

Manifestaciones cardíacas en once pacientes con enfermedad de Fabry

Al Director

Me dirijo a Ud. con referencia al artículo del Dr. Michref y colaboradores (1) acerca de las *manifestaciones cardíacas en la enfermedad de Fabry (EF)*. Considero que el trabajo tiene gran importancia, pues en él se expone una amplia casuística nacional, a la altura de las series más importantes.

La EF se ha clasificado como miocardiopatías restrictivas, hipertróficas y dilatadas. (2) En su *forma clásica* es una enfermedad que compromete el endotelio de múltiples tejidos y que suele ser diagnosticada tardíamente por los cardiólogos, tal como ocurrió en los pacientes que se relatan en el presente trabajo. A esta variedad corresponden todos los varones (hemicigotos) que se publican en el artículo. Es por ello, por haber sido detectados por otras manifestaciones y por su edad (todos jóvenes), que tienen escasas manifestaciones de cardiopatía, de la que lo más destacable son algunos signos electrocardiográficos de HVI y un patrón restrictivo en el Doppler, hechos que sólo podrían afirmarse cuando estos pacientes se tratan con reemplazo enzimático (TRE) y se observan cambios en mediciones del ECG y del eco que eran prácticamente normales. (3)

La afectación cardíaca es mínima a esta edad. El Doppler tisular en pacientes con EF ha mostrado una reducción de la velocidad, tanto sistólica como diastólica, en los extremos septal y lateral del *anulus* mitral. (4) Esto representaría el primer signo de la EF en pacientes con masa cardíaca normal, que expresa daño miocárdico en forma precoz, lo cual sería asimismo de utilidad para detectar tempranamente esta patología en mujeres portadoras y para objetivar mejoría con la TRE.

Las madres de los hemicigotos evidenciaron manifestaciones similares a las de una miocardiopatía hipertrófica (MH), hecho acorde con la mayor edad de las pacientes, una de ellas con presentación de HVI excéntrica. Todos estos hallazgos sugieren que la patología aumenta con la edad, comienza con alteraciones en la contracción-relajación y luego aparece la HVI para finalizar con dilatación.

Es la *variante atípica, cardíaca aislada*, la que reviste mayor interés para los cardiólogos: tiene una actividad residual de alfa-galactosidasa A y la acumulación de glicosíngolipidos no ocurre en todo el endotelio, sino sólo en miocitos y en el riñón. No presenta precozmente las manifestaciones generales de la EF, sino que comienza a partir de los 40 años y se manifiesta como una HVI, por lo general concéntrica y no obstructiva, con insuficiencia cardíaca diastólica, infarto de miocardio y microalbuminuria. También se han descrito formas con hipertrofia asimétrica e incluso con obstrucción al tracto de salida del VI (poco frecuente).

En esta serie, (1) *la EF se parece más a las MH*, en especial a las no obstructivas, que a las restrictivas, aunque 4 pacientes tenían una patente diastólica restrictiva en el eco, lo cual podría representar grados más o menos graves de disfunción diastólica. Por otra parte, si se observa la Tabla 3 podrá notarse que el patrón ecográfico de los casos presentados no son los de una miocardiopatía restrictiva, sino los de una HVI, sin gran dilatación de la aurícula izquierda. Esto establece el tipo de pacientes en los que debemos centrar la búsqueda de esta etiología y que son los de una HVI sin causa aparente. Aclarar la etiología es importante, pues hoy existe tratamiento específico (TRE).

Dr. Manuel Cuesta Silva

BIBLIOGRAFÍA

1. Michref A, Gullone N, Amartino H, Chamoles N. Manifestaciones cardíacas en once pacientes con enfermedad de Fabry. *Rev Argent Cardiol* 2004;72:445-53.
2. Bertolasi C y col. *Cardiología* 2000. Tomo I, pág. 49, cuadro 2-4.
3. Michref A. Comunicación personal.
4. Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, Sala P, Russo MA, Frustachi A. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. *Circulation* 2003;107:1978-84.

Respuesta de los autores

Agradecemos al Dr. Manuel Cuesta Silva el análisis de nuestro trabajo y la completa descripción que hace de la enfermedad de Fabry. Sólo quisiéramos destacar la constante afectación cardíaca en esta patología, con creciente expresión y gravedad a medida que transcurre la edad de los pacientes, tal como demostraron Ferrans y colaboradores (1) en 1969, mediante autopsias y biopsias, y más recientemente Pieroni y colaboradores (2) (2003) y Chimenti y colaboradores (3) (2004) mediante Doppler tisular y estudio hemodinámico. Esta afectación fue confirmada además por los resultados de la terapia de reemplazo enzimático con alfa-galactosidasa A humana recombinante, que mejoró la signosintomatología, incluso en los pacientes jóvenes con afectación leve.

Dr. Antonio Michref

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferrans VJ, Hibbs RG, Burda CD. The heart in Fabry's disease. A histochemical and electron microscopic study. *Am J Cardiol* 1969;24:95-110.
2. Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, Sale P, Russo MA, Frustaci A. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. *Circulation* 2003;107:1978-84.
3. Chimenti C, Pieroni M, Morgante E, Antuzzi D, Russo A, Russo MA, et al. Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 110: 1047-53.

El losartán administrado desde el inicio del infarto modifica la evolución temprana y tardía de la remodelación ventricular en conejos

Al Director

En el número 5 de la *Revista*, González y colaboradores (1) presentan un interesante y sorprendente trabajo sobre los efectos del losartán sobre la remodelación ventricular pos-IAM en conejos, en el cual demuestran que el fármaco aumenta la dilatación ventricular.

Si bien existen múltiples ensayos clínicos que muestran que los IECA reducen la dilatación y la alteración de la función ventricular izquierda pos-IAM, los estudios clínicos sobre los efectos del losartán son escasos. Los ensayos ELITE II y OPTIMAAL no demostraron diferencias en la morbimortalidad entre losartán e IECA. En el Val-HeFT y en el VALIANT, el valsartán redujo el punto final combinado de muerte y morbilidad de la insuficiencia cardíaca pero sólo en los pacientes que recibieron IECA. De especial interés, en el Val-HeFT, entre los pacientes que recibieron IECA y betabloqueantes, el valsartán se asoció con un incremento de la mortalidad. Tal vez los estudios ONTARGET y TRANSCEND (telmisartán) aclaren el panorama.

Los estudios clínicos clásicos señalan que el volumen ventricular izquierdo es uno de los factores más importantes en la evolución del IAM. (2) Los tres componentes que influyen en los cambios del volumen ventricular son tamaño y cicatriz del IAM y el estrés parietal ($EP = \text{presión} \times \text{radio} / 2 \times \text{espesor parietal}$).

Uniendo los resultados del trabajo (1) con el presentado por el mismo grupo en el XXXI Congreso Argentino de Cardiología (trabajo N° 148, Pérez y colaboradores) y aplicando la fórmula arriba señalada, encontramos que el G5 (sham + losartán) tendría mayor estrés parietal que el grupo sham y cercano al grupo con infarto, para lo cual no encontramos una explicación válida. Quizá los autores, con datos más precisos puedan hacerlo. Sin embargo, si la pérdida de integridad estructural del colágeno fuera la causa de esto, tampoco se explicaría la falta de aneurismas ventriculares, que son un hallazgo frecuente en la remodelación ventricular pos-IAM. (5)

Como se señala en el trabajo, el corazón del conejo presenta similitudes con el del ser humano, que lo hacen un modelo atractivo. (3) Sin embargo, no sólo son importantes las diferencias entre especies, en lo que atañe a la circulación colateral, "sino que también la extensión de los territorios anatómicos irrigados por una arteria coronaria son diferentes". (4) Es así que ligando la arteria descendente anterior del conejo y cuantificando el territorio en riesgo, nosotros encontramos una particular variabilidad en la zona irrigada por la arteria descendente anterior. Ésta irriga sólo la porción anterior del septum alto y zonas del ventrículo derecho y del ventrículo izquierdo adyacentes, mientras que la arteria coronaria circunfleja tiene a su cargo el aporte sanguíneo del resto del VI. (4)

Los autores ligan una "rama prominente" (tampoco está claramente explicitado en la cita número 6); esto explicaría la gran dispersión observada, ya que de acuerdo con los datos de la Tabla 1 (a partir de los cuales calculamos el desvío estándar a partir del error estándar) el tamaño del infarto (media \pm desvío estándar) es de $25,38\% \pm 15\%$ en el grupo IM *versus* $21,85\% \pm 12,4\%$ en el grupo IM-Los.

Asimismo encontramos poco claro el hecho de que los autores aseguren en la discusión que "la administración del losartán en este modelo no modificó la función sistólica ...", mientras que en resultados afirman "en ambos grupos con infarto hubo una disminución de la contractilidad miocárdica...".

Estas observaciones no hacen más que señalar la dificultad para encontrar un modelo experimental adecuado a este fenómeno, en el cual intervendrían factores como la especie, tipo de flujo colateral, características intrínsecas del árbol coronario, distribución del SRAA, factores neurohumorales, factores inflamatorios, de crecimiento, etc.

José Milei - Daniel R. Grana
Instituto de Investigaciones Cardiológicas "Prof.
Dr. Alberto C. Taquini" (ININCA)
Facultad de Medicina UBA - CONICET

BIBLIOGRAFÍA

- González GE, Palleiro J, Rodríguez M, Monroy S, Pérez S, Gelpi RJ y col. El losartán administrado desde el inicio del infarto modifica la evolución temprana y tardía de la remodelación ventricular en conejos. *Rev Argent Cardiol* 2004;72:361-6.
- White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987;76:44-51.
- Grana D, Ferreira R, Beigelman R, Llesuy S, Milei J. Modelo experimental de isquemia-reperusión en el conejo: ligadura de la arteria coronaria circunfleja vs. ligadura de la arteria coronaria descendente anterior. *Rev Esp Cardiol* 1994;47:544-9.
- Grana D, Beigelman R, Ferreira R, Milei J. Modelos de isquemia-reperusión experimental. Hallazgos electrocardiográficos y morfológicos. *Rev Argent Cardiol* 1994;62:142-50.
- Castagnino HE, Milei J, Toranzos FA, Weiss V, Beigelman R. Bivalent effects of human growth hormone in experimental myocardial infarcts. Protective when administered alone and aggravating when combined with beta blockers. *Jpn Heart J* 1990;31:845-55.

Respuesta de los autores

Hemos leído con interés la carta que el Dr. Milei envió al Comité de Redacción sobre el trabajo publicado por nuestro grupo (1). Como comenta el Dr. Milei, los resultados de estudios clínicos en los cuales se evaluó el efecto de la administración de bloqueantes de los receptores AT_1 son controversiales y no todos los estudios muestran resultados similares. Asimismo, como discutimos en nuestro trabajo, estudios realizados en diferentes especies animales en los que se utilizaron dichos bloqueantes tampoco coinciden en los efectos que producen sobre la remodelación posinfarto. Por lo tanto, no debería resultar tan sorprendente que en

nuestro estudio hayamos encontrado que la administración de losartán desde el inicio del infarto haya producido efectos desfavorables sobre la remodelación ventricular. Sin embargo, entendemos que puede resultar difícil de comprender lo observado en el grupo sham tratado, porque de hecho también lo fue para nosotros. En este grupo, como destaca el Dr. Milei, habría un incremento del estrés parietal debido a la dilatación ventricular que presentan los corazones de este grupo. Dado que no existieron cambios en el colágeno intersticial, una posibilidad sería que hubiera una alteración estructural del colágeno lo que de hecho podría haber generado la formación de aneurismas. Estos aneurismas se observaron en el grupo con infarto que recibió losartán pero no lo mencionamos en el trabajo por no estar dentro de los objetivos del estudio.

Con respecto a la observación sobre la circulación coronaria en el conejo, Podesser y colaboradores (2) estudiaron la distribución de la circulación coronaria en conejos. Estos autores mostraron que no existe un patrón anatómico de distribución constante de las arterias coronarias; el tronco principal de la arteria coronaria izquierda puede dividirse siguiendo dos patrones morfológicos, la forma bifurcada o la forma trifurcada. Según la descripción de estos autores, la rama circunfleja no deriva directamente del tronco principal de la coronaria izquierda, como ocurre en el ser humano, sino de la rama posterolateral del tronco principal de la arteria coronaria izquierda. Es decir, la rama circunfleja sería una pequeña rama del brazo posterolateral de la coronaria izquierda e irriga sólo una pequeña porción del VI. En nuestros experimentos ligamos la arteria que desciende por la pared lateral del ventrículo izquierdo y que, según la descripción de Podesser, correspondería al brazo lateral del sistema posterolateral (en la forma bifurcada) o la división lateral (en el tipo trifurcado). De esta manera, todos los infartos logrados en nuestros animales comprometieron en forma transmural la pared lateral del VI. Quizá la razón para una dispersión en el tamaño de infarto un poco mayor que la habitual sea el hecho de que las arterias coronarias en el conejo son subepicárdicas, es decir no visibles fácilmente desde la superficie epicárdica. Esto hace muy difícil realizar la ligadura exactamente en el mismo lugar. De todas maneras, la dispersión evaluada a través del error estándar o del desvío estándar (ES) no está muy alejada de otros trabajos que han medido el tamaño de infarto como por ejemplo el de Schulz y colaboradores (3) en donde el tamaño de infarto en el grupo control fue de $16,6\% \pm 10,1\%$ (DE); o el trabajo de Kusume y colaboradores (4) en donde el tamaño de infarto fue de $49,6\% \pm 20,1\%$ (DE).

Finalmente, en lo que respecta a la función sistólica, disminuyó en forma similar en los grupos con infarto, tanto tratados como no tratados, mientras que no se observaron diferencias entre los grupos sham, por lo cual es obvio que el losartán no ejer-

ció ninguna influencia sobre el estado contráctil de estos corazones.

De esta manera, esperamos haber aclarado las posibles dudas que pudieran haber surgido de los datos de nuestro trabajo.

Dres. Germán E. González
Ricardo J. Gelpi - Celina Morales

BIBLIOGRAFÍA

1. González GE, Mangas F, Palleiro J, Rodríguez JM, Gelpi RJ, Morales MC. El losartán administrado desde el inicio del infarto modifica la evolución temprana y tardía de la remodelación ventricular en conejos. *Rev Argent Cardiol* 2004; 2:361-66.
2. Podesser B, Wollenek G, Seitelberger R, Siegel H, Wolner E, Firbas W, Tschabitscher M. Epicardial branches of the coronary arteries and their distribution in the rabbit heart: the rabbit heart as a model of regional ischemia. *Anat Rec* 1997; 247:521-7.
3. Schulz R, Gres P, Konietzka I, Heusch G. Regional differences of myocardial infarct development and ischemic preconditioning. *Basic Res Cardiol* 2005;100:48-56.
4. Kusume K, Kusume K, Wolff RA, Chien GL, Van Winkle DM. Remifentanyl limits infarct size but attenuates preconditioning-induced infarct limitation. *Coron Artery Dis* 2004;15:449-55.

Evaluación de la función sistólica en la estenosis aórtica mediante la fracción de acortamiento mesoparietal. Su relación con la hipertrofia

Al Director

La función ventricular evaluada por métodos no invasivos ha sido determinante del pronóstico en las enfermedades cardiovasculares. No por esto ha estado exenta de dificultades en su medición, así como de la interpretación de los diversos métodos de cuantificación.

Si bien la importancia pronóstica se evaluó por métodos ya conocidos como el cálculo por área longitudinal o Simpson biplanar y se ha validado en diferentes estudios, sus imperfecciones han llevado a documentar otras alternativas de cuantificación. Una de ellas es la propuesta por Migliore y colaboradores que hacen hincapié en la anatomía miocárdica con la medición de la fracción de acortamiento mesoparietal.

La estenosis aórtica significativa con función ventricular conservada evaluada por el acortamiento endocárdico o la fracción de eyección cuantificada por métodos clásicos presenta un pronóstico más que aceptable cuando el paciente se encuentra asintomático ya que el riesgo de muerte súbita y complicaciones es $< 1\%$.

Sin embargo, en este subgrupo es escaso el conocimiento acerca de predictores que nos generen un cambio de conducta. Si bien se evaluó el grado de calcificación valvular (puntaje [*score*] de calcificación), clínicamente se ha utilizado poco ya que es poco confiable por la subjetividad de la medición y la ausencia de un estándar.

Otra de las variables para tener en cuenta es la velocidad de progresión de la valvulopatía estimada como el cambio anualizado en la velocidad pico aórtica.

A pesar de estas investigaciones, es de considerar que otros parámetros que pueden afectar el pronóstico como la evaluación de la función diastólica y el grado de hipertrofia ventricular se han estudiado poco.

En este punto es útil orientar el estudio de la función ventricular asociándole la medición del engrosamiento relativo de la pared (ERP) para determinar mejor la función sistólica ventricular.

Los resultados de este trabajo concluyen que la función sistólica en pacientes con estenosis aórtica significativa y ERP > 0,5 se evalúa mejor por la fracción de acortamiento mesoparietal.

Esto es importante desde el punto de vista del manejo del paciente ya que nos permite discriminar mejor a aquellos con disfunción sistólica y, por ende, mayor riesgo de complicaciones.

Quedan algunos interrogantes, como la correlación de este índice con los determinantes no invasivos de la función diastólica, con las variables de la prueba de esfuerzo y un estudio pronóstico que evalúe su dimensión real.

También, este interesante punto de vista nos hace reflexionar acerca de cómo debemos evaluar desde el punto de vista no invasivo la función sistólica de un paciente con estenosis aórtica significativa. Debemos comenzar por incorporar lo que Migliore y colaboradores han demostrado y estaremos más cerca de establecer conductas adecuadas desde el punto de vista clínico.

Dr. Rodolfo Pizarro

Hospital Italiano de Buenos Aires
Sección Ecocardiografía

Respuesta de los autores

Mucho agradecemos el comentario que el Dr. Pizarro ha realizado sobre nuestro trabajo. En los pacientes con estenosis aórtica significativa y función sistólica disminuida la pregunta que nos hacemos frecuentemente es si la depresión de la función sistólica se debe a la disminución del nivel inotrópico o a exceso de poscarga (*mistmach*). La respuesta la tenemos en el comportamiento de la FE luego del reemplazo valvular aórtico. Permanece disminuida en el primer caso y se incrementa cuando hay exceso de poscarga. Sin embargo, en la primera situación, en general no es claro durante el seguimiento del paciente, el momento en el cual se deterioró el inotropismo, ya que frecuentemente en ecocardiogramas previos, la función sistólica está informada como normal basada en los índices de acortamiento endocárdico (FE ó FA). Esta característica no se observa en las valvulopatías regurgitantes como la insuficiencia aórtica ó mitral, en las cuales es más fácil realizar el seguimiento longitudinal de la función sistólica del paciente con ecocardiografía y detectar el momento en que comienza a deteriorarse. La fracción de acortamiento mesoparietal podría detectar esa disminución de la función sistólica «enmascarada» que se observa en pacientes con estenosis

aórtica y significativa hipertrofia (espesor parietal relativo > 0,50). Como bien señala el Dr. Pizarro, es necesario realizar estudios prospectivos de seguimiento para poder establecer la validez de dicha hipótesis.

Dr. Ricardo Migliore
Hospital Eva Perón
San Martín. Pcia de Bs. As

Cirugía coronaria con conductos arteriales múltiples sin circulación extracorpórea

Al Director

El trabajo de Navia y colaboradores (1) publicado recientemente fusiona sin duda, dos de las características más deseables de la revascularización miocárdica quirúrgica: la cirugía sin el auxilio de circulación extracorpórea (CEC) y la confección de puentes puramente arteriales. En una presentación interesante, los autores muestran su experiencia y los resultados de morbimortalidad hospitalaria. Pero más allá de su lógico entusiasmo, la lectura atenta de la discusión no deja escapar que se han omitido (sin intención) algunas de las limitaciones que podría tener esta estrategia. La presentación que se hace del metaanálisis de Reston y colaboradores (2) que incluyó más de 46.000 pacientes es tan determinante que relega el dato de que la mayoría de los casos no corresponden a ensayos clínicos aleatorizados. Por el contrario, en un metaanálisis de Parolari y colaboradores (3) publicado en la misma revista unos meses antes se lograron reunir sólo 1.090 pacientes en 9 estudios aleatorizados, sin que se encontraran diferencias entre cirugía con CEC y sin CEC al considerar los eventos muerte, infarto y *stroke* combinados.

La permeabilidad a mediano plazo de los puentes coronarios confeccionados sin CEC constituye un problema para tener muy en cuenta. En el mismo metaanálisis de Reston se destaca que el riesgo de reintervención (nueva revascularización) es significativamente superior a mediano plazo con la cirugía sin CEC que con la revascularización tradicional (OR: 3,63, IC95% 1,91 a 6,78). En el siguiente cuadro se confeccionó un análisis conjunto que compara la permeabilidad angiográfica de puentes coronarios realizados sin CEC y con CEC en tres estudios clínicos aleatorizados con seguimiento de 3 a 12 meses:

Estudios	Sin CEC Permeabi- lidad	Con CEC Permeabi- lidad	OR	IC95%
Nathoe HM (4)	91,3%	93,2%	0,76	0,231 a 2,480
Khan NE (5)	87,7%	97,7%	0,23	0,090 a 0,581
Puskas JD (6)	93,6%	95,8%	0,65	0,299 a 1,409
Conjunto	91,5%	95,8%	0,48	0,280 a 0,812

Mantel-Haenszel-Peto chi² : 7,43, p = 0,006

La cirugía coronaria sin CEC viene salvando escollos. Como muestran los autores, ha alcanzado resultados de morbimortalidad similares a los de la cirugía con CEC, ha logrado revascularizaciones múltiples y completas y, por último, ha aprovechado los beneficios del uso de conductos arteriales. No cabe duda de que en este camino logrará resultados de permeabilidad alejada similares a los obtenidos hasta el momento con la cirugía tradicional. Pero por ahora, ... ésta es la evidencia.

Dr. Raúl A. Borracci

BIBLIOGRAFÍA

1. Navia D, Vrancic M, Vaccarino G, Piccinini F, Iparraguirre E, Casas M, y col. Cirugía coronaria con conductos arteriales múltiples sin circulación extracorpórea. *Rev Argent Cardiol* 2004;72:426-432.
2. Reston JT, Tregear SJ, Tukelson CM. Meta-analysis of short-term and mid-term outcomes following off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1510-5.
3. Parolari A, Alamanni F, Cannata A, Naliato M, Bonati L, Rubini P, et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass: meta-analysis of currently available randomized trials. *Ann Thorac Surg* 2003;76:37-40.
4. Nathoe HM, van Dijk D, Jansen EWL, Suyker WJL, Diephuis JC, van Boven WJ, et al. A comparison of on-pump and off-pump coronary bypass surgery in low-risk patients. *N Engl J Med* 2003;348:394-402.
5. Khan NE, De Souza A, Mister R, Flather M, Clague J, Davies S, et al. A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2004;350:21-8.
6. Puskas JD, Williams WH, Mahoney EM, Huber PR, Block PC, Duke PG, et al. Off-pump vs conventional coronary artery bypass grafting: early and 1-year graft patency, cost, and quality-of-life outcomes. *JAMA* 2004;291:1841-9.

Respuesta de los autores

La cirugía coronaria, al igual que la mayoría de las estrategias terapéuticas utilizadas para una enfermedad tan heterogénea como la aterosclerosis, debe adaptarse a los cambios que trae el progreso médico.

El Dr. Borracci se refiere a dos puntos bien diferentes. En el primero hace referencia a los resultados de CRM sin circulación extracorpórea (CEC) *versus* CRM con CEC y alude a la falta de estudios prospectivos aleatorizados que avalen la ventaja de la técnica de revascularización miocárdica sin circulación extracorpórea. Al respecto es cierto que hay pocos estudios de este tipo, que constituyen el ideal. Pero no es menos cierto que hay numerosos trabajos en los que mediante complejos análisis estadísticos se trata de suplir esta falta de aleatorización demostrando resultados a favor de la CRM sin CEC. (2, 4, 6) Este punto ya es un clásico en cuanto al reclamo de realizar estudios aleatorizados como única forma de probar superioridad de una técnica quirúrgica sobre otra. Estos estudios tienen ciertas limitaciones: a) la mayoría de los pacientes son incluidos luego de un criterio de selección estricto, por lo que no son representativos de la práctica diaria, b) muchas veces sus conclusiones se obtienen tardíamente con lo que pierden su vigencia práctica y c) en cirugía cardíaca existen

sobrados ejemplos de técnicas quirúrgicas consolidadas luego de su utilización sin un estudio aleatorizado previo, por ejemplo el empleo de la arteria mamaria interna a descendente anterior, la cirugía reparadora de la válvula mitral, etc. Con respecto a la falta de diferencia en los resultados hospitalarios entre las dos técnicas quirúrgicas, cabe destacar que hay una gran cantidad de trabajos publicados en donde la calidad de cirugía realizada es diferente, expresada por una cantidad menor de puentes/pacientes en los operados sin CEC que da por resultado grupos de pacientes no comparables. Por último, debido a la baja incidencia de eventos posoperatorios, es necesario contar con gran cantidad de pacientes por grupo para poder obtener significancia estadística al comparar las dos técnicas.

Con respecto al segundo punto, el cual se refiere a la permeabilidad de las anastomosis, se debe considerar al analizarlo la experiencia del grupo actuante. El Dr. Borracci insiste con estudios aleatorizados, en los cuales no hay diferencias estadísticamente significativas en la permeabilidad para el grupo sin CEC *versus* con CEC con aquellos autores con suficiente experiencia en cirugía sin bomba. (1, 2)

El trabajo citado, que sí tiene diferencias de permeabilidad a favor de con CEC, pertenece a un grupo con sólo el 13% de las cirugías coronarias sin circulación extracorpórea. (3)

El análisis de las publicaciones de grupos con experiencia de todo el mundo arroja permeabilidad mucho más alta que las citadas: Matsuura y colaboradores, (4) con el 88% de su práctica sin CEC, presentan permeabilidad global del 97,2%, y del 96,7% para arterias menores de 1,5 mm de diámetro. Otro estudio japonés del mismo grupo evidencia permeabilidad global del 98% en pacientes revascularizados sin CEC y sólo con arterias. Por su parte, Calafiore, de vasta experiencia en este tipo de cirugía, presenta cifras de permeabilidad superiores al 98%. (6) En nuestra serie, la mayoría de los pacientes se controlaron con estudios Doppler intraoperatorio tratando de obtener flujo diastólico luego de realizada las anastomosis. Este estudio, si bien incompleto, nos ha dado buena correlación con la evolución de los pacientes y sus respectivos estudios de perfusión miocárdica a los tres meses de operados. Creemos que el estudio angiográfico es la forma correcta de comprobar la eficacia de nuestro trabajo y hemos iniciado un estudio de control angiográfico en un grupo de pacientes consecutivos en nuestra institución que será informado oportunamente y que nos permitirá tener nuestros propios resultados sobre permeabilidad.

Como conclusión final agradecemos los comentarios del Dr. Borracci, que creemos oportunos. Creemos que la CRM sin CEC es una alternativa que se ha desarrollado y establecido para quedarse y que si bien hasta ahora no muestra grandes beneficios con respecto a la técnica convencional, sí ha demostrado ser equivalente a la CRM con CEC; sólo cabría preguntarse si esta primera conclusión no es razón suficiente para realizarla

por ser la CRM sin CEC un procedimiento notoriamente más simple. El tratamiento quirúrgico de la enfermedad coronaria forma parte de estrategias terapéuticas en permanente cambio y lo que hoy parece definitivo puede ser relativo en un futuro no muy lejano y es por ello que debemos tener una visión amplia y en permanente cambio para adaptarnos y que continúe siendo una alternativa terapéutica válida. Hoy en día el mayor beneficio de la cirugía coronaria es su notable beneficio a largo plazo y su mayor desventaja es lo complejo de su tratamiento, sobre todo visto desde el lado de nuestros pacientes. De esta forma creemos que la utilización de conductos arteriales múltiples y la no utilización de CEC es una respuesta moderna y de avanzada que nos permite brindar un tratamiento duradero con una técnica más simple. Para finalizar, queremos enfatizar que si bien las distintas publicaciones sirven de guía terapéutica para la práctica diaria, es sabido que, en una alternativa terapéutica tan artesanal como la CRM, la experiencia, las ganas de cambio y el análisis de los resultados del grupo actuante son lo que debe primar a la hora de decidir la realización de una u otra técnica quirúrgica.

Daniel Navia, Mariano Vrancic,
Guillermo Vaccarino, Fernando Piccinini
Servicio de Cirugía Cardíaca, ICBA

díaca. (1, 2) El trabajo de Rodríguez y colaboradores destaca el valor pronóstico de la medición subjetiva de la función sistólica del ventrículo izquierdo en una muestra heterogénea de pacientes internados por un evento cardiovascular. (3) En este sentido, no se observa una definición de lo que consideran "evento cardiovascular" y la forma de seguimiento extrahospitalario. Asimismo, no obstante el valor de la evaluación subjetiva de la función sistólica, hubiera sido útil clasificar las diferentes categorías de la función sistólica en base a una fracción de eyección subjetiva y establecer el grado de concordancia con las categorías estimadas en base a los valores de fracción de eyección calculado por el método de Simpson. Si bien en la práctica cotidiana podría desestimarse la complejización de la evaluación de la función sistólica, a los fines de un trabajo científico hubiera sido importante utilizar un parámetro objetivo con el fin de determinar qué representa cada categoría en forma aproximada y extenderlo a cualquier laboratorio de ecocardiografía. La reducida variabilidad intraobservador e interobservador y el valor pronóstico observado en este trabajo valida la utilización del método en un laboratorio experimentado.

Dr. Sergio Baratta
Hospital Universitario Austral

BIBLIOGRAFÍA

- Calafiore AM, Teodori G, Di Giammarco G, Vitolla G, Maddestra N, Paloscia L, et al. Multiple arterial conduits without cardiopulmonary bypass: early angiographic results. *Ann Thorac Surg*. 1999;67:450-6.
- Khan NE, De Souza A, Mister R, Flather M, Clague J, Davies S, et al. A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2004;350:21-8.
- Matsuura K, Kobayashi J, Tagusari O, Bando K, Niwaya K, Nakajima H, et al. Rationale for off-pump coronary revascularization to small branches- angiographic study of 1,283 anastomoses in 408 patients. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1530-4.
- Nathoe HM, van Dijk D, Jansen EW, Suyker WJ, Diephuis JC, van Boven WJ, et al; Octopus Study Group. A comparison of on-pump and off-pump coronary bypass surgery in low-risk patients. *N Engl J Med* 2003;348:394-402.
- Puskas JD, Williams WH, Mahoney EM, Huber PR, Block PC, Duke PG, et al. Off-pump vs conventional coronary artery bypass grafting: early and 1-year graft patency, cost, and quality-of-life outcomes: a randomized trial. *JAMA* 2004;291:1841-9.
- Tagusari O, Kobayashi J, Bando K, Niwaya K, Nakajima H, Nakatani T, et al. Total arterial off-pump coronary artery bypass grafting for revascularization of the total coronary system: clinical outcome and angiographic evaluation. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:1304-11.

Estimación ecocardiográfica visual de la función sistólica ventricular izquierda en la evaluación pronóstica de pacientes con un primer evento cardiovascular

Al Director

La fracción de eyección es un predictor de mortalidad en la enfermedad coronaria y en la insuficiencia car-

BIBLIOGRAFÍA

1. Volpi A, De Vita C, Franzosi MG, Geraci E, Maggioni AP, Mauri F, et al. Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis. Results of the GISSI-2 data base. The Ad hoc Working Group of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-2 Data Base. *Circulation* 1993;88:416-29.
2. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, Loeb H, Tristani F, Rector T, et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993;87:VI5-16.
3. Rodríguez ML, Sosa JV, Sciarretta M y col. Estimación ecocardiográfica visual de la función sistólica ventricular izquierda en la evaluación pronóstica de pacientes con un primer evento cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 2004;72:433-38.

Respuesta de los autores

Deseamos agradecer las precisas observaciones traídas a colación por el Dr. Baratta, que en lo que sigue procuramos aclarar, admitiendo ciertos puntos como limitaciones reales del estudio.

Se aceptó como evento cardiovascular todo diagnóstico cardiológico que motivara la internación del paciente. Los pacientes reclutados con este procedimiento constituyen un conjunto con alta prevalencia de las distintas patologías cardiovasculares, ciertamente heterogéneo en este aspecto. Esta distribución densa de las patologías favorece la aparición de futuros eventos (o recaídas) y sensibiliza las pruebas que comparan las curvas de supervivencia para los distintos tipos y niveles de clasificación de la función que fueron eva-

luados. Esto se basa en que el poder de detección de diferencias entre esta clase de curvas está dado, más que por el número total de individuos incluidos en el estudio, por el número absoluto de eventos que se presentan. (1) Tal densidad de eventos hubiera sido más difícil de obtener con muestras de poblaciones ambulatorias más generales y con menor prevalencia de patologías cardiovasculares. Aquí deseamos reiterar y subrayar lo ya expuesto en la discusión del trabajo: la muestra diseñada no pretende describir la población de los "internados por un evento cardiovascular inicial" por su interés intrínseco, sino servir como material para la evaluación de la hipótesis de trabajo, esto es, que la estimación visual de la función ventricular es al menos tan eficaz para la predicción de eventos como lo son otros estimadores ecocardiográficos corrientes.

El seguimiento fue telefónico y con conocimiento anticipado de pacientes y allegados. En caso de falla, el médico de cabecera y el padrón de asociados eran consultados. Si aun así no se obtenía información del paciente, se manejaba la pérdida según la metodología corriente para el modelo estadístico empleado.

La estimación visual de la función sistólica en una escala porcentual ha sido evaluada favorablemente por otros. (2, 3) Nosotros utilizamos una escala de seis niveles por unir un aspecto cuantitativo manejable numéricamente, con el lenguaje coloquial de uso habitual en la clínica. Los autores reconocen la importancia de una comparación entre ambas escalas, que no se realizó, en parte por las limitaciones de tiempo y en parte por la falta de un estándar con el cual comparar dos métodos subjetivos. Con respecto al método de Simpson, creemos que no alcanza la jerarquía de patrón para esta clase de estimaciones, y que para algunos investigadores presenta una variabilidad considerable y superior a la de la estimación visual. (3) De tal manera, los autores admiten que la correspondencia entre cada uno de los seis niveles de función sistólica visualmente obtenidos y la fracción de eyección porcentual de un método patrón aún no se ha evaluado. Con estas limitaciones, el estudio se centró en la evaluación de la estimación visual como predictora de eventos y, en este aspecto, los resultados fueron satisfactorios. Los seis niveles de la escala surgen naturalmente y creemos que la sencillez del método lo hace utilizable en la práctica.

Dres. María L. Rodríguez, Rogelio A. Machado

BIBLIOGRAFÍA

1. Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. I. Introduction and design. *Br J Cancer* 1976;34:585-612.
2. van Royen N, Jaffe CC, Krumholz HM, Johnson KM, Lynch PJ, Natale D, Atkinson P, Deman P, Wackers FJT. Comparison and

reproducibility of visual echocardiographic and quantitative radionuclide left ventricular ejection fractions. *Am J Cardiol* 1996;77:843-50.

3. Jensen-Urstad K, Bouvier F, Hojer J, Ruiz H, Hulting J, Samad B, Thorstrand C, Jensen-Urstad M. Comparison of different echocardiographic methods with radionuclide imaging for measuring left ventricular ejection fraction during acute myocardial infarction treated by thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1998;81:538-44.

Cardiomioplastia celular con médula ósea autóloga en pacientes con miocardiopatía isquémica

Al Director

Quisiera felicitar al grupo de autores por estar realizando investigación en esta nueva área tan desafiante dentro de la cardiología.

Este estudio (1) sostiene la seguridad y la factibilidad terapéutica en pacientes con deterioro de la función ventricular y mantiene abierta la hipótesis de la posibilidad de regenerar miocardio mediante terapia celular.

Para explicar la mejoría sustancial de la función ventricular izquierda observada en su experiencia, es importante destacar otros potenciales mecanismos fisiopatológicos además de la miogénesis. Algunos de estos mecanismos fisiopatológicos serían la revascularización miocárdica de territorios remotos que podría aumentar la circulación colateral a los territorios acinéticos, la mejoría de la contractilidad de los territorios contiguos podría incrementar la motilidad de los territorios estudiados, la mejoría de los parámetros hemodinámicos con consecuente disminución del estrés parietal y de su isquemia relativa, la liberación local de citocinas y factores de crecimiento e inflamación-cicatrización producida por la injuria de las inyecciones intramiocárdicas con el consiguiente efecto proangiogénico.

De esta manera, sería interesante mencionar si se observó un aumento en el espesor parietal o una modificación en la contractilidad regional de las zonas comprometidas.

Por otro lado, podrían existir al menos dos mecanismos que limiten la sobrevida de las células trasplantadas en este tipo de modelo: el trasplante celular en territorios no revascularizados que disminuiría la viabilidad del tejido trasplantado, el tiempo muy tardío posinfarto con la consiguiente transmigración celular hacia una estirpe fibrótica y la dificultad de una modificación de la geometría ventricular en pacientes con remodelación negativa tan establecida.

El tratamiento celular posinfarto en una etapa aguda o subaguda mediante administración intracoronaria de células progenitoras provenientes de médula ósea podría potencialmente sobreponer algunos de estos obstáculos.

Dr. Fernando A. Cura
Sub-Jefe Cardiología Intervencionista
I.C.B.A.

BIBLIOGRAFÍA

1. Trainini JC, Lago N, Klein G, Mouras J, Masoli O, Barisani JL y col. Cardiomioplastia celular con médula ósea autóloga en pacientes con miocardiopatía isquémica. *Rev Argent Cardiol* 2004;72:418-25.
2. Abbate A, Biondi-Zoccai GG, Baldi A, Trani C, Biasucci LM, Vetrevic GW. The 'Open-Artery Hypothesis': new clinical and pathophysiologic insights. *Cardiology* 2003;100:196-206.
3. Hubacek J, Sim EK, Zhang L, Shim WS. Chronic effects of transmyocardial laser revascularization in the nonischemic myocardium: a word of caution. *J Card Surg* 2004;19:161-6.
4. Ellis SG, Cura FA, Mukherjee D. Prospects for Therapeutic Angiogenesis and Myogenesis in Patients with Advanced Coronary Disease. *J Invasive Cardiol* 1999;11:615-17.
5. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Ringes-Lichtenberg S, Lippolt P, Breidenbach C, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2004;364:141-8.

Al Director

Con relación al artículo sobre cardiomioplastia celular (1) del Dr. Jorge Trainini y colaboradores presentado en la Revista Argentina de Cardiología quiero hacer las siguientes consideraciones. En primer lugar reconozco a los autores como pioneros en nuestro país en dicho tema y merecen un reconocimiento especial por realizar su experiencia en un centro público con el esfuerzo que ello significa.

Las publicaciones internacionales (2) avalan este procedimiento y determinan una línea terapéutica con seguro alto impacto en el futuro inmediato. Por lo tanto, para evitar extrapolar la experiencia de otros medios, debemos ser críticos en nuestros procedimientos de investigación.

Los resultados de estos ensayos clínicos deben manejarse con eficiencia porque la comunidad médica está con motivación especial por el tema mencionado. En los pacientes con compromiso de la función ventricular existen dos variables clínicas fundamentales como son la fracción de eyección como estudio complementario y, lo más importante desde el punto de vista práctico, su clase funcional. En el trabajo publicado se expresa en forma incorrecta la variable continua. (3) Por lo tanto, el resultado promedio no puede ser la clase funcional 2,4 como expresión del éxito terapéutico ya que la misma no existe.

Los resultados debieron expresarse de la siguiente manera: Todos los pacientes N9 (100%) mostraron la mejoría de su clase funcional por lo menos en el descenso a una categoría inferior. La mitad (50%) de los categorizados en CF III pasaron a CF I y la otra mitad (50%) pasaron a clase funcional II. Esto también evidencia un número importante de pacientes en clase funcional II (5/9) previo al procedimiento cuestionando la población elegida. No debemos olvidar, además, que en el área de la cardiomioplastia con colgajos musculares (4) durante mucho tiempo no pudo demostrarse mejoría de la fracción de eyección ventricular y la indicación persistió con el soporte único de la mejoría de la clase funcional.

Desde el punto de vista metodológico, (5) la utilización de cirugía coronaria simultánea en estos pa-

cientes introduce un sesgo pronunciado porque muchos de los efectos pueden haber sido resultado del procedimiento de revascularización directo con el impacto en zonas de hibernación miocárdica. Dado el bajo número de pacientes ingresados en el estudio, debió incrementarse el tiempo de éste para crear dos muestras simultáneas y aleatorizarlas para asignarle CRM sólo a un grupo y CRM + cardiomioplastia celular a los demás. El estudio pudo haber sido un trabajo inicial para luego extenderlo en otro multicéntrico.

Dr. Miguel Rubio
Cirugía Cardiovascular

BIBLIOGRAFÍA

1. Trainini JC, Lago N, Klein G, Mouras J, Masoli O, Barisani JL y col. Cardiomioplastia celular con médula ósea autóloga en pacientes con miocardiopatía isquémica. *Rev Argent Cardiol* 2004;72:418-25.
2. Chachques JC, Duarte F, Cattadori B, Shafy A, Lila N, Chatellier G, et al. Angiogenic growth factors and/or cellular therapy for myocardial regeneration: a comparative study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:245-53.
3. Bioestadística Médica. Dawson-Saunders-Roberto Trapp Editorial. El manual Moderno. México, DF; 1993.
4. Acker MA. Dynamic cardiomyoplasty: at the crossroads. *Ann Thorac Surg* 1999;68:750-5.
5. Castiglia V. Principios de la investigación médica. 2ª ed. Biomédica. Buenos Aires; 1998.

Respuesta de los autores

Contestamos en forma simultánea ambas misivas ya que presentan las mismas requisitorias. Dejamos asentado expresamente nuestro agradecimiento por la inquietud volcada al tema, como asimismo por los conceptos vertidos.

En relación con la nota del Dr. Miguel Rubio, es nuestro deseo manifestarle que trabajar en el Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital Pte. Perón no significa un esfuerzo, sino un don. También es nuestro deseo explicar que nuestro modelo es original, fue avalado en los foros de la especialidad tanto en publicaciones como en Reuniones Internacionales y no hemos extrapolado en ningún aspecto de él las consideraciones que lo definen. Esta metodología no sólo cumplió los pasos necesarios bioéticos sino que tiene la progresión que implica el conocimiento científico de este tema en su arte actual. Decimos textualmente "el modelo clínico de esta experiencia debe considerarse riguroso...". (1) Justamente haber respetado estos postulados ético-científicos nos permitió avanzar sobre otros aspectos de las cardiopatías (p. ej., enfermedad de Chagas-Mazza). Actualmente tenemos tratados 35 pacientes, pero damos a conocer los resultados progresivamente en relación con las evaluaciones realizadas por observadores independientes.

Por último, hay una cuestión común a ambas correspondencias y es el hecho de la revascularización de la cara anterior. Si bien está explicada en el trabajo esta situación, queremos dejar planteada la respuesta en forma clara y concluyente.

Sabemos que no más de un 10% de segmentos no viables tienen la expectativa de mejorar con la revascularización miocárdica aislada, lo cual está muy por debajo del 58% de segmentos recuperados en nuestros pacientes. Además, se ha demostrado que los segmentos no viables tienen menos del 25% de miocitos viables, y teniendo en cuenta que se necesitan al menos 50% de miocitos funcionalmente aptos para ser mejorados por una revascularización quirúrgica, es concebible analizar con todos estos elementos que el aumento de viabilidad se debió al implante de stem *cells*. (2)

En última instancia, haber adherido a esos postulados es parte del desarrollo a que nos somete la investigación científica. Vale más la duda que la impru-

dencia, pues sabemos bien que el científico que hace fraude se suicida.

Trainini JC, Lago N, Klein G, Mouras J, Masoli O, Barisani JL y col.

BIBLIOGRAFÍA

1. Trainini JC, Lago N, Klein G, Mouras J, Masoli O, Barisani JL y col. Cardiomioplastia celular con médula ósea autóloga en pacientes con miocardiopatía isquémica. *Rev Argent Cardiol* 2004;72:418-25.
2. Menasché P, Hagege AA, Vilquin JT, Desnos M, Albergel E, Pouzet B, et al. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1078-83.



DECIMOPRIMERAS JORNADAS DE CARDIOLOGIA

Organizadas por las Areas de Cardiología de los Hospitales del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires

OCTAVAS JORNADAS DE ENFERMERÍA EN CARDIOLOGÍA

OCTAVAS JORNADAS DE TÉCNICOS EN PRÁCTICAS CARDIOLÓGICAS

9 y 10 de mayo 2005

Círculo Oficiales de Mar, Sarmiento 1867, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

TEMARIO

- Síndromes coronarios agudos con supradesnivel del segmento ST
- Simposio de Síndrome metabólico
- Tratamiento no farmacológico de la insuficiencia cardíaca avanzada
- Historia de los Hemibloqueos
- Avances en el diagnóstico y tratamiento de los aneurismas aórticos
- Síncope
- Arritmias en el embarazo
- Encuesta sobre tabaquismo en los hospitales de la Ciudad de Buenos Aires. Taller
- Urgencias arritmológicas en pacientes con marcapasos y/o cardiodesfibriladores
- Prevención en cardiología (Mesa de Residentes)

Otorga créditos para la recertificación SAC

INSCRIPCIÓN SIN CARGO

SECRETARÍA E INFORMES: *Sra. Leonor Lucero Aguirre*

Sociedad Argentina de Cardiología - Azcuénaga 980/4, 1115 Ciudad de Buenos Aires

TE: 4961-6027 Int. 14, Fax: 4963-1733 - e-mail: jornadascardiologia@hotmail.com llucero@sac.org.ar