

Expertos Invitados

EVOLUCION DE UN NUEVO PARADIGMA EN LA FUNCION DE MARCAPASOS CARDIACO. EL PAPEL DEL CALCIO



Columnista Experto de SIIC

Autor:

Livia C. Hool

National Health and Medical Research Council of Australia Peter Doherty Fellow, The University of Western Australia

Institución:

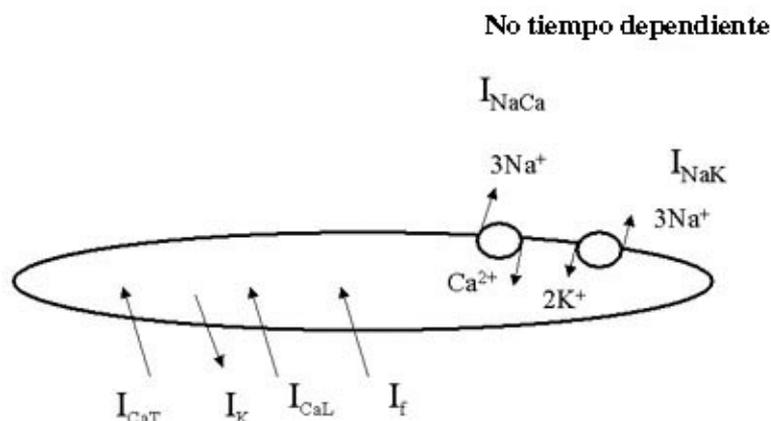
The University of Western Australia, Crawley, Western Australia and The Western Australia Institute of Medical Research, Crawley, Western Australia, Australia

Fundamento

Durante algún tiempo se admitió que el corazón posee ritmo intrínseco; es decir, la capacidad de latir en ausencia de inervación autonómica o cuando es separado del cuerpo.

Sin embargo, la investigación de la base de la actividad espontánea no pudo ser bien comprendida hasta que estuvieron disponibles las técnicas para estudiar las propiedades eléctricas de los tejidos excitables.^{1,2} Más recientemente, estudios de voltaje del tejido de marcapasos han abierto el camino para comprender la base iónica de la actividad eléctrica. La función de marcapasos cardíaco (FMC) parte de células especializadas localizadas en la aurícula derecha del corazón, que son conocidas como células del nódulo sinoauricular, o de células de marcapasos secundario. Estas últimas se encuentran ubicadas en el nódulo auriculoventricular y también a lo largo de las fibras de Purkinje de los ventrículos. Los potenciales de acción de marcapasos deben partir de las células del nódulo sinoauricular de manera tal que el ritmo cardíaco en reposo se mantenga entre 60 y 80 latidos por minuto. Si el marcapasos falla en esta función, se activan focos secundarios de marcapasos en el nódulo auriculoventricular o en las fibras de Purkinje para continuar y mantener la función ventricular y preservar el volumen minuto cardíaco, aunque sea a expensas de una frecuencia cardíaca más baja.

¿Cómo mantienen las células de marcapasos este automatismo intrínseco? En general, está bien aceptado que la actividad eléctrica de estas células automáticas depende exclusivamente de los canales iónicos dependientes del voltaje dentro de la membrana plasmática de las células nodales (figura 1).



Voltaje y Tiempo dependiente

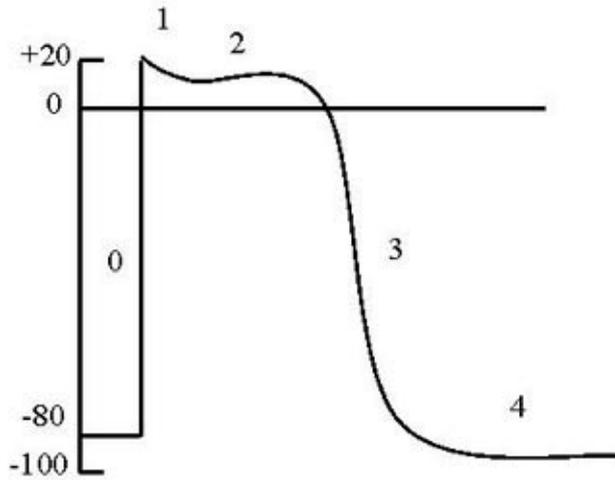
Figura 1. Representación esquemática de las corrientes dependientes del tiempo y del voltaje y no dependientes del tiempo en las células del nodo sinoauricular. I_{CaT} , corriente de calcio transitoria (bajo umbral). I_K , corriente rectificadora de K^+ demorada. I_{CaL} , corriente de Ca^{2+} de final largo (alto umbral).

I_f , corriente activada por hiperpolarización (también conocida como I_h). I_{NaCa} , Na^+/Ca^{2+} , corriente de intercambio. I_{NaK} , corriente de bomba Na^+/K^+ .

Estas incluyen la corriente hacia adentro activada por hiperpolarización (I_f), la disminución tiempo-

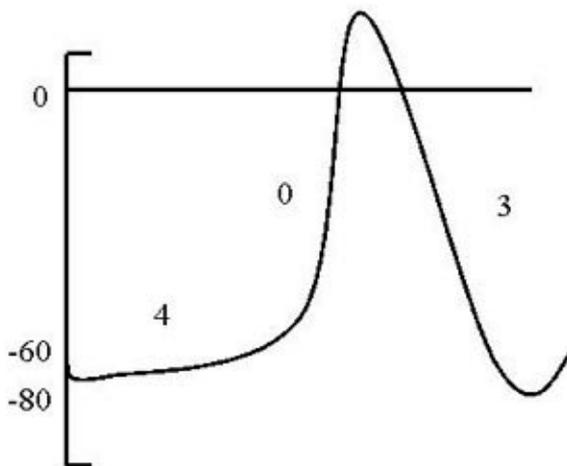
dependiente de la conductividad del K^+ , las corrientes hacia adentro tipo L y tipo T de las corrientes de Ca^{2+} y la falta de un medio ambiente adecuado para la conductividad del K^+ (DiFrancesco D³ e Irisawa H, Brown HF y Giles W⁴ ofrecen revisiones sobre el tema). En general, cada corriente contribuye a una fase particular del potencial de acción. A pesar del potencial de acción en las células contráctiles ventriculares que es típicamente de respuesta rápida con una elevación brusca debida a la conductividad por el ingreso rápido de Na^+ , el potencial de acción producido por las células de marcapasos tiene una respuesta más lenta y un potencial de membrana de reposo inestable (ver figura 2).

A



Respuesta rápida

B



Respuesta lenta

Figura 2. Representación esquemática de los potenciales de acción de respuesta rápida y lenta. A. El potencial de acción de respuesta rápida es típico de células contráctiles y exhibe una onda de ascenso rápido (fase 0) debida a la activación de corrientes de entrada de Na^+ . B. El potencial de acción de respuesta lenta registrado en células nodales tiene un índice de despolarización mucho más lento (fase 4). Esto ocurre cuando las corrientes conducidas por el calcio Ca^{2+} como las

corrientes de entrada producidas por el intercambiador de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ contribuirían.

Esto es debido a una despolarización más lenta de las células en diástole, característicamente asociada a un aumento lento en el potencial de membrana en fase 4. Ha sido aceptado que la despolarización diastólica lenta que caracteriza la fase 4 de las células de marcapasos obedece a la actividad de un canal activado por hiperpolarización conocido como I_f o I_h .³ Este canal transporta tanto Na^+ como K^+ como corrientes hacia adentro y está activado por hiperpolarización. Su potencial de equilibrio se establece a mitad de camino entre el de los dos iones a -15 mV y su actividad puede también ser modulada por el AMPc. Ha sido generalmente aceptado además que la estimulación de los receptores β -adrenérgicos y la estimulación autonómica incrementan la frecuencia cardíaca a través de la transformación en la activación de este canal a lo largo del eje de voltaje.³ Otro proceso responsable de la fase 4 de las células de marcapasos es la disminución gradual en la conductividad de la membrana de K^+ a través de los canales rectificadores del retraso del K^+ . Debido a que estos canales se toman algún tiempo para cerrarse, durante este proceso el potencial de membrana se aleja gradualmente del potencial de equilibrio para permitir al K^+ que despolarice la membrana.⁴ El índice de cambio en el potencial de membrana durante el ascenso es mucho más lento en las células del nódulo sinoauricular que en las células ventriculares. Esto es porque la despolarización de la membrana durante la fase 0 de un potencial de acción de respuesta lenta es causada por un aumento en la conductividad del Ca^{2+} debido a la activación de los canales de Ca^{2+} tipo L. Las células nodales tienen menos canales de Na^+ que las células ventriculares y debido a que el potencial de membrana en fase 0 es despolarizado, los cambios en la conductividad del Na^+ no intervienen. Las células de marcapasos no tienen una fase de plateau (o meseta) pronunciada. La duración del potencial de acción está determinada por un balance entre la conductividad del Ca^{2+} y el K^+ . Más aún, la repolarización (fase 3) está provocada por disminución lenta en la conductividad a través de los canales de Ca^{2+} tipo L y un aumento gradual en la conductividad del K^+ a través de los canales rectificadores del retraso del K^+ (figura 2).

Evidencia de un compromiso del Ca^{2+}

En la última década, la evidencia de que el Ca^{2+} intracelular modifica el umbral de disparo del potencial de acción ha aumentado rápidamente. Los datos que sustentan este concepto fueron presentados recientemente en el 27º Encuentro Anual Científico de la Sociedad Internacional de Investigación Cardíaca, Sección Oceanía, en Melbourne, Australia.

Ju y Allen, del Departamento de Fisiología y el Instituto de Investigación Biomédica de la Universidad de Sydney⁵ primero mostraron que la reducción en el Ca^{2+} extracelular o la aplicación de un quelante del calcio BAPTA a las células de marcapasos cardíaco de sapos causaban disminución de la tasa de disparos espontáneos.

Ese resultado se logró también con la aplicación de ryanodina, que interfiere con la liberación del calcio desde el retículo sarcoplásmico. Además, la exposición de células a la solución extracelular libre de Na^+ ocasionó aumento en el Ca^{2+} intracelular, asociado con la corriente hacia adentro. Los autores propusieron que este flujo fue debido a los canales de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, un intercambiador o canal ubicuo que transporta 3 iones de Na^+ al interior de la célula para cada ion Ca^{2+} removido. Consecuentemente, cuando la bomba remueve el Ca^{2+} , se produce un ingreso que contribuye a las corrientes de marcapasos.

Además, la producción de un flujo hacia adentro por parte de la bomba estuvo asociada con la liberación de Ca^{2+} localizada a nivel subsarcolemal desde el retículo sarcoplásmico durante la despolarización diastólica.^{6,7}

En la presencia de estimulación de los receptores β -adrenérgicos, el aumento inducido por cafeína en el Ca^{2+} intracelular fue 14% más amplio que el aumento en el calcio intracelular de Ca^{2+} inducido por cafeína en ausencia de un agonista del receptor β -adrenérgico. Se propuso además que el incremento en la función de gatillo del marcapasos asociada con estimulación simpática es debida al Ca^{2+} aumentado que lleva a un mayor intercambio en los canales de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. La cafeína actúa específicamente sobre los receptores de ryanodina en el retículo sarcoplásmico para liberar el Ca^{2+} almacenado. En los mismos estudios, los autores observaron que la ryanodina detenía el disparo de la célula. Estos datos fueron los primeros en proveer evidencia acerca de una asociación entre el Ca^{2+} intracelular y el gatillo del marcapasos.

La estimulación del receptor β adrenérgico típicamente incrementa la actividad de los canales iónicos a través de la fosforilación de la proteinquinasa A dependiente del AMPc del canal.⁸ A pesar de que se sabe que la actividad de I_f es regulada por el AMPc,³ no hay evidencia directa para sugerir que la actividad de I_f es sensible a los cambios en el Ca^{2+} intracelular. Además, parecería que el flujo de Ca^{2+} producido por la bomba de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ es por lo menos tan importante como las corrientes dependientes del voltaje en la determinación de la actividad de marcapasos en el corazón.

Mayores evidencias sobre este tema surgieron de estudios que mostraron que las células de marcapasos liberan brevemente Ca^{2+} de manera espontánea, fenómenos conocidos como chispas de Ca^{2+} que preceden al aumento del potencial de acción nodal.^{9,10} Estas chispas contribuyen a las corrientes de marcapasos conduciendo los intercambios locales de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. La importancia del aporte del Ca^{2+} al gatillo del marcapasos está fundamentada más ampliamente por estudios que muestran que los cardiomiocitos derivados de células madre embrionarias no muestran aumento de la frecuencia cardíaca con diferenciación cuando pierden receptores de ryanodina.¹¹ Además, los miocitos ventriculares adultos pueden latir espontáneamente si sus corrientes de potasio están reducidas permitiendo a los canales de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$

contribuir significativamente a la despolarización celular.

Estos hallazgos han puesto en duda el paradigma original de que las células de marcapasos poseen un gatillo espontáneo debido a la actividad de los canales iónicos de la familia HCN de genes tales como el I_f expresado en las células nodales. Estos nuevos estudios también plantean un énfasis mayor sobre la importancia de las corrientes dirigidas de Ca^{2+} y del Ca^{2+} intracelular en la actividad de marcapasos del corazón.

Conclusiones y significación

Los presentes resultados proporcionan mayor comprensión sobre los mecanismos iónicos responsables de la actividad de marcapasos en el corazón. Varias condiciones fisiopatológicas tales como la isquemia y la insuficiencia cardíaca están asociadas con anomalías en el manejo del Ca^{2+} celular. A menudo, la disfunción contráctil está acompañada por actividad de marcapasos aberrante. Ahora existen indicadores de que el ritmo cardíaco anormal se produce en estos pacientes debido en parte a utilización alterada del Ca^{2+} . Inversamente, las intervenciones que modifican la utilización del Ca^{2+} , como ciertos medicamentos, pueden también afectar la función de marcapasos. Estos nuevos estudios ayudarán a las estrategias de abordaje clínico de pacientes con enfermedad isquémica o con insuficiencia cardíaca.

BIBLIOGRAFIA

1. Burdon-Sanderson J, Page F. On the electrical phenomena of the excitatory process in the heart of the frog and of the tortoise, as investigated photographically. *Journal of Physiology*. 1883;4:327-338.
2. Ling G, Gerard R. The normal membrane potential of frog sartorius muscle. *Journal of Cellular and Comparative Physiology*. 1949;34:383-396.
3. DiFrancesco D. The contribution of the 'pacemaker' current (I_f) to generation of spontaneous activity in rabbit sino-atrial node myocytes. *Journal of Physiology*. 1991;434:23-40.
4. Irisawa H, Brown HF, Giles W. Cardiac pacemaking in the sinoatrial node. [Review] [326 refs]. *Physiological Reviews*. 1993;73:197-227.
5. Ju YK, Allen DG. Intracellular calcium and Na^+-Ca^{2+} exchange current in isolated toad pacemaker cells. *Journal of Physiology*. 1-4-1998;508:153-166.
6. Ju YK, Allen DG. How does beta-adrenergic stimulation increase the heart rate? The role of intracellular Ca^{2+} release in amphibian pacemaker cells. *Journal of Physiology*. 1-5-1999;516:793-804.
7. Vinogradova TM, Bogdanov KY, Lakatta EG. beta-Adrenergic stimulation modulates ryanodine receptor Ca^{2+} release during diastolic depolarization to accelerate pacemaker activity in rabbit sinoatrial nodal cells. [comment]. *Circulation Research*. 11-1-2002;90:73-79.
8. McDonald TF, Pelzer S, Trautwein W, Pelzer DJ. Regulation and modulation of calcium channels in cardiac, skeletal, and smooth muscle cells. [Review] [1868 refs]. *Physiological Reviews*. 1994;74:365-507.
9. Huser J, Blatter LA, Lipsius SL. Intracellular Ca^{2+} release contributes to automaticity in cat atrial pacemaker cells. [comment]. *Journal of Physiology*. 15-4-2000;524:t-22.
10. Ju YK, Allen DG. The distribution of calcium in toad cardiac pacemaker cells during spontaneous firing. *Pflugers Archiv - European Journal of Physiology*. 2000;441:219-227.
11. Yang HT, Tweedie D, Wang S, Guia A, Vinogradova T, Bogdanov K, Allen PD, Stern MD, Lakatta EG, Boheler KR. The ryanodine receptor modulates the spontaneous beating rate of cardiomyocytes during development. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 9-7-2002;99:9225-9230.
12. Miale J, Marban E, Nuss HB. Biological pacemaker created by gene transfer. *Nature*. 12-9-2002;419:132-133.

EFFECTOS DE LA NIFEDIPINA CENTRO-CUBIERTO Y EL CAPTOPRIL SOBRE LA PRESION DEL PULSO EN EL PACIENTE HIPERTENSO OBESO.



Columnista Experto de SIIC

Autor:

Alberto Francisco Rubio Guerra

Jefe de Reenseñanza e Investigación. Médico Internista, Investigador Asociado C, Clínica de hipertensión arterial del Hospital General de Ticomán SSDF

Institución:

Clínica de hipertensión arterial del Hospital General de Ticomán SSDF, México DF, México

La hipertensión arterial (HTA) es la enfermedad crónica más frecuente en México y afecta al 30.7% de la población. El sobrepeso de asocia estrechamente con aumento de las cifras tensionales, en particular la obesidad central con aumento de la grasa visceral; de hecho, la Encuesta Nacional de Salud 2000 mostró que el 46.1% de los mexicanos con índice de masa corporal > 30 , y más del 50% de los varones con circunferencia abdominal > 105 cm, padecen hipertensión. A su vez, la reducción de peso (incluso reducciones mínimas) se acompaña de disminución de las cifras de presión arterial.¹ Hay varios nexos fisiopatológicos que explican esta asociación. Es bien conocido que el paciente obeso presenta hiperactividad del sistema nervioso simpático y el eje renina-angiotensina aldosterona que acompaña a la resistencia a la insulina observada en estos pacientes. Los cambios neurohumorales del obeso también pueden obedecer a la resistencia a la leptina que presentan estos sujetos; además de la hiperactividad simpática, el incremento en la leptina circulante estimula al sistema renina-angiotensina (figura 1). En el momento actual existe controversia sobre la causa de esta hiperactividad simpática.^{2,3}

Figura 1

En estos pacientes, según informes, también se producen alteraciones en la hemodinámica renal, al parecer mediadas por actividad de los nervios simpáticos renales, estimulación en la secreción de renina y mayor actividad de endotelina; de hecho, está bien demostrado que el paciente obeso hipertenso cursa con niveles de endotelina más elevados que el hipertenso no obeso y que los sujetos normotensos.⁴

Nuestro grupo ha utilizado la automedición como una opción en el manejo global del paciente hipertenso, con la modalidad «a préstamo»; esto es, una vez que se ha adiestrado al enfermo sobre la forma adecuada de medir la presión arterial y el uso del aparato, se le presta un esfigmomanómetro portátil semiautomático por un tiempo predeterminado, durante el cual el sujeto realiza mediciones frecuentes de la presión arterial y lleva un registro, que brinda información sobre los valores presentados en ese lapso.⁵

Recientemente se estableció que la presión del pulso (diferencia entre sistólica y diastólica) es un factor de riesgo independiente para enfermedades coronarias cuando alcanza cifras por encima de 60 mm Hg. Esta presión del pulso presenta, en sujetos sanos, ritmo circadiano, con descenso paulatino hasta la noche. En algunos estudios se observó que la terapia antihipertensiva puede no disminuir la presión de pulso, pero sí la presión media.⁶

La nifedipina en sus formulaciones de liberación retardada se ha utilizado con éxito en el manejo de la hipertensión arterial. Nuestro grupo la ha utilizado con éxito en el manejo de la HTA, con reducción no sólo de las cifras sistólicas, sino también de la presión del pulso.⁷ Se ha informado que las dihidropiridinas evitan los efectos vasoconstrictores de la endotelina; nuestro grupo las ha utilizado con éxito en el manejo de pacientes obesos: además de control antihipertensivo, se registró mejoría de la sensibilidad a la insulina.⁸

El captopril es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. A dosis de 25 mg 2 veces al día es eficaz en el manejo del paciente hipertenso.⁹

El propósito del presente estudio es comparar, mediante el modelo de automedición a préstamo, el efecto durante 24 horas sobre la presión sistólica y del pulso, y la tolerabilidad de la nifedipina centro-cubierto (NCC) con la del captopril en pacientes hipertensos obesos.

Material y método

En este estudio clínico se incluyeron 30 pacientes hipertensos (diagnóstico de hipertensión realizado en un período previo mayor de 6 meses) obesos (índice de masa corporal superior a 30), quienes después de un período de lavado de 2 semanas y de ser adiestrados en la toma de la presión arterial, procedieron a la automedición de la presión arterial con el modelo a préstamo, utilizando el equipo OMRON HEM-712C validado. Los pacientes registraron las cifras de presión arterial en su casa por triplicado al despertar (después de miccionar), antes de cada comida y al acostarse, durante 3 días, en la forma de registro que se muestra en la figura 1.

Se consideró el diagnóstico de hipertensión arterial para este estudio, cuando el promedio de los registros en consultorio así como los resultados de la automedición arrojaron cifras de presión arterial sistólica y diastólica superiores a 140 mm Hg y 90 mm Hg, respectivamente.

Una vez que el diagnóstico de hipertensión arterial fue confirmado tanto por automedición como por registros en consultorio, los pacientes iniciaron manejo antihipertensivo con 30 mg de NCC una vez al día, durante un período de 2 meses, al cabo del cual se realizó un nuevo procedimiento en la misma forma, registrando una vez más la presencia de fenómenos secundarios y comparando con los registros obtenidos en el consultorio.

En la siguiente fase, los pacientes recibieron captopril 25 mg 2 veces al día, durante 2 meses, cuando se realizó un nuevo AMPA en todos los pacientes, se evaluó el control antihipertensivo y su comportamiento durante el día.

Se excluyeron pacientes con alguno de los siguientes diagnósticos: insuficiencia cardíaca, hepática (aminotransferasas séricas aumentadas a más del doble de su límite superior normal) o renal (creatinina > 2.5 mg/dl); evento coronario agudo o enfermedad vascular cerebral en los últimos 6 meses; hipertensión secundaria, maligna o cifras \geq 220 mm Hg de presión sistólica previas a la fase de lavado; evidencia de valvulopatía, bloqueo aurículo-ventricular o arritmia cardíaca; historia de abuso de alcohol o drogas psicotrópicas; pacientes que tomaban más de un fármaco antihipertensivo previo a la fase de lavado, o con diabetes mellitus descontrolada (glucemia \geq 250 mg/dl), historia de intolerancia a dihidropiridinas o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

La seguridad y tolerancia se evaluaron con un seguimiento clínico cuidadoso, monitorizando la presencia de eventos secundarios en cada entrevista, así como por las observaciones anotadas por los pacientes en la hoja de registro ambulatorio de la presión arterial, evaluándose tanto en su intensidad, como en su posible relación con el medicamento.

Los medicamentos no permitidos durante el estudio fueron: cualquier otro agente antihipertensivo, antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la monoaminoxidasa y cualquier fármaco de investigación en los últimos 30 días.

Los datos se presentan como media \pm desviación estándar; el análisis estadístico se realizó con ANOVA y se

consideraron como significativos valores de $p < 0.05$. El estudio se realizó con la aprobación del comité de investigación de nuestro hospital, de acuerdo con la declaración de Helsinki. Los participantes dieron su consentimiento informado por escrito antes de ser incluidos e iniciar el período de lavado.

Resultados

Las características basales de estos pacientes se muestran en el cuadro 1.

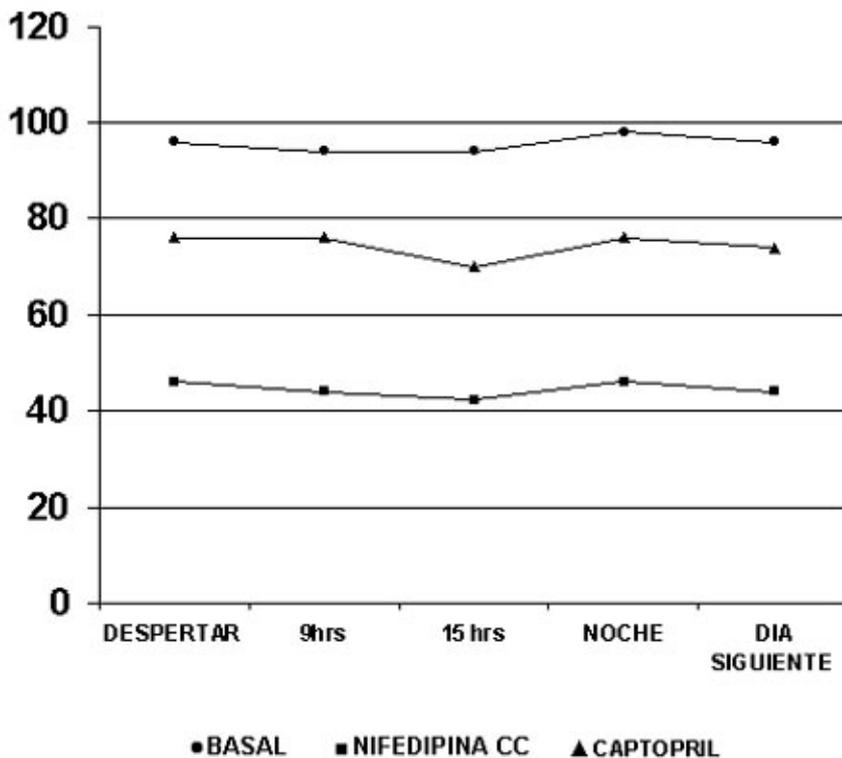
CUADRO # 1
CARACTERISTICAS BASALES DE LOS PACIENTES.

EDAD.	54 ± 10 años
SEXO (M/F).	11/19
INDICE DE MASA CORPORAL	35 ± 5 mm Hg

Los 30 participantes presentaron disminución significativa de la presión sistólica tanto en el consultorio (188/92 a 132/86 mm Hg; $p < 0.001$) como por automedición ($p < 0.001$) a los 2 meses de tratamiento con NCC. El efecto antihipertensivo se mantuvo en forma uniforme durante las 24 horas, incluida la medición previa a la siguiente toma. Cuando se cambió a captopril, la presión se incrementó a 152/81 mm Hg ($p > 0.05$ con la basal), también en forma uniforme durante las 24 horas.

En lo que se refiere a la presión del pulso, se observó disminución significativa con la dihidropiridina, (96 ± 9 a 46 ± 6 mm Hg; $p < 0.001$) la cual también permaneció controlada durante todo el día. Al cambiar a captopril la presión del pulso aumentó a 76 mm Hg ($p > 0.05$) (gráfico 1).

GRAFICA # 1
COMPORTAMIENTO DE LA PRESION DEL PULSO



Ningún paciente presentó cambios en la frecuencia cardiaca.

Una paciente presentó edema de miembros inferiores que no ameritó suspender el tratamiento; fue considerado leve y relacionado con el uso de nifedipina.

Una paciente femenina presentó tos con el uso de captopril.

Discusión

En este estudio encontramos que la NCC es más eficaz que el captopril en el control de la presión del pulso en sujetos obesos con hipertensión arterial; ofrece un efecto terapéutico adecuado durante las 24 horas, con un efecto antihipertensivo que se mantiene hasta la siguiente toma.

El diseño del estudio, con registros de presión arterial con un equipo semiautomático validado, sencillo de usar y fácil de leer,⁵ efectuados por el paciente en su casa sin intervención del investigador, nos permite disponer de información veraz y confiable para realizar un análisis imparcial y fidedigno de los resultados, aunque no se trate de un estudio ciego.

El uso de la dihidropiridina logró mantener las cifras de presión del pulso por debajo del límite máximo permitido (60 mm Hg) con una sola toma diaria, lo cual llama la atención ya que solamente el 30% de los sujetos se controlan con monoterapia; el mismo control se logró en el estudio INSIGHT.¹⁰ La reducción de la presión del pulso se debió a un importante efecto sobre la presión sistólica del antagonista del calcio, sin reducción significativa de las cifras diastólicas. Por otra parte, el captopril, aunque redujo los valores de presión sistólica, mostró mayor reducción de las cifras diastólicas, lo cual amplió la diferencia entre ellas. Todo esto explica la mayor reducción de la presión del pulso con la nifedipina.

La presencia de fenómenos secundarios con los 2 agentes fue baja. Tanto el edema pretibial como la cefalea se han informado en hasta un 25% de los pacientes que reciben dihidropiridinas; nosotros encontramos el edema pretibial en un sujeto (3.3%), pero ello puede deberse a que esta preparación de la nifedipina no alcanza concentraciones séricas elevadas del medicamento en forma brusca. Por otra parte, la frecuencia de fenómenos secundarios con captopril también fue menor de lo esperado.⁹

La automedición de la presión arterial por el paciente en su casa, además de permitirnos conocer si el control antihipertensivo se sostiene las 24 horas, ofrece ventajas adicionales; recientemente se informó que los valores de presión sistólica registrados por el paciente en su casa tienen mayor poder predictivo sobre la mortalidad cardiovascular que los obtenidos en el consultorio,¹¹ por lo que el seguimiento de estos pacientes con automedición puede tener connotaciones pronósticas. Es conveniente aclarar que los registros de presión arterial realizados en el consultorio durante el adiestramiento de los pacientes con ambos equipos dieron cifras muy similares (con diferencia de 2 a 4 mm Hg entre ellos).

El manejo del paciente obeso idealmente se debería realizar con un fármaco que inhiba la actividad simpática (como un bloqueador beta). Desgraciadamente, estos fármacos fomentan ganancia de peso y, desde el punto de vista hemodinámico, aumentan la poscarga en sujetos que por su obesidad tienen aumento de la precarga, por lo que pueden comprometer la función cardíaca;¹² por ello se ha postulado que el uso de inhibidores de ECA o antagonistas del calcio son medicamentos más adecuados para estos pacientes por su efecto vasodilatador (que reduce la poscarga). Es importante señalar que esta presentación de nifedipina no provoca descarga simpática refleja.¹³

En conclusión, nuestros resultados apoyan el uso de la NCC como un fármaco de primera línea en el manejo de pacientes obesos hipertensos, con eficaz actividad antihipertensiva que se mantiene durante las 24 horas y mayor efecto sobre la presión del pulso que el captopril.

BIBLIOGRAFIA

1. Velásquez o. Rosas M. Lara A. Pastelín F. Attie F. Tapia R. Hipertensión arterial en México, Resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. Arch Cardiol Mex 2002;72:71-84.
2. Murria E. Rumantir M. Wiesner G. Kaye D. Hastings J. Lambert G. Sympathetic nervous system and insulin resistance: from obesity to diabetes. Am J Hypertens 2001;14:304s- 309s.
3. Suter PM. Locher R. Hasler E. Vetter W. Is there a role for the ob gene product leptin in essential hypertension. Am J Hypertens 1998;11:1035-1311.
4. Higashi Y. Sasaki S. Nakagawa K. Matsuura H. Chayama K. Oshima T. Effect of obesity on endothelium-dependent, nitric oxide-mediated vasodilation in normotensive individuals and patients with essential hypertension Am J hypertension 2001;14:1038-1045.
5. Rubio AF. Momentos clave en la valoración del paciente hipertenso. Medicina Universitaria 1999;1:125-128.
6. Franklin S. Systolic, Diastolic, Mean or pulse pressure. In Weber MA. Hypertension Medicine. Humana press 1ª Ed New Jersey, 2001. 121-129.
7. Rubio AF. Rodríguez L. Vargas G. Lozano JJ. Narváez JL. Eficacia y seguridad de la nifedipina centro cubierto en el paciente con hipertensión sistólica aislada. Evaluación del control antihipertensivo durante 24 horas sobre la presión sistólica y del pulso usando el modelo de automedición a préstamo. Rev Mex Aterosc Prev Cardiovasc 2002;5:3-8.
8. Rubio AF. Lozano JJ. Vargas G. Y cols. Eficacia de la nitrendipina en pacientes obesos hipertensos. Rev Fac Med UNAM 1998;41:191-193.

9. Hohage H. Rahn KH. Principles of drug therapy: Antihypertensive agents. En Zanchetti A. Hypertension. London, 2001. 145-176.
10. Brown MJ. Palmer CR. Castaigne A. Et als. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine Gits study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). Lancet 2000;356:366-372.
11. Ohkubo T. Imai Y, Tsuji I. Y cols. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement. A population-based observation in Ohasama Japan. J Hypertens 1998;16:971-975.
12. Messerli F Hipertensión en poblaciones especiales. Med Clin Nort Am (edición Mexicana) 1997;6:1317-1325.
13. Champlain J. Karas M. Nguyen P. Y cols. Different effects of nifedipine and amlodipine on circulating catecholamine levels in essential hypertensive patients. J hypertens 1998;16:1357-1369.

ANÁLISIS DE INTERVALOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS EN NIÑOS CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA



Columnista Experto de SII C

Autor:

Lavjay Butani

Profesor Asistente, especializado en Nefrología Pediátrica, Departamento de Pediatría

Institución:

University of California, Davis Medical Center, Sacramento, California, EE.UU.

Importancia del monitoreo cardíaco en la enfermedad renal terminal

Pacientes adultos con insuficiencia renal crónica (IRC) y especialmente aquellos con enfermedad renal terminal (ERT) se encuentran en altísimo riesgo de muerte por enfermedad cardíaca. De hecho, información proveniente de todo el mundo demuestra que la enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en esta población y ocasiona aproximadamente el 50% de la mortalidad general.¹ Más de la mitad de la mortalidad cardíaca se clasifica como causada por ataque cardíaco o como arritmias. La importancia social de esto es aún más notoria cuando uno reconoce que aun luego del trasplante renal la mortalidad y morbilidad cardiovascular permanecen elevadas; de hecho, la muerte con un injerto exitoso continúa siendo la causa principal de pérdida de homoinjertos.² Es entendible que los adultos mayores tienen una alta incidencia de factores de riesgos cardíacos preexistentes y comorbilidades como aterosclerosis e hipertensión. El riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares se ve acelerado tras la aparición de IRC como resultado de anemia crónica,³ hipertensión sostenida,⁴ hiperlipidemia,^{5,6} hiperhomocisteinemia,⁷ hiperparatiroidismo⁸ y quizás hasta el mismo entorno urémico,⁹ que son todos factores predominantes en estos pacientes y que individualmente suman a este riesgo. Datos actuales también sugieren que adultos jóvenes y niños, en quienes se esperaría encontrar baja incidencia de enfermedades cardíacas preexistentes, mueren en forma desproporcionada por causas cardiovasculares. La *European Dialysis and Transplant Association* informó que el 41% de las muertes en niños con ERT se relacionaban con causas cardiovasculares; la mayoría de éstas eran repentinas e inesperadas.¹⁰ De manera similar, una incidencia muy alta de mortalidad cardíaca se reportó en niños con ERT registrados en el *U. S. Renal Data Systems (USRDS)*¹¹ y también en el registro de los receptores transplantados pediátricos en el *North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS)*.¹² Un análisis de los datos del USRDS indica que las muertes de causa cardiovascular abarcaban casi el 23% de todas las muertes en niños y adultos jóvenes; aun el grupo de niños de menor edad estudiado (0-4 años) tenía una proporción muy importante de muertes (18% - 36%) atribuible a causas cardíacas. Es de notar que, en cada grupo de edades, el ataque cardíaco fue la causa más común de muerte, seguida por arritmias y cardiomiopatía.¹¹ Una vez que se reconoció la importancia de la mortalidad cardíaca en la población con ERT y que la mayoría de las muertes cardíacas son repentinas y se pueden relacionar con las disritmias, surge un interrogante: ¿Tiene el electrocardiograma (ECG) de rutina un papel en la predicción de la morbilidad y mortalidad en pacientes con IRC y ERT y, si así lo es, puede ser una herramienta de tamizaje útil en estos pacientes? Los ECG no son costosos y se encuentran disponibles aun en países en desarrollo; más aún, no hay necesidad de tecnología costosa, como la de los ecocardiogramas, y de esta manera se evita la dependencia de médicos o técnicos altamente entrenados para interpretar estos estudios. El enfoque de este informe será analizar los datos de una variedad de intervalos electrocardiográficos en pacientes con IRC y ERT y evaluar la utilidad de estos intervalos como predictores de morbilidad cardíaca. El propósito en este artículo fue poner el acento en los datos pediátricos; debido a que esa información es muy limitada, se mencionarán también estudios de adultos cuando contengan resultados importantes.

El significado de varios intervalos del ECG

Varios intervalos del ECG han sido utilizados para evaluar la morbilidad, especialmente la relacionada con la adquisición de arritmias ventriculares. El más comúnmente usado de estos intervalos es el intervalo QT. El intervalo QT y el intervalo QTc (intervalo QT corregido según frecuencia cardíaca), los cuales se miden desde el comienzo de la onda Q hasta el final de la onda T, proveen una medida cuantitativa, aunque imperfecta, de la despolarización y repolarización ventricular.¹³ La prolongación del intervalo QTc se entiende como reflejo de una demora en la repolarización del miocardio ventricular; esto permite la formación de circuitos de reentrada, dando pie finalmente al comienzo de arritmias ventriculares. La prolongación del QTc ha sido

predictor de mortalidad cardiovascular en pacientes con el síndrome congénito de QT largo,¹⁴ en adultos con infartos miocárdicos recientes¹⁵ y en pacientes con disfunción ventricular izquierda.¹⁶ Dos estudios también han demostrado que la prolongación del intervalo QTc es un predictor de morbilidad y mortalidad cardíaca aun en la población aparentemente sana.^{17,18} Otros intervalos del ECG que se han utilizado en la práctica médica son la dispersión del intervalo QT (QTd) y del QTc (QTcd), y menos comúnmente el intervalo punta de T fin de T (Tpeak - Tend). La duración de los potenciales de acción varía de una región del corazón a otra y también dentro de las diferentes capas del corazón. Cualquier exageración en este desequilibrio puede permitir la formación de circuitos de reentrada precipitando arritmias ventriculares. El QTd/QTcd, un reflejo del desequilibrio "regional", se calcula mediante la diferencia entre el máximo y el mínimo intervalo QT/QTc medido en todas las derivaciones del ECG. Por otro lado, la dispersión del intervalo punta de T fin de T (la diferencia entre la máxima y la mínima duración del punta de T fin de T) es una medida del desequilibrio "transmural" (epicárdico versus endocárdico);¹⁹ de la misma manera, un aumento en este intervalo puede incrementar la propensión a disritmias que amenacen la vida del paciente. Mientras que no existen suficientes datos sobre la dispersión del intervalo punta de T fin de T como predictor de la mortalidad cardíaca, el QTd/QTcd ha sido estudiado extensamente con resultados conflictivos. Muchos investigadores han demostrado la utilidad del QTd/QTcd para predecir arritmias en pacientes con síndrome congénito de QT alargado²⁰ y en niños con cardiomiopatía dilatada,²¹ y también para predecir la mortalidad en pacientes con disfunción ventricular izquierda¹⁶ y aun en la población adulta sana general.¹⁸ Otros investigadores no han encontrado que el QTd/QTcd sea de gran valor predictivo.^{22,23} Es más, la utilidad clínica de la medida de la dispersión del QT se ve severamente limitada por su limitada reproducibilidad, un ítem que será tratado en la sección correspondiente.

Estudios de evaluación del intervalo QTc y QTcd en pacientes con IRC y ERT

Los datos pediátricos de los anteriormente mencionados intervalos electrocardiográficos en el ámbito de la IRC/ERT son limitados. Una búsqueda bibliográfica en MEDLINE aportó sólo 4 estudios que describen resultados del monitoreo con ECG en niños con insuficiencia renal, todos con pequeño número de sujetos.²⁴⁻²⁷ Una cantidad mucho mayor de literatura, aunque predominantemente descriptiva, se encuentra disponible sobre adultos.

En esta sección, realizaré una revisión de datos de ECG en pacientes con IRC (incluyendo receptores de trasplante renal) y bajo diálisis, en forma separada.

Pacientes con IRC y receptores de trasplantes. No se encuentran disponibles datos sobre monitoreo electrocardiográfico en la población adulta con IRC previos a la diálisis. Sin embargo, 3 de los antes mencionados 4 estudios pediátricos incluyen niños con IRC.²⁴⁻²⁶ Bosh y col. efectuaron monitoreo con ECG a 44 niños; 11 eran receptores de trasplante renal y 13 tenían IRC, con creatinina sérica media (\pm desviación estándar) de 4.7 (2.1) mg/dl. Los investigadores emplearon el monitoreo Holter de 24 horas y midieron la duración del QT y del QTc con intervalos de 3 horas. Allí encontraron que la media del intervalo QTc en el grupo con IRC estuvo persistentemente elevada por $>10\%$ de lo "normal". La mayoría de los pacientes (9/13; 70%) tenía una marcada elevación del QTc (20% - 40% mayor que lo normal), aunque 5 de esos 9 niños eran hipocalcémicos.²⁴ En los 11 receptores de trasplante, la media general del QTc fue normal; pero 3 de estos 11 sujetos también tenían prolongación importante del QTc.

Los otros dos subsecuentes estudios pediátricos evaluaron varios parámetros relacionados con el QT, pero esta vez se prefirieron medidas aisladas de ECG en vez del monitoreo Holter. Kocak y col. encontraron que en comparación con un grupo control de 372 niños sanos, los 14 niños con IRC tenían una media más alta de QT, QTc, QTd y QTcd, pero el número de sujetos era demasiado pequeño para que las diferencias fueran estadísticamente significativas. Cuando en sus datos se incluyó la cohorte entera de niños con IRC y ERT, las diferencias alcanzaron significación.²⁵ Los 2 factores predictivos de la prolongación del QTc en toda la cohorte estudiada (la cual incluía a los pacientes en diálisis) fueron larga duración de la insuficiencia renal (>2 años) y función ventricular sistólica izquierda disminuida. Nuevamente, un porcentaje importante de los niños estudiados (44%) eran hipocalcémicos. El estudio de Kocak no incluye receptores de trasplantes. Nuestro propio estudio se llevó a cabo con la intención de determinar el intervalo QTc en niños con IRC sin hipocalcemia o hipokalemia.²⁶ Se llevó a cabo en la Universidad de California (Davis Medical Center) un monitoreo prospectivo con ECG durante la visita clínica de rutina de 20 niños con IRC y 16 con trasplante renal; sumado al examen físico y de laboratorio estándar, se les realizó un ecocardiograma. El intervalo QTc se calculó en la derivación II del ECG utilizando la fórmula de Bazett por un solo observador y fue considerado normal si era inferior a 440 ms.²⁸ El intervalo QTc medio en los niños con IRC y en el postrasplante fue normal. Ninguno de los niños con IRC tenía prolongación del QTc, pero sí 2 de los 16 (12.5%) receptores de trasplante (451 ms en cada uno de ellos). En nuestro estudio, nosotros encontramos una correlación significativa entre la dilatación ventricular izquierda (DVI) ecocardiográfica y la prolongación del QTc en la cohorte con IRC (prueba exacta de Fisher, $p = 0.02$); el riesgo relativo de la prolongación del QTc fue 14 (intervalo de confianza del 95%, 2.1-92.6) para sujetos con DVI.

Los datos en la población adulta receptora de trasplantes son limitados e incongruentes.

Mientras que un estudio mostró que el QTcd en receptores adultos de trasplante renal estables, con buena función renal y a quienes se administraba ciclosporina no era diferente de los controles comparables,²⁹ otros trabajos demostraron que pacientes similares tenían una media de QTcd significativamente más larga.³⁰ Muchos informes anecdóticos de muertes súbitas y arritmias ventriculares graves con prolongación del QTc en

receptores de trasplantes tratados con tacrolimus elevan el nivel de preocupación sobre este tema, considerando el riesgo incrementado para la prolongación del QTc en esta población. Esto se relaciona, en parte, con la cantidad de medicamentos que estos pacientes reciben, lo que incrementa el riesgo de arritmias producidas por fármacos.

31-33

Pacientes en diálisis. Se encuentran disponibles muchos más datos sobre monitoreo electrocardiográfico en la población adulta en diálisis. Tres de los cuatro estudios pediátricos mencionados previamente incluían niños que recibían alguna clase de diálisis y serán analizados primero. El estudio de Bosch incluía 11 niños en hemodiálisis (HD) y 10 en diálisis peritoneal (DP); los niños recibiendo HD se estudiaron el día que efectuaban la misma y en un subgrupo, el Holter se repitió en días con y sin diálisis.²⁴ Similar a lo observado en los pacientes con IRC, porcentajes importantes de los pacientes con HD (72%) y con DP (50%) tenían al menos un intervalo QTc >20% de lo normal. La media del intervalo QTc fue más alta en los pacientes con HD comparada con los de DP; es más, se notó un incremento en el intervalo QTc en los pacientes con HD inmediatamente al final de la sesión de diálisis. Kocak y col. encontraron de forma similar que todos los indicios de repolarización cardíaca eran más prolongados en pacientes con HD (QTc media 448.3 ms; QTcd media 45 ms), seguidos por los pacientes en DP (QTc media 439.2 ms; QTcd media 42.4 ms), en comparación con los valores controles de 398 ms para el QTc y 29.9 ms para el QTcd.²⁵ Sin embargo, un estudio publicado recientemente encontró resultados contrarios.²⁷ En un pequeño grupo de niños en HD, los investigadores encontraron que la media del QTd no difería de la publicada en las normas de niños sanos.²⁴ Es de notar que los autores en este estudio no informaron datos sobre el QTc.

Los datos de la población adulta en tratamiento dialítico han demostrado de manera constante prolongaciones en el intervalo QTc en comparación con los controles; algunas muestran, incluso, mayor incremento luego de la sesión de HD. Los estudios que incluyeron una población más sana y joven de adultos y al mismo tiempo excluyeron los que padecían enfermedades cardíacas obvias mostraron prevalencia inferior de prolongación del QTc;³⁵ algunos, pero no todos, observaron una prolongación del QTcd luego de la HD, aun en una cohorte relativamente sana de HD.³⁶ Estas anomalías del ECG son aún más pronunciadas cuando se incluyen todos los pacientes en HD. Howse y col., de hecho, notaron una prolongación marcada del QTcd en su población en HD aun antes del comienzo de su sesión de HD (QTcd media 90.6 ms), con incremento en el QTcd luego de la HD a 117.3 ms.³⁷ También se observó que los adultos con DP tenían alta prevalencia de la prolongación del QTc y hasta del QTcd, aunque de manera no tan notoria como en los pacientes bajo HD.³⁸ Pocos estudios han podido encontrar una relación entre las anomalías del ECG y los índices de estructura o función cardíaca, aunque esto puede obedecer a las muestras pequeñas y a la potencia limitada. Como una excepción, Yildiz y col. encontraron en su estudio que el QTcd se correlacionaba directamente con la hipertrofia ventricular izquierda y con el índice de masa ventricular en los pacientes en HD.³⁸ Los mismos investigadores, en un estudio longitudinal subsecuente en pacientes con HD, demostraron una disminución importante del intervalo QTcd por 3 meses en el control de pacientes con trasplante renal.³⁹ En análisis multivariado, el decremento en el QTcd se correlacionó notoriamente con la disminución en el índice de masa ventricular en los pacientes luego del trasplante. En contraste, Suzuki y col. encontraron correlación entre prolongación del QTc y diabetes, y también con una escasa fracción de eyección cardíaca, datos comparables con los de Kocak y los nuestros.^{25,26,40}

Cuáles son las consecuencias clínicas de la prolongación del QTc y del QTcd incrementado en pacientes con enfermedad renal Poco ha sido publicado sobre las consecuencias clínicas de las anomalías de los intervalos electrocardiográficos vistos en la población con IRC. Suzuki y col. investigaron la asociación entre el intervalo QTc y las arritmias ventriculares en una grabación Holter de 24 horas en 42 pacientes adultos en HD.⁴⁰ Los pacientes que mostraban contracciones ventriculares prematuras complejas (PVC) en su Holter tenían un intervalo QTc medio mayor comparado con aquellos que o no tenían PVC o tenían PVC simples (447.9 ± 14.4 ms vs. 425.6 ± 25.8 ms respectivamente; $p = 0.03$). Desafortunadamente, debido a que se trata de un estudio de observación, una relación causa y efecto entre el intervalo QTc y las PVC no se puede determinar. Un estudio más reciente efectuado por Beaubien y col. es el único, en mi conocimiento, que evalúa directamente el efecto de las anomalías del ECG sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular en la población en diálisis.⁴¹ En este análisis retrospectivo, 147 pacientes adultos con ERT que comenzaron con DP o HD entre 1990 y 1994, con ECG satisfactorio técnicamente realizado dentro del primer mes antes del comienzo de la diálisis, fueron seguidos por un período de 5-9 años. Los principales objetivos del estudio fueron la mortalidad cardiovascular, la mortalidad total y la mortalidad relacionada con arritmias. La media del QTcd de la población estudiada fue 74 ms. Luego de un tiempo medio de seguimiento de 112 meses, los investigadores encontraron que, en comparación con los pacientes con un QTcd <75 ms, aquellos con un QTcd elevado, incluso luego de controlar por otras comorbilidades, tenían mayor riesgo de mortalidad por todas las causas (riesgo relativo, 1.53; intervalo de confianza del 95%, 1.18-1.97), y para mortalidad cardíaca con una tendencia hacia mayor riesgo de muerte relacionado con las arritmias. No se han publicado datos pediátricos de esta índole. Algunos factores de importancia que deben ser tomados en cuenta para la correcta interpretación de los datos del ECG:

1. Pocos investigadores han realizado análisis longitudinales de los distintos intervalos en pacientes con

IRC para determinar qué tan consistentes eran las anomalías detectadas, y ninguno ha investigado la reproducibilidad a corto o largo plazo de las observaciones en esta población. Estudios realizados en pacientes sanos han instalado interrogantes sobre la exactitud de las medidas de dispersión del ECG, especialmente en relación con su validez para reflejar una conducción ventricular no homogénea.⁴² Por lo tanto algunas de las incongruencias dentro de los varios estudios puede ser resultado de problemas originados en errores de medición y de escasa reproducibilidad entre observadores y del mismo observador del QTcd y del QTd43,44.

2. Uno debe tener en cuenta que los QTc y QTcd medidos en un ECG estándar son muy diferentes de aquellos medidos en un estudio Holter y que los dos no se pueden utilizar indistintamente.²⁸
3. Por último, un tema que todavía queda pendiente es determinar claramente el mecanismo de la prolongación del QTc y del incremento del QTcd en pacientes con insuficiencia renal. Existe un debate permanente en cuanto a si es el ambiente urémico por sí mismo el que predispone a estos cambios o si las anomalías del ECG son secundarias a anomalías electrolíticas o a cambios rápidos de los electrolitos (como los vistos en pacientes en hemodiálisis),^{24,35} o una consecuencia de la dilatación o hipertrofia cardíaca,^{25,26,29,40} todas éstas entidades muy comunes en los pacientes con IRC y ERT.⁴⁵

En conclusión, los datos de adultos receptores de trasplante y de aquellos con IRC y ERT apuntan hacia un mayor riesgo de mortalidad cardíaca, de la cual una proporción muy importante es debida a muerte súbita y arritmias cardíacas. Información pediátrica limitada también enfatiza la importancia de las condiciones cardíacas que contribuyen a la mortalidad general. Es claro que algunos adultos y niños con insuficiencia renal son portadores de anomalías en la conducción y repolarización ventricular, lo que los pone en un mayor riesgo de arritmias. Si la prolongación del QTc es debida a las anomalías funcionales y estructurales del ventrículo izquierdo frecuentes en este grupo etario o si son debidas a alteraciones electrolíticas o a la uremia misma, no está del todo claro. Es muy posible que una combinación de los factores anteriormente mencionados jueguen un papel contribuyente. Esto hace imperativo que nosotros, como médicos, seamos más agresivos en el control de los factores de riesgo modificables (tales como hipertensión, anemia e hiperparatiroidismo) y mediante ellos podamos reducir los riesgos de arritmias ventriculares y de mortalidad cardíaca. Es claro que se necesitan estudios longitudinales en gran número de niños con insuficiencia renal para determinar la verdadera importancia clínica de estas anomalías del ECG y para determinar si intervenciones que normalizan estos parámetros tendrán efectos positivos en la mejoría de la calidad de vida de los niños con insuficiencia renal. Los médicos a cargo de pacientes pediátricos también deben tener en mente la posibilidad de que sus pacientes puedan continuar teniendo anomalías de la conducción ventricular, aun luego de un trasplante exitoso, y que esta población de pacientes se encuentre con el más alto riesgo de presentar arritmias con riesgo de vida debido, en parte, a los múltiples medicamentos que reciben, los cuales incrementan la posibilidad de interacciones medicamentosas serias que puedan sumar al riesgo de muerte cardíaca. Nosotros recomendamos enfáticamente que todos los pacientes con IRC, especialmente aquellos con ERT, y también los receptores de trasplantes sean evaluados mediante ECG de base para buscar una prolongación del QTc; si se la detecta, se deberán instituir las intervenciones apropiadas para reducir cualquier factor de riesgo identificable y se deberá monitorear periódicamente el ritmo cardíaco para documentar la resolución de la anomalía. Las drogas que se han asociado con prolongación del QTc deben ser evitadas, a menos que sean esenciales, en estos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. (1998) Causes of death. *Am J Kidney Dis* 32: S81-S88
2. Lindholm A, Albrechtsen D, Frodin L, Tufveson G, Persson NH, Lundgren G (1995) Ischemic heart disease-major cause of death and graft loss after renal transplantation in Scandinavia. *Transplantation* 60: 451-457
3. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE (1996) The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 28: 53-61
4. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE (1996) Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 49: 1379-1385
5. Joven J, Vilella E, Ahmad S, Cheung MC, Brunzell JD (1993) Lipoprotein heterogeneity in end-stage renal disease. *Kidney Int* 43: 410-418
6. Cressman MD, Abood D, O'Neil J, Hoff HF (1994) Lp(a) and premature mortality during chronic hemodialysis treatment. *Chem Phys Lipids* 67-68: 419-427
7. Chauveau P, Chadeaux B, Coude M, et al. (1993) Hyperhomocysteinemia, a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int Suppl* 41: S72-77
8. Amann K, Ritz E, Wiest G, Klaus G, Mall G (1994) A role of parathyroid hormone for the activation of cardiac fibroblasts in uremia. *J Am Soc Nephrol* 4: 1814-1819
9. Amann K, Ritz E (1997) Cardiac disease in chronic uremia: pathophysiology. *Adv Ren Replace Ther* 4: 212-224
10. (1988) Demography of dialysis and transplantation in children in Europe, 1985. Report from the European Dialysis and Transplant Association Registry. *Nephrol Dial Transplant* 3: 235-243
11. Parekh RS, Carroll CE, Wolfe RA, Port FK (2002) Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. *J Pediatr* 141: 191-197
12. Tejani A, Sullivan EK, Alexander S, Fine R, Harmon W, Lilienfeld D (1994) Posttransplant deaths and factors that influence the mortality rate in North American children. *Transplantation* 57: 547-553
13. Moss AJ (1993) Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: a review. *Am J Cardiol* 72:

23B-25B

14. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, et al. (1991) The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 84: 1136-1144
15. Hintze U, Vach W, Burchardt H, Videbaek J, Moller M (2002) QT interval dynamics predict mortality in high-risk patients after myocardial infarction. *Scand Cardiovasc J* 36: 276-281
16. Padmanabhan S, Silvet H, Amin J, Pai RG (2003) Prognostic value of QT interval and QT dispersion in patients with left ventricular systolic dysfunction: results from a cohort of 2265 patients with an ejection fraction of < or =40%. *Am Heart J* 145: 132-138
17. Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P, Kok FJ, Vandenbroucke JP, Pool J (1991) QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation* 84: 1516-1523
18. Elming H, Holm E, Jun L, et al. (1998) The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. *Eur Heart J* 19: 1391-1400
19. Yan GX, Antzelevitch C (1998) Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long-QT syndrome. *Circulation* 98: 1928-1936
20. Day CP, McComb JM, Campbell RW (1990) QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 63: 342-344
21. Dubin AM, Rosenthal DN, Chin C, Bernstein D (1999) QT dispersion predicts ventricular arrhythmia in pediatric cardiomyopathy patients referred for heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 18: 781-785
22. Waller BR, 3rd, Balaji S, Ye X, Gillette PC (1999) QT dispersion in children with ventricular arrhythmia and a structurally normal heart. *Pacing Clin Electrophysiol* 22: 335-338
23. Yi G, Elliott P, McKenna WJ, et al. (1998) QT dispersion and risk factors for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 82: 1514-1519
24. Bosch A, Ulmer HE, Keller HE, Bonzel KE, Scharer K (1990) Electrocardiographic monitoring in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 4: 140-144
25. Kocak G, Atalay S, Bakkaloglu S, Ekim M, Tutar HE, Imamoglu A (1999) QT/corrected QT (QTc) intervals and QT/QTc dispersions in children with chronic renal failure. *Int J Cardiol* 70: 63-67
26. Butani L, Berg G, Makker SP (2002) QTc interval in children with chronic renal failure and with renal transplants. *Pediatr Nephrol* 17: 6-9
27. Valsangiacomo E, Neuhaus TJ, Goetschel P, Bauersfeld U (2002) Cardiac rhythm disturbances in children on hemodialysis. *Pediatr Nephrol* 17: 837-841
28. Garson A, Jr. (1993) How to measure the QT interval-what is normal? *Am J Cardiol* 72: 14B-16B
29. Koc M, Toprak A, Ozener IC, et al. (2002) QT dispersion in renal transplant recipients. *Nephron* 91: 250-254
30. Turkmen A, Bunyak B, Oflaz H, et al. (2002) Effect of calcineurin inhibitors on QT dispersion in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 34: 2996-2998
31. Hodak SP, Moubarak JB, Rodriguez I, Gelfand MC, Alijani MR, Tracy CM (1998) QT prolongation and near fatal cardiac arrhythmia after intravenous tacrolimus administration: a case report. *Transplantation* 66: 535-537
32. Calandra S (1998) Sinus arrest during tacrolimus treatment: was the QT interval prolonged? *Transplantation* 66: 402-404
33. Johnson MC, So S, Marsh JW, Murphy AM (1992) QT prolongation and Torsades de Pointes after administration of FK506. *Transplantation* 53: 929-930
34. Tutar HE, Ocal B, Imamoglu A, Atalay S (1998) Dispersion of QT and QTc interval in healthy children, and effects of sinus arrhythmia on QT dispersion. *Heart* 80: 77-79
35. Covic A, Diaconita M, Gusbeth-Tatomir P, et al. (2002) Haemodialysis increases QT(c) interval but not QT(c) dispersion in ESRD patients without manifest cardiac disease. *Nephrol Dial Transplant* 17: 2170-2177
36. Cupisti A, Galetta F, Morelli E, et al. (1998) Effect of hemodialysis on the dispersion of the QTc interval. *Nephron* 78: 429-432
37. Howse M, Sastry S, Bell GM (2002) Changes in the corrected QT interval and corrected QT dispersion during haemodialysis. *Postgrad Med J* 78: 273-275
38. Yildiz A, Akkaya V, Sahin S, et al. (2001) QT dispersion and signal-averaged electrocardiogram in hemodialysis and CAPD patients. *Perit Dial Int* 21: 186-192
39. Yildiz A, Akkaya V, Tukek T, et al. (2001) Increased QT dispersion in hemodialysis patients improve after renal transplantation: a prospective-controlled study. *Transplantation* 72: 1523-1526
40. Suzuki R, Tsumura K, Inoue T, Kishimoto H, Morii H (1998) QT interval prolongation in the patients receiving maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol* 49: 240-244
41. Beaubien ER, Pylypchuk GB, Akhtar J, Biem HJ (2002) Value of corrected QT interval dispersion in identifying patients initiating dialysis at increased risk of total and cardiovascular mortality. *Am J Kidney Dis* 39: 834-842
42. Batchvarov V, Malik M (2000) Measurement and interpretation of QT dispersion. *Prog Cardiovasc Dis* 42: 325-344
43. Kautzner J, Yi G, Camm AJ, Malik M (1994) Short- and long-term reproducibility of QT, QTc, and QT dispersion measurement in healthy subjects. *Pacing Clin Electrophysiol* 17: 928-937
44. Lund K, Lund B, Brohet C, Nygaard H (2003) Evaluation of electrocardiogram T-wave dispersion measurement methods. *Med Biol Eng Comput* 41: 410-415
45. Johnstone LM, Jones CL, Grigg LE, Wilkinson JL, Walker RG, Powell HR (1996) Left ventricular abnormalities in children, adolescents and young adults with renal disease. *Kidney Int* 50: 998-1006