

Evaluación ergométrica comparativa de la nitroglicerina percutánea y del dinitrato de isosorbide sublingual en pacientes anginosos

HUGO SVETLIZE
JORGE LERMAN
MIGUEL CHIOZZA
EDUARDO MELE
JORGE CALIFANO
PEDRO BEILIS
ALBINO PEROSIO

Laboratorio de Ergometría
y Rehabilitación Cardíaca.

Sección Cardiología.

Hospital de Clínicas

"José de San Martín".

Universidad Nacional de Buenos Aires.

Trabajo presentado en el XVII Congreso
de la Cardiología Argentina.

Con el fin de evaluar el efecto de la nitroglicerina administrada por vía percutánea en pacientes anginosos y comparar los resultados con los obtenidos con la administración del dinitrato de isosorbide por vía sublingual, se estudiaron 26 pacientes con edad media de 53 años por medio de un test ergométrico en cicloergómetro. Los pacientes realizaron tres pruebas separadas por intervalos de 48-72 horas; en la primera se administró pasta placebo (P) y en la segunda y tercera en forma aleatoria: unguento conteniendo 24 mg de nitroglicerina (U) ó 5 mg de dinitrato de isosorbide sublingual (I). Se analizó el esfuerzo total acumulado (E); la presencia de angor y la magnitud de depresión del segmento ST en 300 kg, carga alcanzada por todos los pacientes. Además se estudiaron el comportamiento de la frecuencia cardíaca, de la presión arterial sistólica y del doble producto en condiciones basales y para cargas equivalentes de trabajo. La media de E fue de 2.838 kg para P, 3.695 kg para I y 3.831 kg para U ($p < 0,01$) comparando P con U o I. El 60% de los pacientes tenían angor en P, el 20% en I y el 12% en U ($p < 0,025$). El desnivel del ST fue de $1,8 \text{ mm} \pm 0,8$ en P; $0,9 \text{ mm} \pm 0,5$ en I y $1,0 \text{ mm} \pm 0,6$ en U ($p < 0,01$). Se confirma la eficacia de la nitroglicerina por vía percutánea, con resultados similares a los obtenidos por el dinitrato de isosorbide sublingual.

Los nitritos constituyen agentes farmacológicos útiles en el tratamiento de la angina de pecho debida a enfermedad arterial coronaria.¹ El mecanismo de acción fundamental es periférico, reducción del tono venoso por acción dilatadora directa sobre la musculatura lisa,² que produce, así, una disminución del retorno venoso y de los volúmenes ventriculares,³ que por la Ley de Laplace reducen la tensión intramiocárdica y, por ende, la demanda miocárdica de oxígeno.⁴

Sin embargo, la breve duración de su acción limita su utilidad clínica.⁵⁻⁹ La incorporación de los nitritos de acción prolongada, incluyendo a la nitroglicerina aplicada por vía percutánea, constituye un real avance terapéutico.¹⁰⁻¹⁶ En el año 1955, Davis y Wiesel¹⁷ demostraron que la nitroglicerina aplicada en forma de unguento produce resultados clínicamente satisfactorios en pacientes con angina de pecho intratable.

El propósito de este trabajo es evaluar por medio de la prueba de esfuerzo graduado el efecto de la nitroglicerina aplicada por

Dirección postal:

Hospital de Clínicas

"José de San Martín

Córdoba 2351

(1120) Buenos Aires

Argentina

**DOLOR PRECORDIAL DURANTE EL ESFUERZO
DE 300 Kgm**

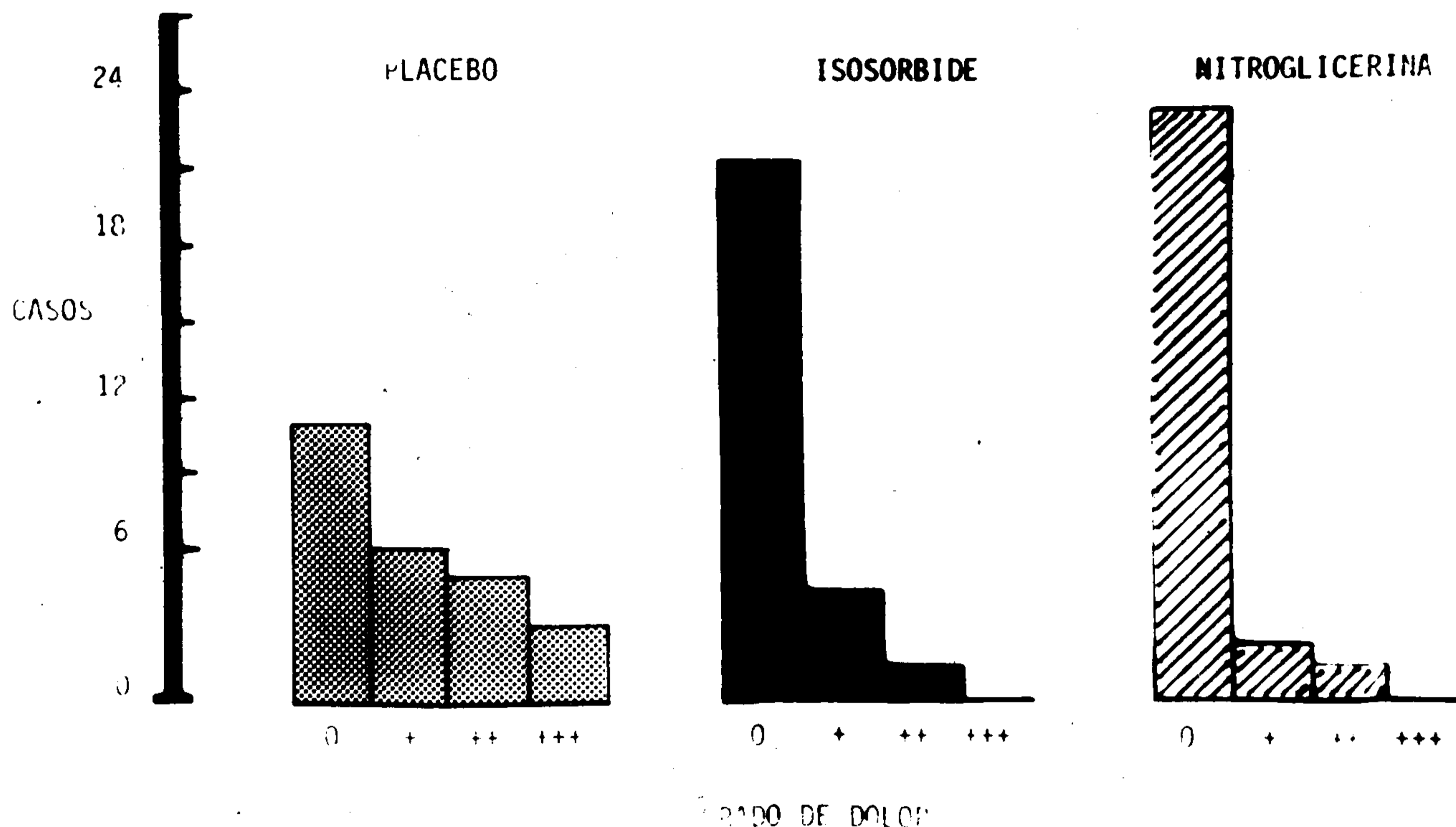


Fig. 1. Distribución de casos según la intensidad del dolor precordial y tratamiento, para la carga de 300 kg.

vía percutánea a pacientes portadores de enfermedad coronaria crónica y comparar los resultados con los obtenidos con la administración de dinitrato de isosorbide por vía sublingual.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 26 pacientes (24 hombres y 2 mujeres) con edades entre 42 y 73 años (media: 53 años) con síntomas y signos de enfermedad coronaria crónica y una ergometría previa, anormal por desnivel isquémico del segmento ST y angina de pecho intraesfuerzo.

Se consideraron como criterios de exclusión del estudio a: 1) enfermedad coronaria aguda o crónica reagudizada, 2) anemia, 3) antecedentes de infarto agudo de miocardio o accidente

cerebrovascular dentro de los tres meses previos al ingreso al estudio, 4) trastornos de la conducción auriculoventricular y/o bloqueos de rama, 5) antecedentes de reacciones adversas a los nitritos y 6) haber recibido dentro de los diez días previos al ingreso al estudio drogas beta bloqueantes, digitálicos y/o nitritos de acción prolongada.

La prueba de esfuerzo graduada (PEG) se realizó en cicloergómetro y el registro electrocardiográfico se efectuó utilizando el sistema de derivaciones torácicas bipolares: EV5, Z y D2 modificada.¹⁸ El perfil de trabajo aplicado fue el escaleriforme continuo, con etapas de 3 minutos de duración e incrementos progresivos en la carga de 150 kg. Los criterios de detención fueron los habituales para nuestro la-

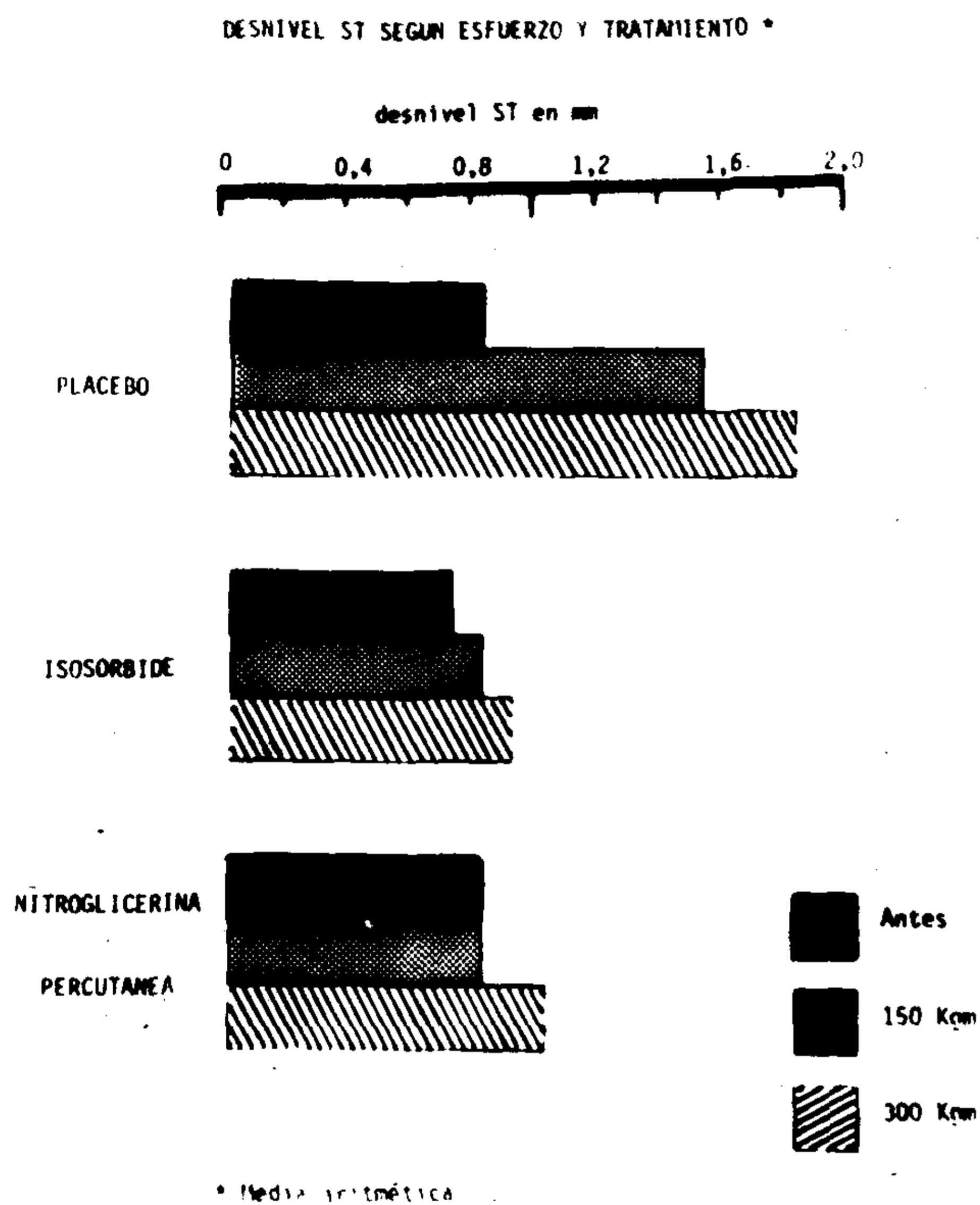


Fig. 2. Magnitud del infradesnivel del segmento ST según esfuerzo y tratamiento.

boratorio: a) angor intraesfuerzo 2+/3 de intensidad, b) infradesnivel del segmento ST ≥ 5 mm, c) supradesnivel del segmento ST ≥ 3 mm, d) arritmias significativas, e) caída intraesfuerzo de la presión arterial sistólica y/o signos de falla de bomba, f) presión arterial sistólica ≥ 250 mmHg y presión arterial diastólica ≥ 130 mmHg y g) alcanzar el 85% de la frecuencia cardíaca máxima teórica.

Se consideró como desnivel isquémico del segmento ST a la depresión del mismo de 1 mm a los 0,08 segundos del punto J o el nadir de la onda S del QRS en casos de ST horizontal o descendente y 1,5 mm en casos de ST ascendente, y que persistiera al menos 3 segundos.

Todos los pacientes realizaron tres PEG con un intervalo de 48 a 72 horas entre ellas. En la primera se aplicó a los pacientes 4 cm de ungüento conteniendo los excipientes del preparado sin droga activa (gel placebo) en la región precordial y al cabo de una hora realizaban la prueba (PEG P). Las otras dos PEG se realiza-

Tabla 1
Esfuerzo total realizado antes de interrumpir la prueba ergométrica, según tratamiento

Esfuerzo total (kg)	Placebo	Dinitrato isosorbide	Nitroglicerina percutánea
Media aritmética	2.838	3.695*	3.831* **
Desvío standard	1.652	1.513	1.549
Error standard	324	297	304

* $p < 0,001$ con respecto al placebo.

** p no significativa con respecto al dinitrato de isosorbide.

ron según un orden determinado por una tabla previamente confeccionada de distribución aleatoria. En una de ellas se aplicó 4 cm de ungüento conteniendo 1.200 mg de gel con 24 mg de nitroglicerina, aplicado en la misma forma que el gel placebo, realizándose la PEG una hora después (PEG U). En la otra PEG se administró una tableta de 5 mg de dinitrato de isosorbide por vía sublingual y 30 minutos después los pacientes realizaban la prueba (PEG I). Las dosis utilizadas fueron calculadas de acuerdo con el concepto de equipotencia de Goldstein y Epstein.¹⁹ De acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki sobre ética médica en la experimentación humana, los pacientes fueron informados previamente del propósito del estudio a realizar, pero sin hacer mención de las características de placebo de la primera etapa (estudio monocular).

En todos los pacientes se completó una historia clínica que permitió recoger los siguientes datos: peso promedio 79 kg; antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular en 10 pacientes (38%); hipertensión arterial diastólica en 5 (19%); dislipidemia en 7 (27%); diabetes en 2 (8%); obesidad en 7 (27%); hiperuricemia en 1 (4%); stress en 14 (54%); tabaquismo: hasta 20 cigarrillos por día 6 pacientes (23%) y más de 21 cigarrillos por día en 2 (8%); infarto de miocardio previo en 15 (57,6%) con la siguiente localización electrocardiográfica: anterior en 4 casos, lateral en 1, inferior en 5 y combinado en 5. El grado funcional subjetivo de la enfermedad coronaria fue evaluado de acuerdo con el criterio de la N.Y.H.A.: grado 1: 5 pacientes (19,2%), grado 2: 12 pa-

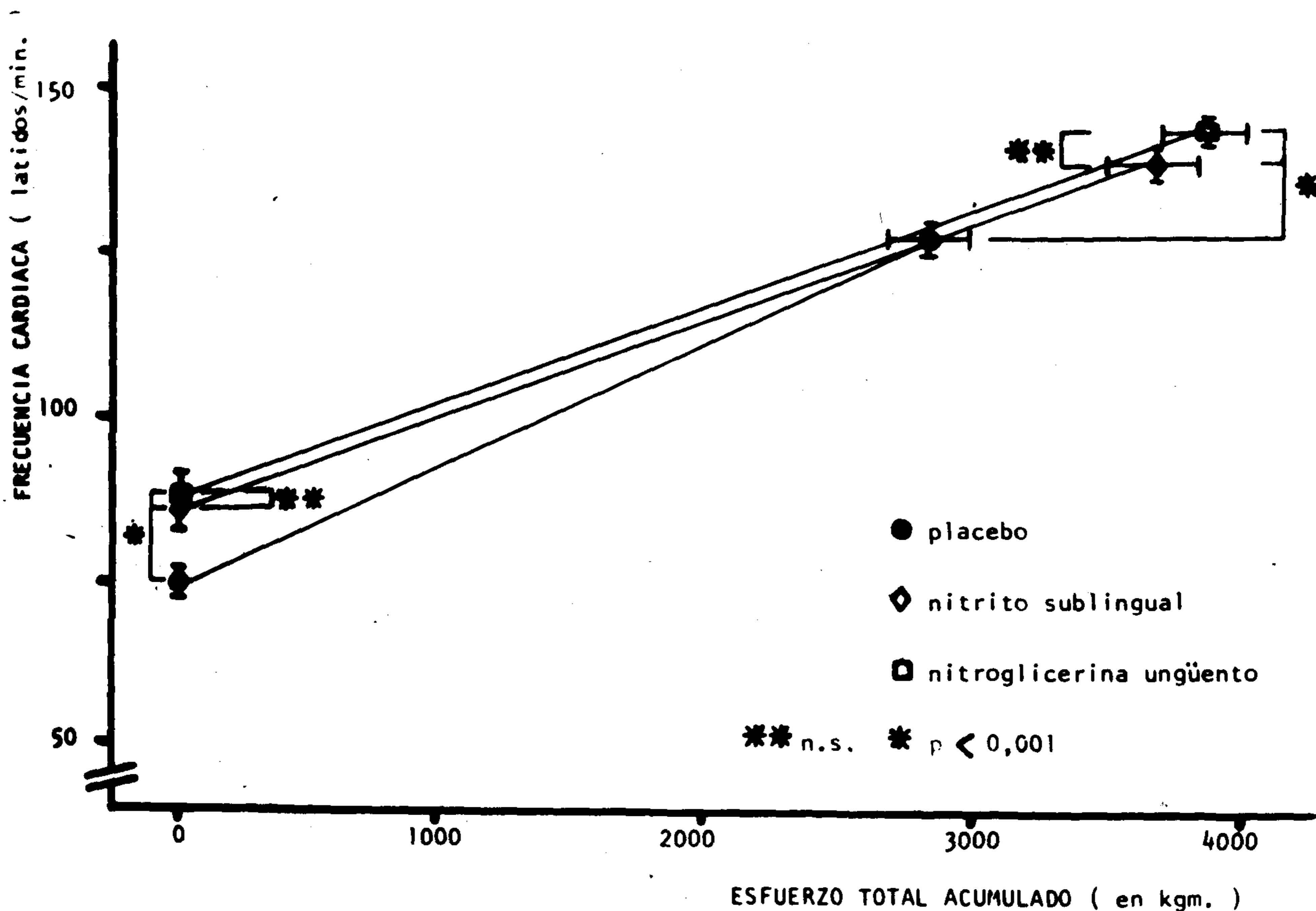


Fig. 3. Frecuencia cardíaca relacionada con el esfuerzo total acumulado, en reposo y en la carga máxima alcanzada, en las pruebas con placebo, nitrito sublingual y nitroglicerina unguento.

cientes (46,2%), grado 3: 7 pacientes (26,9%) y grado 4: 2 pacientes (7,7%). Se clasificó la intensidad del dolor anginoso según la siguiente escala: (0) ausencia de dolor, (+) dolor menor que el habitual, (++) el dolor habitual y (+++) dolor mayor al habitual.

Para la evaluación estadística de los resultados se consideraron: 1) el esfuerzo total acumulado (en kg) antes de interrumpir la PEG en cada una de las etapas del estudio; 2) la distribución de casos según la intensidad del angor, tratamiento y esfuerzo; 3) la magnitud del desnivel del segmento ST según esfuerzo y tratamiento; 4) el comportamiento de la frecuencia cardíaca, de la presión arterial sistólica y del doble producto (ITT) en condiciones basales y para cargas equivalentes de trabajo.

Para la comparación estadística entre los di-

ferentes tratamientos se aplicó un análisis de varianza de dos criterios de clasificación.

Con el objeto de mantener en el experimento el nivel de significación del 5%, se hicieron comparaciones múltiples por medio del test de Newman y Keuls (variante recurrential del Studentised Range Method). En el análisis del ítem 4 se utilizó el test de t para pequeñas muestras y datos apareados. Para la comparación del dolor anginoso se utilizó el test de Friedman (análisis de varianza de dos criterios por ranks).

RESULTADOS

De la comparación estadística entre ambas formas de tratamiento resultó una significativa diferencia, con una $p < 0,005$.

En la Tabla 1 se resumen los resultados de

Tabla 2
Distribución de casos según intensidad del dolor precordial, tratamiento y esfuerzo

Esfuerzo (kg)	Intensidad	Placebo		Isosorbide		Nitroglicerina	
		Casos	%	Casos	%	Casos	%
150	0	17	65	24	92	25	96
	+	7	27	2	8	1	4
	++	1	4	0	0	0	0
	+++	1	4	0	0	0	0
	Total	26		26		26	
300*	0	11	44	21	81	23	88
	+	6	24	4	15	2	8**
	++	5	29	1	4**	1	4***
	+++	3	12	0	0	0	0
	Total	25		26		26	
450*	0	6	35	11	46	16	70
	+	2	12	8	33	5	22
	++	8	47	5	21	1	4
	+++	1	6	0	0	1	4
	Total	17		24		23	
600*	0	2	22	5	31	9	56
	+	4	44	3	19	5	31
	++	1	11	8	50	2	12
	+++	2	22	0	0	0	0
	Total	9		16		16	

* Solamente en casos que continúan con la prueba ergométrica.
 ** $p < 0,025$ con respecto al placebo.
 *** p no significativa con respecto al dinitrato de isosorbide.

la evaluación del esfuerzo total acumulado realizado antes de interrumpir la PEG. Los que muestran una total diferencia altamente significativa entre ambas formas de tratamiento y el placebo, con una $p < 0,01$; no existiendo diferencia significativa entre U e I ($p > 0,05$).

El segundo aspecto analizado fue la distribución de casos según la intensidad del dolor precordial, esfuerzo y tratamiento (Tabla 2).

El análisis estadístico se realizó considerando únicamente la cargas de 150 y 300 kg, dado que a partir de la carga de 450 kg disminuyó significativamente el número de casos en la PEG efectuada con ungüento placebo. Los resultados mostraron una diferencia significativa para la carga de 300 kg, con una $p < 0,025$, entre ambas formas de tratamiento y la PEG P, no siendo

Tabla 3
Número de casos con infradesnivel del segmento ST, según esfuerzo y tratamiento

Esfuerzo	Desnivel	Placebo	Isosorbide	Nitroglicerina
Antes	Sí	6	5	4
	No	20	21	22
	Total	26	26	26
150 kg	Sí	9	6	6
	No	17	20	20
	Total	26	26	26
300 kg	Sí	16	9	9
	No	9	17**	17***
	Total	25*	26	26

* Un caso interrumpe la prueba por infradesnivel del ST de 5 mm.
 ** $p < 0,001$ con respecto al placebo.
 *** p no significativa con respecto al dinitrato de isosorbide.

Tabla 4
Magnitud del desnivel del segmento ST, según esfuerzo y tratamiento. Media aritmética y desvío standard (en mm)

Esfuerzo	Placebo	Isosorbide	Nitroglicerina
Antes	$0,8 \pm 0,2$	$0,7 \pm 0,3$	$0,8 \pm 0,3$
150 kg	$1,5 \pm 0,9$	$0,8 \pm 0,4$	$0,8 \pm 0,2$
300 kg	$1,8 \pm 0,8$	$0,9 \pm 0,5^*$	$1,0 \pm 0,6^{**}$

* $p < 0,01$ con respecto al placebo.
 ** p no significativa con respecto al dinitrato de isosorbide.

significativa entre U e I (ver Fig. 1).

En las Tablas 3 y 4 se analiza el número de casos con infradesnivel isquémico del segmento ST y su magnitud, según esfuerzo y tratamiento, respectivamente. De la comparación estadística, realizada a través del test de Friedman, resultan diferencias significativas en los 300 kg entre P y ambas formas de tratamiento ($p < 0,01$). No se observaron diferencias significativas entre U e I (ver Fig. 2). Con lo cual podemos establecer que ambas formas de tratamiento fueron igualmente eficaces para reducir la isquemia inducida por el ejercicio, disminuyendo no sólo el número de casos que presentaban desnivel isquémico del segmento ST, sino la magnitud

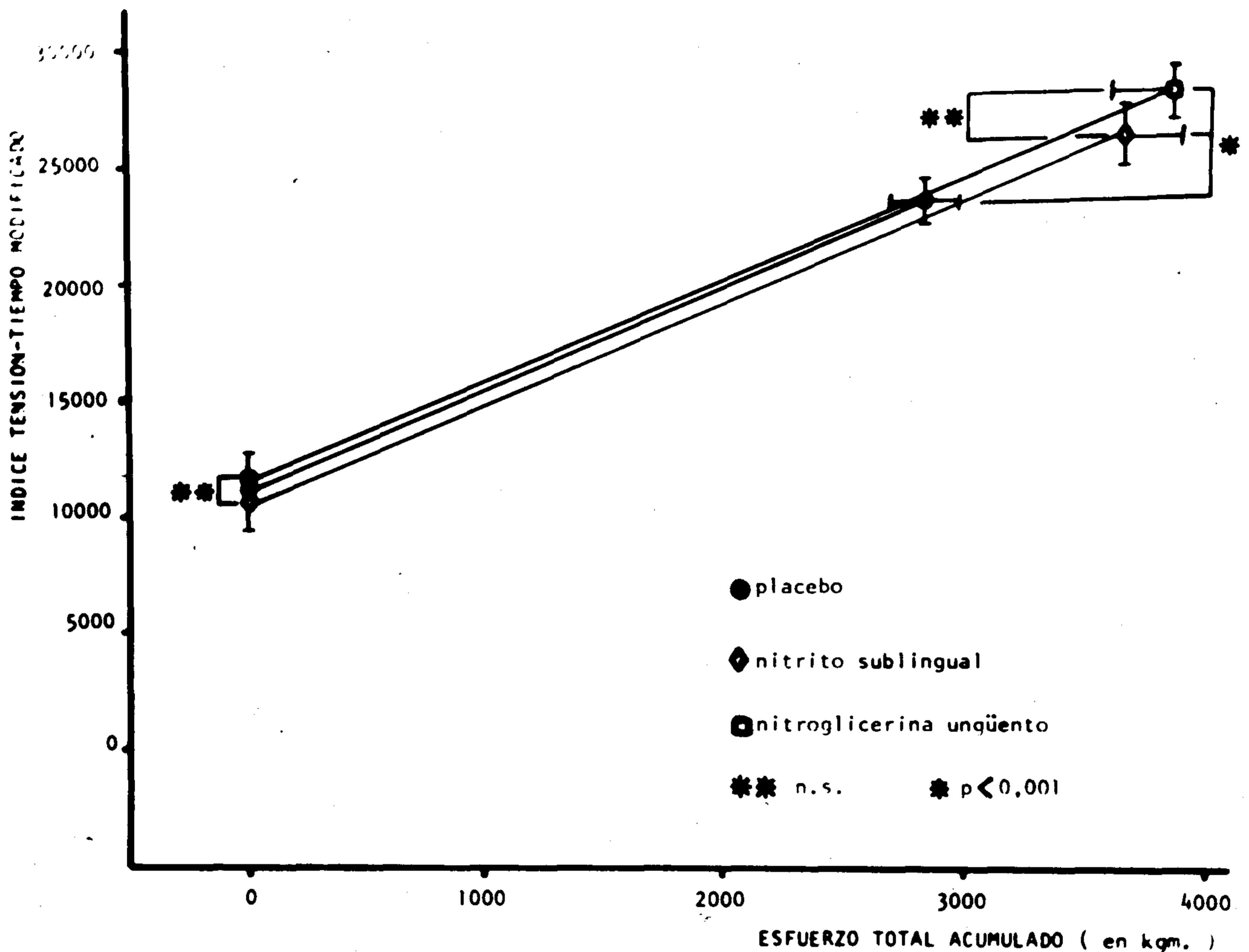


Fig. 4. Doble producto relacionado con el esfuerzo total acumulado, en reposo y en la carga máxima alcanzada, en las pruebas con placebo, nitrito sublingual y nitroglicerina unguento.

media del mismo, para cargas de trabajo equivalentes.

La frecuencia cardíaca basal (media aritmética, desvío y error standard) en la PEG P fue de $74,8 \pm 11,9 \pm 2,3$ latidos por minuto, en la PEG I fue de $87,1 \pm 14,0 \pm 2,7$ y en la PEG U de $87,7 \pm 15,6 \pm 3,0$, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre los valores en la etapa P y ambas formas de tratamiento. No hubo diferencias entre U e I (ver Fig. 3). La frecuencia cardíaca máxima alcanzada (media aritmética, desvío y error standard) en la PEG P fue de $126,9 \pm 17,8 \pm 3,5$, en la PEG I fue de $138,4 \pm 22,4 \pm 4,3$, y en la PEG U

fue de $143,5 \pm 17,9 \pm 3,5$ latidos por minuto, siendo la significación estadística menor de 0,001, entre P y ambas formas de tratamiento. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre U e I.

La presión arterial sistólica basal (media aritmética, desvío y error standard) fue en la PEG P de $145,8 \pm 22,6 \pm 4,4$ mmHg, en la PEG I de $123,2 \pm 16 \pm 3,1$ mmHg y en U de $124,8 \pm 19,4 \pm 3,8$ mmHg. El análisis estadístico fue significativo ($p < 0,001$) entre la etapa placebo y ambas formas de tratamiento, no existiendo diferencias entre estos dos últimos.

El doble producto (ITT) basal (media aritmética, desvío y error standard) en la etapa P fue de $10.896,3 \pm 2.355,1 \pm 461,7$, en la PEG I fue de $10.854,6 \pm 2.221,7 \pm 435,6$ y en la PEG U fue de $10.906,3 \pm 2.247,5 \pm 440,6$. El análisis estadístico no determinó diferencias significativas. Lo cual se debió, evidentemente, a las modificaciones en sentidos opuestos de la frecuencia cardíaca y la presión arterial sistólica por efecto de los fármacos. El ITT máximo alcanzado (media aritmética, desvío y error standard) fue en la PEG P de $23.225,1 \pm 5.251,0 \pm 10.296,6$, en la PEG I de $25.434,3 \pm 7.043,5 \pm 1.381,0$ y en la PEG U de $27.165,1 \pm 6.609,1 \pm 1.295,9$. Hubo diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre P y ambos tratamientos y no significativa entre U e I (ver Fig. 4).

Al analizar las diferencias en el comportamiento de la frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica e ITT para cargas comparables (150 y 300 kg) se observó que tanto la frecuencia cardíaca como el doble producto no presentaban diferencias estadísticamente significativas en las distintas etapas del estudio. Sin embargo, la presión arterial sistólica (media aritmética y error standard) para la carga de 150 kg en la etapa P fue de $163,2 \pm 5,5$ mmHg, en la etapa I fue de $149,5 \pm 4,7$ y en la PEG U de $147,9 \pm 5$, con una diferencia entre P y ambos tratamientos estadísticamente significativa ($p < 0,001$) y no entre U e I. Para la carga de 300 kg los valores fueron de $172,8 \pm 5,4$ mmHg, $165,2 \pm 4,9$ y $165,9 \pm 5,5$ para P, I y U respectivamente, con el mismo comportamiento en el análisis estadístico que lo hallado en la carga de 150 kg.

Los efectos colaterales fueron de poca incidencia y escasa significación, no obligando en ningún caso a la suspensión de la prueba. Empleando gel de nitroglicerina, tres pacientes presentaron cefalea moderada. Con dinitrato de isosorbide, tres pacientes presentaron cefalea moderada, y dos ligeras nauseas.

DISCUSION

El análisis estadístico de este estudio demuestra la eficacia de la nitroglicerina aplicada por vía percutánea, para mejorar los signos y sín-

tomas dependientes de la hipoxia miocárdica inducida por el ejercicio. Se evidencia esto, por el aumento en el esfuerzo total realizado por los paciente bajo efecto de esta droga, con menor grado de isquemia, al haberse demostrado una reducción significativa del número de pacientes que presentaban angor en cargas de trabajo mayores y una disminución en la magnitud de depresión del segmento ST.

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en los resultados observados entre nitroglicerina administrada por vía percutánea y el dinitrato de isosorbide por vía sublingual. Por lo tanto, ambos fármacos fueron igualmente eficaces para aumentar la tolerancia al ejercicio.

Como resulta del análisis del doble producto, se puede observar que no presentó diferencias significativas en cargas equivalentes de trabajo. Esta disociación entre la demanda de oxígeno (trabajo interno) y la tolerancia al esfuerzo (trabajo externo) es debida, en parte, a los efectos hemodinámicos de la nitroglicerina en la circulación periférica. Conclusiones similares obtienen Karsh y colaboradores.²⁰

Además, al evaluar la isquemia miocárdica por la magnitud de desplazamiento del segmento ST, se puede observar que para cargas equivalentes de trabajo, los pacientes no presentaban variaciones del doble producto (índice del consumo miocárdico de oxígeno), pero tenían menor grado de isquemia. Esto se explicaría por un menor consumo de oxígeno, hecho no representado por el ITT, por ser sólo el mejor índice incruento de que disponemos para evaluar el consumo miocárdico de oxígeno pero sin ser el más real (al no considerar los volúmenes ventriculares) o por un mejor aporte de oxígeno.

Está ampliamente demostrado que la reducción en la demanda de oxígeno producida por la nitroglicerina, ocurre a través de sus efectos periféricos sobre la resistencia vascular en los lechos arterial y venoso, determinando de esta manera una reducción del retorno venoso y de la resistencia arterial periférica, con la consiguiente disminución de la presión y del volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo.^{4,21}

Permanece aún bajo controversia el efecto de la nitroglicerina a nivel arterial coronario, dado que la administración intraarterial coronaria de nitroglicerina no es efectiva para aliviar la angina inducida por el marcapaseo,²² mientras que administrada por vía sublingual sí la alivia,²³ presumiblemente por sus efectos periféricos.

Estudios realizados en base a flujo coronario total,^{24,25} regional^{26,27} y subendocárdico,^{28,29} sostienen resultados contradictorios. Algunos autores²¹ establecen el aumento del flujo subendocárdico en áreas isquémicas a expensas de las áreas bien irrigadas.

La nitroglicerina aplicada por vía percutánea tiene una duración de acción más prolongada que el dinitrito de isosorbide administrado por vía sublingual, persistiendo su efecto de 3 a 6 horas.^{11,14,16,30-32}

Algunos estudios^{1,14} demuestran que el aumento en la tolerancia al esfuerzo existe desde una a tres horas posteriores a su administración. De esta manera, la nitroglicerina en ungüento sería una de las preparaciones con efecto más prolongado.³³ Esto se explicaría por una absorción gradual y continua de la nitroglicerina a través de la piel. La ventaja sobre los nitratos de acción prolongada sería que éstos atraviesan en altas concentraciones la vía hepática, pudiendo experimentar una rápida degradación,³² en contraste con la nitroglicerina administrada por vía percutánea o sublingual, que permite un ingreso directo a la circulación sistémica.

COMPARATIVE ERGOMETRIC ASSESMENT OF NITROGLYCERIN OINTMENT AND SUBLINGUAL ISOSORBIDE DINITRATE IN PATIENTS WITH ANGINA PECTORIS

The purpose of this study was the evaluation of nitroglycerin ointment and its comparison with sublingual isosorbide dinitrate in patients with angina pectoris. We studied 26 patients (mean age: 53 years) who performed three exercise tests on bicycle ergometer with an interval of 48-72 hours between them. On the first test placebo ointment (P) was previously administered. The second and third

test were done under the effect of 24 mg of nitroglycerin ointment (O) or 5 mg of sublingual isosorbide dinitrate (I), in a random single blind manner. Total work load (W), presence of angor pectoris and the magnitude of ST segment depression at the work load of 300 kg/minute (stage reached by all patients) were analyzed. Furthermore, heart rate, systolic blood pressure and heart rate systolic blood pressure product at rest and at comparables work loads were studied. Mean W was 2838 kg for P, 3695 kg for I and 3831 kg for O ($p < 0.01$ comparing P with O or I). Sixty percent of patients experienced angor on P, 20% on I and 12% on O ($p < 0.025$). The ST segment depression was 1.8 ± 0.8 on P, 0.9 ± 0.5 on I and 1.0 ± 0.6 mm on O ($p < 0.001$). This data confirmed the efficacy of percutaneous nitroglycerin whose results are similar to those obtained with sublingual isosorbide dinitrate.

BIBLIOGRAFIA

1. Aronow WS: Clinical use of nitrates. I. Nitrates as antianginal drugs. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 48: 31, 1979.
2. Hurst JW, Logue RB: The heart, arteries and veins, 4th Ed. McGraw-Hill Inc, 1978.
3. Ludbrook PA, Byrne JD, Kurnik PB, McKnight RC: Influence of reduction of preload and afterload by nitroglycerin on left ventricular diastolic pressure-volume relations and relaxation in man. *Circulation* 56: 937, 1977.
4. Mason DT, Braunwald E: Effects of nitroglycerin and amyl nitrite on arteriolar and venous tone in the human forearm. *Circulation* 32: 755, 1965.
5. Klaus AP, Zaret BL, Pitt BL, Ross RS: Comparative evaluation of sublingual long-acting nitrates. *Circulation* 48: 519, 1973.
6. Goldstein RE, Rosing DR, Redwood DR, Beiser GD, Epstein SE: Clinical and circulatory effects of isosorbide dinitrate. Comparison with nitroglycerin. *Circulation* 43: 629, 1971.
7. Steele RJ, Burggraf GW, Parker JO: Effects of isosorbide dinitrate on the response to atrial pacing in coronary heart disease. *Am J Cardiol* 36: 206, 1975.
8. Burggraf GW, Parker JO: Left ventricular volume changes after amyl nitrite and nitroglycerin in man as measured by ultrasound. *Circulation* 49: 136, 1974.
9. Russek AL: The therapeutic role of coronary vasodilators: glyceryl trinitrate, isosorbide dinitrate and pentaerythritol tetranitrate. *Am J Med Sci* 252: 9, 1966.
10. Reichek N: Long-acting nitrates in the treatment of angina pectoris. *JAMA* 236: 1399, 1976.
11. Reichek N, Goldstein RE, Redwood DR, Epstein SE: Sustained effects of nitroglycerin ointment in patients with angina pectoris. *Circulation* 50: 348, 1974.
12. Awan NA, Miller RR, Maxwell KS, Mason DT: Cardiovascular and antianginal actions of nitroglycerin ointment: Evaluation by cardiac catheterization, forearm

- plethysmography and treadmill stress testing. *Chest* 73: 1, 1978.
13. Franciosa JA, Mikulic E, Cohn JN, Fable JE: Effects of orally administered isosorbide dinitrate in patients with congestive heart failure. *Circulation* 50: 1020, 1974.
 14. Parker JO, Augustine RJ, Burton JR, West RO, Armstrong PW: Effect of nitroglycerin ointment on the clinical and hemodynamic response to exercise. *Am J Cardiol* 38: 162, 1976.
 15. Aptecar FRM, Canossa MA, Aptecar M: Acción de la trinitrina en forma percutánea en el tratamiento de las cardiopatías isquémicas. *Sem Méd* 146: 147, 1975.
 16. Aptecar FRM, Canossa MA, Otero y Garzón CA, Aptecar M: Valoración ergométrica de la trinitrina administrada por vía percutánea. *Rev Arg Cardiol* 44: 57, 1976.
 17. Davis JA, Wiesel BH: The treatment of angina pectoris with a nitroglycerin ointment. *Am J Med Sci* 230: 259, 1955.
 18. Boskis B, Lerman J, Perosio A, Scattini M: Manual de Ergometría y Rehabilitación en Cardiología, p 47. Ed Científico-Técnicas Americanas. Buenos Aires, 1974.
 19. Goldstein RE, Epstein SE: Nitrates in the prophylactic treatment of angina pectoris. *Circulation* 48: 917, 1973.
 20. Karsh DL, Umbach RE, Cohen LS, Langou RA: Prolonged benefit of nitroglycerin ointment on exercise tolerance in patients with angina pectoris. *Am Heart J* 96: 587, 1978.
 21. Parratt JW: Pharmacological approaches to the therapy of angina. *Arch Drug Res* 9: 103, 1974.
 22. Ganz W, Marcus HS: Failure of intracoronary nitroglycerin to alleviate pacing-induced angina. *Circulation* 46: 880, 1972.
 23. Ganz W, Marcus HS: Changes in myocardial oxygen consumption during relief of pacing-induced angina by nitroglycerin (abstract). *Am J Cardiol* 31: 133, 1973.
 24. Leubs ED, Cohen A, Zaleski EJ et al: Effect of nitroglycerin, intensain, isoptin and papaverine on coronary blood flow in man, measured by coincidence counting technique and rubidium-84. *Am J Cardiol* 17: 535, 1966.
 25. Gorlin R, Brachfeld N, MacLeod C et al: Effect of nitroglycerin on the coronary circulation in patients with coronary disease or increased left ventricular work. *Circulation* 19: 705, 1959.
 26. Fam WM, McGregor M: Effects of coronary vasodilator drugs on retrograde flow in areas of chronic myocardial ischemia. *Circ Res* 15: 355, 1964.
 27. Horwitz LD, Gorlin R, Taylor WJ et al: Effects of nitroglycerin on regional myocardial blood flow in coronary artery disease. *J Clin Invest* 50: 1578, 1971.
 28. Becker LD, Fortuin NJ, Pitt B: Effects of ischemia and antianginal drugs on the distribution of radioactive microspheres in the canine left ventricle. *Circ Res* 28: 263, 1971.
 29. Forman R, Kirk ES, Downey JM et al: Nitroglycerin and heterogeneity of myocardial blood flow. *J Clin Invest* 52: 905, 1973.
 30. Taylor WR, Forrester JS, Magnusson P, Takano T, Chatterjee K, Swan HJC: The hemodynamic effects of nitroglycerin ointment in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 38: 469, 1976.
 31. Awan N, Miller R, Vismara L, Karem R, Mason DT: Enhanced exercise performance by nitroglycerin paste and relation to simultaneous modifications in cardiac dynamics and peripheral circulation in coronary patients (abstract). *Circulation* 51-52 (Suppl II): 154, 1975.
 32. Riseman JEF, Doretsky S, Altman GF: Stereo-isometric nitrates in the treatment of angina pectoris. *Am J Cardiol* 15: 220, 1965.
 33. Danahy DT, Aronow WS: Hemodynamics and antianginal effects of high dose oral isosorbide dinitrate after chronic use. *Circulation* 56: 205, 1977.