañe de calcificación del anillo mitral y de las arterias coronarias, siendo rara la aparición de insuficiencia aórtica asociada. La diabetes mellitus y la hipercolesterolemia constituyen los factores de riesgo más frecuentes para el desarrollo de esta lesión^{9,12}.

En la estenosis valvular aórtica de etiología aterosclerosa, habitualmente hay aterosclerosis severa de aorta y otras arterias de mediano calibre, los pacientes tienen hipercolesterolemia severa y se ha observado en niños con hipercolesterolemia familiar homocigota tipo II, enfermedad de Paget del hueso¹⁰ y en insuficiencia renal crónica terminal^{11,13}.

El 40% de los casos de EVA entre edades de 15 a 65 años son en válvulas aórticas tricúspides, sin embargo en mayores de 65 años se eleva hasta en el 90%¹.

La EVA hemodinámicamente significativa ocasiona hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo¹⁴. Cuando sobreviene la falla ventricular izquierda, el ventrículo izquierdo y la aurícula izquierda se dilatan¹⁴ y se produce hipertensión venocapilar pulmonar.

IA1.- FISIOPATOLOGIA

En personas sanas, si al ventrículo izquierdo se le produce una obstrucción súbita a la salida del flujo, éste responde dilatándose y disminuyendo su volumen latido. Sin embargo, en adultos con EVA, la obstrucción usualmente se desarrolla e incrementa gradualmente sobre un largo período de tiempo. La función ventricular izquierda puede mantenerse adecuada, en estenosis aórtica producida experimentalmente en forma gradual¹⁵; en estos casos el gasto cardíaco se mantiene por la hipertrofia del ventrículo izquierdo, la cual puede mantener un amplio gradiente de presiones a través de la válvula aórtica, durante un largo período de años, sin que se produzca una reducción en el gasto cardíaco, dilatación ventricular izquierda o el desarrollo de síntomas. Un gradiente pico de presiones que exceda los 50 mmHg en la presencia de un gasto cardíaco normal o un orificio aórtico efectivo $< 0.75 \text{ cm}^2$ o bien $< 0.4 \text{ cm}^2/\text{m}^2\text{sc}$, lo cual constituye menos del 25% del orificio normal, son parámetros para considerar que hay una obstrucción crítica a la salida del flujo del ventrículo izquierdo¹⁶.

La presión ventricular al final de la diástole (D2VI) está elevada, lo cual es una característica de la EVA crítica, esto no necesariamente ocasiona dilatación o falla ventricular izquierda, pero frecuentemente refleja una distensibilidad disminuida por la hipertrofia de la pared ventricular¹⁷⁻¹⁹.

En pacientes con EVA crítica, una gran onda "a" aparece en el pulso de presión auricular izquierdo a causa de la combinación de un aumento en la contracción de una aurícula izquierda hipertrofiada contra un ventrículo izquierdo rígido. La contracción auricular juega un papel importante en el llenado ventricular de los pacientes con EVA, este aumenta la D2VI sin producir una elevación concomitante de la presión media auricular izquierda²⁰. Esta función auricular previene el aumento de la presión veno-capilar pulmonar y evita que

llegue a niveles de edema agudo pulmonar y simultáneamente mantiene la D2VI elevada la cual es necesaria para mantener una función del ventrículo izquierdo normal. Si se llega a perder la contracción auricular izquierda adecuada, como ocurre en la fibrilación auricular o disociación auriculoventricular, se produce un rápido deterioro clínico.

Aunque el gasto cardíaco en reposo se mantenga dentro de lo normal¹⁶, este no se incrementa durante el ejercicio, lo cual es lo habitual en personas normales. Conforme avanza la enfermedad el gasto cardíaco, volumen latido y por ello el gradiente de presión entre el ventrículo izquierdo y la aorta, disminuyen, aumentando la presión media auricular izquierda, presión en cuña de la arteria pulmonar (PCP), presión arterial pulmonar, presiones diastólica y sistólica del ventrículo derecho (VD), así como incremento en la presión de la aurícula derecha, con deterioro funcional del paciente.

El volumen ventricular izquierdo al final de la diástole usualmente permanece normal hasta las fases terminales de la enfermedad, pero la masa ventricular izquierda incrementa en respuesta a la sobrecarga de presión, resultando en un incremento en la relación masa/volumen. Sin embargo, el aumento en la masa es menor al de la insuficiencia aórtica o al de la doble lesión aórtica.

IA2.- FUNCION MIOCARDICA EN ESTENOSIS AORTICA

En animales de experimentación, cuando a la aorta se le obstruye súbitamente, hay aumento de la presión ventricular izquierda y un incremento en el estrés parietal, disminuyendo la fracción de acortamiento porcentual ventricular. El desarrollo de hipertrofia ventricular es uno de los principales mecanismos por medio del cual el corazón se adapta a un incremento de las presiones intracavitarias^{21, 22}. El incremento en el estrés parietal sistólico inducido por la EVA lleva a una replicación paralela de las sarcomeras y con ello ocasiona hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo, este incremento habitualmente es suficiente para balancear el incremento de la presión ya que la tensión sobre la pared ventricular retorna a lo normal si la obstrucción se desarrolla crónicamente y da la pauta para que se desarrolle una

hipertrofia apropiada²³⁻²⁵. Existe una relación inversa entre el estrés de la pared y la fracción de expulsión²⁵, sugiriendo que la disminución en la fracción de expulsión y fracción de acortamiento porcentual que ocurre en algunos pacientes, es consecuencia de una hipertrofia inadecuada²⁶, resultando en un "mismatch" de la postcarga²⁷.

Los pacientes con EVA llegan a deterioro funcional, por mala función sistólica del ventrículo izquierdo con una dp/dt disminuida, disfunción diastólica por aumento en la rigidez y disminución en la distensibilidad del ventrículo izquierdo y por aumento en la postcarga²⁸⁻³¹.

IA3.- DISFUNCION DIASTOLICA

La hipertrofia ventricular es un mecanismo de adaptación en la sobrecarga de presiones impuestas por la EVA. Sin embargo, resulta en una consecuencia fisiopatológica adversa ya que condiciona aumento en la rigidez ventricular. El resultado, es incremento en la presión intracavitaria requerida para el llenado ventricular. Algunos pacientes con EVA manifiestan un aumento de la rigidez ventricular solo por aumento en la masa muscular pero no tienen ninguna alteración en la rigidez de la cámara, otros tienen incremento en la rigidez muscular como bien aumento en la rigidez del músculo, ambos contribuyen a la elevación de la presión de llenado ventricular izquierda diastólica^{18, 19, 32, 33}. La rigidez ventricular puede revertir a lo normal una vez corregida la EVA, cuando no hay fibrosis intersticial¹⁸.

IA4.- ULTRAESTRUCTURA MIOCARDICA

Una variedad de cambios en la ultraestructura miocárdica ha sido documentada en pacientes con EVA crítica, estos incluyen núcleos inusualmente grandes, pérdida de miofibrillas, acumulación de mitocondrias, grandes áreas citoplasmáticas desprovistas de material contráctil y proliferación de fibroblastos y depósitos de fibras de colágena en el espacio intersticial³⁴. El deterioro de la función ventricular que ocurre en estos pacientes puede estar

relacionado con estas alteraciones morfológicas. En adultos con EVA hay incremento en la hipertrofia celular miocárdica así como en el tejido conectivo^{35,37}.

IA5.- ISQUEMIA MIOCÁRDICA

En la EVA, el flujo coronario en reposo está elevado en términos absolutos, pero es normal cuando se corrige para la masa miocárdica³⁵. Puede haber oxigenación miocárdica inadecuada, aún en ausencia de enfermedad de las arterias coronarias. La masa muscular ventricular izquierda hipertrofiada, incremento de la presión sistólica y la prolongación del tiempo de expulsión, todos, conllevan a un aumento en el consumo de oxígeno miocárdico (MVO_2)³⁸ y la presión, anormalmente incrementada, comprime las arterias coronarias, interfiriendo con el flujo coronario^{39, 40}. La perfusión miocárdica está también deteriorada por la disminución relativa en la densidad capilar miocárdica y por la elevación de la D2VI. Por esto el subendocardio en la EVA severa es susceptible de isquemia por disminución de perfusión³⁹.

IA6.- HISTORIA NATURAL

Los pacientes con EVA tienen un largo período de tiempo durante el cual hay un incremento gradual de la obstrucción valvular y aumento en la sobrecarga de presión, manteniéndose asintomáticos. Las manifestaciones clínicas de la EVA comienzan habitualmente en la sexta década de la vida y las principales son: angina, síncope e insuficiencia cardíaca⁴¹. Cuando no se corrige la EVA y los síntomas anteriores persisten, el pronóstico empeora; la curva de supervivencia indica que el intervalo desde el inicio de los síntomas a la muerte es aproximadamente de 2 años, si tienen insuficiencia cardíaca, 3 años si tienen síncope y 5 años si tienen angina^{42, 43}. La disnea es el síntoma de inicio de presentación más común⁴⁴. Angina ocurre en aproximadamente dos tercios de los casos, de los cuales cerca de la mitad tienen lesiones coronarias⁴⁵. La angina resulta de la combinación del incremento en las demandas de oxígeno miocárdico por el miocardio hipertrofiado y la reducción en el aporte

de oxígeno secundaria a la excesiva compresión de las arterias coronarias^{35, 46, 47}. En ocasiones la angina resulta de embolos de calcio a las arterias coronarias⁴⁸ o bien puede coexistir con lesiones coronarias significativas^{49, 50}.

El síncope es frecuentemente ortostático y es más frecuentemente secundario a perfusión cerebral disminuida la cual ocurre durante el ejercicio, cuando la presión arterial disminuye a consecuencia de vasodilatación sistémica en la presencia de un gasto cardíaco fijo, puede estar relacionado a una inapropiada respuesta baroreceptora en el ventrículo izquierdo⁴⁹ o puede también ser causado por arritmias⁵⁰.

Sangrado gastrointestinal, idiopático o secundario a angiodisplasia colónica u otras malformaciones vasculares, ocurren más frecuentemente en pacientes con EVA calcificada^{51, 52}. Endocarditis valvular aórtica es más frecuente en jóvenes con daños ligeros y sobre todo de etiología reumática que en los casos de EVA degenerativa.

IA7.- TRATAMIENTO

En cuanto al tratamiento, lo ideal es establecer si el paciente es candidato a cambio valvular por una prótesis⁵³. En pacientes en los que no se ha realizado el cambio valvular y tienen deterioro de la función ventricular izquierda, se han ensayado diferentes tratamientos para mejorar el estado hemodinámico y las condiciones generales de estos enfermos; entre los que destacan el uso de digital y diuréticos, sin embargo estos no han demostrado beneficios a largo plazo.

La utilidad de la terapia vasodilatadora como medio para disminuir la postcarga en la insuficiencia cardíaca congestiva, ha sido demostrada. Al respecto los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), también han demostrado su utilidad, al modificar los efectos adversos del incremento en la activación neuroendócrina, así como su influencia en la remodelación ventricular izquierda de pacientes con insuficiencia cardíaca⁵⁴.

60

En EVA se postula, que al dar un vasodilatador en pacientes con estenosis aórtica, este incrementa el gradiente de presión entre la cavidad ventricular izquierda y la circulación sistémica y con ello empeora el estado hemodinámico e incrementa el consumo de oxígeno miocárdico, produciendo más síntomas⁶⁴; sin embargo, muchos estudios han demostrado mejoría clínica en pacientes con EVA e ICC, al reducir la postcarga secundaria a la disminución de las resistencias sistémicas; se han utilizado medicamentos vasodilatadores como la hidralazina, prazosin o el nitroprusiato de sodio⁶¹⁻⁶³.

La utilidad de los IECA en mejorar la función ventricular izquierda, tanto sistólica como diastólica, en pacientes con EVA no esta del todo demostrada. Se piensa que al inhibir la enzima convertidora de angiotensina 1, favorece la remodelación ventricular en el paciente en insuficiencia cardíaca y EVA, esto al disminuir el excesivo incremento en el volumen y masa ventricular izquierda que conlleva a una hipertrofia inapropiada, lo que lleva a una reducción del volumen latido y gasto cardíaco⁶⁵⁻⁶⁷, por alteración en la función diastólica. Otra teoría es que al reducir las resistencias sistémicas y con ello disminuir la postcarga, a pesar de tener una barrera fija, mejora la hipertrofia del ventrículo izquierdo desarrollada como mecanismo compensador que se induce por incremento en el estrés parietal y con ello mejora el llenado ventricular y mejora así el gasto cardíaco⁶⁸⁻⁷⁰. Otros efectos que se consiguen con los IECA en la remodelación ventricular izquierda es disminuir el incremento en el tamaño del miocito miocárdico, disminuir el depósito de colágena y con ello disminuir la fibrosis intersticial, que como se ha demostrado en estudios clínicos es la principal causa para que en los pacientes con EVA que van a recambio valvular, sea infructuoso el procedimiento y esto se piensa que es secundario al aumento de fibrosis que conlleva a disfunción ventricular izquierda^{71,72}.

Sin embargo, hasta la fecha todos los trabajos que se han realizado para ver la utilidad de los IECA en pacientes con EVA, con y sin insuficiencia cardíaca, son en modelos de experimentación en ratas, o bien se han ensayado en humanos, pero con aplicación intracoronaria del medicamento buscando, sobre todo, los cambios que se producen en

forma aguda sobre la función del ventrículo izquierdo⁷². No hay ningún estudio que evalúe la utilidad de los IECA en enfermos con EVA crítica con o sin insuficiencia cardíaca, administrado por vía oral y que demuestre sus beneficios hemodinámicos sobre la función del ventrículo izquierdo y que al utilizarlo no se produzca descompensación por el incremento en el gradiente transvalvular.

IB.- CAPTOPRIL

El captopril es un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, el cual se puede utilizar por administración oral y ha sido ampliamente estudiado en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial, en especial severa, que no responde a diuréticos y Beta-bloqueadores. También ha demostrado su utilidad en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca que no responden a diuréticos y digital.

Estudios comparativos y de largo seguimiento en los cuales se ha utilizado captopril en pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento con diuréticos y digital, ha claramente demostrado que la mejoría hemodinámica inicial se mantiene durante el tiempo de la utilización del medicamento y correlaciona con el beneficio clínico. Resultados de un estudio multicéntrico comparativo donde se comparó captopril contra digoxina y placebo indican que el captopril es una alternativa para la digital en pacientes con insuficiencia cardíaca de leve a moderada.

La tolerabilidad del captopril ha sido probada en diferentes series que reúnen miles de pacientes. El uso de captopril a dosis bajas en pacientes con función renal normal o deteriorada ha demostrado una baja incidencia de rash (0.5 a 4 %), disgeusia (0.1 a 3%), proteinuria (0.5%), neutropenia (0.3% durante los primeros tres meses) e hipotensión arterial sintomática (0.1 a 3%). Aparición de tos es una reacción adversa frecuente de los IECA. El riesgo de esos efectos adversos es substancialmente incrementado cuando el captopril es utilizado a dosis altas en pacientes con insuficiencia renal⁷³.

IB1.- PROPIEDADES HEMODINAMICAS

La inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona por el captopril produce cambios hemodinámicamente favorables, los cuales benefician a pacientes con hipertensión o insuficiencia cardíaca. Los efectos agudos del captopril administrado por vía oral incluyen la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona por bloquear la actividad de la enzima

convertidora de la angiotensina, aumenta la concentración plasmática de angiotensina I, disminuye la concentración plasmática de angiotensina 2, incrementa la concentración y actividad de la renina plasmática y disminuye la concentración de aldosterona plasmática. La máxima respuesta hormonal es notada cerca de la primera hora y retorna a niveles control a las 6-8 horas, aunque la recuperabilidad de la actividad de la ECA puede retornar a las 12-14 horas.

El efecto de disminuir la presión sanguínea al inhibir la ECA con captopril es más pronunciado en sujetos con una actividad de renina plasmática elevada y la respuesta a la droga se aumenta con la restricción de sodio o terapia diuretica.

Los cambios hemodinámicos agudos en el paciente hipertenso después de una sola dosis oral de captopril alcanzan el máximo en la primera hora y se mantienen durante 8-12 horas, estos consisten en disminución de la presión arterial sistólica y diastólica así como las resistencias vasculares sistémicas, sin cambios significativos en la frecuencia cardíaca. Los efectos anteriores se consiguen con dosis de 12.5 a 25 mg.

En pacientes con insuficiencia cardíaca, una sola dosis de captopril causa una significativa disminución cerca de 37 a 45% en la presión auricular derecha, presión en cuña capilar pulmonar y resistencias vasculares sistémicas y pulmonares, lo anterior habitualmente en los primeros 30 a 90 minutos, la presión arterial pulmonar y arterial media disminuye habitualmente 24 a 30%. El gasto cardíaco, índice cardíaco, volumen latido y el índice sistólico se incrementan en 20 a 44% ⁷³.

IB2.- PROPIEDADES FARMACOCINETICAS

Aproximadamente el 70% de una dosis oral de captopril es absorbida del tubo digestivo y la biodisponibilidad absoluta es de 60% cuando se compara con la administración intravenosa. La concentración media en sangre después de una sola dosis de 100 mg es de 1.6 a 1.9 mg/L. La biodisponibilidad del captopril disminuye entre un 25 y 50% cuando se administra

con los alimentos y de igual forma disminuye cuando se administra conjuntamente con antiácidos.

En el hombre el captopril es metabolizado parcialmente (50%), formando disulfido y otros componentes endógenos como glutatión, cisteína y proteínas. Uno de esos metabolitos, S-metil captopril, está presente en la circulación a concentraciones de 60 a 114 microg/L después de una sola dosis de 100 mg de captopril oral ⁷³.

II.- JUSTIFICACION

La utilidad de la digital, diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina en pacientes con insuficiencia cardíaca ha sido demostrada en múltiples estudios. La hidralazina, prazosina y el nitroprusiato de sodio administrados en forma intravenosa han demostrado mejoría de los parámetros hemodinámicos de pacientes con EVA y quienes estaban en insuficiencia cardíaca, teóricamente se consiguió dicha mejoría al disminuir las RVS y con ello disminuyendo la postcarga al ventrículo izquierdo.

Proponemos que los IECA administrados por vía oral en pacientes con EVA crítica con o sin insuficiencia cardíaca pueden ser de utilidad al mejorar la disfunción, tanto diastólica como sistólica del ventrículo izquierdo, con que cursan estos enfermos. Lo anterior teóricamente se consigue disminuyendo la ECA-I y con esto favoreciendo la remodelación ventricular izquierda. Al disminuir las RVS baja el estrés parietal del ventrículo izquierdo y con ello disminuye la hipertrofia ventricular izquierda, con lo anterior se consigue mejoría en la rigidez y distensibilidad, ambas alteradas en estos casos, mejorando el llenado ventricular izquierdo y aumentando el gasto cardíaco, índice cardíaco, volumen latido y el índice sistólico. Además por su influencia en la remodelación del ventrículo izquierdo puede evitar la fibrosis intersticial, la cual ya se ha demostrado que es el indicador de peor pronóstico a corto y largo plazo cuando estos pacientes son llevados a cirugía para cambio valvular aórtico.

No hay un ensayo clínico que demuestre los beneficios del captopril en pacientes con EVA y sobre todo en aquellos que están en insuficiencia cardíaca o bien fuera de tratamiento quirúrgico se puedan mejorar.

III.- HIPOTESIS

ALTERNA: Esperamos una mejoría de los parámetros hemodinámicos y de función ventricular en los pacientes con EVA crítica, tanto en forma global como en el subgrupo de pacientes con insuficiencia cardíaca.

NULA: No esperamos que haya deterioro de los parámetros hemodinámicos y de función ventricular en los pacientes con EVA crítica, tanto en forma global como en el subgrupo de pacientes con insuficiencia cardíaca.

IV.- OBJETIVOS

- 1.- Analizar los cambios hemodinámicos y de función ventricular en forma aguda, en el paciente con EVA crítica cuando se administra captopril por vía oral.
- 2.- Valorar el comportamiento de éstos parámetros en forma global y en un subgrupo de pacientes con insuficiencia cardíaca.
- 3.- Valorar la seguridad en forma aguda del captopril oral en este tipo de pacientes para el desarrollo de protocolos a largo plazo.

V.- MATERIAL Y METODOS

VA.- Tipo de estudio: Se diseñó un protocolo prospectivo, abierto, no controlado, con corte transversal, aprobado por el comité de ética y científico del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

VB.- Pacientes: Se capturaron del servicio de urgencias del INCICH y que reunieran los siguientes criterios:

VB1.- CRITERIOS DE INCLUSION:

- 1.- Ambos sexos.
- 2.- Mayor de 18 años.
- 3.- Tener el diagnóstico establecido de EVA crítica ya sea por ecocardiograma o hemodinámico, según los criterios mundialmente aceptados y que son: un gradiente transvalvular aórtico máximo instantáneo (GTVA) por ecocardiograma > 75 mmHg, GTVAo medio instantáneo > 35 mmHg y por cateterismo un gradiente pico a pico > 50 mmHg o bien un área valvular aórtica (AVA) < 0.75 cm² (0.40 cm²/m²sc).
- 4.- Consentimiento firmado de inclusión al estudio.

VB2.- CRITERIOS DE EXCLUSION:

- 1.- Haber recibido un IECA.
- 2.- Contraindicación para cateterismo cardíaco derecho.
- 3.- Insuficiencia valvular aórtica de moderada a severa según el Doppler a color, su pendiente de desaceleración por Doppler o por la regurgitación registrada en el disparo de material de contraste en raíz de aorta.
- 4.- Prótesis valvular en posición aórtica.
- 6.- Otra valvulopatía asociada.

7.- Inestabilidad hemodinámica, antes de iniciar el protocolo, que tuviera al paciente en clase funcional III o IV de la NYHA.

VB3 - CRITERIOS DE ELIMINACION:

- 1.- Utilizar vasodilatadores orales o intravenosos de cualquier tipo.
- 2.- Traslado a otra institución.
- 3.- Empeoramiento de la clase funcional.
- 4.- Cambio valvular aórtico de urgencia.
- 5.- Arritmias o alteraciones de la conducción auriculo-ventricular.
- 6.- Inestabilidad hemodinámica ya sea por hipertensión que ameritara dosis mayores de las estipuladas o bien otro medicamento antihipertensivo, o que tuviera hipotensión que ameritara apoyo inotrópico.
- 7.- Necesidad de apoyo ventilatorio mecánico.
- 8.- Alteración de la función renal valorada con electrolitos séricos, química sanguínea, examen general de orina y depuración de creatinina en orina de 24 horas.

VC.- Diseño del protocolo: Los pacientes que reunieran los criterios de selección se ingresaron a la unidad de cuidados coronarios del INC. Se les realizó historia clínica, se les tomó biometría hemática completa con cuenta plaquetaria, química sanguínea, electrolitos séricos, depuración de creatinina en orina de 24 horas, pruebas de funcionamiento hepático, tiempos de coagulación, teleradiografía de tórax y ECG de 12 derivaciones.

Se les colocó a través de acceso venoso yugular derecho un introductor 7 French (F) por el cual se introdujo un cateter de flotación 7 F, se avanzó hasta la arteria pulmonar bajo control fluoroscópico.

Se realizaron mediciones hemodinámicas y de función ventricular basales de tiempo 0. Se determinaron la frecuencia cardíaca (FC), presión arterial sistémica (PAS) (sistólica, media y diastólica), presión de la arteria pulmonar (PAP) (sistólica, media y diastólica), presión

venosa central (PVC), presión en cuña de la arteria pulmonar (PCP), gasto cardíaco (GC), índice cardíaco (IC), volumen latido (VL) y se calcularon el índice sistólico (IS), resistencias vasculares sistémicas (RVS), resistencias vasculares pulmonares (RVP) y el índice de trabajo del ventrículo izquierdo (ITVI). La presión arterial sistémica media se midió por esfigmomanómetro en cuyo caso se calculó con la fórmula de $PASM = D + (S - D)/3$ en donde la D= presión diastólica y la S= presión sistólica; o bien, se pudo determinar la presión arterial sistémica por medio de una línea colocada en la arteria radial, con medición electrónica directa por una conexión a un transductor y lectura en la pantalla de un monitor Electronics for Medicine®. La presión venosa central se midió a través de un cateter venoso central. Las presiones de la arteria pulmonar y la presión en cuña de la arteria pulmonar se midieron a través del cateter de flotación, conectado a un transductor con lectura en la pantalla del mismo monitor. El gasto cardíaco se midió con el método de termodilución, utilizando para su análisis una computadora, en todas las determinaciones se aplicaron 10 cc de solución glucosada al 5%, se realizaron tres determinaciones de las cuales se sacó un promedio el cual se utilizó como el valor unitario de la medición. Para el cálculo de los demás parámetros hemodinámicos se utilizaron las siguientes fórmulas: $IC = GC / (\text{litros} \times \text{minuto}) / \text{superficie corporal en m}^2$, se expresó en unidades: $\text{litros}/\text{min}/\text{m}^2\text{sc}$. $VL = GC/FC \times 1000$, expresada en unidades: $\text{cm}^3/\text{latido}$. $IS = IC/FC$, expresado en unidades: $\text{cm}^3/\text{latido}/\text{m}^2\text{SC}$. $RVS = (PAM \text{ sistémica} - \text{presión auricular derecha}/GC) \times 80$, expresado en unidades: $\text{Dinas}/\text{seg}/\text{cm}^5$. $ITVI = IS \times (PAM \text{ sistémica} - PCP) \times 0.0136$, expresado en unidades: $\text{gr}/\text{min}/\text{m}^2\text{sc}$.

Una vez tomados todos los parámetros basales y con ayuno de por lo menos 2 horas, se inició el captopril por vía oral a 12.5 mg, posteriormente se realizaron mediciones de todos los parámetros antes mencionados a los 60, 120, 240, 360 y 480 minutos (8 horas en total); si el paciente toleró esta dosis se incrementó la siguiente a 25 mg de captopril por vía oral cada 8 horas, realizándose las determinaciones de la misma manera hasta completar 48 horas de protocolo con un total de 6 tomas del captopril en cada paciente.

Durante el estudio los enfermos podían recibir otros medicamentos, si su patología de base y sus condiciones hemodinámicas y clínicas lo exigían. Sin embargo, no podían recibir ningún vasodilatador oral o intravenoso ya que era un criterio de eliminación. Cabe mencionar que el comité de ética y de estudios en humanos no autorizó, por no haber experiencia previa en estos casos, una dosis mayor de 25 mg de captopril oral cada 8 horas, es por ello que no se incrementó durante el protocolo.

VD.- Análisis estadístico: Dado el número reducido de pacientes las variables se expresan en porcentajes, tendencias y rango intercuantil. La comparación de las variables se realizó utilizando el análisis multivariado de Newman-Keuls del sistema estadístico Kwitstat. Para evitar variaciones se aceptó un error alfa (tipo 1) de 0.05 ($P < 0.05$).

VI.- RESULTADOS

De mayo de 1993 a mayo de 1995, ingresaron al servicio de Urgencias del Instituto Nacional de Cardiología un total de 35 pacientes con el diagnóstico establecido de EVA crítica. Fueron seleccionados para el estudio 22 pacientes. De los 13 pacientes no aceptados, 8 decidieron no participar en el estudio, 2 tenían insuficiencia aórtica de moderada a severa según el Doppler a color, pendiente de desaceleración o bien por la evidencia mediante un disparo de material de contraste en raíz de aorta y 3 se trasladaron a otra institución antes de iniciar el protocolo (Figura 1).

Analizamos 22 casos, 12 del sexo masculino (54%) y 10 femeninos (46%) (Figura 2), con edad promedio de 49.9 años, con un rango de 31 a 85 y $26.29 \pm SD$. La etiología de la EVA fue cardiopatía congénita acianógena tipo aorta bivalva en 3 casos (14.6%) y en 19 (85.4%) fue del tipo degenerativo (Figura 3). Los 22 pacientes (100%) concluyeron el estudio.

En 18 de los pacientes había historia de disnea (81%), angina en 11 (50%) y síncope en 5 pacientes (22%) (Figura 4). Tenían asociadas otras patologías como HAS en 12 (54%), diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID) en 6 (27%), hipercolesterolemia en 14 (63.6%) y tabaquismo en 5 (22%) (Figura 5).

Los hallazgos ecocardiográficos en promedio demostraron que todos los pacientes tenían estenosis valvular aórtica con: un GTVAo máximo instantáneo de $93 \text{ mmHg} \pm 38SD$, FE de $62\% \pm 16SD$, PAP sistólica de $35 \text{ mmHg} \pm 12SD$, el grosor del septum interventricular (SIV) de $12 \text{ mm} \pm 1.1SD$ y la pared posterior (PP) de $12 \text{ mm} \pm 1.1SD$. Por hemodinamia de igual forma se confirmó que los pacientes tenían estenosis valvular aórtica crítica ya que el valor promedio de sus parámetros fueron: GTVAo pico a pico de $63 \text{ mmHg} \pm 16SD$, la FE de $58\% \pm SD$ y la PAP sistólica de $43 \text{ mmHg} \pm 16SD$ (Tabla 1).

A continuación mostramos los promedios de sus parámetros al inicio y al final del protocolo así como el valor de P:

La FC al inicio fue de 90 latidos por minuto, mostrando una ligera disminución a las 48 horas a 85 latidos/minuto (P-0.045) ([Figura 6](#)). La TA sistólica al inicio fue de 118 mmHg disminuyendo a las 48 horas a 112 mmHg (P-0.224) ([Figura 7](#)). La TA media de 87 mmHg disminuyó a 79 (P-0.482). Las RVS al inicio de 1750 Din/seg/cm⁵ disminuyeron a 1200 Din/seg/cm⁵ (P-0.001) ([Figura 8](#)). El GC de 4.1 litros/minuto aumentó a 5.8 litros/minuto (P-0.001) ([Figura 9](#)), el IC de 2.4 litros/min/m²sc aumentó a 2.9 litros/min/m²sc (P-0.009) ([Figura 10](#)), el VL de 47 ml/latido aumentó a 64 ml/latido (P-0.071) ([Figura 11](#)), el IS de 27 ml/latido/m²sc aumentó a 36 (P=0.002), la PVC de 9 cm de agua disminuyó a 8 (P-0.348), el ITVI de 29 gr/min/m²sc aumentó solo a 31 (P-0.179), las RVP de 410 Din/seg/cm⁵ disminuyeron a 303 (P-0.127), la PAP sistólica de 52 mmHg disminuyó a 35 (P-0.051), la PAP media de 29 mmHg disminuyó a 25 mmHg (P-0.177) y la presión en cuña de la arteria pulmonar de 15 mmHg disminuyó a 12 (P-0.638) ([Figura 12](#)) ([Tabla 2](#)).

Se analizó un subgrupo de 7 pacientes quienes se encontraban en IC documentada por una FE promedio por ecocardiograma de 32%±8.95SD, la FE por hemodinamia promedio de 36%±6SD, el GC promedio de 2.8 litros/min, PCP promedio de 19 mmHg y una PAP sistólica de 51 mmHg ([Tabla 3](#)).

En estos pacientes el comportamiento fue similar al grupo global, los promedios al inicio y al final del protocolo, de las diferentes variables, fueron: la FC de 90 latidos/minuto al inicio disminuyó a solo 89 (P-0.923), la TA sistólica de 113 mmHg disminuyó a 110 (P-0.822), la TA media de 89 mmHg disminuyó a 83 (P-0.721), las RVS de 2050 Din/seg/cm⁵ disminuyeron a 1463 (P-0.025) ([Figura 13](#)), el GC de 2.8 litros/minuto aumentó a 4.1 (P-0.049) ([Figura 14](#)), el IC de 2.07 litros/min/m²sc aumentó a 2.75 (P-0.084), el VL de 46 ml/latido aumentó a 64 (P-0.071), la PCP de 19 mmHg disminuyó a 16 (P-0.043) y la PAP sistólica de 63 mmHg disminuyó a 42 (P-0.009).

No se documentó ningún efecto secundario asociado al captopril. Todos los pacientes toleraron adecuadamente el medicamento, no hubo complicaciones relacionadas al cateterismo derecho, no se registraron arritmias ni alteraciones de la conducción A-V.

VII.- DISCUSION

En este trabajo observamos el beneficio hemodinámico y de función ventricular izquierda que se obtiene en el paciente con estenosis valvular aórtica al administrar un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina por vía oral.

Nuestra población de estudio tuvo disminución estadísticamente significativa de las RVS de 1750 Din/seg/cm⁵ a 1200 , lo cual constituye una disminución del 69% con un valor de P de 0.001. De la misma manera tuvieron una mejoría significativa en el GC que de 4.1 litros/minuto aumentó a 5.8 litros/minuto con un incremento del 30% y un valor de P de 0.001. El IC de 2.4 litros/minuto/m²sc aumentó a 2.9 (18%) con una valor de P de 0.009. El VL se incrementó de 47 a 64 ml/latido (17%) con una P de 0.05 y el IS de 27 ml/latidos/m²sc aumentó a 36 (25%) con una P de 0.002.

Resultados similares se han obtenido en pacientes con EVA tratados con otros vasodilatadores^{35, 36, 37} como la hidralazina, prazosin o el Nitroprusiato de sodio. La teoría propuesta en estos trabajos, fue que con la disminución de las RVS se produce una reducción en la postcarga, a pesar de tener la barrera valvular, mejorando su estado hemodinámico.

No hubo una variación significativa de la FC, lo anterior es lo esperado, ya que con variaciones significativas se podría alterar el estado hemodinámico.

Los pacientes no tuvieron una disminución significativa de la TA sistólica y media, lo anterior se podría explicar por el pico de acción del captopril o bien, a la dosis, la cual creemos es la explicación más clara, ya que no pudimos incrementarla mas allá de 25 mg cada 8 horas.

No se demostró mejoría en la PAP, RVP, PVC ni PCP, ya que la media de nuestros enfermos es prácticamente normal y además, por el tiempo de administración (estudio en fase aguda), ya que lo descrito en relación a modificar la remodelación y disminuir la disfunción diastólica, se requiera de un estudio en fase crónica. Sí se consiguiese, con la

administración a largo plazo de captopril, una mejoría en la función diastólica, tal vez mejoraría la hipertensión veno-capilar pulmonar y la D2VI y con ello disminuiría la PCP, RVP, PAP y PVC, siempre y cuando no haya daño irreversible en el lecho vascular pulmonar, cosa que es sumamente rara en los pacientes con EVA sin otro daño valvular asociado.

Por otro lado en el subgrupo de pacientes con insuficiencia cardíaca además de la mejoría hemodinámica demostrada, observamos disminución en la PAP y PCP, con mejoría estadísticamente significativa, por lo que pensamos que este es el grupo más beneficiado y en los cuales los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina mejoran significativamente la hemodinamia del paciente con insuficiencia cardíaca.

No hay que olvidar, y esto se debe recalcar, que en aquellos enfermos que son candidatos a cambio valvular aórtico, estas son medidas solo temporales y finalmente lo que los va a beneficiar a largo plazo, como también ya se ha demostrado, es llevarlos a cambio valvular aórtico oportunamente.

En nuestros pacientes predominó la etiología degenerativa, ya que solo 3 pacientes tenían aorta bivalva y en el resto no se documentó evidencia de etiología reumática. Todos cumplieron criterios de estenosis valvular aórtica crítica tanto por ecocardiograma como por cateterismo cardíaco.

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de estenosis valvular aórtica, la mayoría de los pacientes tenía hipercolesterolemia, la cual se sabe es el factor predisponente más relacionado; también existían otros factores de riesgo como diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica.

El síntoma más común en nuestros pacientes fue la disnea, la cual en la literatura mundial, de igual forma es la más frecuente y es condicionada por falla ventricular izquierda sistólica, como se demostró en 7 de nuestros casos o bien por disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, la cual ocurre en la mayoría de los pacientes por el grado de hipertrofia que tienen y que como en nuestros casos se demostró por ecocardiograma una gran masa ventricular.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

El resto de los síntomas como la angina, síncope y los de insuficiencia cardíaca se presentaron de la misma manera que como se describe en la literatura mundial, predominando la angina y los datos de falla sistólica del ventrículo izquierdo.

Todos los pacientes toleraron en forma adecuada las dosis de captopril durante las 48 horas del protocolo, no tuvieron reacciones adversas y no hubo complicaciones relacionadas al cateterismo cardíaco derecho.

La utilidad de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina en pacientes con estenosis aórtica crítica o bien de otro grado, es una alternativa en el manejo preoperatorio de estos pacientes.

VIII.- CONCLUSIONES

- 1.- El captopril administrado por vía oral en forma aguda a dosis de 25 mg cada 8 horas en pacientes con EVA crítica mejora los parámetros hemodinámicos y de función del ventrículo izquierdo.
- 2.- Cuando se administra en el subgrupo de pacientes con función sistólica del ventrículo izquierdo deteriorada, se obtiene mejoría.
- 3.- No hubo deterioro hemodinámico en ningún caso.
- 4.- En el grupo de pacientes con insuficiencia cardíaca puede ser útil en el manejo preoperatorio.

IX.- REFERENCIAS

- 1.- Roberts WC. Valvular, subvalvular and supra-avalvular aortic stenosis. Morfologic features. *Cardiovasc Clin* 1973; 5:97-105.
- 2.- Waller BF. Rheumatic and no rheumatic conditions producing valvular heart Disease. In Frankl WS and Brest AN (eds): *Cardiovascular Clinics. Valvular Heart Disease: comprehensive evaluation and management.* Philadelphia, F.A. Davis 1986; 3-104.
- 3.- Panidis IP and Segal BL. Aortic valve disease in the elderly. In Frankl WS and Brest AN (eds): *Cardiovascular Clinics. Valvular Heart Disease: comprehensive evaluation and management.* Philadelphia, F.A. Davis 1986; 289-312.
- 4.- Levinson GE. Aortic stenosis. In Dalen JE and Alpert JS (eds): *Valvular Heart Disease.* Second edition. Boston, Little Brown and Company 1987; 197-282.
- 5.- Moller JH, Nakib A, Elliot RS, and Edwards JE. Symtomatic congenital aortic stenosis in the first year of life. *J Pediatr* 1966; 67:728-734.
- 6.- Braunwald E, Goldblatt A, Aygen MM, et al. Congenital aortic stenosis: clinical and hemodynamic finding in 100 patients. *Circulation* 1963; 27:426-432.
- 7.- Selzer A. Changing aspects of the natural history of valvular aortic stenosis. *N Engl J Med* 1987; 317:91-98.
- 8.- Passik CS, Ackermann DM, Pluth JR, and Edwards WD. Temporal changes in the causes of aortic stenosis: A surgical pathologic study of 646 cases. *Mayo Clin Proc* 1987; 62:119-125.
- 9.- Deutscher S, Rockette HE, and Krishnaswami V. Diabetes and hypercholesterolemia among patients with calcific aortic stenosis. *J Chron Dis* 1984; 37:407-414.
- 10- Strickberger SA, Schulman SP, and Hutchins GM. Association of Paget's disease of bone with calcific aortic valve disease. *Am J Med* 1987; 82:953-959.
- 11.- Maher ER, Pazianas M, and Curtis JR. Calcific aortic stenosis: A complication of chronic uraemia. *Nephron* 1987; 47:119-125.

- 12.- Narang NK, Andrew AMR, Chaudhury HR and Gaba BS. Aortic stenosis due to familial hipercholesterolemic xanthomatosis. A case report with brief review of literature. *Indian Heart J* 1978; 30:189-194.
- 13.- Maher ER, Young G, Smyth-Walsh B, et al. Aortic and mitral valve calcification in patients with end stage renal diseases. *Lancet* 1987; 1:875-881.
- 14.- Kennedy JW, Twiss RD and Blackmon JR. Quantitative angiography III. Relationships of left ventricular pressure volume and mass in aortic valve disease. *Circulation* 1968; 38:838-845.
- 15.- Carabello BA, Mee R, Collins JJ, et al. Contractile function in chronic gradually developing subcoronary aortic stenosis. *Am J Physiol* 1981; 240:1780-1788.
- 16.- Grossman W. Profiles in valvular heart disease. In Grossman W, and Baim D (eds): *Cardiac Cateterization and Angiography*. 4th ed. Philadelphia, Lea and Febiger, 1991.
- 17.- Huber D, Grimm J, Koch R, and Krayembuehl HP. Determinants of ejection performance in aortic stenosis. *Circulation* 1981; 64:126-131.
- 18.- Hess OM, Ritter M, Cshneider J, et al. Diastolic stiffness and myocardial structure in aortic valve disease before and after replacement. *Circulation* 1984; 69:855-861.
- 19.- Murakami T, Hess OM, Gage JE, et al. Diastolic filling dynamics in patients with aortic stenosis. *Circulation* 1986; 73:1162-1168.
- 20.- Braunwald E and Frahman CJ. Studies on Starling's law of the heart IV. Observations on hemodynamic functions of the left atrium in man. *Circulation* 1961; 24:633-670.
- 21.- Donner R, Carabello BA, Black Y and Spann JF. Left ventricular wall stress in compensated aortic stenosis in children. *Am J Cardiol* 1983; 51:946-950.
- 22.- Depace NL, Ren JF, Iskandrian AS, et al. Correlation of echocardiographic wall stress and left ventricular presure and function in aortic stenosis. *Circulation* 1983; 67:854-860.
- 23.- Sasayama S, Ross J, Franklin D, et al. Adaptations of the left ventricle to chronic pressure overload. *Circ Res* 1976; 38:172-179.

- 24.- Spann JF, Bove AA, Natarajan G, and Kreulens T. Ventricular performance, pump function, and compensatory mechanisms in patients with aortic stenosis. *Circulation* 1980; 62:576-580.
- 25.- Krayenbuehl HP, Hess OM, Ritter M, et al. Left ventricular systolic function in aortic stenosis. *Eur Heart J* 1988; 9(suppl E):19-25.
- 26.- Gunter S and Grossman W. Determinants of ventricular function in pressure overload hypertrophy in man. *Circulation* 1979; 59:679-684.
- 27.- Ross J. Afterload mismatch and preload reserve: A conceptual framework for the analysis of ventricular function. *Prog Cardiovascul Dis* 1976; 18:255-262.
- 28.- Fifer MA, Gunther S, Grossman W, et al. Myocardial contractile function in aortic stenosis as determined from the rate of stress development during isovolumic systole. *Am J Cardiol* 1979; 44:679-684.
- 29.- Dineen E and Brent BN. Aortic valve stenosis: Comparison of patients with to those without chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1986; 57:419-423.
- 30.- Carabello BA, Green LH, Grossman W, et al. Hemodynamic determinants of prognosis of aortic valve replacement in critical aortic stenosis and advanced congestive heart failure. *Circulation* 1980; 62:42-49.
- 31.- Huber D, Grimm J, Koch R and Krayenbuehl HP. Determinants of ejection performance in aortic stenosis. *Circulation* 1981; 64:126-130.
- 32.- Dineen E and Brent BN. Aortic valve stenosis: Comparison of patients to those without chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1986; 57:419-425.
- 33.- Fifer MA, Borow KM, Colan SD and Lorell BH. Early diastolic left ventricular function in children and adults with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5:1147-1152.
- 34.- Schwarz F, Flameng W, Schaper J, et al. Myocardial structure and function in patients with aortic valve disease and their relation to postoperative results. *Am J Cardiol* 1981; 47:199-207.

- 35.- Bertrand ME, LaBlanche JM, Tilmant PY, et al. Coronary sinus blood flow at rest and during isometric exercise in patients with aortic valve disease. Mechanism of angina pectoris in presence of normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1981; 47:199-205.
- 36.- Bonow RO. Left ventricular structure and function in aortic valve disease. *Circulation* 1989; 79:966-970.
- 37.- Krayenbuehl HP, Hess OM, Monrad ES, et al. Left ventricular myocardial structure in aortic valve disease before, intermediate, and later aortic valve replacement. *Circulation* 1989; 79:744-750.
- 38.- Smucker ML, Tedesco CL, and Manning SB. Demonstration of an imbalance between coronary perfusion and excessive load as a mechanism of ischemia during stress in patients with aortic stenosis. *Circulation* 1988; 77:573-580.
- 39.- Vinten-Johansen J and Weiss HR. Oxygen consumption in subepicardial and subendocardial regions of the canine left ventricle. The effect of experimental acute valvular aortic stenosis. *Cir Res* 1980; 46:139-145.
- 40.- Matsuo S, Tsuruta M, Hayano M, et al. Phasic coronary artery flow velocity determined by Doppler flowmeter catheter in aortic stenosis and aortic regurgitation. *Am J Cardiol* 1988; 62:917-923.
- 41.- Kennedy KD, Nishimura RA, Holmes DR, et al. Natural history of moderate aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:313-320.
- 42.- Ross J, and Braunwald E. The influence of corrective operations on the natural history of aortic stenosis. *Circulation* 1988; 37(suppl V):61-69.
- 43.- Frank S, Johnson A, and Ross J. Natural history of valvular aortic stenosis. *Br Heart J* 1973; 35:41-52.
- 44.- Kelly TA, Tothbart RM, Cooper M, et al. Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1988; 61:123-129.

- 45.- Hakki AH, Kimbiris D, Iskandrian AS, et al. Angina pectoris and coronary artery disease in patients with severe aortic valvular disease. *Am Heart J* 1980; 100:441-449.
- 46.- Marcus ML, Dot DB, Hiratzka LF, et al. Decreased coronary reserve. A mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. *N Engl J Med* 1982; 307:1362-1369.
- 47.- Lombart JT and Selzer A. Valvular aortic stenosis: A clinical and hemodynamic profile of patients. *Ann Inter Med* 1987; 106:292-297.
- 48.- Holley KE, Bahn RC, McGoon DC and Mankin HT. Spontaneous calcific embolization associated with calcific aortic stenosis. *Circulation* 1963; 27:197-203.
- 49.- Grech DE and Ramsdale DR. Exertional syncope in aortic stenosis: Evidence to support inappropriate left ventricular baroreceptor response. *Am Heart J*. 1991; 121:603-609.
- 50.- Vandeplas A, Willems JL, Piessens J and DeGeest H. Frequency of angina pectoris and coronary artery disease in severe isolated valvular aortic stenosis. *Am J cardiol* 1988; 62:117-123.
- 51.- Shoenfeld Y, Eldar M, Bedazovsky B, et al. Aortic stenosis associated with gastrointestinal bleeding. A survey of 612 patients. *Am Heart J* 1980; 100:179-184.
- 52.- Love JW. The syndrome of calcific aortic stenosis and gastrointestinal bleeding: Resolution following aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982; 83:779-785.
- 53.- Usher BW. Valve surgery: Indications and long-term results. *Curr Opin Cardiol* 1991; 6:219-225.
- 54.- The Captopril-Digoxin Multicenter Research Group. Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. *JAMA* 1988 259:539-544.

- 55.- The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. *N Engl J Med* 1987; 316:1429-1435.
- 56.- Breune J. Comparison of enalapril versus digoxin for congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989; 63:22D-25D.
- 57.- Kromer EP, Riegger GA, Libeau G, Kochsiek K. Effectiveness of converting enzyme inhibition (enalapril) for mild congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1986; 57:459-462.
- 58.- Konstam MA, Rousseau MF, Kronenberg MW, et al. Effects of the Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. *Circulation* 1992; 86:431-438.
- 59.- The SOLVD investigators. Effects of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327:685-691.
- 60.- Swedberg K, Held P, Kjekshus J, Rasmussen K, Ryden L, Wedel H, on behalf of the CONSENSUS II Study Group. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction : results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992; 327:678-684.
- 61.- Greenberg BH, and Massie BM. Beneficial effects of afterload reduction therapy in patients with congestive heart failure and moderate aortic stenosis. *Circulation* 1980; 61:1212-1217.
- 62.- Awan NA, DeMaria AN, Miller RR, Amsterdam EA, and Mason DT. Beneficial effects of nitroprusside administration on left ventricular dysfunction and myocardial ischemia in severe aortic stenosis. *Am Heart J* 1981; 101:386-393.
- 63.- Najam A. Vasodilator therapy in valvular aortic stenosis: improved cardiac performance, reduced left ventricular pressure overload and preservation of coronary blood flow. *Circulation* 1977; 55:111-138.

- 64.- Levinson GE. Estenosis aórtica. En Dalen JE, Alpert JS. "Enfermedad valvular aórtica". Barcelona. Salvat editores S.A. 1990; 199-227.
- 65.- Lorell BH, and Grossman W. Cardiac hypertrophy: the consequences for diastole. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9:1189-1193.
- 66.- Diver DJ, Royal HD, Aroesty JM, et al. Diastolic function in patients with aortic stenosis: influence of left ventricular load reduction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12:642-648.
- 67.-Pfeffer JM, and Pfeffer MA. Angiotensin converting enzyme inhibition and ventricular remodeling in heart failure. *Am J Med* 1988; 84(suppl 3A):37-44.
- 68.- Zierhut W, Zimmer HG, and Gerdes AM. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition on pressure-induced left ventricular hypertrophy in rats. *Circulation Research* 1991; 69:609-617.
- 69.- Weinberg EO, Schoen FJ, George D, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition prolongs survival and modifies the transition to heart failure in rats with pressure overload hypertrophy due to ascending aortic stenosis. *Circulation* 1994; 90:1410-1422.
- 70.- Kromer EP, and Riegger GAJ. Effects of long-term angiotensin converting enzyme inhibition on myocardial hypertrophy in experimental aortic stenosis in the rat. *Am J Cardiol* 1988; 62:161-164.
- 71.- Ruzicka M, Yuan B, Harmsen E, and Leenen FH. The renin-angiotensin system and volume overload induced cardiac hypertrophy in rats. *Circulation* 1993; 87:921-930.
- 72.- Friedrich SP, Lorell BH, Rousseau MF, et al. Intracardiac angiotensin-converting enzyme inhibition improve diastolic function in patients with left ventricular hypertrophy due to aortic stenosis. *Circulation* 1994; 90:2761-2771.
- 73.- Brogden RN, Todd PA and Sorkin E. Captopril. An Update of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Use in Hypertension and Congestive Heart Failure. *Drugs* 1988; 36:540-600.

PACIENTES QUE NO INGRESARON AL ESTUDIO

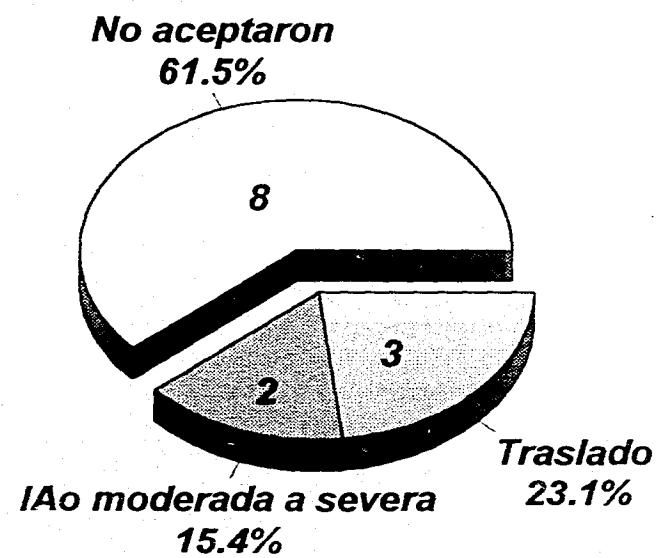
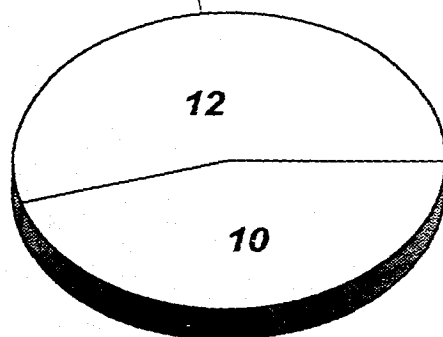


Figura 1

SEXO

masculino
54.5%



femenino
45.5%

Figura 2

ETIOLOGIA DE LA EVAo

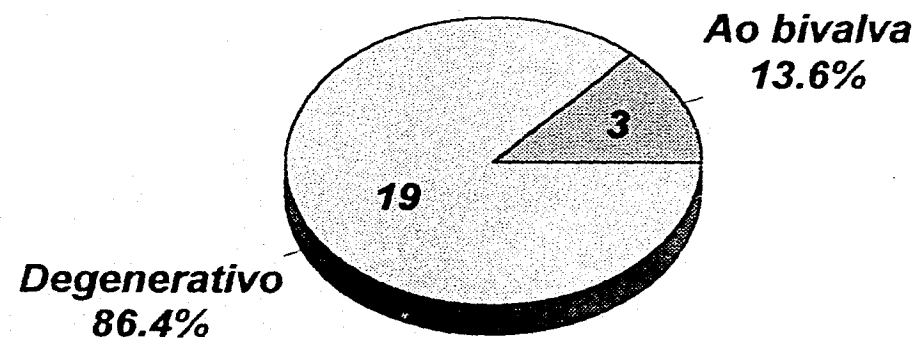


Figura 3

SINTOMAS

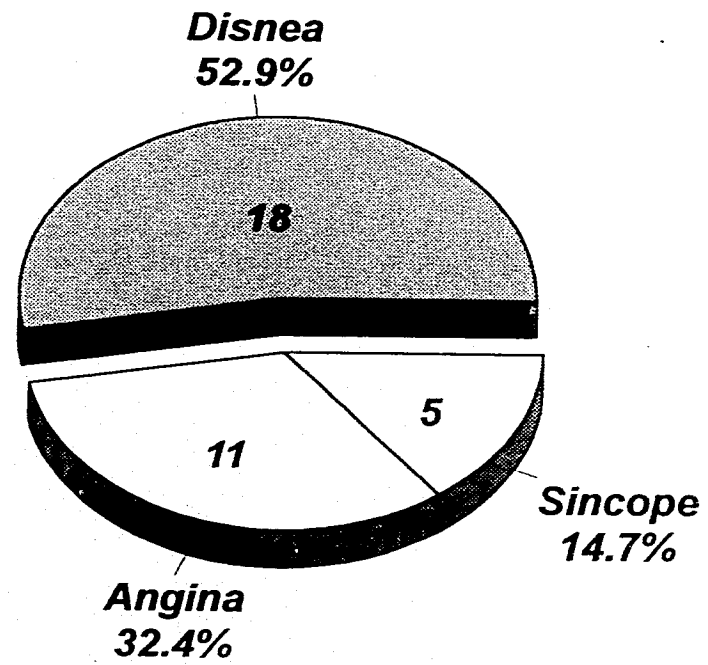


Figura 4

PATOLOGIAS ASOCIADAS

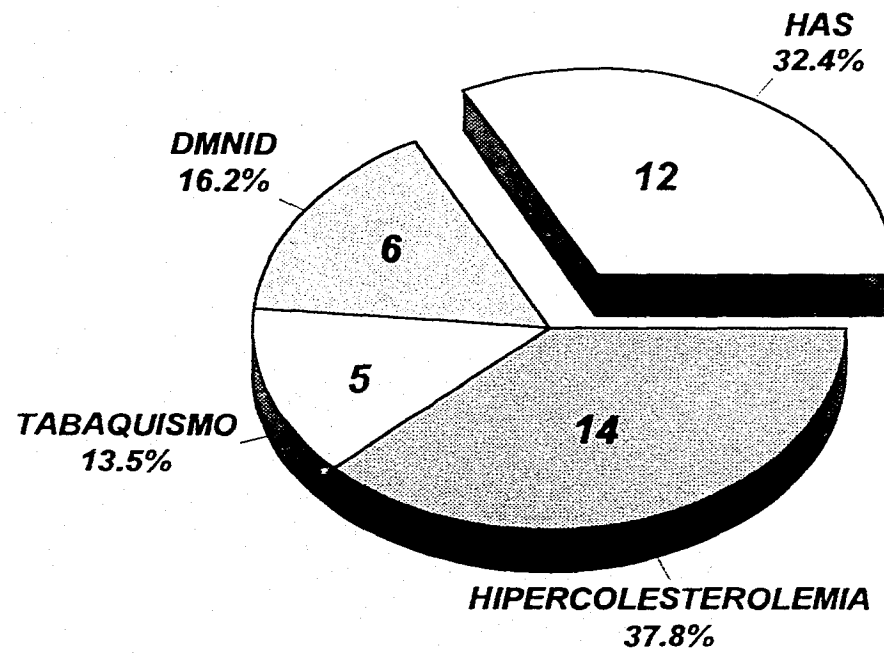


Figura 5

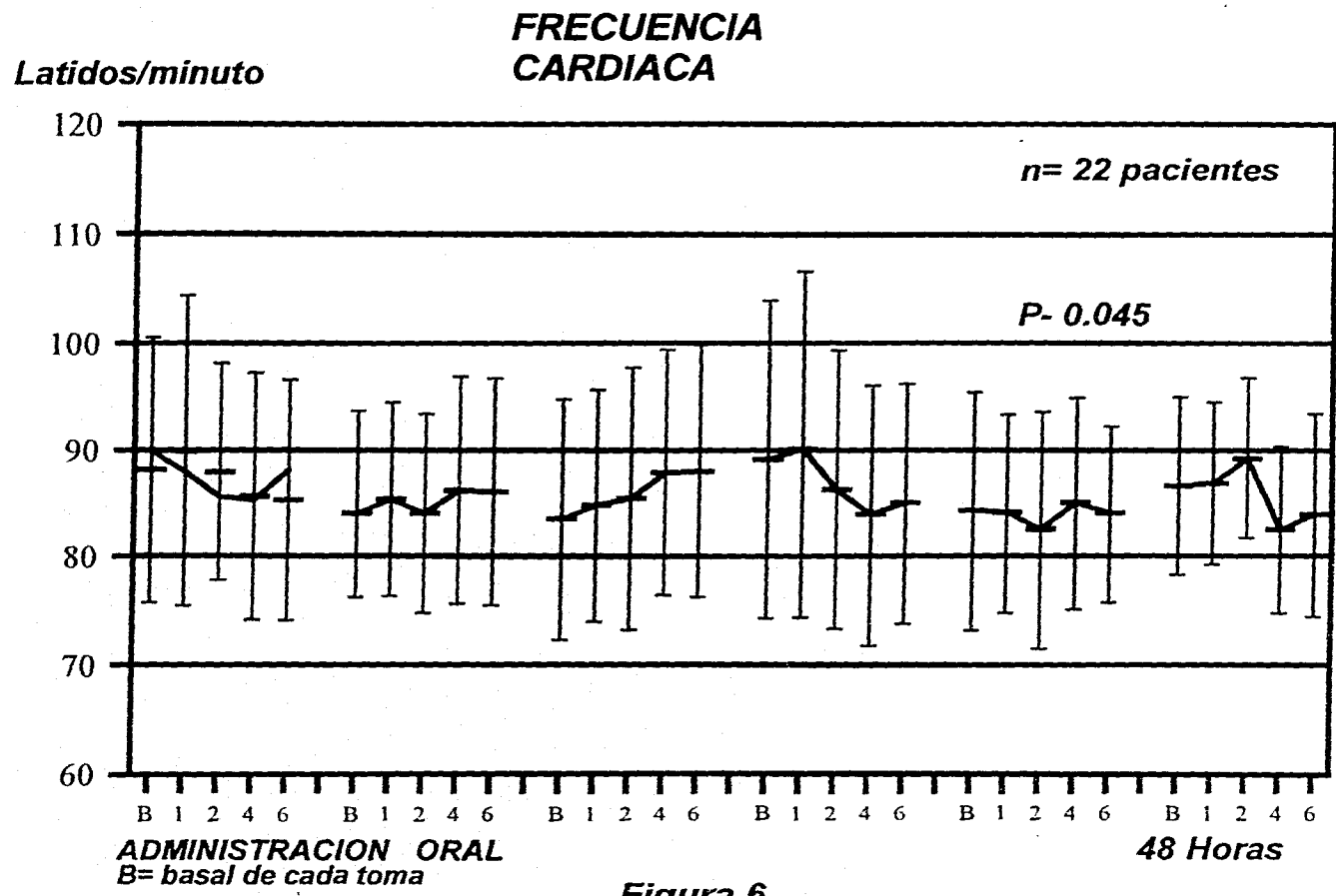


Figura 6

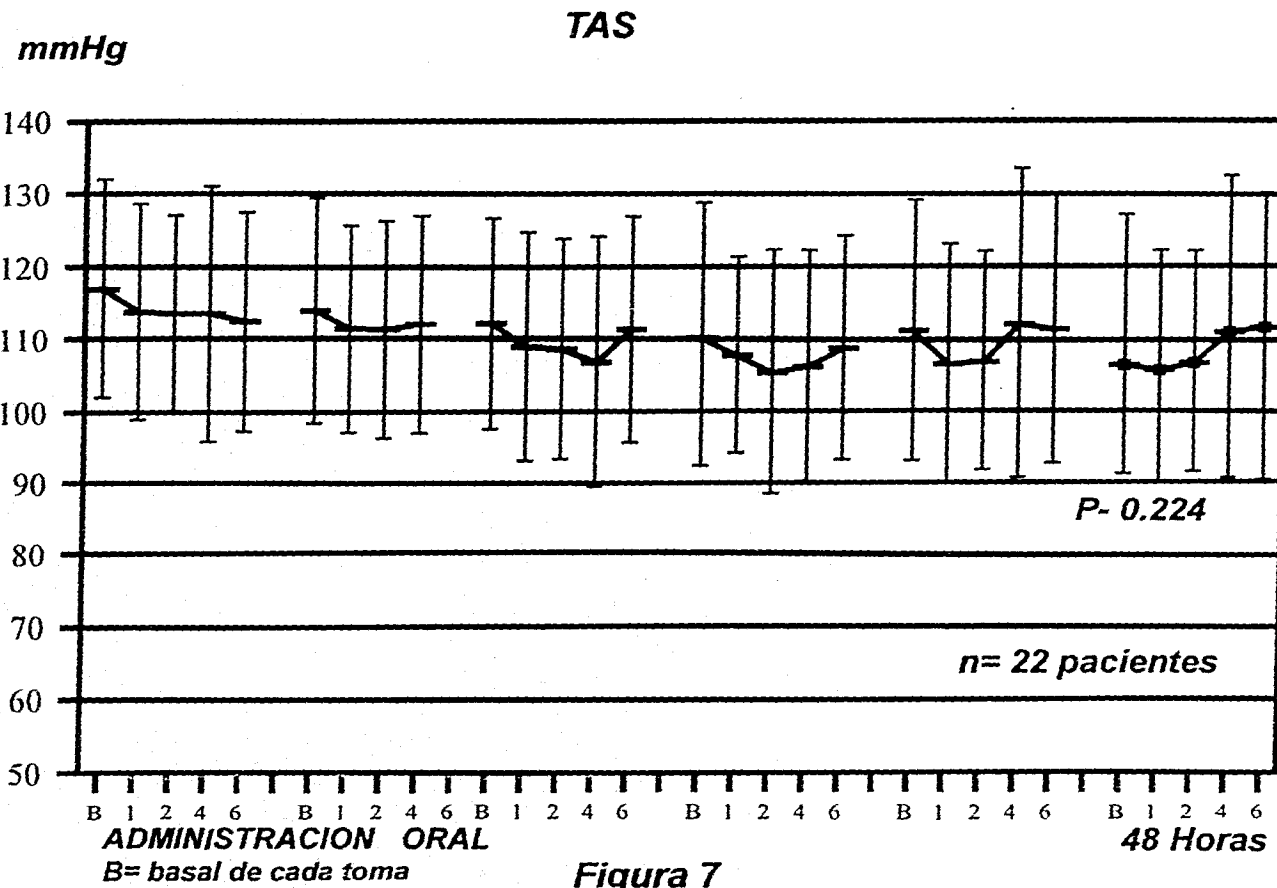


Figura 7

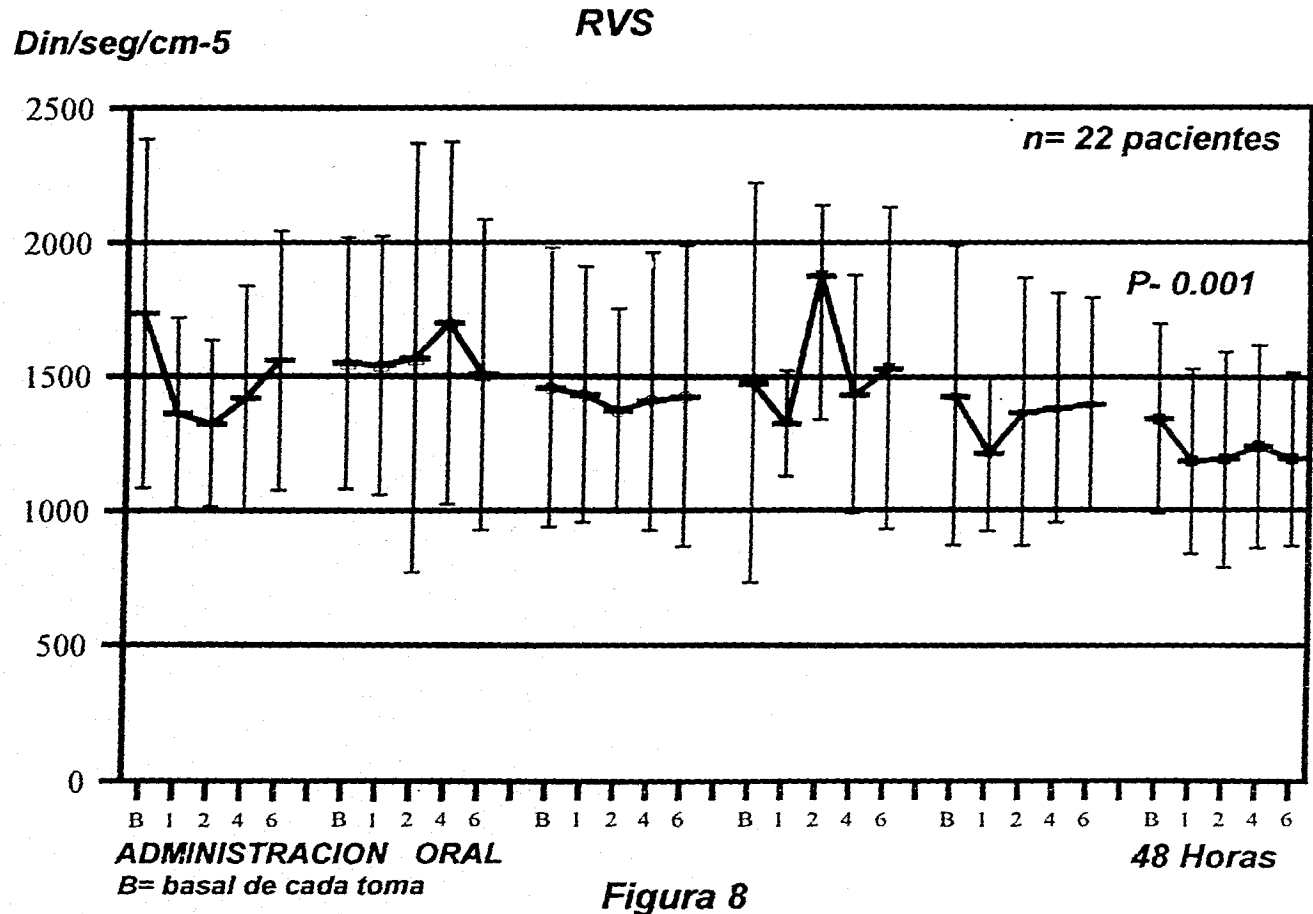
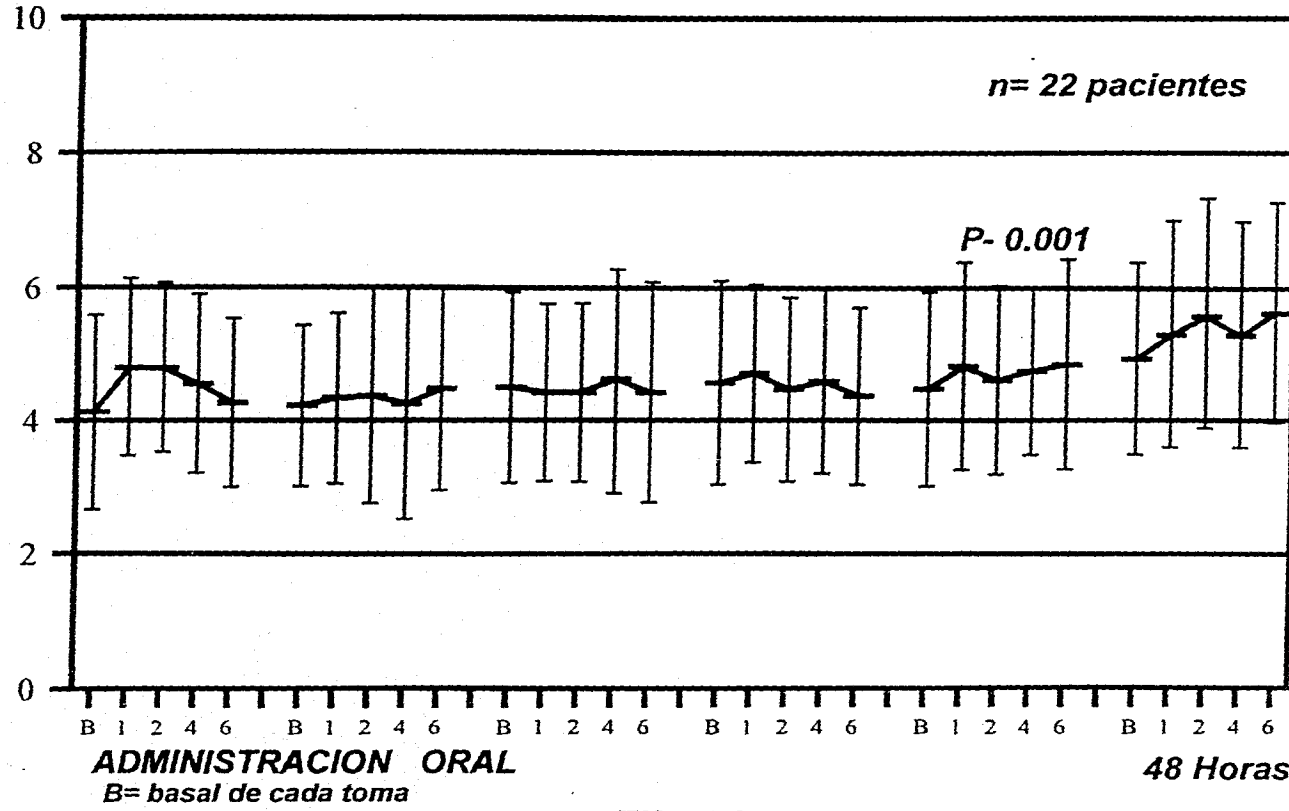


Figura 8

GASTO CARDIACO

Litros/minuto



Fifura 9

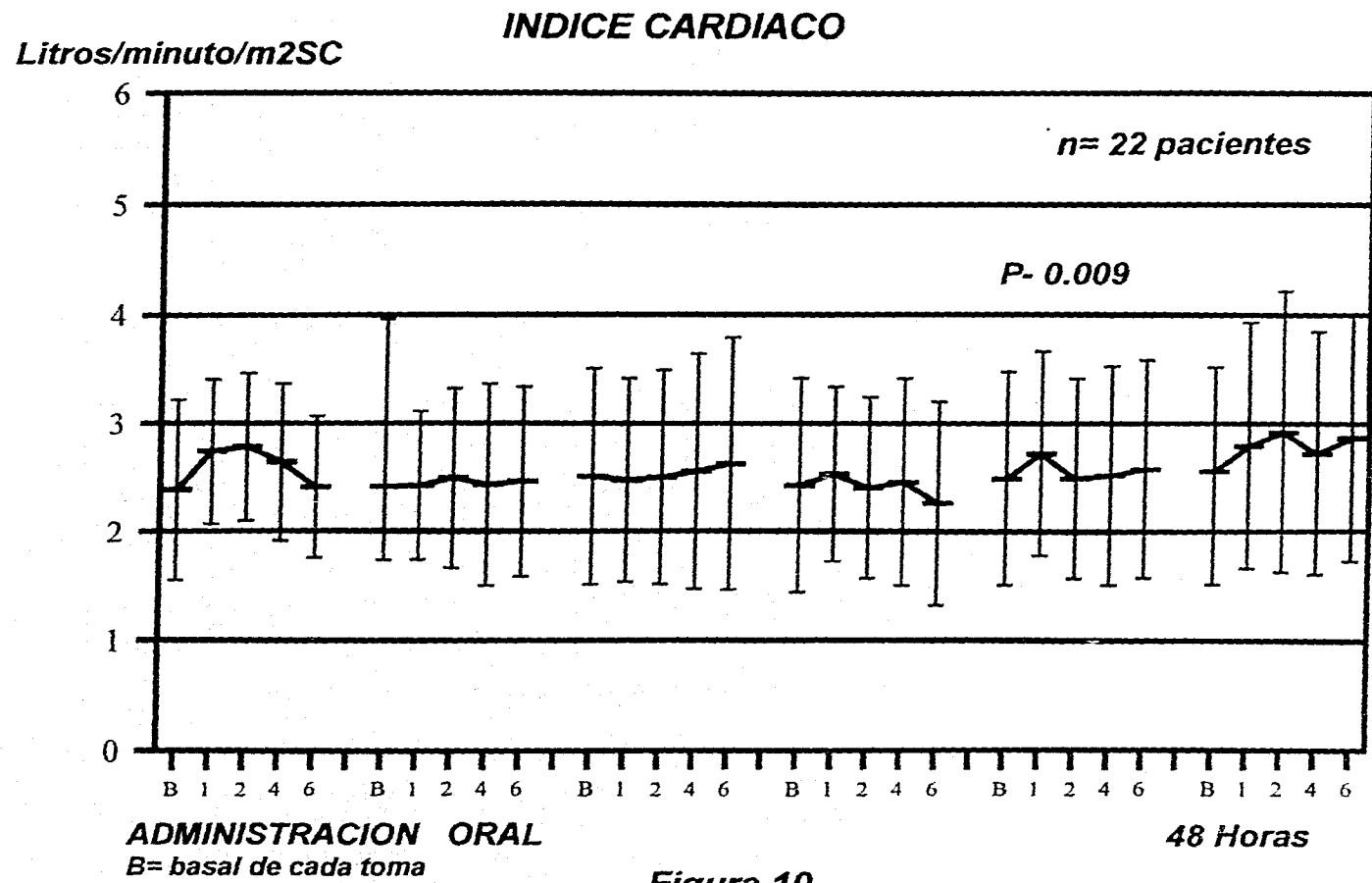


Figura 10

VOLUMEN LATIDO

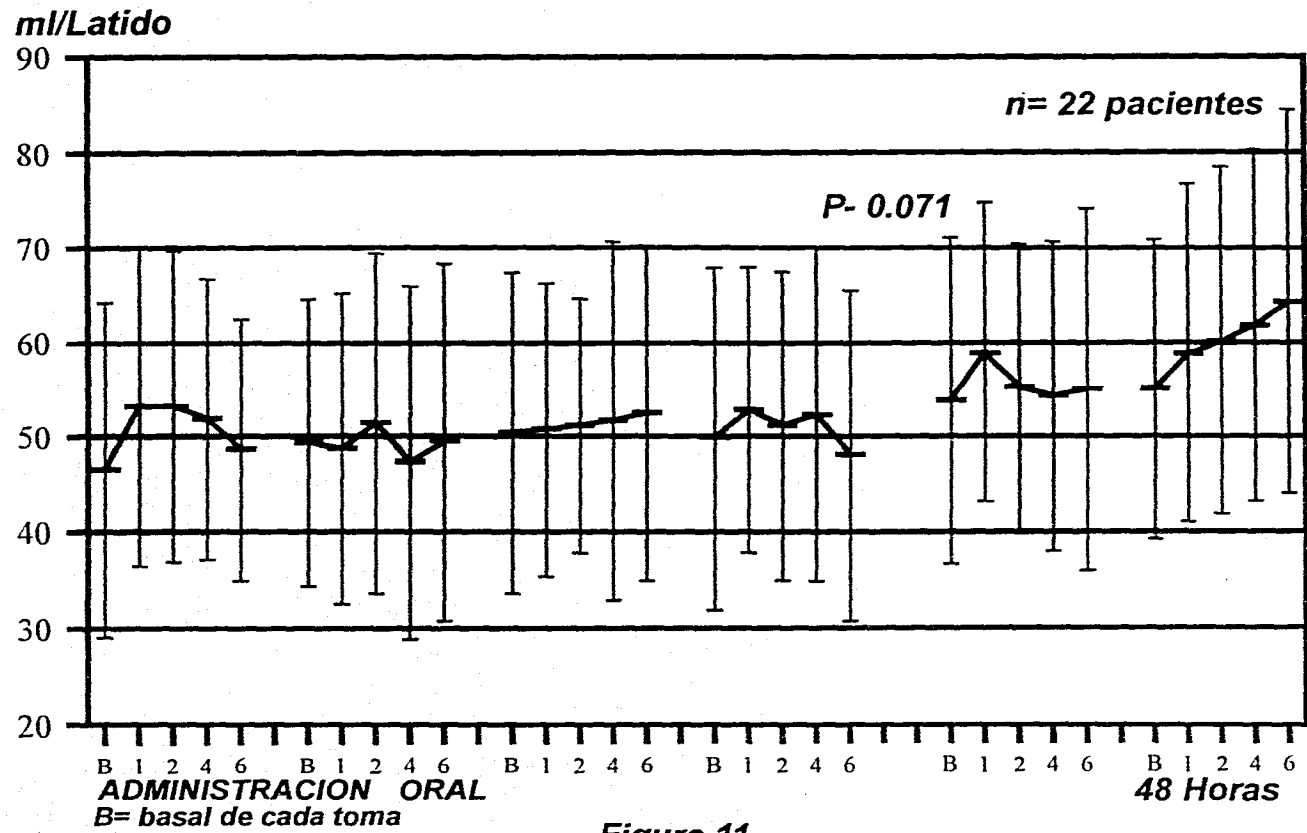


Figura 11

PCP

mmHg

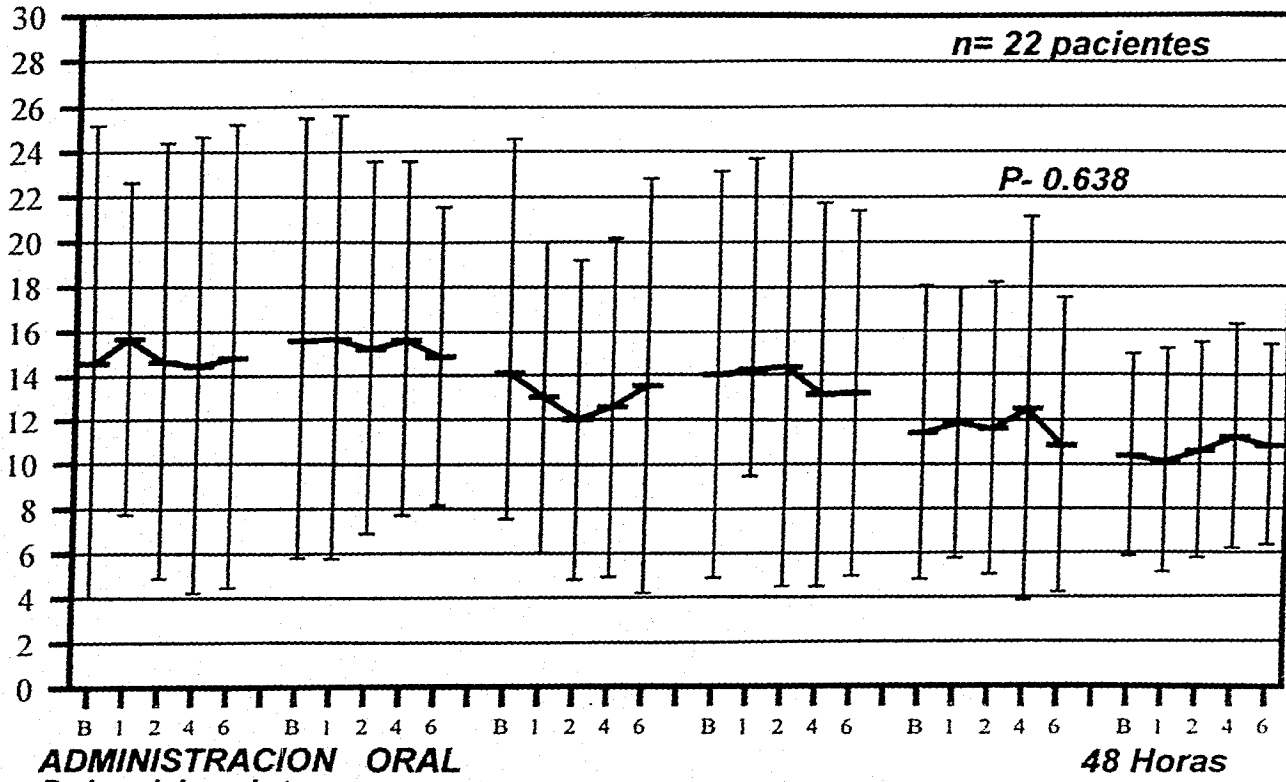


Figura 12

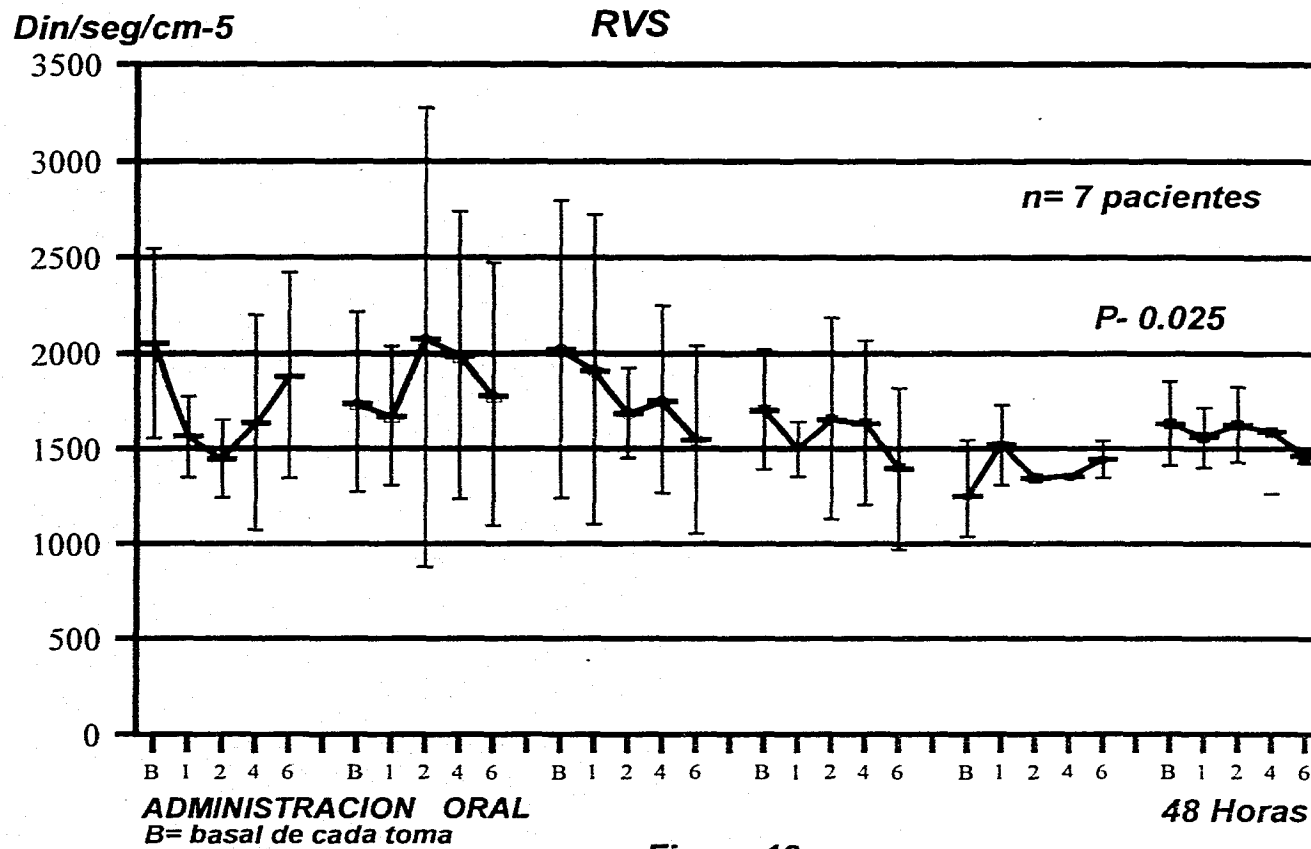


Figura 13

GASTO CARDIACO

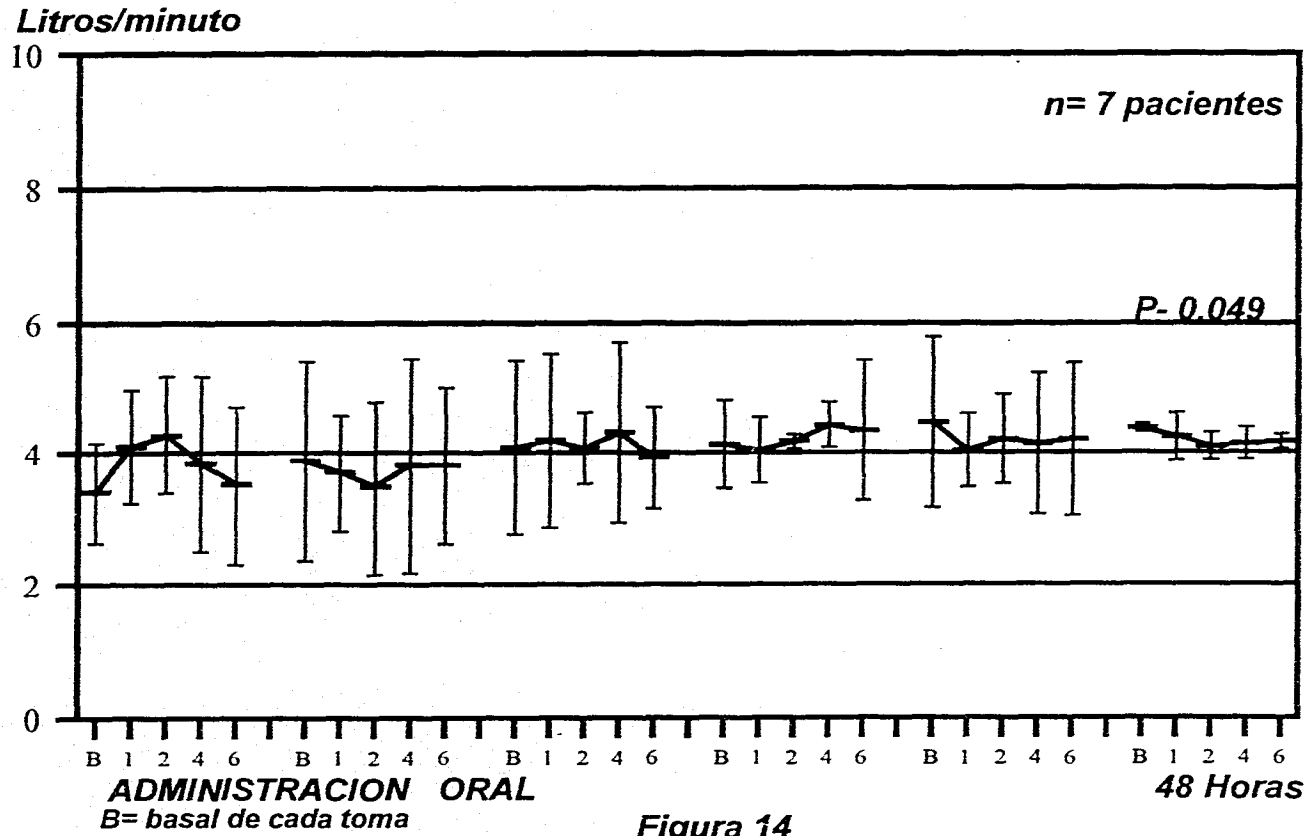


Figura 14

VARIABLES DEL GRUPO GLOBAL

	PROMEDIO	+/- SD
EDAD (años)	49.9	26.29
GTVAo mmHg (ecocardiograma)	93	38
FE % (ecocardiograma)	62	16
PSAP mmHg (ecocardiograma)	35	12
SIV mm (ecocardiograma)	12	1.1
PP mm (ecocardiograma)	12	1.1
GTVAo mmHg (pico a pico)	63	16
FE % (hemodinamia)	58	13
PSAP (hemodinamia)	43	16

Tabla 1

RESULTADOS DEL GRUPO GLOBAL

	INICIO	FINAL	VALOR DE P
FC (latidos/minuto)	90	85	0.045
TA Sistólica mmHg	118	110	0.224
TA Media mmHg	87	79	0.482
RVS Din/seg/cm-5	1750	1200	0.001
GC Litros/minuto	4.1	5.8	0.001
IC Litros/min/m2sc	2.4	2.9	0.009
VL ml/latido	47	64	0.071
IVL (IS) ml/latido/m2sc	27	36	0.002
PVC cm de agua	9	8	0.348
PCP mmHg	15	12	0.638
PAP Sistólica mmHg	52	35	0.051
PAP Media mmHg	29	25	0.177
RVP Din/seg/cm-5	410	303	0.127
ITVI gr/min/m2sc	29	31	0.179

Tabla 2

PACIENTES EN INSUFICIENCIA CARDIACA (n=7)

	INICIO	FINAL	VALOR DE P
FC Latidos/minuto	90	89	0.923
TA Sistólica mmHg	113	110	0.822
TA Media mmHg	89	83	0.721
RVS Din/seg/cm-5	2050	1463	0.025
GC Litros/minuto	2.8	4.1	0.049
IC Litros/min/m ² sc	2.07	2.75	0.084
VL ml/latido	46	64	0.071
PCP mmHg	19	16	0.043
PAP Sistólica mmH	63	42	0.009

Tabla 3