

Valoración ergométrica de la Trinitrina administrada por vía percutánea

Dres. FANNY R. MINDLIN de APTecAR, MARIA A. CANOSSA, CARLOS A. OTERO Y GARZON y MOISES APTecAR *

RESUMEN

Con el fin de demostrar la mayor duración de la acción terapéutica de la trinitrina administrada por vía percutánea, fue estudiado el efecto de una pomada de nitroglicerina al 2 % sobre la respuesta ergométrica en 23 pacientes coronarios, comparándola con la trinitrina sub-lingual y una pomada placebo. Se administraron dosis "equipotentes" de trinitrina percutánea y sub-lingual, determinadas por sus efectos periféricos, y los resultados fueron valorados por la acción sobre los desniveles ST, y los tiempos y cargas necesarios para obtener una respuesta isquémica de 2 mm. o más.

Los resultados demuestran que el efecto favorable de la trinitrina sub-lingual dura una hora y se agota antes de las dos, mientras que la trinitrina percutánea evidencia un efecto similar, pero más prolongado ya que el incremento de la capacidad de esfuerzo fue de 71 % para tiempos y de 89 % para cargas a las dos horas ($P < 0,001$), y se mantuvo una clara tendencia en el mismo sentido hasta las tres horas y media (40 % y 49 %, respectivamente).

INTRODUCCION

La trinitrina o sus derivados, administrados por vía sublingual, sigue siendo

el medicamento más eficaz para el tratamiento de la crisis anginosa (1, 2, 3, 4, 5, 6). Tiene, sin embargo, el inconveniente de una acción muy fugaz, demostrada a través de reiteradas evaluaciones clínicas y hemodinámicas (7, 8, 9, 10); por otra parte, todos los intentos para prolongar su acción, administrándola por vía oral, a través de distintos artificios farmacotécnicos, no han brindado resultados positivos, debido a la destrucción de la droga en su pasaje a través del hígado (11, 12), mediante la acción de la reductasa glutactón-nitritos orgánicos (13, 14).

Basados en los trabajos de Goldstein y Epstein y colab. (15, 16, 17), intentamos demostrar en este estudio la prolongación del efecto terapéutico de la trinitrina administrada por vía percutánea, cuyo ensayo preliminar ya fue comunicado por 3 de los autores (18).

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 23 enfermos, 20 hombres y 3 mujeres, que aceptaron someterse a esta prueba, habiéndoseles explicado previamente el objetivo de la misma (Tabla I).

* Departamento Cardio-vascular. Institutos Médicos Antártida.

Nº	Edad	Sexo	Angina (gr)	Infarto miocardio previo	Hipertensión arterial	Diabetes
1	50	M	No	Sí	No	No
2	72	M	III	Sí	No	Sí
3	64	M	III	Sí	No	Sí
4	41	F	III	No	Sí	No
5	53	M	III	No	No	No
6	63	M	III	Sí	No	No
7	56	M	III	No	Sí	No
8	57	M	No	Sí	No	No
9	66	M	III	No	Sí	No
10	52	M	III	No	No	No
11	57	M	III	No	Sí	No
12	64	M	III	Sí	No	No
13	62	M	III	No	Sí	No
14	53	F	I	No	Sí	No
15	55	M	III	No	Sí	No
16	63	M	III	Sí	Sí	Sí
17	55	F	III	No	No	No
18	65	M	III	No	No	No
19	62	M	III	No	No	No
20	60	M	No	No	No	No
21	60	M	IV	No	No	No
22	61	M	IV	No	Sí	Sí
23	57	M	III	Sí	No	No

La selección de los pacientes se basó en la presencia de angina de pecho y una prueba ergométrica francamente positiva en 20 enfermos. Los otros tres no presentaban angor, pero sí una prueba ergométrica con respuesta isquémica precoz (gran desnivel ST con carga baja).

Las edades estaban comprendidas entre los 41 y los 72 años (promedio $58,6 \pm 6,5$ años). La angina de pecho fue de grado I (de acuerdo con la clasificación de la N.Y.H.A.) en un paciente, grado III en 17, y grado IV en 2. Ocho tuvieron infarto de miocardio previo; 9

eran hipertensos y 4 diabéticos. A 6 de estos 23 pacientes se les efectuó estudio cine-angio-coronariográfico.

La prueba se realizó sobre bicicleta ergométrica con el método escaleriforme continuo, comenzando con una carga de 250 kgm., y aumentando 250 kgm. por etapas de 3 minutos. Se realizó una prueba basal en todos los pacientes hasta obtener una respuesta isquémica de 2 o más mm. de descenso del segmento ST.

En los 23 pacientes se aplicó una pomada con trinitrina al 2 % en un excipiente de vaselina-lanolina en partes iguales.

PAC N°	BASAL			30'			60'			90'			120'			210'		
	mm.	seg.	kgm	mm.	seg.	kgm	mm.	seg.	kgm	mm.	seg.	kgm	mm.	seg.	kgm	mm.	seg.	kgm
1	4	60	250	2,5	60	250	1	120	500	0,5	120	500	1,5	120	500			
2	2,5	60	250	0,5	240	1400	0,5	240	1400	0,5	300	1650	0,5	300	1650			
3	2,5	180	950	2	180	950	0,5	240	1400	0,5	300	1650	1	300	1650			
4	2	240	1200	1,5	360	2100	1,5	300	2100	1,5	360	2100	1,5	360	2100			
5	2	180	750	1,5	240	1200	1	300	1650	1	300	1650	1	210	1200			
6	2,5	180	750	2	180	750	1,5	240	1200	1,5	240	1200	1,5	240	1200			
7	2	60	250	0,5	180	750	0,5	180	750	0,5	180	750	0,5	180	750			
8	2	240	1200	0,5	360	2100	0,5	360	2100	0,5	360	2100	1	360	2100			
9	2	240	1200	2	240	1200	2	240	1200	1,5	300	1650	1	300	1650	1,5	300	1650
10	2	360	2100	1	420	2550	1,5	420	2550	1	420	2550	1	420	2550			
11	2	120	500	0	240	1200	0	360	2100	0	180	750	0,5	240	1200			
12	2	360	2100	1	420	2550	0,5	420	2550	1	420	2550	1,5	420	2550			
13	2	300	1650	1	420	2550	1	420	2550	1	420	2550	2	300	1650			
14	2	120	500	1,5	300	1650	0,5	240	1200	0,5	300	1650	1	300	1650			
15	2	120	500	0,5	420	2550	0,5	360	2100	0	420	2550	0	420	2550			
17	2,5	300	1650	3	240	1200	2,5	240	1200	3,5	240	1200						
18	2,5	60	250	1	120	500	0,5	120	500	0,5	180	750	0	180	750			
19	2	240	1200							1	300	1650				1	300	1650
20	3	60	250							0,5	420	2550				0	360	2100
21	4	60	250							2	60	250				2	60	250
22	2,5	60	250							1,5	120	500				0,5	180	750
TOTAL	50	3500	18000	21	4520	25450	15	4860	27050	20,5	5900	32050	15,5	4090	22000	5	1200	6400
PROM.	2,32	171	937	1,23	272	1497	0,94	286	1521	0,97	283	1502	0,96	293	1612	1	240	1200

PAC. N°	BASAL			30'			60'			120'		
	mm.	seg.	kgm	mm.	seg.	kgm	mm.	seg.	kgm	mm.	seg.	kgm
10	2	360	2100	1	420	2550	1	420	2550			
11	2	120	500	0	420	2550	0,5	420	2550			
12	2	360	2100	1,5	420	2550	1,5	420	2550			
13	2	300	1650	1	420	2550	1,5	420	2550			
14	2	120	500	1,5	180	750	1,5	240	1200			
15	2	120	500	1	300	1650	1	360	2100			
17	2,5	300	1650	2	240	1200	2	240	1200			
18	2,5	60	250	0,5	180	750	0,5	120	500			
19	2	240	1200							2	240	1200
20	3	60	250							0,5	120	500
21	4	60	250	3,5	60	250	3,5	60	250			
22	2,5	60	250				2,5	60	250	2	60	250
TOTAL	28,5	2160	11250	12	2640	14800	15,5	2760	15700	4,5	420	1950
PROM.	2,37	180	933	1,3	293	1644	1,55	276	1570	1,5	140	650

La dosis administrada fue calculada de acuerdo al concepto de "equipotencia" de Goldstein y Epstein (16), correspondiendo a 0,3 mg. de trinitrina sub-lingual, por sus efectos periféricos, 1,5 g. de pomada aproximadamente. La aplicación se realizó en la cara interna de ambos antebrazos, y no provocó inconveniente local alguno.

Pruebas ergométricas similares a la basal fueron efectuadas cada 30 minutos

hasta las dos horas en 18 enfermos; en 5 enfermos el estudio se prolongó hasta las tres horas y media.

En 14 de estos 23 enfermos se suministró 0,3 mg. de trinitrina sub-lingual, realizándose una ergometría similar a la basal a los 30 y 60 minutos en 10 de ellos; en los 4 restantes, la prueba se realizó a las dos horas de la administración de la droga.

Se valoró la acción farmacológica de

PAC: N°	BASAL			PLACERO		
	mm.	seg.	kgm	mm.	seg.	kgm
8	2	240	1200	1	360	2100
9	2	240	1200	2	240	1200
11	2	120	500	2	120	500
17	2,5	300	1650	3	240	1200
18	2,5	60	250	2,5	60	250
TOTAL	11	960	4800	10,5	1020	5250
PROM.	2,2	192	960	2,1	204	1050

la trinitrina en base a sus efectos periféricos, admitiendo como significativos, un aumento de frecuencia mayor de 10 latidos por minuto, y/o un descenso de la presión arterial mayor de 10 mm. de Hg. 16).

En 5 enfermos se estudió el efecto de una pomada placebo, realizando una ergometría similar a la basal a los 30 minutos.

Para valorar la acción de la trinitrina, tanto en su forma sub-lingual como en su aplicación percutánea, se utilizaron tres parámetros distintos: a) la magnitud del descenso del segmento ST en el mismo momento en que en la preba basal se produjo la respuesta isquémica; b) el tiempo necesario para lograr una respuesta isquémica; c) la carga necesaria para lograr la respuesta isquémica. Cuando en la prueba de evaluación no se obtuvo respuesta isquémica, se consideró, a los fines estadísticos, como si ésta se produjera con valores de tiempo y carga inmediatos superiores a los correspondientes al momento de interrupción del ejercicio, criterio que consideramos más estricto para el análisis de los resultados.

En base a los resultados obtenidos, se excluyeron del estudio dos pacientes (N° 16 y 23), por no haberse obser-

vado respuesta alguna con la trinitrina, tanto por vía sub-lingual como percutánea, en la prueba ergométrica, a pesar de haber obtenido efectos periféricos. Estos dos enfermos no figuran, por lo tanto, en las tablas de resultados.

El análisis estadístico de los resultados se hizo por la prueba de t para pequeñas muestras, con datos apareados y no apareados.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos se exponen en las tablas II, III y IV, que detallan las respuestas basales y los datos logrados bajo los efectos de la pomada de trinitrina, la trinitrina sub-lingual, y la pomada placebo. A los efectos de simplificar la interpretación, analizaremos los resultados de acuerdo a los tres parámetros arriba señalados.

En cuanto a los desniveles ST, considerados en promedio, observamos que no se modifican con la pomada placebo, mientras que disminuyen evidentemente con la trinitrina, tanto por vía sub-lingual como percutánea; este efecto disminuye a la hora y aún más a las dos horas para la trinitrina sub-lingual, manteniéndose prácticamente sin variación hasta las tres horas y media con

la pomada (gráfico 1). En el gráfico 2 vemos las variaciones individuales del desnivel ST para la pomada de trinitrina, la trinitrina sub-lingual y la pomada placebo.

Los dos gráficos siguientes (gr. 3 y 4), nos permiten apreciar que el efecto sobre tiempos y cargas necesarias para obtener una respuesta positiva es evidentemente análogo para ambas vías de administración. Nuevamente observamos que la acción de la droga sub-lingual dura con seguridad una hora, y vuelve a valores basales a las dos, mientras que se mantiene hasta las tres horas y media para la vía percutánea.

Finalmente, superponiendo las tres curvas (gráfico 5), podemos tener una idea más cabal sobre la respectiva duración de los efectos, así como sobre la falta de acción de la pomada placebo. Se observa así que la capacidad de esfuerzo aumenta sinifcativamente a las dos horas para tiempos y cargas con la trinitrina percutánea (71 % y 89 % respectivamente), con una $P < 0,001$. A las tres horas y media, se comprueba todavía una clara tendencia a mantener el aumento de la capacidad de esfuerzo (40 % y 49 % para tiempos y cargas, respectivamente), que no alcanza, sin embargo, diferencias estadísticamente significativas con la prueba basal.

En cuanto a los efectos periféricos, se comprobaron modificaciones de uno o ambos de los parámetros considerados en todos los casos. El descenso de la presión arterial fue de 19,6 mm. Hg. promedio para la trinitrina sub-lingual, y de 24,5 mm. Hg. para la trinitrina percutánea. Ambos descensos son altamente significativos con relación a los valores basales ($P < 0,001$); comparados entre sí, no ofrecen diferencias estadísticamente significativas ($P > 0,05$).

Las fig. 1, 2 y 3 ejemplifican el efecto de la trinitrina sub-lingual, pomada de trinitrina y pomada placebo sobre la respuesta ergométrica.

DISCUSION

La absorción de la trinitrina a través de la piel fue demostrada en 1944 (19). La primer referencia al uso de esta droga por vía percutánea para el tratamiento de la angina de pecho es publicada por Davis y Wiesel en 1955 (20). En 1957, en un simposium sobre dilatadores coronarios (21), Harrison vuelve a mencionar el uso de esta vía de administración, y Hefner intenta objetivar la prolongación del efecto terapéutico de la pomada de trinitrina hasta las tres horas y media, mediante registro de apexcardiograma. En 1958, Riseman y col. (23) le atribuyen

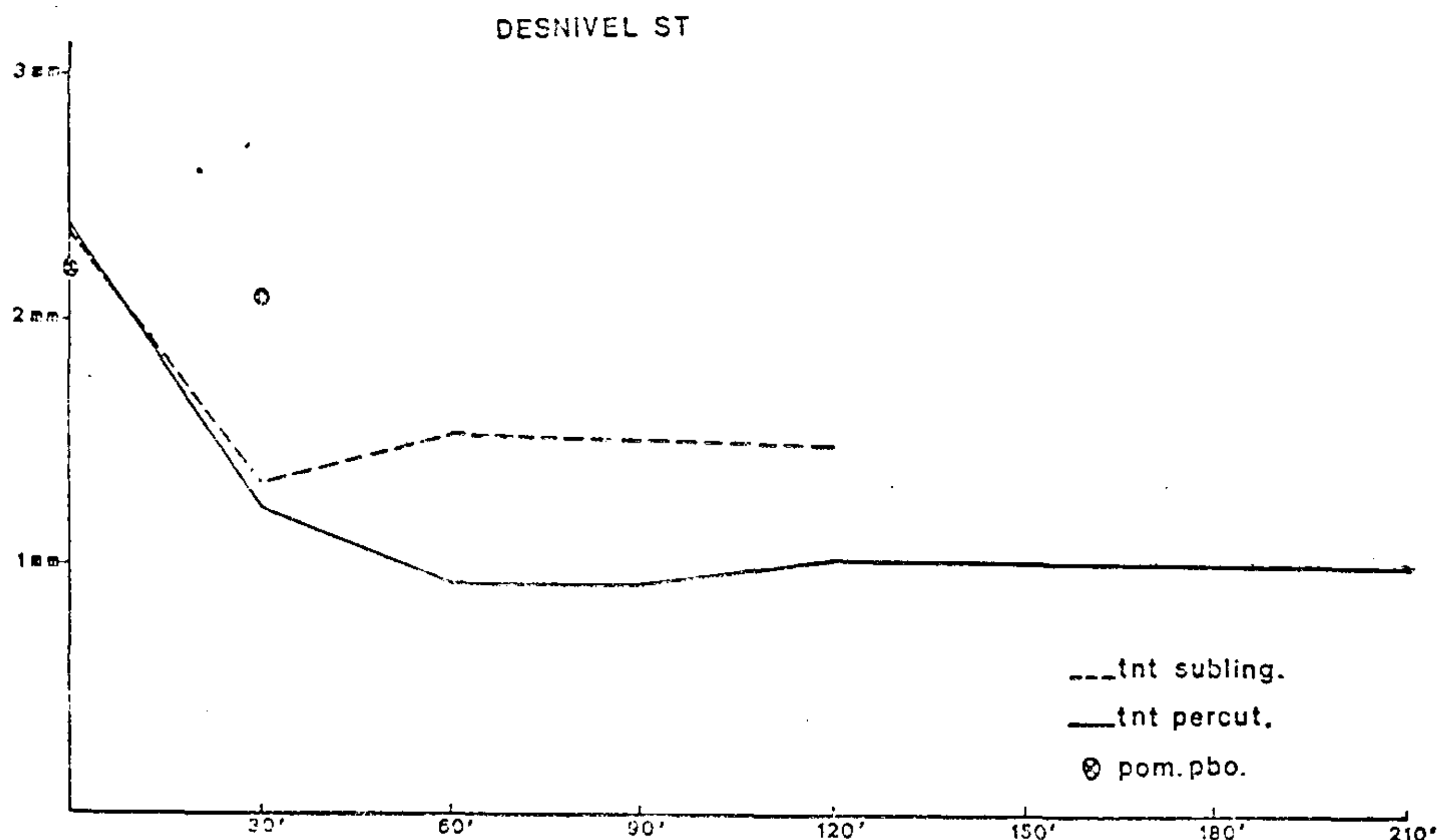


Gráfico 1

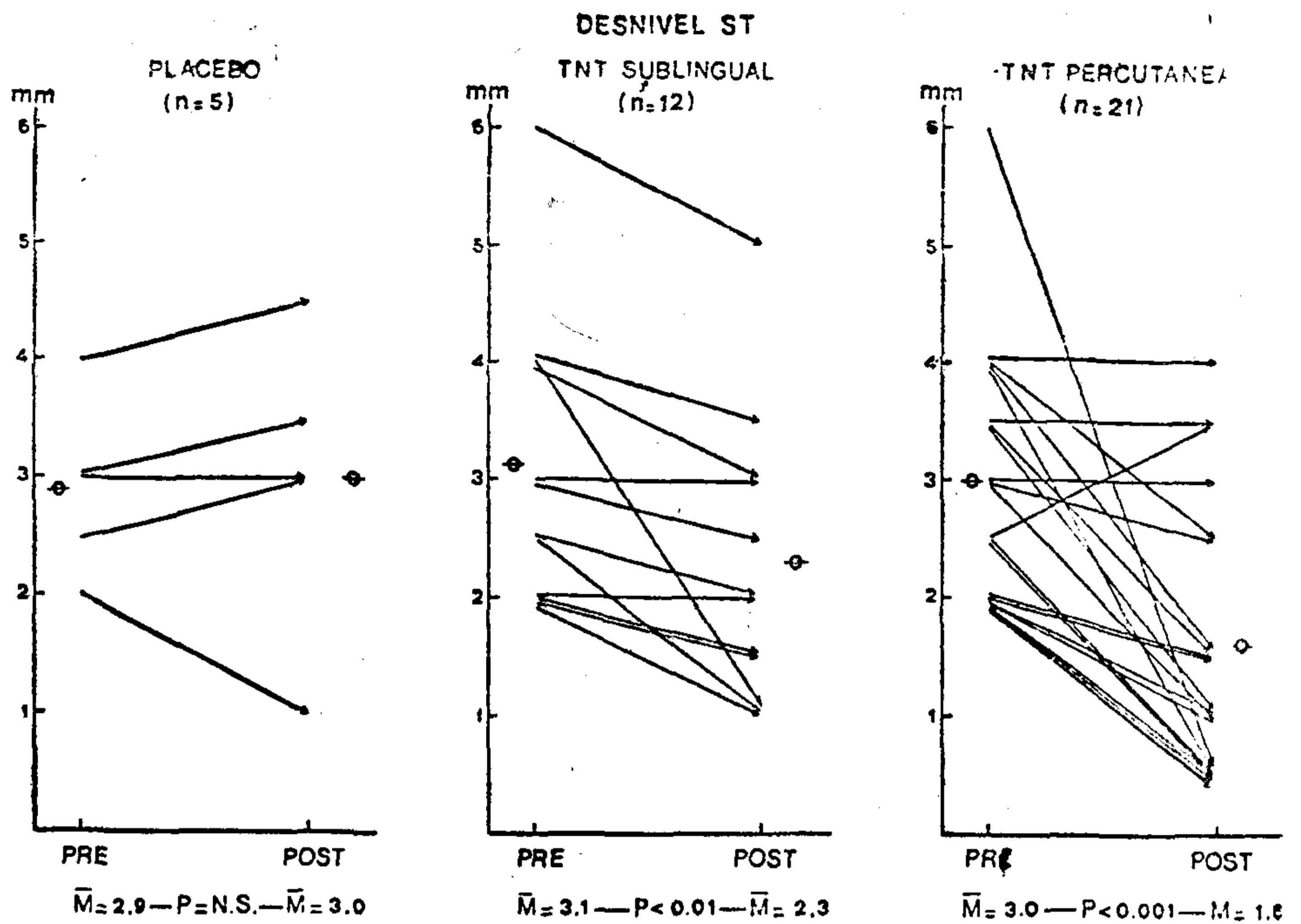


Gráfico 2.

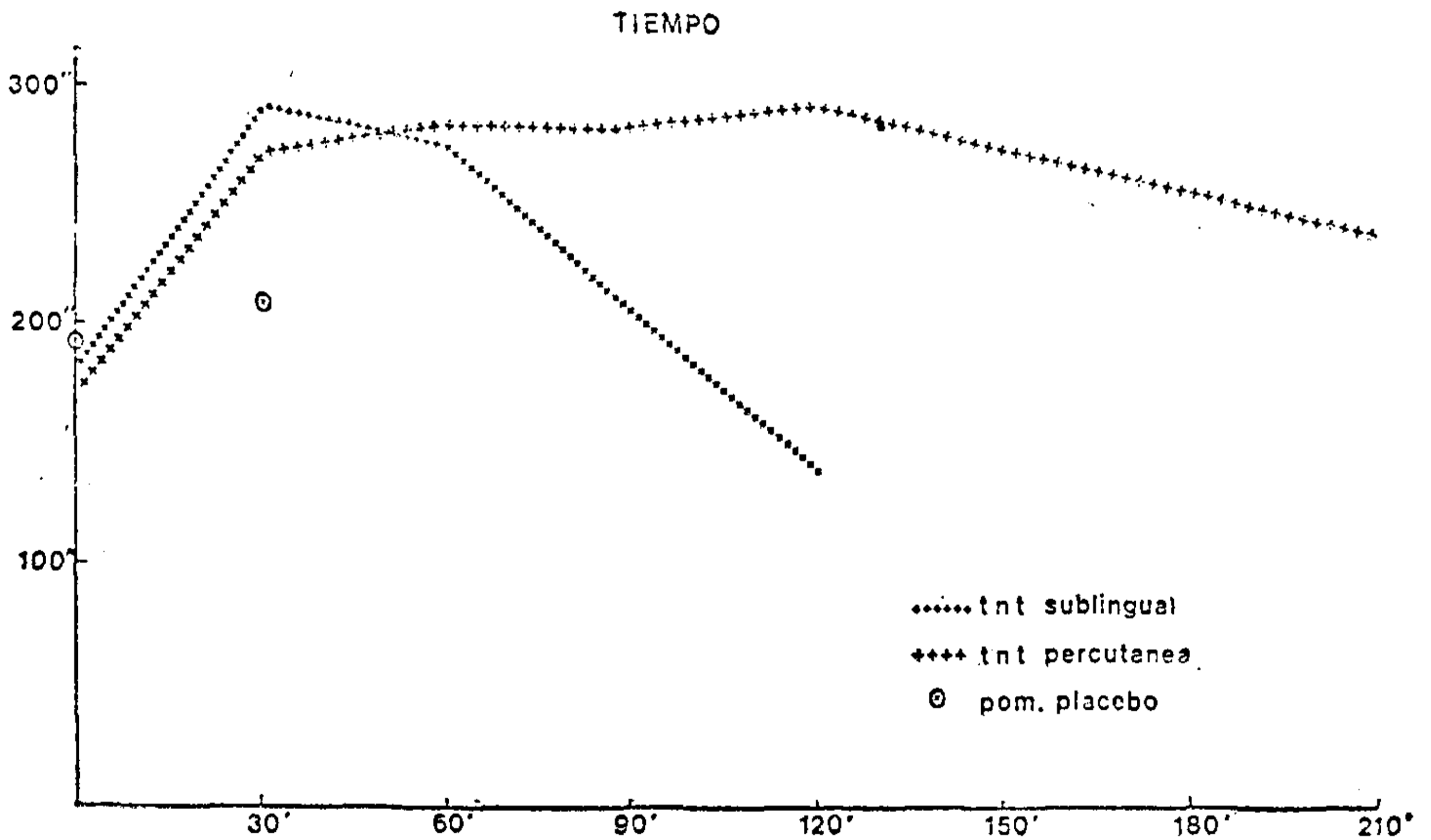


Gráfico 3.

cierta utilidad terapéutica, basándose en una prueba de tolerancia al esfuerzo, sin registro electrocardiográfico.

Actualmente, la mayor parte de los autores prefiere evaluar los resultados de los tratamientos anti-anginosos mediante

métodos que eliminan el factor subjetivo en la apreciación de aquéllos, para lo cual se utiliza la ergometría como elemento de valoración objetiva de la capacidad de esfuerzo (23, 24). Este criterio se calificó como "hard test", en contra-

posición al del ensayo clínico ("soft test"), cuyos múltiples inconvenientes han sido reiteradamente señalados, incluso por nosotros (12, 25).

La metodología del presente trabajo sigue, en líneas generales, el modelo desarrollado por Goldstein y Epstein (17, 26) para la evaluación ergométrica de distintos nitritos y de la trinitina administrada por vía percutánea. Sus caracterís-

ticas principales, destinadas a aumentar el grado de confiabilidad de la prueba, consisten en: a) la selección previa de los pacientes, a través de una respuesta ergométrica conocida; b) la repetibilidad de ésta en el test previo al ensayo de la droga; c) la confrontación de los datos obtenidos con la pomada de trinitrina, la trinitrina sub-lingual y la pomada placebo; tratándose de una eva-

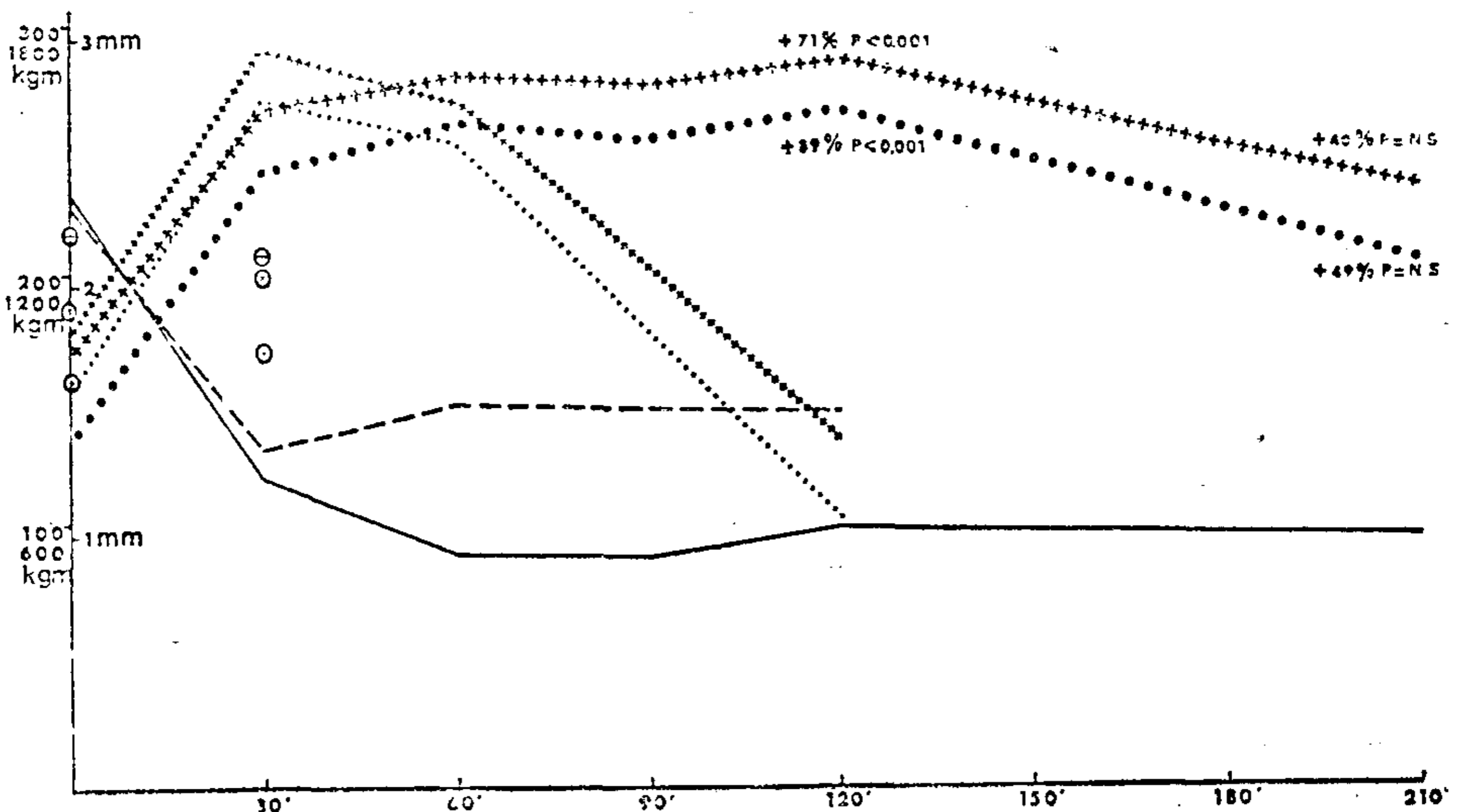
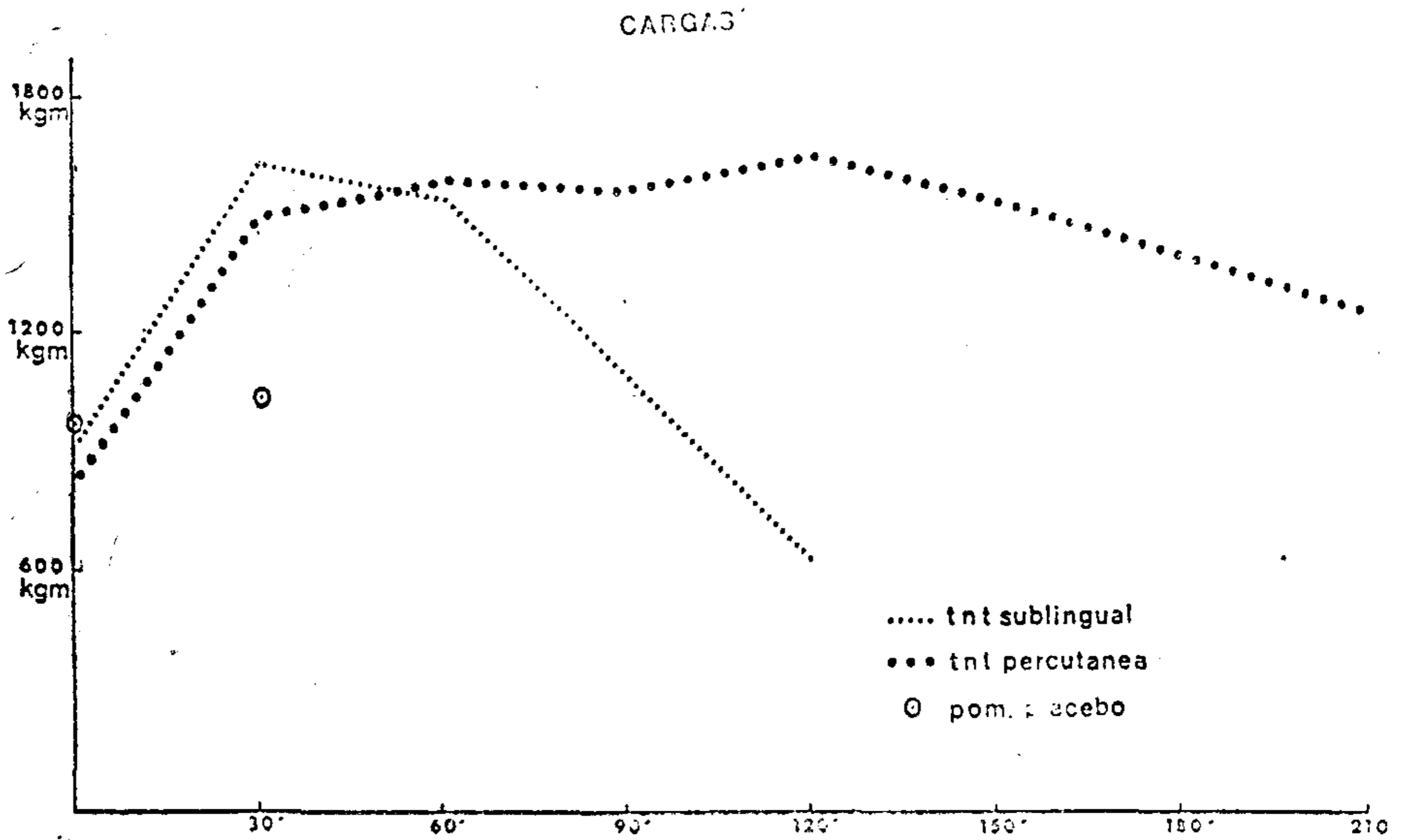
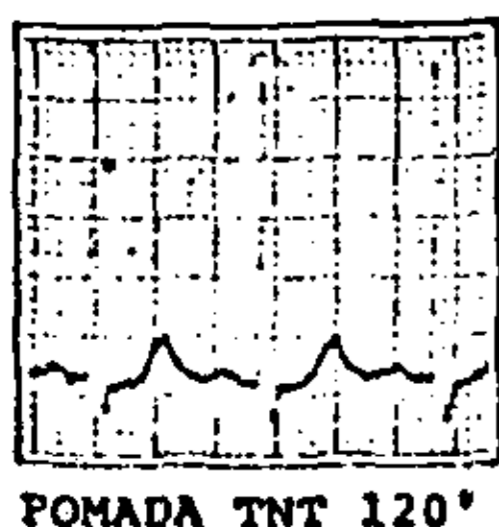
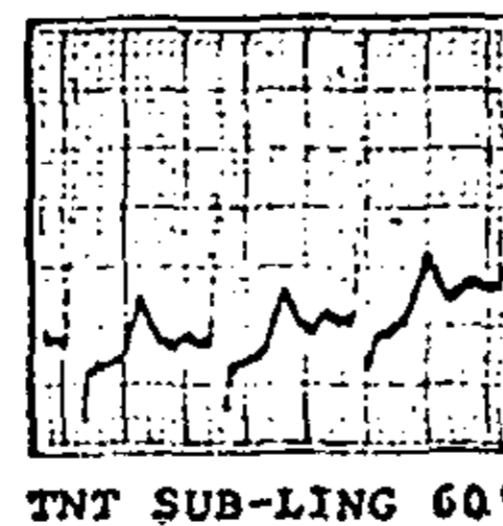
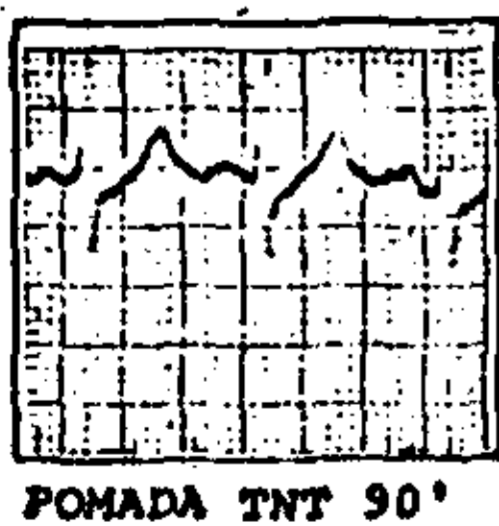
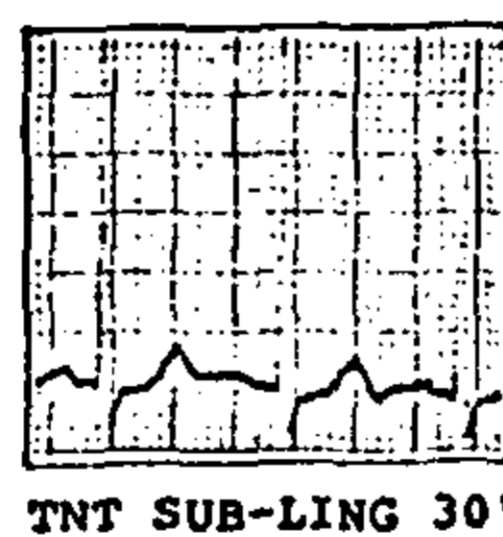
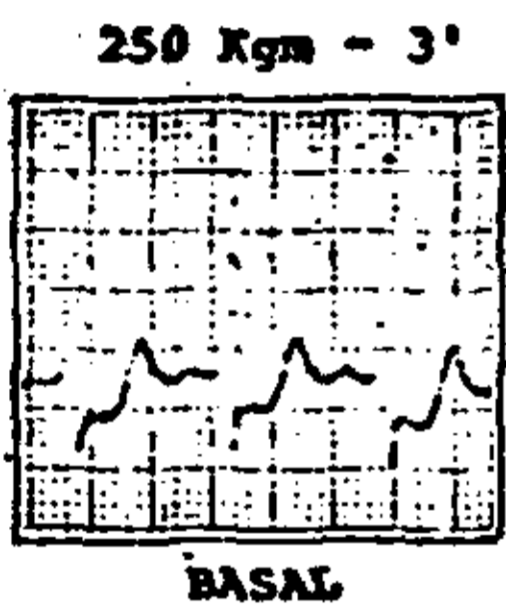
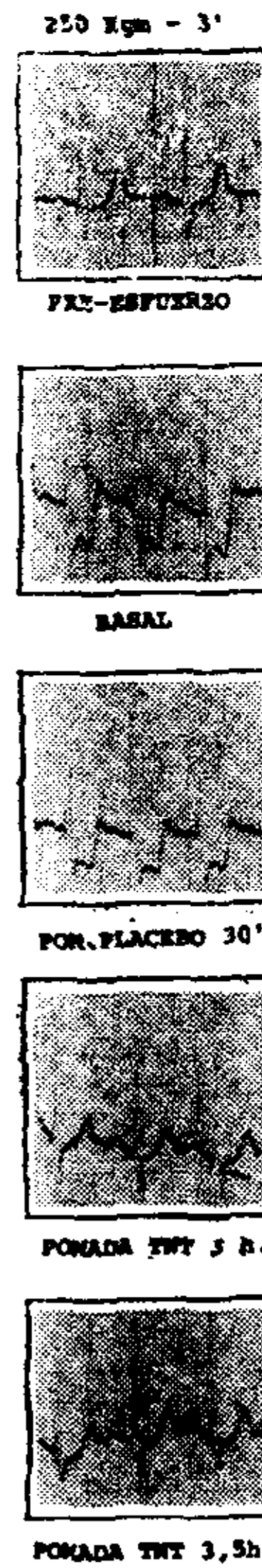


Gráfico 5.

luación objetiva, basada en la magnitud de los desniveles ST, creímos innecesaria la aplicación de un método de doble ciego; d) un método ergométrico escaliforme continuo, que comienza con cargas pequeñas, pero asciende rápidamente a niveles que permiten obtener una respuesta isquémica entre los 3 y los 6 minutos de comenzado el ejercicio (26); e) un desnivel mínimo de 2 mm. como criterio de positividad de la prueba. Es indudable que este parámetro disminuye la sensibilidad del examen, pero, en cambio, aumenta su especificidad, elemento que nos interesa primordialmente en este tipo de investigación, donde no entra en discusión el factor etiológico (27, 28). Por otra parte, hemos creído conveniente incorporar, como parámetro de referencia, también la duración del esfuerzo y la sumatoria de las cargas empleadas, que nos han permitido un análisis estadístico más detallado. En cambio, no hemos utilizado el



CASO N° 11 21/VII/75

“doble producto” u otro equivalente del ITT (índice tensión-tiempo), por entender que éste estaría distorsionado por los efectos hemodinámicos sobre la frecuencia cardíaca y la tensión arterial de la trinitrina.

Tal vez el punto más controvertido en cuanto a la evaluación de la acción terapéutica de los nitritos consistió en la dificultad de comparar efectos de dosis y vías de administración disímiles, situación originada por la imposibilidad de cuantificar estas sustancias en la sangre; en algunos casos aislados, en que se pretendió haberlo logrado (29), se trataba, aparentemente, de derivados no vasoactivos de los mismos (13, 14). Este problema, similar al que se presenta para comparar entre sí los diversos derivados orgánicos de los nitritos, fue encarado por Goldstein y Epstein mediante la comparación de los efectos hemodinámicos de estas drogas sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca, admitiendo, co-

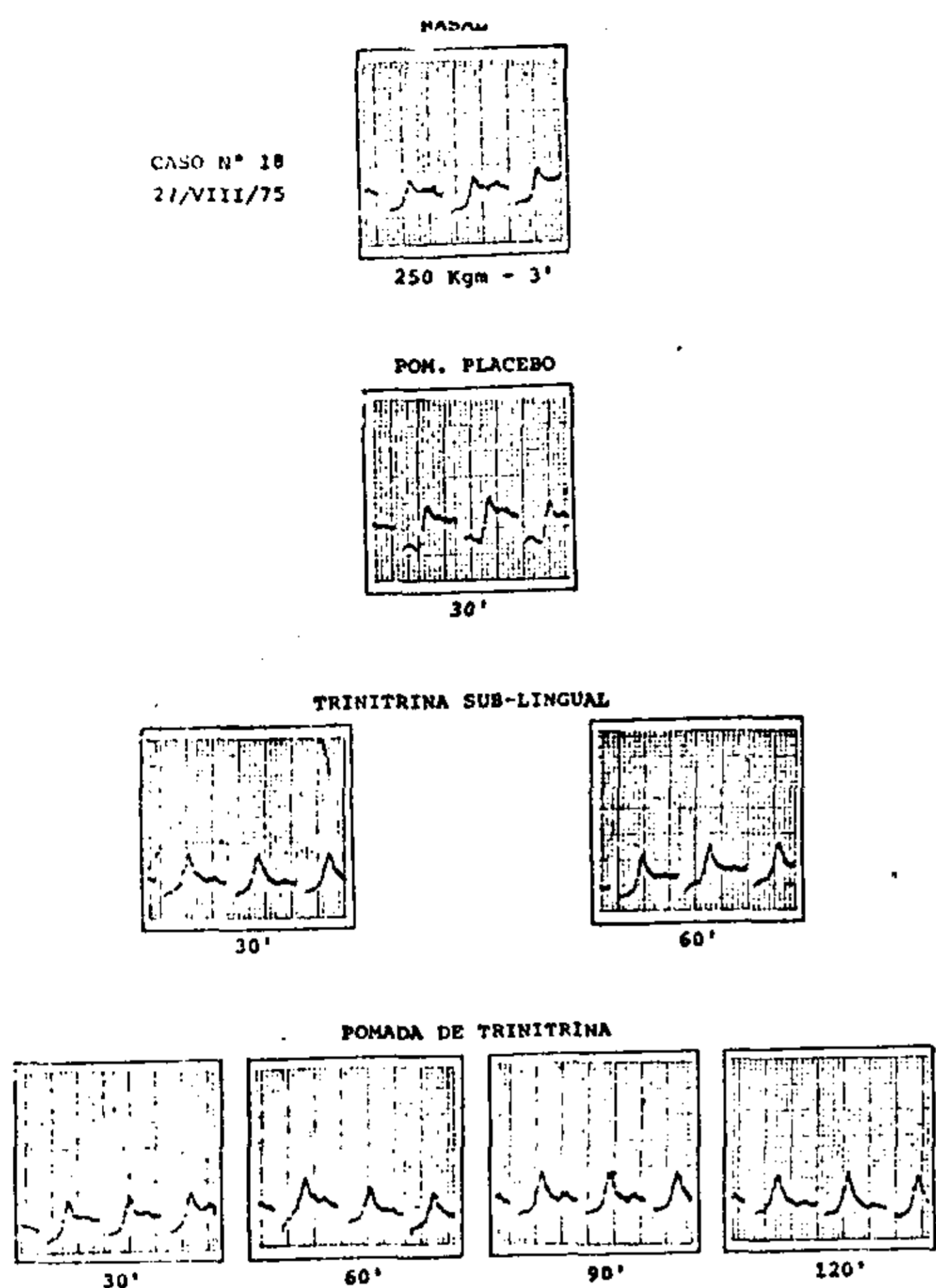


Figura 3.

mo criterio práctico y sin pretender una exactitud científica, que dosis de productos distintos, con iguales o parecidos efectos periféricos, eran equivalentes en cantidad, o "equipotentes" (16). De la misma manera, este concepto de titulación "biológica" permite comparar cantidades distintas de trinitrina, pero cuya acción, admitiendo diferencias en la vía de administración y en la absorción respectiva, es equivalente con suficiente aproximación.

A pesar de algunas objeciones (30), Goldstein y Epstein han defendido su concepto de "equipotencia", en ausencia de parámetros más concretos (31), y, en — nuestra propia experiencia, se confirma la posibilidad de utilizar los efectos periféricos de los nitritos como método de comparación, puesto que la trinitrina por vía sub-lingual y por vía percutánea mostraron diferencias estadísticamente muy significativas con respecto a los valores basales, pero no tuvieron diferencias entre sí en las dosis por nosotros empleadas.

Finalmente, queremos destacar que los tres parámetros considerados han sido coincidentes para demostrar que el efecto de la trinitrina percutánea se mantenía

con valores estadísticamente significativos (71 % para los tiempos y 89 % para las cargas, con una $P < 0,001$) a las dos horas, tiempo en el cual la trinitrina sub-lingual perdió, evidentemente, su acción terapéutica. Estos resultados concuerdan con los de Goldstein y Epstein, ya reiteradamente mencionados (17), y con los de D. T. Mason y colab. (32), quienes demuestran una mejoría de la capacidad de esfuerzo hasta las dos horas y media después de la aplicación de una pasta de trinitrina, corroborada por una paralela mejoría en los determinantes del consumo de oxígeno. Más aún, continuando la observación hasta las tres horas y media después de la aplicación percutánea de la trinitrina, se evidencia todavía una clara tendencia a mantener su actividad, si bien los valores no alcanzan a tener significación estadística, tal vez por el pequeño número de enfermos así estudiados.

Ultimamente, se ha extendido el campo de la aplicación terapéutica de la trinitrina al tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, de la insuficiencia cardíaca del infarto agudo de miocardio, y de la preservación del músculo cardíaco isquémico (33), a través de sus efectos sobre la pre- y post-carga, así como de una eventual acción inotrópica directa. Muy recientemente, distintos autores (34, 35, 36) han coincidido en aprovechar la prolongación del efecto de la trinitrina administrada por vía percutánea en las situaciones clínicas mencionadas, demostrando no sólo la persistencia de su acción hasta las 4 horas de su aplicación, sino también su real beneficio terapéutico en los pacientes con falla de bomba, a través de una reducción de los requerimientos de oxígeno por el miocardio y una mejoría de la performance ventricular.

En definitiva, consideramos que los resultados por nosotros obtenidos señalan claramente una prolongación significativa del tiempo de duración del efecto de la trinitrina administrada por vía percutánea, en relación a la habitual vía sub-lingual, y que tienen la validez de un estudio objetivo. Se justifica, por lo tanto, su uso clínico para el tratamiento y prevención de las crisis anginosas, ya que combina las ventajas de una droga reconocidamente eficaz, con un período de acción más prolongado que el que se

obtiene actualmente por su uso sub-lingual, o por la utilización de derivados que no ofrecen mayores ventajas sobre la droga original en lo que respecta a efecto o duración (7, 8, 9, 37, 38).

CONCLUSIONES

1) El efecto de la trinitrina por vía percutánea, determinado ergométricamente, es similar al de la misma droga administrada por vía sub-lingual.

2) La duración de su acción (emplendo dosis "equipotentes") es más prolongada que la obtenida por la vía clásica sub-lingual, llegando hasta las tres horas y medio.

3) Consideramos justificado su uso clínico, con el fin de ampliar el arsenal terapéutico frente al síndrome anginoso.

SUMMARY

In order to demonstrate the increased duration of the therapeutic performance of nitroglycerin administered by the percutaneous route, the authors studied the effects of a 2 % nitroglycerin ointment upon the ergometric response in 23 coronary patients, comparing it with sub-lingual nitroglycerin and a placebo ointment. "Equipotential" doses of percutaneous and sub-lingual nitroglycerin were administered, as matched by their peripheral effects, and results were appraised by the action upon the ST segment displacement, and the times and loads necessary to obtain an ischemic response of 2 mm. or more.

Results show that the favourable effect of sub-lingual nitroglycerin lasts one hour and gets exhausted before two, whereas percutaneous nitroglycerin shows an equal effect, but more prolonged, as the increase in the effort capacity was 71 % for times and 89 % for loads at two hours ($P < 0,001$), and a clear tendency was maintained in the same sense up to three hours and half (40 % and 49 % respectively).

BIBLIOGRAFIA

- Hurst, J. W. & Logue, R. B.: El corazón, arterias y venas. Ed. Toray, Barcelona, 1973.
- Friedberg, C.: Diseases of the heart. W. R. Saunders, Philadelphia, 2d. ed., 1966.
- Wood, P.: Enfermedades del corazón y de la circulación. Ed. Toray, Barcelona, 1971.
- Harrison, T. R. y col.: Principles of internal medicine. International Student Ed., McGraw-Hill, Tokyo, 1974.
- De Soldati, L. y col.: Enfermedades cardiovasculares. El Ateneo, Buenos Aires, 1970.
- Cohn, P. F. & Gorlin, R.: Acciones clínicas y fisiológicas de la nitroglicerina. Clin. Med. de Norteamérica, marzo 1974, pág. 407. Ed. Interamericana, México.
- Klaus, A. P.; Zaret, B. L.; Pitt, B. L. & Ross, R. S.: Comparative evaluation of sub-lingual long-acting nitrates. Circulation, 48: 519, 1973.
- Goldstein, R. E.; Rosing, D. R.; Redwood, D. R.; Baiser, G. D. & Epstein, S. E.: Clinical and circulatory effects of isosorbide dinitrate. Comparison with nitroglycerin. Circulation, 43: 629, 1971.
- Steele, R. J.; Burggraf, G. W. & Parker, J. O.: Effects of isosorbide dinitrate on the response to atrial pacing in coronary heart disease. Am. J. Cardiol., 36: 206, 1975.
- Burggraf, G. W. & Parker, J. O.: Left ventricular volume changes after amyl nitrite and nitroglycerin in man as measured by ultrasound. Circulation, 49: 136, 1974.
- Goodman, L. & Gilman A.: The pharmacological basis of therapeutics. The Macmillan Co., New York, 4th. ed., 1970.
- Charlier, R.: Antianginal drugs. Handbook of experimental pharmacology, T. XXXI. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg, New York, 1971.
- Needleman, P.; Blehm, D. J. & Rotskoff, K. S.: Relationship between glutathione-dependent denitration and the vasodilator effectiveness of organic nitrates. J. Pharmacol. Exp. Ther., 165: 286, 1968.
- Needleman, P.; Lang, S. & Johnson, E. M. jr.: Organic nitrates: relationship between biotransformation and rational angina pectoris therapy. J. Pharmacol. Exp. Ther., 181: 489, 1972.
- Reichek, N.; Goldstein, R. E.; Nagel, M. & Epstein, S. E.: Sustained effects of nitroglycerin ointment in patients with angina pectoris. (abstr.). Am. J. Cardiol., 31: 153, 1973.
- Goldstein, R. E. & Epstein, S. E.: Nitrates in the prophylactic treatment of angina pectoris. Circulation, 48: 917, 1973.
- Reichek, N.; Goldstein, R. F.; Redwood, D. R. & Epstein S. E.: Sustained effects of nitroglycerin ointment in patients with angina pectoris. Circulation, 50: 348, 1974.
- Aptecar, F. R. M.; Canossa, M. A. & Aptecar, M.: Acción de la trinitrina en forma percutánea en el tratamiento de las cardiopatías isquémicas. Sem. Méd., 146: 147, 1975.
- Von Oettingen, W. F.; Donahue, D. D.; Lawton, A. H.; Monaco, A. R.; Yagoda, H. * Valaer, P. J.: Toxicity and potential dangers of penta-erythrol tetranitrate. Public Health Service Bull. Nº 282, U.S. Public Health Service, 1944.
- Davis, J. A. & Wiesel, B. H.: The treatment of angina pectoris with a nitroglycerin ointment. Am. J. Med. Sc., 230: 259, 1955.
- Hefner, L. L.; Friedman, B.; Reeves, T. J.; Eddleman, E. E. jr. & Harrison, T. R.: Symposium on coronary dilator drugs. Circulation, 15: 111, 1957.
- Riseman J. E. F.; Altman, G. E. & Koretsky, S.: Nitroglycerin and other nitrites in the treatment of angina pectoris (comparison of six preparations and four routes of administration). Circulation, 17: 22, 1958.

23. Redwood, M. B. & Epstein, S. E.: Uses and limitations of stress testing in the evaluation of ischemic heart disease. *Circulation*, 46: 1115, 1972.
24. Frías, R. H.; Otero y Garzón, C. A.; Schena, R.; Rodríguez Ferrari, C.; Marpegán, E. H. & Vedoya, R.: Rehabilitación en pacientes coronarios. Nuestra experiencia en 50 casos. *Rev. Arg. Cardiol.*, 42: 102, 1974.
25. Aptecar, M.; Aptecar, F. R. M. & Vázquez, A.: Valoración de la prenilamina mediante la prueba ergométrica. *Prensa Méd. Arg.*, 61: 809, 1974.
26. Redwood, D. R.; Rosing, D. R.; Goldstein, R. E.; Beiser, G. D. & Epstein, S. E.: Importance of the design of an exercise protocol in the evaluation of patients with angina pectoris. *Circulation*, 43: 618, 1971.
27. Borer, J. S.; Brensike, J. F.; Redwood, D. R.; Itscoitz, S. S.; Passamani, E. R.; Stone, N. J.; Richardson, J. M.; Levy, R. I. & Epstein, S. E.: ECG response to exercise in predicting coronary-artery disease. *New Engl. J. Med.*, 293: 367, 1975.
28. Hartley, L. H.: Value of clinical exercise testing. *New Engl. J. Med.*, 293: 400, 1975.
29. Berry, J. W. & Roach, T. C.: An evaluation of blood nitrate levels. *Circulation*, 17: 1041, 1958.
30. Cohn, K.: Treatment of angina pectoris. *Circulation*, 49: 1015, 1974.
31. Goldstein, R. E. & Epstein, S. E.: Treatment of angina pectoris (reply). *Circulation*, 49: 1016, 1974.
32. Awan, N.; Miller, R.; Vismara, L.; Karem, R. & Mason, D. T.: Enhanced exercise performance by nitroglycerin paste and relation to simultaneous modifications in cardiac dynamics and peripheral circulation in coronary patients (abstr.). *Circulation*, 51-52, Suppl. II: 154, 1975.
33. Braunwald, E.: Protection and function of the ischemic myocardium. (abstr.). *Circulation*, 51-52, Suppl. II: 1, 1975.
34. Taylor, W. R.; Forrester, J. S.; Magnusson, P.; Takano, T.; Chatterjee, K. & Swan, H. J. C.: The hemodynamic effects of nitroglycerin ointment in congestive heart failure (abstr.). *Circulation*, 51-52, Suppl. II: 36, 1975.
35. Mikulic, E. Franciosa, J. A. & Cohn, J. N.: Comparative hemodynamic effects of nitroglycerin forms in heart failure (abstr.). *Circulation*, 51-52, Suppl. II: 46, 1975.
36. Armstrong, P. W.; Mathew, M. T.; Boroomand, K. & Parker, J. O.: Hemodynamic effects of nitroglycerin ointment in acute myocardial infarction (abstr.). *Circulation*, 51-52, Suppl. II: 152, 1975.
37. Goldberg, A. N.; Moran, J. F.; Butterfield, T. K.; Nemickas, R. & Bermúdez, G. A.: Therapy of angina pectoris with propranolol and long-acting nitrates. *Circulation*, 40:847, 1969.
38. Aronow, W. S. & Chesluk, H. M.: Sublingual isosorbide dinitrate therapy versus sub-lingual placebo in angina pectoris. *Circulation*, 41: 869, 1970.

Correo Argentino Central (B)	Tarifa Reducida Concesión Nº 2169
	Franqueo Pagado Concesión Nº 766