

11205

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA .

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION.

"HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE ."

ISSSTE.

CAMBIOS EN LA DISTENSIBILIDAD ARTERIAL EN PACIENTES CON

INSUFICIENCIA CARDIACA POSTERIOR AL TRATAMIENTO

LOSARTAN.

TESIS DE POSGRADO.

PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE CARDIOLOGIA

PRESENTA:

DR. ISRAEL DAVID PEREZ MORENO.

MEXICO D.F. OCTUBRE DE 1999. 2004



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.

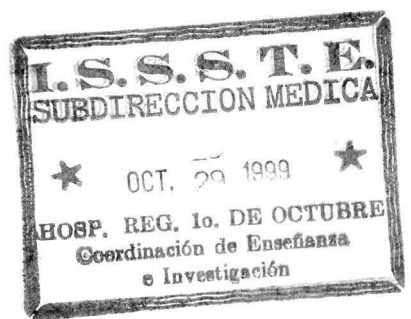
ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

DR. EDUARDO MEANEY MENDIOLEA.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CARDIOLOGIA.
"HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE."
ASESOR DE TESIS.

DR. HORACIO OLVERA HERNANDEZ.
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION.
"HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE."



Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional

NOMBRE: Israel David
Perez Moreno
FECHA: 04/03/04
FIRMA: 

**A MI PADRE
A SU MEMORIA, A SU PRESENCIA.**

**A MI MADRE Y HERMANOS
POR SU COMPRESION Y PACIENCIA DIARIA.**

**A VICTORIA
POR COMPARTIR LO BUENO Y MALO DE
NUESTRA VIDA.**

**AL DR. EDUARDO MEANEY MENDIOLEA
MAESTRO DE GENERACIONES
MAESTRO EN MI VIDA.**

INDICE

SUMMARY	3
RESUMEN	4
INTRODUCCION	5
MATERIAL Y METODOS	11
RESULTADOS	14
DISCUSION Y CONCLUSIONES	20
REFERENCIAS	22

SUMMARY

Cardiovascular diseases fills the first place as mortality cause in México. Heart failure, as the last manifestation in the natural history of the cardiovascular diseases, contemplate important neurohumoral and vascular alterations. The endothelium, has passed from the inert barrier, to be the secretor target and a regulator of vasodilator and vasoconstriction substances. So, the angiotensin II effects on the endothelium are deleterius by means of some mechanism. Recently has enter a pharmacological group named Angiotensin II receptors blockers (ARBs). The aim of this study was to evaluate the arterial distensibility in patients with heart failure in traetment with losartan. Twenty-five patients, male a female, were randomised to Group 1 (coventional treatment + losartan) or Group 2 (conventional treatment). The arterial distensibility was measuring before and after three months in boths groups. The t Student was used for statical analysis. Significantly results were observed in the interval time between group 1 and group 2 ($67 \pm 9.1 / 52 \pm 10$ ms $p < 0.01$). Similar results were observed in the pulse wave velocity ($10.1 \pm 1.8 / 12.93 \pm 2.9$ m/s $p < 0.004$). Too important changes were observed in functional class, heart rate and arterial pressure. The patients in Group 1 (conventional treatment + losartan) had significantly improvement in the arterial distensibility.

RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer sitio como causa de mortalidad en México. La insuficiencia cardíaca, como manifestación última en la historia natural de la enfermedad cardiovascular, contempla alteraciones neurohumorales y vasculares importantes. El endotelio ha pasado de ser una barrera inerte a ser un órgano secretor y regulador de sustancias tanto vasodilatadoras como vasoconstrictoras. Asimismo los efectos de la angiotensina II sobre el endotelio son deletéreos mediante diversos mecanismos. Recientemente se ha introducido un grupo de fármacos conocidos como bloqueadores de los receptores de angiotensina II.

El objetivo del presente estudio fue evaluar los cambios en la distensibilidad arterial en pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con losartán. Veinticinco pacientes de los dos sexos fueron distribuidos en forma aleatoria al Grupo 1 (13 pacientes) o Grupo 2 (12 pacientes). Al grupo 1 se administró losartán, 50 mg cada 24 hrs, el Grupo 2 no recibió losartán. Se midió la distensibilidad arterial antes y después al tratamiento con losartán, asimismo se realizaron estas medidas en el grupo control (grupo 2). Se realizó análisis estadístico con prueba t de Student. Se obtuvieron cambios significativos en el intervalo de tiempo entre los pulsos central y femorales en el grupo 1 con respecto al grupo 2 ($62.2 \pm 9.1 / 52 \pm 10$ ms $p < 0.01$). Estos mismo cambios se observaron en la velocidad promedio de la onda de pulso entre ambos grupos ($10.1 \pm 1.8 / 12.93 \pm 2.7$ m/s $p < 0.004$). También se detectaron cambios estadísticamente significativos en la clase funcional, frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica y diastólica. Los pacientes que recibieron losartán tuvieron mejoría significativa en los índices de distensibilidad arterial.

INTRODUCCION

La insuficiencia cardiaca es indudablemente un problema de salud pública. El número de admisiones hospitalarias debido a insuficiencia cardiaca se encuentra en aumento en todo el mundo. En México las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer sitio como causa de mortalidad (65,603 defunciones) con una tasa de 70/100,000 habitantes, siendo la insuficiencia cardiaca la manifestación última en la historia natural de todas estas enfermedades.¹

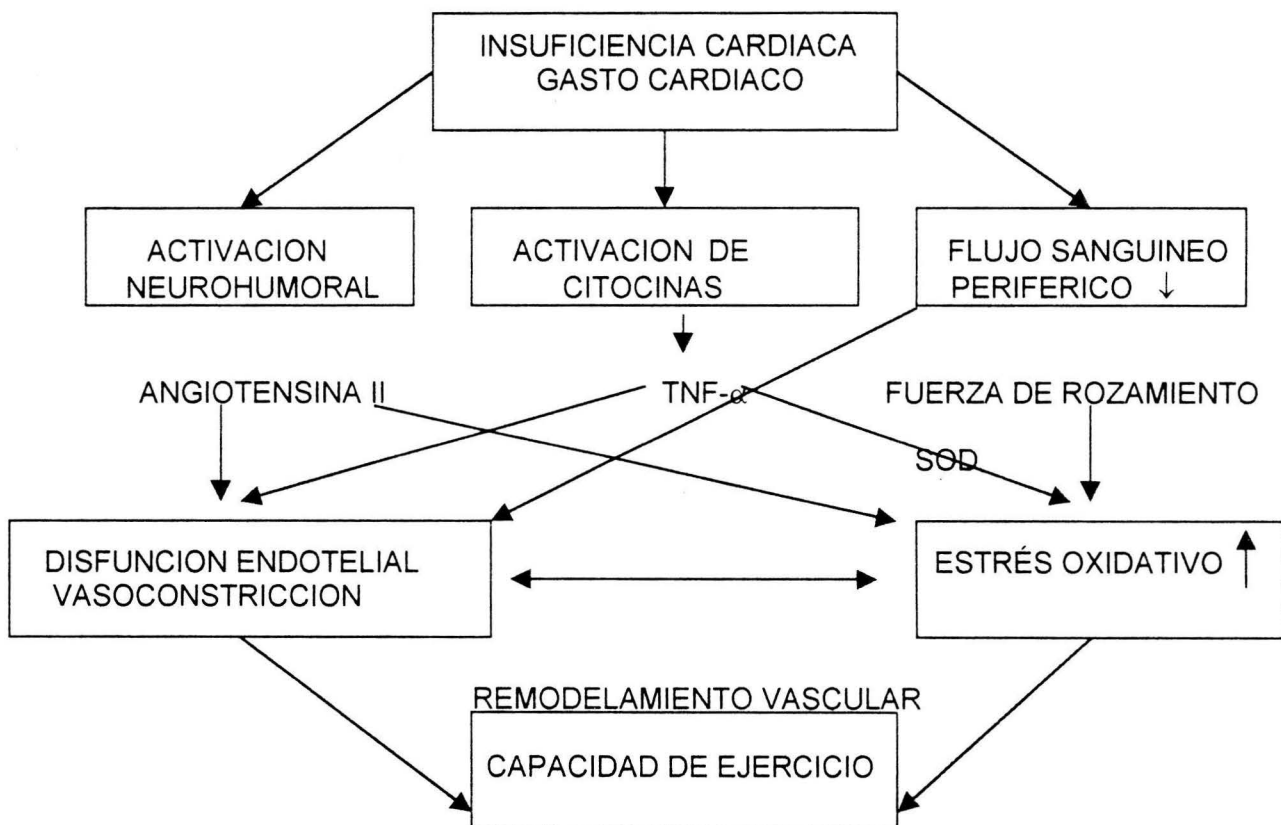
En la insuficiencia cardiaca convergen una serie de manifestaciones clínicas derivadas de los cambios hemodinámicos, entre ellas el deterioro de la función endotelial.

El endotelio esta íntimamente involucrado en la regulación del tono vascular y de la homeostasis. Bajo condiciones basales, éste libera factores de relajación y contracción, y cuando se activa, libera o responde a neurotransmisores, hormonas, autacoides o estímulos fisiológicos. El endotelio es tanto un blanco como un modulador de la presión sanguínea y/o de las influencias hormonales. Las alteraciones de la función endotelial, tales como deterioro en la liberación de factor de relajación derivado del endotelio o la liberación incrementada de los factores de contracción derivados del endotelio, son importantes en un número de condiciones fisiopatológicas incluyendo la insuficiencia cardiaca..

FUNCION ENDOTELIAL E INSUFICIENCIA CARDIACA CRONICA.

Las propiedades de las grandes arterias son determinantes importantes de la fisiología circulatoria en la salud y la enfermedad. Las arterias elásticas absorben energía durante el componente sistólico del flujo pulsátil y de esta forma reducen el trabajo cardiaco para un determinado gasto cardiaco. El estudio de la dinámica de las grandes arterias es inherentemente difícil debido a la naturaleza pulsátil del flujo sanguíneo, la estructura compleja de la pared de los vasos, y el tono cambiante del músculo liso. La medida de la velocidad de la onda de pulso (PWV), la cuál está inversamente relacionada a la distensibilidad de la pared

arterial, ofrece un abordaje simple y potencialmente útil. Este concepto ha sido formalizado en un modelo matemático, y la medida de PWV como un índice de distensibilidad arterial es ampliamente usado.² La insuficiencia cardíaca crónica se caracteriza por el incremento de la resistencia vascular, uno de cuyos mecanismo depende de la vasodilatación atenuada, secundaria al endotelio anormal. La evaluación de la vasodilatación dependiente e independiente del endotelio, ha mostrado que la función endotelial de los vasos de conducción y de resistencia, se encuentra alterada en la insuficiencia cardíaca crónica. El decremento en la capacidad vasodilatadora puede aumentar la rigidez vascular, lo cual ocurre en estadios avanzados de la insuficiencia cardíaca crónica a partir de una disminución en la respuesta del músculo liso vascular a la vasodilatación mediada por monofosfato ciclico de guanosina (GMP).^{3,4} En estadios tempranos de la enfermedad la disfunción endotelial puede estar limitada a ciertos territorios, pero un daño más generalizado de la capacidad vasodilatadora puede ocurrir en los estadios tardíos. Las causas y consecuencias de la disfunción endotelial en la insuficiencia cardíaca crónica son multifactoriales. (Figura 1).⁵



Aunque los mecanismos moleculares no están del todo establecidos, estudios recientes indican que la disfunción endotelial en la insuficiencia cardiaca está relacionada a anomalías en el metabolismo del óxido nítrico (NO) (Tabla 1).

TABLA 1. MECANISMOS POSIBLES DE DISFUNCION ENDOTELIAL EN INSUFICIENCIA CARDIACA.

- Disponibilidad intracelular reducida de L-arginina.
- Expresión y actividad reducida de la sintetasa de NO
- Incremento en la actividad de ECA
- Inactivación incrementada de NO por los aniones superóxido.
- Niveles elevados de factor de necrosis tumoral. (TNF α)

EL PAPEL DEL OXIDO NITRICO EN LA DISFUNCION ENDOTELIAL.

La atenuación en la vasodilatación mediada por el endotelio puede ser debida a decremento en la producción de NO, degradación aumentada de NO o respuesta disminuida al NO en el músculo liso vascular.^{5,6} La producción disminuida de óxido nítrico puede ser atribuida a (1) disponibilidad celular disminuida de L-arginina, el precursor de NO; (2), expresión disminuida de la sintetasa de óxido nítrico, la enzima que genera NO a partir de L-arginina; o (3) disminución en la liberación de NO mediada por receptores en respuesta a estímulos farmacológicos y mecánicos como la fuerza de rozamiento. La degradación incrementada de NO resulta de un incremento en la producción de radicales libres de oxígeno a partir del músculo liso vascular y/o del endotelio.

La vasodilatación dependiente de flujo es mediada por la liberación endotelial de NO. Un programa de entrenamiento físico en hombres con insuficiencia cardíaca crónica, significativamente mejoró la vasodilatación dependiente de flujo y la disponibilidad vascular de NO.⁷ La falta de un efecto sobre el gasto cardíaco sistémico, frecuencia cardíaca y niveles plasmáticos de norepinefrina y lactato sugieren que el mecanismo del mejoramiento en la vasodilatación es local. Las fuerzas mecánicas tales como el incremento en la fuerza de rozamiento o el flujo sanguíneo, incrementan la expresión de la sintetasa de NO llevando a un aumento en la liberación endotelial de NO. El incremento intermitente en el flujo sanguíneo causado por el entrenamiento físico puede estimular a la sintetasa del NO. La estimulación de la sintetasa del NO lleva al incremento de la síntesis y liberación de NO y mejora en la función endotelial.

LA PRODUCCION DE RADICALES LIBRES DE OXIGENO.

La formación de radicales libres de oxígeno está incrementada en la insuficiencia cardíaca, tanto en la circulación como en el corazón. La producción de radicales libres en la insuficiencia cardíaca crónica se deriva de varias fuentes: (1) Sobrecarga de presión y volumen que causa isquemia miocárdica, resultando en generación de radicales libres; (2) Niveles incrementados de citocinas tales como el factor de necrosis tumoral, el cual está asociado con la producción de radicales libres de oxígeno; (3) Producción incrementada de catecolaminas circulantes y su auto-oxidación; y (4) Niveles elevados de angiotensina, la cual estimula la oxidasa de NADPH, resultando en formación de aniones superóxido (Tabla 2)⁸⁻¹².

TABLA 2. ACCIONES DE LA ANGIOTENSINA II QUE DAÑAN EL ENDOTELIO
--

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno (aniones superóxidos) • Menor producción de NO • Proliferación miointimal (barrera física del NO) • Efecto fibrogénico (barrera física del NO) • Efectos protrombóticos e inhibición de la fibrinólisis. • Efectos proaterogénicos (producción de moléculas de adhesión, atracción de monocitos, etc) • Otros. |
|--|

Esta medida de producción de radicales libres en la circulación muestra una correlación inversa con la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, la cuál es un indicador pronóstico significativo.¹³

La angiotensina II también afecta la estructura y función del glomérulo, estimula la liberación de aldosterona (causando retención de agua y sodio y más fibrinogénesis), tiene efectos promotores del crecimiento en el miocardio y en la pared arterial, induce la hipertrofia del ventrículo izquierdo y puede mediar el proceso proliferativo e hipertrófico de la aterosclerosis. El bloqueo de la formación o los efectos de la angiotensina II, tiene importantes implicaciones clínicas para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular y enlentece la progresión de la misma.

La primera clase de drogas que modula el sistema renina-angiotensina fueron los inhibidores de la enzimas convertidora de angiotensina (IECA). Numerosos estudios clínicos y una amplia experiencia clínica con los IECA han demostrado claramente el beneficio del bloqueo de la conversión de angiotensina I a angiotensina II. Más recientemente, los

bloqueadores de los receptores de angiotensina II (BRA) fueron introducidos para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca y la hipertensión arterial.¹⁴

LA FARMACOLOGIA DE LOS BLOQUEADORES DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA.

A diferencia de los IECA que bloquean la formación de angiotensina II y la degradación de bradicinina, los BRA bloquean selectivamente los efectos de la angiotensina II en los receptores tipo 1 de angiotensina (AT₁). Se piensa que el receptor tipo 2 de angiotensina II (AT₂) tiene efectos cardioprotectores e inhibitorios del crecimiento, cuando es estimulado por la angiotensina II, como un resultado de un mecanismo de retroalimentación positiva después de la administración de BRA. La activación de los receptores AT₁ lleva a la contracción del músculo liso vascular, estimulación de la liberación de catecolaminas y hormona antidiurética, y sed.¹⁵⁻

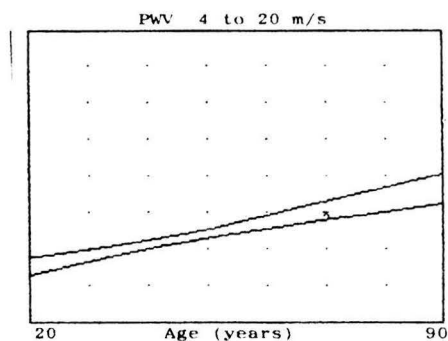
17.

Ya se comentó el efecto de la angiotensina II sobre el endotelio, así como el efecto de la disfunción endotelial sobre la distensibilidad arterial en las etapas avanzadas de la insuficiencia cardiaca. Por tal razón, se realizó un estudio prospectivo, experimental, aleatorio, con el objeto de evaluar los cambios en la distensibilidad arterial en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica posterior al tratamiento con losartán.

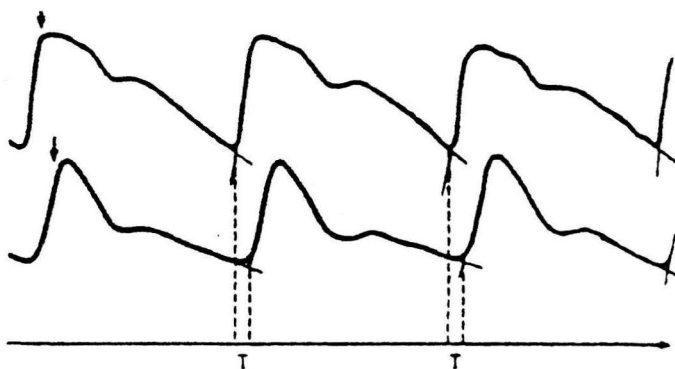
MATERIAL Y METODOS:

Se seleccionaron de la consulta externa del servicio de Cardiología del Hospital Regional 1ro de Octubre pacientes de los dos sexos, mayores de 40 años, que cumplieran con los criterios diagnósticos de Insuficiencia Cardíaca según el estudio Framingham, mediante el interrogatorio y exploración física. A este grupo de pacientes se le realizó electrocardiograma en reposo de 12 derivaciones, se excluyeron del estudio aquellos pacientes con alteraciones del ritmo (fibrilación o flutter auricular). A todos los pacientes se les practicó se realizó ecocardiograma Modo M, 2D, Doppler pulsado y continuo con un equipo Kontron modelo Sigma 420 con un transductor 2.8 MHz, Las imágenes se obtuvieron en los cortes convencionales para ecocardiografía transtorácica, Se determinó en el eje paraesternal largo en modo M los diámetros sistólico y diastólico del ventrículo izquierdo, así como la fracción de acortamiento ($\text{DIVId} - \text{DIVIs} / \text{DIVId} \times 100$). En el eje apical 2 cámaras se midió la fracción de expulsión mediante la técnica modificada de la regla de Simpson, seleccionándose sólo aquellos pacientes con fracción de expulsión menor de 0.35. A los pacientes que cumplieron con este criterio se les realizó estudio de la distensibilidad arterial con un equipo Complior, realizándose la determinación del intervalo de tiempo y la velocidad promedio de la onda de pulso entre carótida y femoral derecha. Dichos valores se compararon con los de referencia ya establecidos, de acuerdo a la edad, sexo, peso, talla, presión arterial, frecuencia cardíaca,

REGISTRO DE LA VELOCIDAD PROMEDIO DE ONDA DE PULSO



INTERVALO DE TIEMPO



cintura y cadera de los pacientes. Sólo se incluyó a los pacientes que mostraban alteraciones en la distensibilidad arterial. Se definió a la velocidad de la onda de pulso como la distancia (metros) recorrida por la onda de pulso en un segundo. El tiempo de tránsito se definió como el tiempo de retraso entre el pie de ascenso de dos ondas de pulso en registro simultáneo.

Los pacientes seleccionados con insuficiencia cardiaca, alteraciones de la distensibilidad arterial, que no recibían IECA, sin hipertensión fueron asignados en forma aleatoria a alguno de los 2 grupos, el Grupo 1 que recibió el tratamiento estándar con digoxina y diuréticos y 150 mg VO cada 24 horas de losartán durante tres meses y el Grupo 2 que recibió tratamiento estándar con digoxina y diuréticos únicamente. El Grupo 1 se formó con 13 pacientes (9 hombres y 4 mujeres) con edad promedio de 75.1 ± 8.2 años, el Grupo 2 fue formado por 12 pacientes (7 hombres y 5 mujeres) con edad promedio de 75.08 ± 8.3 años. Las características

demográficas y basales de los pacientes se presentan en el cuadro 1. Se realizaron controles clínicos cada mes. A los 3 meses se les realizó control clínico, y se repitió ecocardiograma y estudio de la distensibilidad arterial. Se realizó captura de datos a través del programa Microsoft Excel y se realizó determinación de promedio, D:E y t de Student, considerándose valores significativos $p < 0.05$.

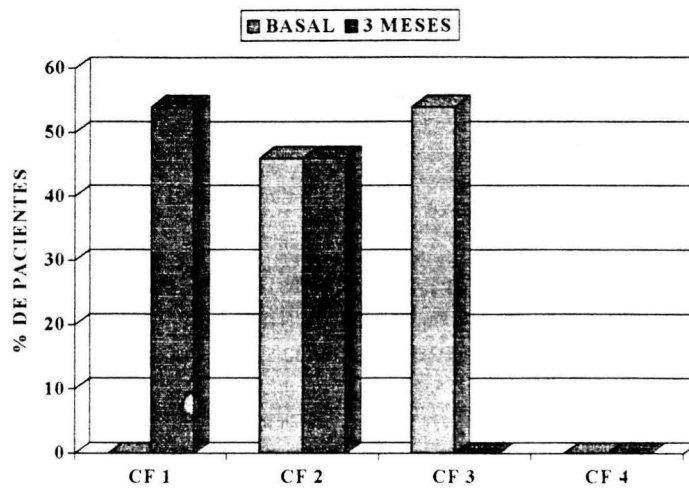
CUADRO 1.DATOS DEMOGRAFICOS Y BASALES EN AMBOS GRUPOS.

	GRUPO 1	GRUPO 2
TOTAL	13	12
MASCULINO	9	7
FEMENINO	4	5
EDAD (AÑOS)	75.1 ± 8.2	75.08 ± 8.3
PESO (kg)	63.8 ± 5.2	64.67 ± 5.6
FRECUENCIA CARDIACA	68.3 ± 6.9	71.5 ± 3.8
PRESION ARTERIAL	128/76	134/86

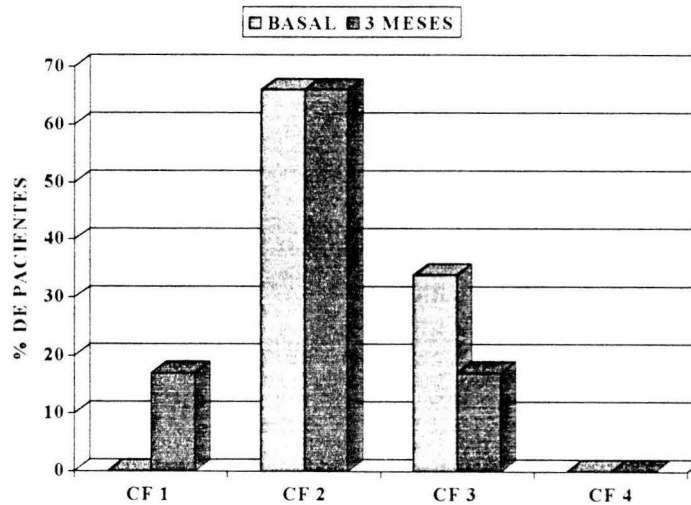
RESULTADOS

No se encontraron diferencias con significado estadístico en los datos iniciales de ambos grupos (Ver cuadro 1). Se obtuvieron cambios significativos en la clase funcional en el periodo pretratamiento y posterior al tratamiento tanto en el Grupo 1 ($2.5 \pm 0.5 / 1.5 \pm 0.5$ $p < 0.005$) como en el grupo 2 ($2.33 \pm 0.5 / 2.0 \pm 0.6$ $p < 0.05$)(Gráfica 1 y 2).

GRAFICA 1. PORCENTAJE DE PACIENTES Y SU CLASE FUNCIONAL EN EL GRUPO 1.

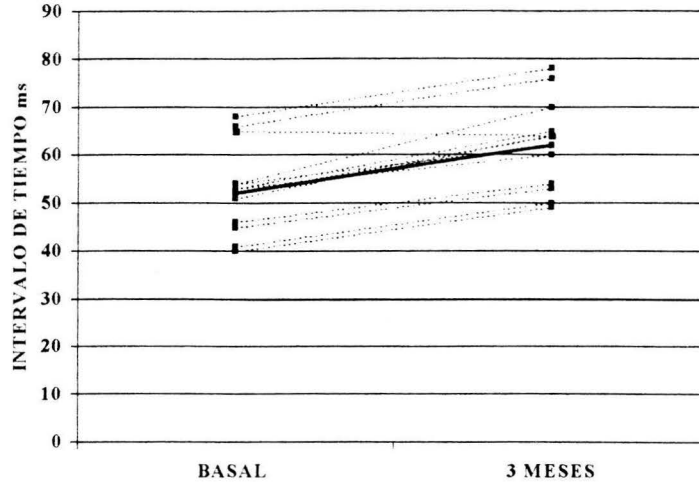


GRAFICA 2. PORCENTAJE DE PACIENTES Y SU CLASE FUNCIONAL EN EL GRUPO 2.



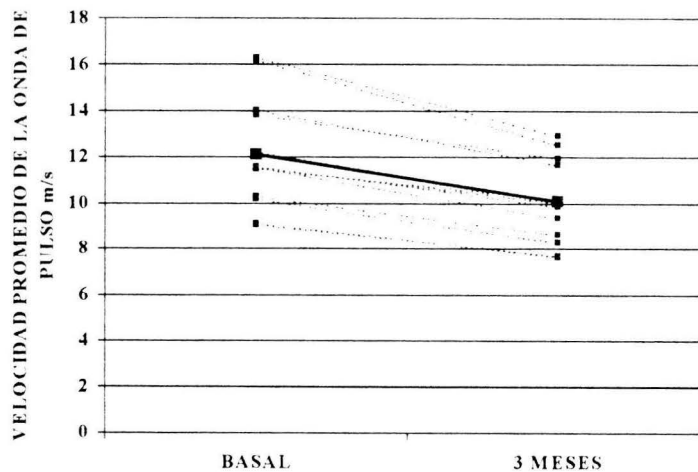
Se observaron cambios significativos en grupo 1 al comparar los valores del Intervalo de tiempo antes (52 ± 8.3 ms) y después del tratamiento con losartán (62.2 ± 9.1 ms $p < 0.00005$)(Gráfica 3).

GRAFICA 3. CAMBIOS EN EL INTERVALO DE TIEMPO EN EL GRUPO 1..



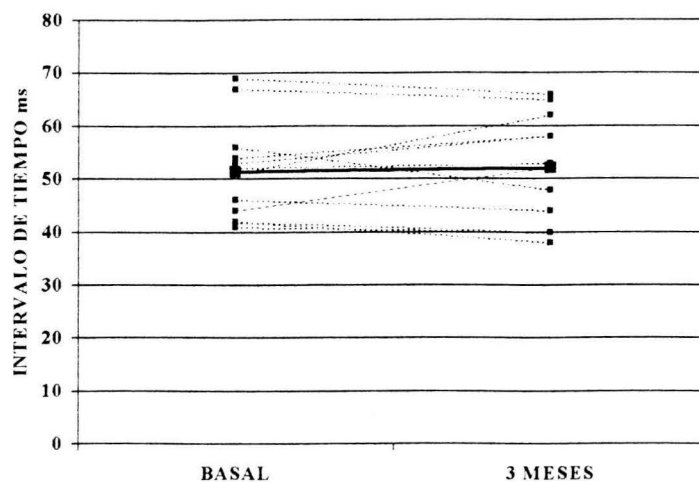
Estos cambios también se observaron en la velocidad de la onda de pulso promedio antes (12.1 ± 2.4 m/s) y después del tratamiento con losartán (10.1 ± 1.8 m/s $p < 0.0002$).(Gráfica 4)

GRAFICA 4. CAMBIOS EN LA VELOCIDAD PROMEDIO EN EL GRUPO 1.

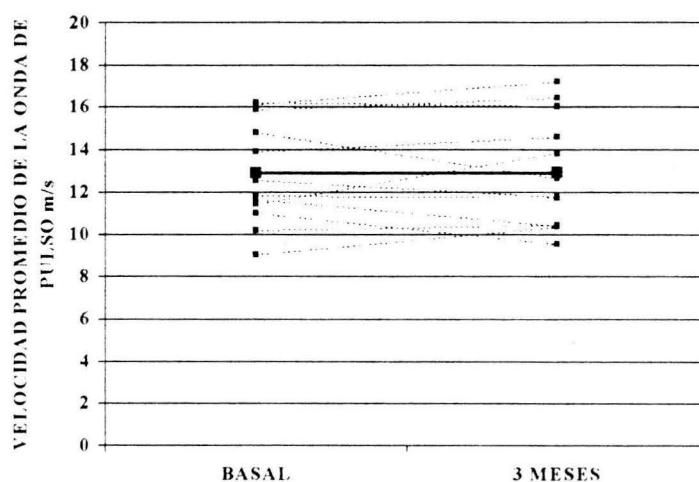


Estos cambios no fueron significativos en el grupo 2 ni para el intervalo de tiempo (51.92 ± 9.3 ms / 52.0 ± 10.0 m/s) ni para la velocidad promedio (12.89 ± 2.5 / 12.93 ± 2.7 m/s)(Gráfica 5 y 6)

GRAFICA 5. CAMBIOS EN EL INTERVALO DE TIEMPO EN EL GRUPO 2.



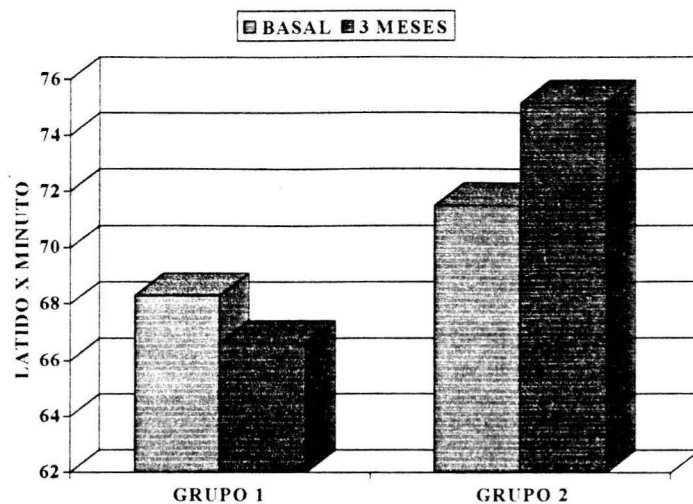
GRAFICA 6. CAMBIOS EN LA VELOCIDAD DE PULSO EN EL GRUPO 2.



Al evaluar los resultados obtenidos al final del estudio entre los grupos 1 y 2 se obtuvieron cambios significativos en la clase funcional, frecuencia cardiaca, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, intervalo de tiempo y velocidad promedio. En el grupo 1 se observó

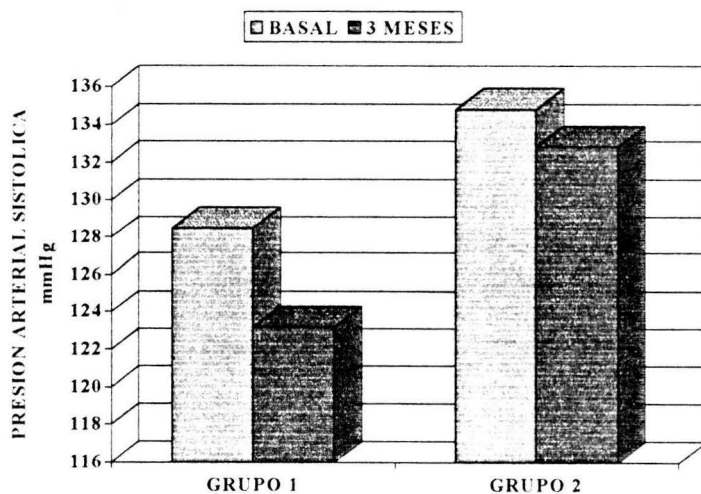
mejoría con respecto a la clase funcional cuando se comparó con el grupo 2 ($1.5 \pm 0.5 / 2.0 \pm 0.5$ $p < 0.02$)(Gráfica 1). La frecuencia cardiaca al final del estudio fue menor en el grupo 1 (66.6 ± 5.9 lat / min) con respecto al grupo 2 (75.17 ± 7.3 lat/min) con $p < 0.005$, sin encontrarse diferencia significativas al inicio del estudio(Gráfica 7).

GRAFICA 7. CAMBIOS EN LA FRECUENCIA CARDIACA EN AMBOS GRUPOS.



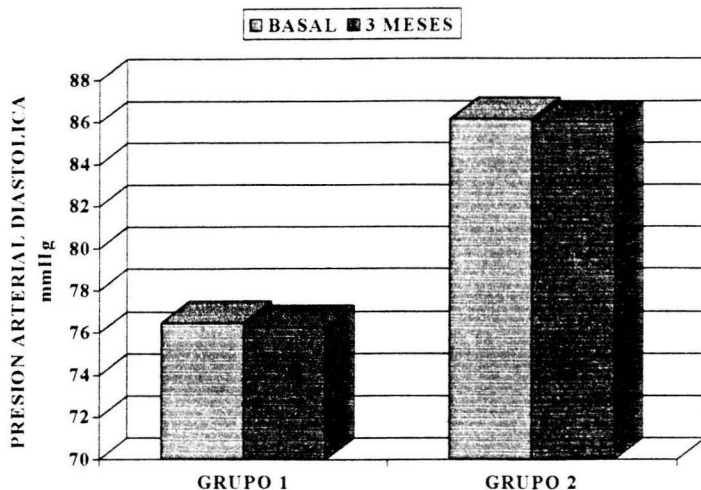
Los cambios observados en la presión arterial sistólica al final del grupo 1 (123.7 ± 5.9 mmHg) comparados con el grupo 2 (132.83 ± 8.4 mmHg $p < 0.05$)(Gráfica 8) tuvieron significancia estadística.

GRAFICA 8. CAMBIOS EN LA PRESION ARTERIAL SISTOLICA EN AMBOS GRUPOS.



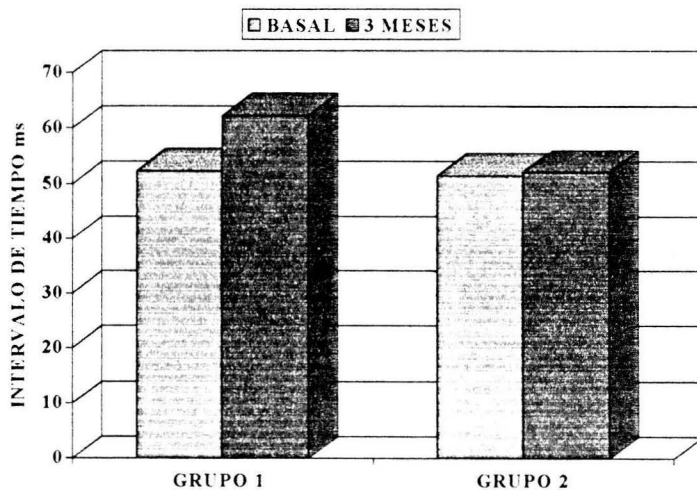
Así mismo, la presión arterial diastólica al final de ambos grupos respectivamente (76.3 ± 7.5 mmHg / 86.0 ± 5.7 mmHg $p < 0.002$) tuvieron significancia estadística.(Gráfica 9)

GRAFICA 9. CAMBIOS EN LA PRESION ARTERIAL DIASTOLICA EN AMBOS GRUPOS.



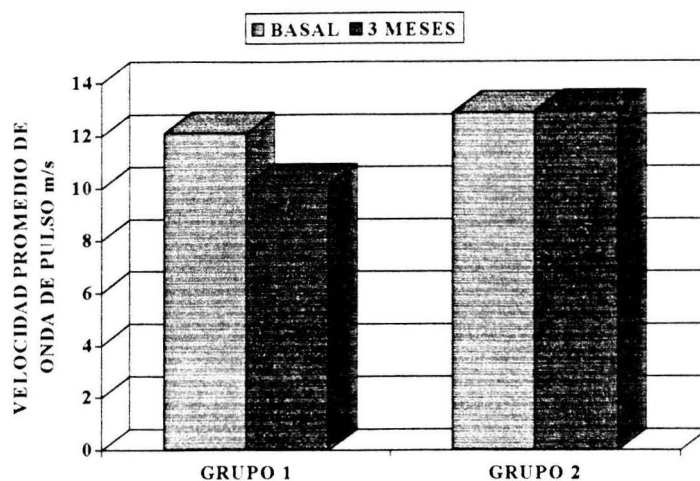
Con respecto al intervalo de tiempo no se encontraron diferencias en los valores iniciales entre ambos grupos (52.2 ± 8.3 ms grupo 1/ 51.42 ± 9.3 ms grupo 2), encontrando cambios significativos al comparar los resultados finales (62.2 ± 9.1 ms grupo 1/ 52.00 ± 10 ms grupo 2 $p < 0.02$)(Gráfica 10)

GRAFICA 10. CAMBIOS EN EL INTERVALO DE TIEMPO EN AMBOS GRUPOS.



Esta misma situación se observó en la velocidad promedio con respecto a los valores iniciales (12.1 ± 2.4 m/s grupo 1 / 12.89 ± 2.5 m/s grupo 2) encontrando cambios significativos en los valores finales (10.1 ± 1.8 m/s grupo 1 / 12.93 ± 2.7 m/s grupo 2 $p < 0.005$). (Gráfica 11).

GRAFICA 11. CAMBIOS EN LA VELOCIDAD PROMEDIO EN AMBOS GRUPOS.



No se observaron diferencias con significado estadístico en los valores de ecocardiograma, entre ambos grupos en los valores basales y a tres meses, ni en el mismo grupo en ambas situaciones. (Cuadro 2)

Cuadro 2. VALORES ECOCARDIOGRAFICOS BASALES EN AMBOS GRUPOS.

	GRUPO 1	GRUPO 2	P
DIAMETRO DIASTOLICO(mm)	66.4 ± 3.2	68.26 ± 2.4	N.S
DIAMETRO SISTOLICO (mm)	52.4 ± 2.4	53.67 ± 2.1	N.S
FRACCION DE ACORTAMIENTO	21.5 ± 1.9	20.92 ± 1.6	N.S.
FRACCION DE EXPULSION %	29.8 ± 1.9	31.08 ± 2.0	N.S.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en el presente estudio son muy alentadores con respecto al uso de losartán, como representante de los bloqueadores de los receptores AT_1 de angiotensina II. La insuficiencia cardiaca actualmente forma parte de un complejo fisiopatológico en el cuál se destaca el desequilibrio neurohumoral, así como la disfunción endotelial presente en la misma. Es aquí donde toma importancia el bloqueo en el efecto de la angiotensina II, mismo que no puede conseguirse en su totalidad a pesar de la administración de IECA por las ya conocidas sitios alternos de producción de la misma. La acción de la angiotensina y sus efectos sobre el endotelio por ende, no son suprimidos del todo con los IECA. Es mediante el bloqueo del receptor AT_1 y expresión del AT_2 , que los bloqueadores del receptor AT_1 ejercen su efecto sobre el endotelio.

La velocidad de onda de pulso es una medida aceptada de distensibilidad arterial, y hasta esta fecha no se ha estudiado los efectos de los fármacos sobre la misma en la insuficiencia cardiaca. En el presente estudio, se observó una mejoría significativa de la velocidad promedio de onda de pulso así como del intervalo de tiempo, lo que refleja una mejoría significativa en la distensibilidad arterial en pacientes en los cuales previamente esta variable esta alterada. Estos cambios no se observan en pacientes con el tratamiento convencional, lo que apoya la hipótesis de que parte de los efectos del fármaco sobre la función endotelial depende de la disminución de la producción de radicales libres. Asimismo se observaron cambios significativos en la frecuencia cardiaca entre ambos grupos, probablemente debido a mejoría en el tono vagal de los pacientes con insuficiencia cardiaca. No fue posible evidenciar cambios significativos en las dimensiones ventriculares ni en los índices de función ventricular determinados por medio de ecocardiografía, probablemente al corto plazo de la evaluación.

Hacen falta la realización de estudios con una muestra más grande de pacientes , así como la determinación de los efectos de la mejoría de la distensibilidad arterial sobre la mortalidad y morbilidad en la insuficiencia cardiaca.

REFERENCIAS

1. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. *Información estadística del Sector Salud y Seguridad Social*, Cuaderno Núm 14, México, D:F., 1996
2. Asmar R, Benetos A, Topouchian J et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement, *Hypertension*, 1995;26:485-490.
3. Drexler H, Endothelial function in heart failure:some unsolved issues, *Eur Heart J* 1996;17:1775-1777
4. Ramsey MW, Goodfellow J, Jones CJH, et al, Endothelial control of arterial distensibility is impaired in chronic heart failure, *Circulation* 1995;92:3212-3219.
5. Katz SD, Mechanism and implications of endothelial dysfunction in congestive heart failure, *Curr Opin Cardiol* 1997;12:259-264.
6. Katz SD, The role of endothelium-derived vasoactive substances in the pathophysiology of exercise intolerance in patients with congestive heart failure, *Prog Cardiovasc Dis* 1995;38:23-50.
7. Hornig B, Mater V, Drexler H, Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure, *Circulation* 1996;93:210-214.
8. Ruschitzka F, Corti R, Noll G et al, A rationale for treatment of endothelial dysfunction in hypertension, *J Hypertens* 199;17(suppl 1):S25-S35.
9. Pepine CJ, Improved endothelial function with angiotensin-converting enzyme inhibitors, *Am J Cardiol* 1997;79 (5^a):29-32.
10. Gibbons GH, Endothelial function as determinant of vascular function and structure a new therapeutic target, *Am J Cardiol* 1997;79(5A):3-8.
11. Quyyumi AA, Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease. *Am J Med* 1998;105(1A):32S-39S.

12. Dusting GJ, Hyland R, Hickey H et al, Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce neointimal thickening and maintain endothelial nitric oxide function in rabbit carotid arteries, *Am J Cardiol* 1995;76:24E-27E.
13. Belch JJF, Bridges AB, Scott N et al, Oxygen free radicals and congestive heart failure, *Br Heart J* 1991;65:2445-248.
14. Pitt B, Konstam M, Overview of Angiotensin II-receptor antagonists, *Am J Cardiol* 1998;82(10A):47S-49S.
15. Moser M, Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists and calcium channel blocking agents: a review of potential benefits and possible adverse reactions, *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1414-1421.
16. Schaefer KL, Porter JA, Angiotensin II receptor antagonists: the prototype losartan, *Ann Pharmacother* 1996;30:625-636.
17. Weber MA, Comparison of type I angiotensin II receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension, *J Hypertens* 1997;15(suppl 5):S31-S36.