

## Microneurografía y Pletismografía de Oclusión Venosa en la Insuficiencia Cardíaca: Correlación con Pronóstico

Robinson Tadeu Munhoz, Carlos Eduardo Negrão, Antonio Carlos Pereira Barretto, Marcelo Eidi Ochiai, Juliano Novaes Cardoso, Paulo Cesar Morgado, Carlos Henrique Del Carlo, José Antonio Franchini Ramires

Instituto do Coração - Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo (InCorFMUSP), São Paulo, SP - Brasil

### Resumen

**Fundamento:** Microneurografía y pletismografía de oclusión venosa se pueden considerar como métodos de evaluación de la actividad simpática.

**Objetivo:** Evaluar la intensidad de la actividad simpática a través de la microneurografía y de la pletismografía de oclusión venosa en pacientes con insuficiencia cardíaca, y correlacionar esa intensidad con pronóstico.

**Métodos:** Un total de 52 pacientes con insuficiencia cardíaca (FE <45% al ecocardiograma), 12 de ellos en clase funcional II (CFII) y 40 en clase funcional IV (CFIV). Tras la compensación, se evaluaron la actividad nerviosa simpática muscular (ANSM) en el nervio peroneo (microneurografía), y el flujo sanguíneo muscular (FSM) en el antebrazo (pletismografía de oclusión venosa). Tras el seguimiento de 18 meses, se dividieron a los pacientes en tres grupos: 12 individuos en CFII, 19 en CFIV que no murieron y 21 en CFIV que murieron. La intensidad de la actividad simpática se la comparó en los tres diferentes grupos.

**Resultados:** Los pacientes en CFII presentaron menor actividad nerviosa simpática muscular ( $p=0,026$ ) y mayor FSM ( $p=0,045$ ) que los en CFIV que no murieron. Los individuos en CFIV que murieron presentaron mayor ANSM ( $p<0,001$ ) y menor FSM ( $p=0,002$ ) que los en CFIV que no murieron. Curva ROC: valor de corte  $>53,5$  impulsos/min para ANSM ( $S=90,55$ .  $E=73,68\%$ ) y  $<1,81$  ml/mn/100gr para FSM ( $S=90,4\%$ .  $E=73,7\%$ ). Curva Kaplan-Meier: supervivencia mayor con ANSM  $<53,5$  impulsos/min ( $p<0,001$ ), y/o FSM  $>1,81$  ml/min/100gr ( $P<0,001$ ). Análisis de regresión logística: cuanto mayor sea la ANSM y menor el FSM, mayor será la probabilidad de muerte.

**Conclusiones:** La intensidad de la ANSM y del FSM puede considerarse como marcadores pronósticos en la insuficiencia cardíaca avanzada. (Arq Bras Cardiol 2009;92(2):45-52)

**Palabras clave:** insuficiencia cardíaca, electromiografía, pletismografía, pronóstico

### Introducción

La insuficiencia cardíaca está caracterizada por activación generalizada del sistema nervioso simpático e inhibición del sistema nervioso parasimpático. Al inicio de la lesión miocárdica, la estimulación adrenérgica ocurre como respuesta adaptativa. Sin embargo, la activación simpática sostenida por largo período provoca la destrucción del miocardio, la retención de sodio, la vasoconstricción periférica y la progresión de la enfermedad<sup>1,2</sup>.

Son varios los métodos de evaluación de la actividad simpática. La medida de la concentración plasmática de noradrenalina (método que más se utiliza en la práctica clínica) y la medida de la excreción urinaria de norepinefrina (hoy en desuso) no suministran informaciones sobre la actividad simpática regional<sup>3,5</sup>. La técnica que consiste en la infusión de norepinefrina marcada con tritium permite la evaluación

de la actividad simpática regional (*apperance, spillover* - 4). Wallin et al<sup>6</sup> mostraron que la actividad simpática se puede cuantificar directamente en los nervios periféricos (peroneo, braquial o mediano) a través de la técnica de microneurografía. Esos nervios emiten descargas de actividad (impulsos), que se cuentan numéricamente (número de impulsos por minuto) lo que revela la intensidad de la ANSM<sup>6,7</sup>. Algunos estudios mostraron que la ANSM es mayor en pacientes con insuficiencia cardíaca que en individuos normales, pero, sin embargo, esos estudios no evidenciaron una relación de esa actividad con pronóstico<sup>8-10</sup>. La determinación del flujo sanguíneo muscular (FSM) por medio de la pletismografía de oclusión venosa se la puede considerar como un método indirecto de evaluarse la actividad simpática. Los mecanismos implicados en la variación del FSM son: disfunción endotelial, caracterizada por compromiso de la respuesta vasodilatadora a causa de la atenuación de la producción de óxido nítrico; activación de factores neurohormonales, representados por la estimulación del sistema renina angiotensina y la producción de hormonas vasodilatadoras; y la activación del sistema nervioso simpático<sup>11</sup>. El objetivo de ese estudio fue determinar, a través de la microneurografía y de la pletismografía de

**Correspondencia:** Robinson Tadeu Munhoz •  
Rua Cayowaa 854 / 143, Perdizes, 05018-001, São Paulo, SP - Brasil  
E-mail: robinsonmunhoz@uol.com.br  
Artículo recibido el 29/01/08; revisado recibido el 14/04/08;  
aceptado el 17/04/08.

oclusión venosa, la intensidad de la actividad simpática en pacientes con insuficiencia cardíaca y correlacionar esa intensidad con el pronóstico.

## Métodos

Se estudiaron prospectivamente a 40 pacientes internados en el Hospital Auxiliar de Cotoxó – Hospital de Clínicas de FMUSP, con diagnóstico de insuficiencia cardíaca en CFIV (NYHA) y 12 pacientes provenientes del ambulatorio de Instituto do Coração – Hospital de Clínicas de FMUSP, en CFII (NYHA). Todos los pacientes presentaban disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y fracción de eyección < 45% al ecocardiograma. Los criterios de exclusión fueron: edad inferior a 15 años o superior a 65 años, alcoholismo actual, neuropatías de cualquier etiología, enfermedades valvulares, neumopatías, insuficiencia coronaria aguda, arritmias cardíacas sintomáticas, diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia renal (creatinina > 2,0 mg%), enfermedades crónicas o degenerativas. Respecto a la muestra, 30 pacientes presentaban diagnóstico de miocardiopatía dilatada idiopática (siete en CFII, 23 en CFIV); nueve individuos con miocardiopatía chagásica (un en CFII, ocho en CFIV); seis con miocardiopatía isquémica (cuatro en CFII, dos en CFIV); cinco con miocardiopatía hipertensiva en CFIV y dos con miocardiopatía periparto en CF IV (diagnóstico realizado hace más de un año). Se compensaron a los 40 pacientes en CFIV, haciéndose necesario el uso de droga vasoactiva (dobutamina), a causa del bajo débito importante, en cinco pacientes que siguieron vivos, y en otros diez que murieron. Tras la estabilización clínica y la suspensión de la dobutamina, todos los pacientes en CF IV recibieron las siguientes medicaciones (dosis individualizadas): captopril 75 mg a 150 mg día, furosemida 80 a 160 mg día, espironolactona 25 mg día, hidralacina 100 a 300 mg día, dinitrato de isosorbide 80 a 120 mg día, y 23 pacientes recibieron digoxina 0.25 mg día. Ningún paciente presentaba caquexia cardíaca. Antes de la introducción del betabloqueante, se sometieron a los 40 pacientes en CFIV a microneurografía y a pletismografía de oclusión venosa. De igual modo, los 12 pacientes en CFII estaban compensados y recibieron las siguientes medicaciones: captopril 100 mg día, espironolactona 25 mg día, furosemida 40 a 80 mg día; y siete pacientes recibieron digoxina 0.25 mg día. Antes de la introducción del betabloqueante, y aproximadamente tras siete días de la compensación clínica, se sometieron a los 12 pacientes a microneurografía y a pletismografía de oclusión venosa. Se evaluó a la ANSM a través de la técnica de registro de multiunidad de la vía eferente postganglionar del fascículo nervioso muscular, en la parte posterior del nervio peroneo, inmediatamente inferior a la cabeza fibular. Se obtuvieron los registros a través de la implantación de un microelectrodo en el nervio peroneo y de un microelectrodo de referencia a aproximadamente 1 cm de distancia del primero. Se conectaron los electrodos a un pre amplificador y se alimentó la señal del nervio a través de un filtro paso banda y, seguidamente, se lo dirigió a un discriminador de amplitud para almacenaje en osciloscopio y en caja de sonido. Para fines de registro y análisis, se alimentó el neurograma filtrado a través de un integrador de capacitancia-resistencia para la obtención de voltaje promedio

de la actividad neural. Se evaluó la ANSM por medio del cómputo del número de descargas (impulsos) por minuto. Se evaluó el FSM por la técnica de pletismografía de oclusión venosa, inmediatamente tras la evaluación ANSM. El brazo contralateral no dominante (él que no estaba realizando el ejercicio isométrico) se elevó arriba del nivel del corazón para garantizar un adecuado drenaje venoso. Se colocó alrededor del antebrazo, a 5cm de distancia de la articulación húmero-radial, un tubo silástico llenado con mercurio, conectado a un transductor de baja presión y a un pletismógrafo Hokanson 201 AG. Se colocó un manguito alrededor de la muñeca y otro en la parte superior del brazo. El manguito de la muñeca se infló hasta un nivel suprasistólico un minuto antes de iniciarse las medidas. En intervalos de 15 segundos, se infló el manguito del brazo hasta arriba de la presión venosa por un periodo de siete a ocho segundos. El aumento en tensión en el tubo silástico ocasionó el aumento de volumen del antebrazo y, consecuentemente, su vasodilatación. La señal de onda del FSM basal se registró en un polígrafo y se la analizó a cada minuto, obteniéndose un promedio de tres registros por minuto. Se tomó en consideración en el estudio el FSM basal (ml/min/100 gr).

Tras el alta hospitalaria, se trataron a los pacientes en CFIV y CFII con medicación clásica para insuficiencia cardíaca. Se mantuvieron las dosis de las medicaciones y se introduzco el betabloqueante tras la evaluación de la actividad simpática. Los pacientes en CFIV recibieron carvedilol 37.5 a 75 mg día, siendo que las dosis estaban individualizadas de acuerdo con la tolerancia y la eficacia de la respuesta al betabloqueante. Todos los pacientes presentaron reducción de la frecuencia cardíaca (60 a 65 latidos/min) y de la presión arterial. Los pacientes con diagnóstico de miocardiopatía chagásica recibieron carvedilol 37,5 mg, a causa de la baja tolerancia. Los CFII recibieron 50 mg día. Se siguieron a los pacientes en el ambulatorio de InCor (Insituto do Coração) por un periodo de 18 meses y se determinó la ocurrencia de muerte por medio de llamada telefónica o correo. Para fines de evaluación y estudio, se dividieron a los pacientes en tres grupos: 12 pacientes en CFII, 19 pacientes en CFIV, que no murieron; 21 pacientes en CFIV, que murieron. En el grupo de pacientes que murieron: fueron 12 los casos de óbito por progresión de la insuficiencia cardíaca, ocho de ellos con diagnóstico de miocardiopatía dilatada idiopática, uno con miocardiopatía periparto y uno más con miocardiopatía hipertensiva, además de dos con miocardiopatía chagásica. De un total de tres que murieron por embolia pulmonar, uno tuvo diagnóstico de miocardiopatía chagásica y dos de miocardiopatía dilatada idiopática. Seis murieron por muerte súbita, y tres con diagnóstico de miocardiopatía dilatada idiopática, uno con miocardiopatía isquémica, uno con miocardiopatía chagásica y uno con miocardiopatía hipertensiva.

El Protocolo fue aprobado por la Comisión de Ética de Hospital de las Clínicas de FMUSP 261/99. El análisis estadístico utilizó la prueba t de igualdad de promedios con la intención de evaluarse las diferencias entre ANSM y FSM en el antebrazo en los diferentes grupos (valores de p inferiores a 0,05). En cuanto a la regresión logística, se estimó la probabilidad de óbito a través de las covariables ANSM y FSM. Respecto a la prueba de Hosner y Lemeshow, hubo

ajuste de la regresión logística en la probabilidad de óbito. Se ajustó una curva ROC a los valores de la ANSM y del FSM y se determinó un punto de corte para las dos variables. Curva de Kaplan-Meier con la utilización de las dos variables: ANSM y FSM.

### Resultados

La microneurografía evidenció que el número de impulsos por minuto en pacientes en CFII varió entre 26 y 58, con promedio de 38,5. En los pacientes en CF IV que no murieron, la cantidad de impulsos varió entre 30 y 76, con promedio de 49,1. En los individuos en CF IV que murieron, los impulsos variaron entre 46 y 94, con un promedio de 65 (Tabla 1). Los pacientes en CFII presentaron menor ANSM promedio comparados a los de CFIV que no murieron ( $p=0,026$ ). Los pacientes en CFIV que murieron presentaron mayor ANSM en comparación a los que no murieron ( $p < 0,001$ ) (Gráfico 1). La curva ROC mostró para pacientes en CF IV un área de

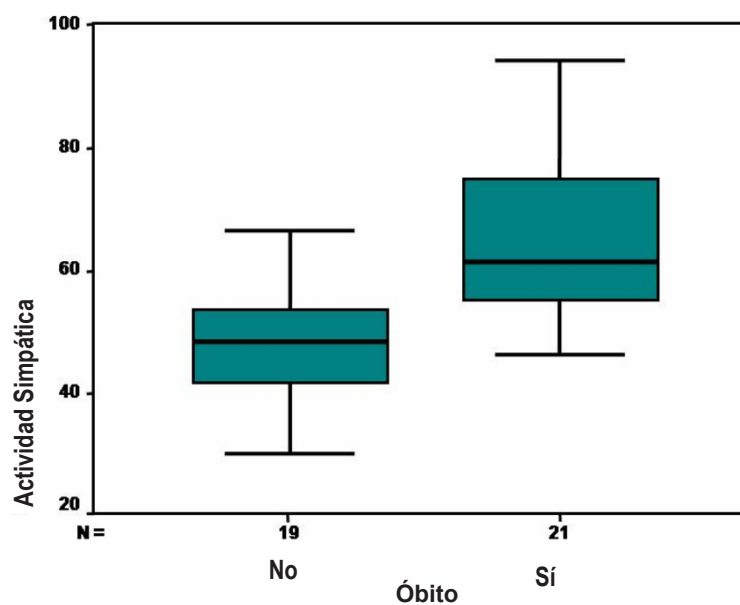
0.830 (Gráfico 2). Al combinarse los valores de sensibilidad (90,5%) y especificidad (73,68%) encontramos un punto de corte para ANSM  $>53,5$  impulsos/min. La probabilidad de sobrevida es mayor en los pacientes que presentaron ANSM  $<53,5$  impulsos/min ( $p < 0,001$ ) (Gráfico 3).

El FSM en pacientes en CF II varió entre 1,71 y 3,40 ml/min/100gr, con promedio de 2,53. En los pacientes en CF IV que no murieron varió entre 0,93 y 3,02 ml/min/100gr, con promedio de 2,06. El FSM en los pacientes que murieron varió entre 0,61 y 2,31 ml/min/100gr, con promedio de 1,49 (Tabla 2). Pacientes en CF II presentaron mayor FSM que los CF IV que no murieron ( $p=0,045$ ). Pacientes en CF IV que murieron presentaron FSM promedio menor que los que no murieron ( $p=0,002$ ) (Gráfico 4). La curva ROC evidenció para CF IV un área de 0.815 (Gráfico 5). Al combinarse los valores de sensibilidad (90,4%) y especificidad (73,7%) encontramos un punto de corte para FSM  $<1,81$  ml/min/100gr. La probabilidad de sobrevida es mayor en los pacientes en CF IV que presentaron FSM  $>1,81$  ml/min/100gr ( $p < 0,001$ ) (Gráfico 6).

Cuanto mayor sea el FSM y menor la ANSM, mayor será la probabilidad de muerte. Específicamente, al compararse dos pacientes en CF IV, el que posee mayor FSM tendrá una probabilidad menor de óbito, en tanto que lo que posee mayor ANSM tendrá mayor probabilidad de muerte. Por otra parte, se pueden presentar los resultados de acuerdo con la probabilidad de muerte: A) Entre dos pacientes con igual ANSM, y con el FSM que difiere entre ellos en solamente 1 unidad, las probabilidades de muerte del individuo con mayor FSM es de aproximadamente 0,027 veces ( $IC_{95\%}=0,0015; 0,48$ ) la probabilidad de muerte del otro con menor FSM. B) Entre dos pacientes con igual FSM, y con la ANSM que difiere entre ellos en solamente 1 unidad, las probabilidades de muerte

**Tabla 1 - Actividad nerviosa simpática muscular (impulsos/min) y clase funcional**

		Clasificación de los Pacientes		
		CFII (n=12)	CFIV sin óbito (n=19)	CFIV con óbito (n=21)
Actividad nerviosa simpática muscular	Promedio	38,5	49,1	65,0
	Desviación Estándar	11	13	13
	Min.	26	30	46
	Máx.	58	76	94



**Gráfico 1 - ANSM en CF IV segundo óbito (Prueba de comparación de promedios:  $p < 0,001$ )**

## Artículo Original

del individuo con mayor ANSM es de aproximadamente 1,15 veces (IC 95%=1,04; 1,27) la probabilidad de muerte del individuo con menor ANSM (Tabla 3).

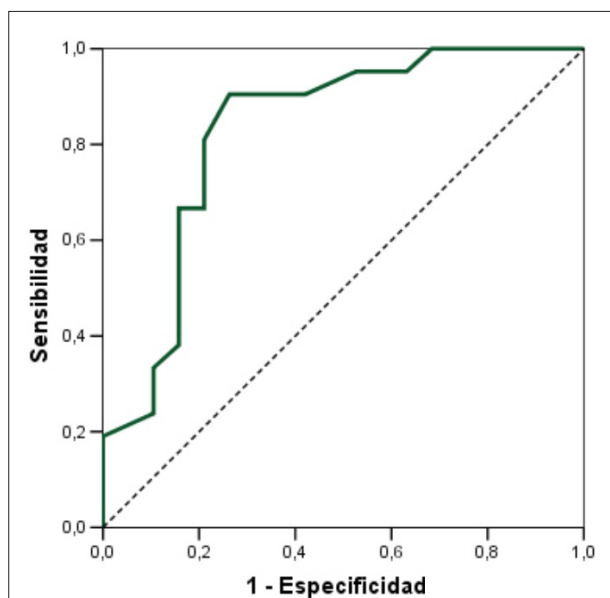


Gráfico 2 - Curva ROC para ANSM en CF IV; Área - 0,830. Punto de corte > 53,5 impulsos/min.

## Discusión

Los principales resultados del estudio siguen a continuación:  
 1) Pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada presentaron

Tabla 2 - Flujo sanguíneo muscular (ml/min/100gr) y clase funcional

		Clasificación de los Pacientes		
		CFII (n=12)	CFIV sin óbito (n=19)	CFIV con óbito (n=21)
Flujo sanguíneo muscular	Promedio	2,53	2,06	1,49
	Desviación Estándar	0,6	0,9	0,4
	Min.	1,71	0,93	0,61
	Máx.	3,40	3,02	2,31

Tabla 3 - Probabilidades de muerte estimadas

Probabilidad de muerte	Actividad nerviosa simpática muscular			
	40	55	70	85
0,5	0,91	0,99	~1	~1
1,5	0,21	0,69	0,95	0,99
2,5	0,01	0,06	0,33	0,80
3,5	~0	0,002	0,01	0,10

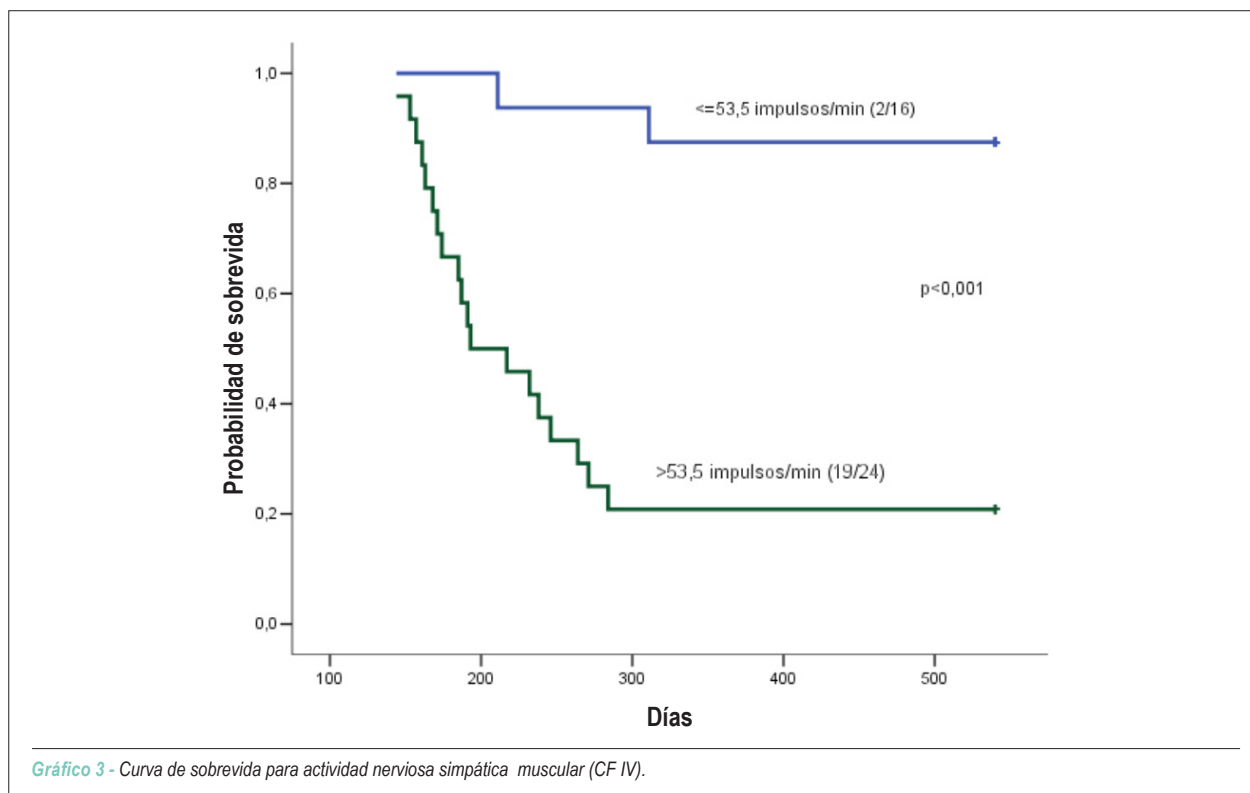


Gráfico 3 - Curva de supervivencia para actividad nerviosa simpática muscular (CF IV).

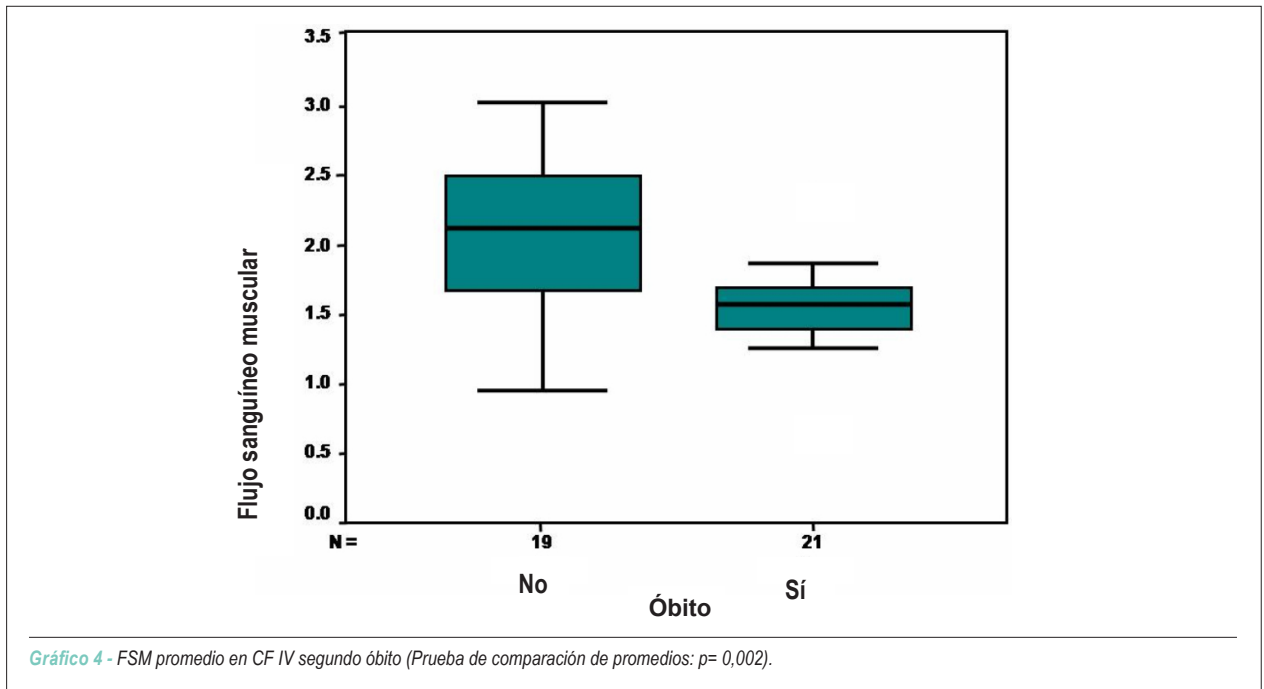


Gráfico 4 - FSM promedio en CF IV segundo óbito (Prueba de comparación de promedios:  $p=0,002$ ).

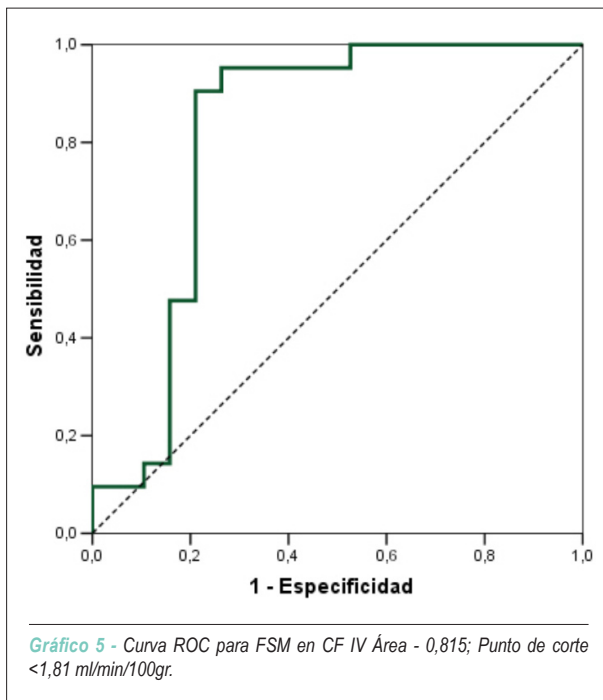
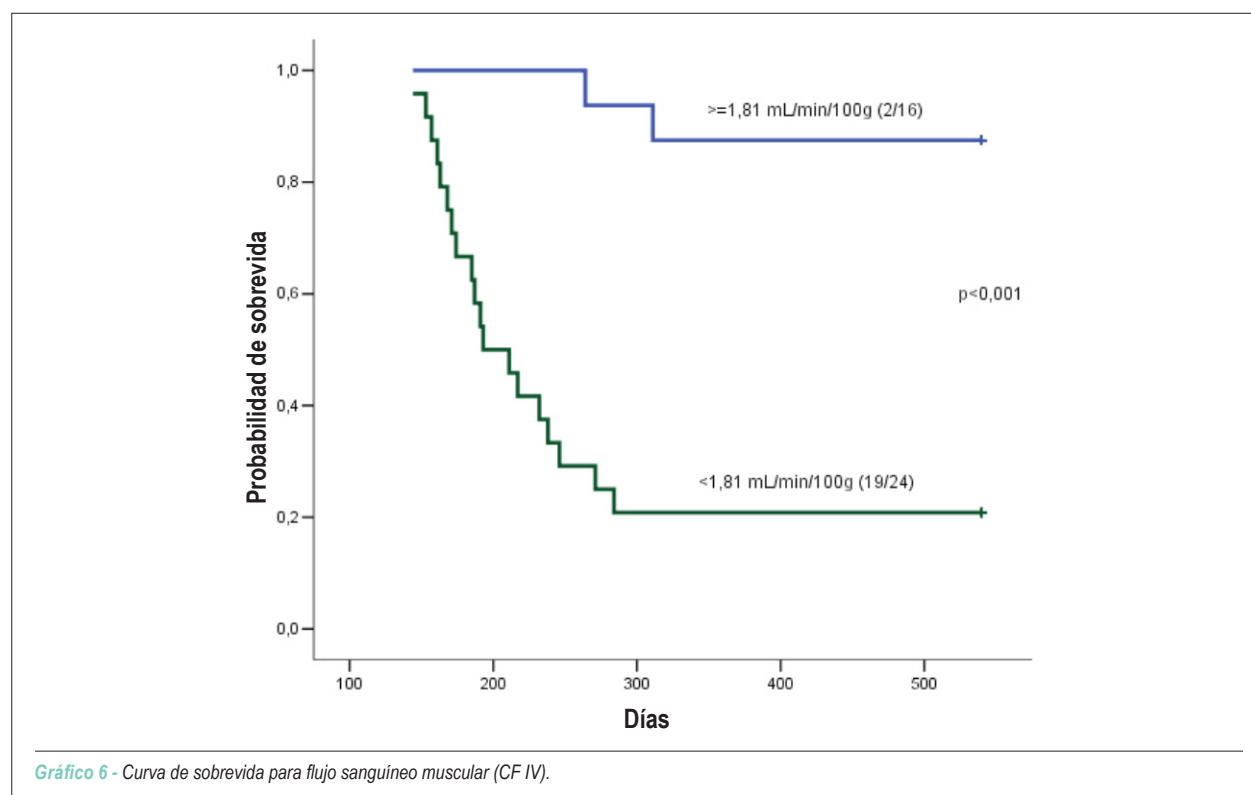


Gráfico 5 - Curva ROC para FSM en CF IV Área - 0,815; Punto de corte <1,81 ml/min/100gr.

ANSM mayor y FSM en el antebrazo menor que pacientes en CFII. 2) Pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada que murieron presentaron ANSM mayor y FSM menor que los pacientes que no murieron.

Varios estudios han evidenciado la importancia de la activación simpática en la insuficiencia cardíaca. Niveles elevados de norepinefrina plasmática están relacionados con

la gravedad y el pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca<sup>3</sup>. Algunos estudios se destacaron en la evaluación de la actividad simpática con el empleo de la microneurografía. Leimbach et al<sup>9</sup>, al estudiar a 16 pacientes con insuficiencia cardíaca (5 CFII, 7CFIII y 4 CFIV) y 28 individuos normales, mostraron que pacientes con insuficiencia cardíaca presentaron elevada ANSM (promedio de 54 impulsos/ min) comparados a los individuos normales (25 impulsos/ min). Hubo correlación positiva entre niveles séricos de norepinefrina y ANSM<sup>9</sup>. Ferguson et al.<sup>8</sup> utilizaron igual metodología y evaluaron a 29 pacientes con insuficiencia cardíaca y 10 individuos normales. Los pacientes con insuficiencia cardíaca presentaron ANSM (promedio=54,7 impulsos/min) mayor que el Grupo Control (promedio=16,7 impulsos/min), además de no haber existido diferencia entre ANSM y clase funcional (CFII, CFIII y CFIV). Hubo correlación positiva entre niveles séricos de norepinefrina y ANSM<sup>8</sup>. Nuestro estudio mostró diferencias entre ANSM promedio y clase funcional II e IV. Los pacientes en CF II tuvieron menor ANSM comparados a los CF IV que no murieron. En los pacientes en CF IV hubo diferencia significativa entre los pacientes que murieron y los que no murieron. Los pacientes que murieron presentaron mayor ANSM. Esos resultados se distinguen de los estudios de Ferguson et al<sup>8</sup> y Leimbach et al<sup>9</sup> que no mostraron diferencias entre la actividad nerviosa simpática muscular y las clases funcionales II e IV. Los pacientes en CF IV de nuestro estudio presentaban insuficiencia cardíaca avanzada, bajo débito importante, siendo que en 15 pacientes hubo necesidad del uso de droga vasoactiva (dobutamina) durante la fase de compensación clínica. Aunque ese grupo de pacientes es aparentemente un grupo homogéneo con relación a la gravedad y repercusión clínica, nuestro estudio mostró diferencias entre ellos. Los pacientes en CF IV que murieron presentaron mayor ANSM (promedio de 65 impulsos/min)



en comparación a los que no murieron (promedio de 49,1 impulsos/min). Los estudios de Ferguson et al<sup>8</sup> y Leimbach et al<sup>9</sup> que utilizaron pacientes en CF II, III e IV, además de estables y sin insuficiencia cardíaca avanzada presentaron ANSM promedio de 54 impulsos/min. La curva ROC del presente estudio evidenció un punto de corte para ANSM >53,5 impulsos/min. Probablemente el tamaño de la muestra y la mayor gravedad de nuestros pacientes justifican esas diferencias.

Dos mecanismos han sido estudiados para explicar el aumento del tono vascular periférico: la disfunción endotelial y la estimulación neurohumoral. El endotelio vascular ha sido intensamente estudiado en los últimos años. Entre las sustancias vasoactivas derivadas del endotelio están los vasodilatadores: óxido nítrico, prostaciclina y el factor hiperpolarizante del endotelio; y los vasoconstrictores: endotelina, angiotensina II y los endoperóxidos<sup>12,13</sup>. El compromiso de la producción de óxido nítrico puede reducir la vasodilatación flujo dependiente y cambiar el débito cardíaco a través del aumento de la postcarga<sup>14,15</sup>. Algunos estudios sugirieron que la producción basal de óxido nítrico, de modo compensatorio, estaría elevada en insuficiencia cardíaca<sup>16</sup>, pero tanto las evidencias directas de cambio en la producción, como su importancia en la regulación de la tonicidad vascular basal de la insuficiencia cardíaca son todavía discutibles<sup>17,18</sup>. Yoshida et al<sup>19</sup> evidenciaron que la biodisponibilidad del óxido nítrico en pacientes con insuficiencia cardíaca tiene relación inversa con la clase funcional, y es significativamente menor con relación a los individuos normales<sup>19</sup>.

Kubo et al<sup>20</sup> evidenciaron la atenuación de la vasodilatación

endotelio dependiente en la circulación periférica en pacientes con insuficiencia cardíaca tras la administración de acetilcolina (vasodilatador endotelio dependiente) y nitroprusiato de sodio (vasodilatador endotelio independiente)<sup>20</sup>. Sin embargo, al utilizarse estrés mental e infusión de L-arginina, acetilcolina y nitroprusiato de sodio, Negrão et al<sup>21</sup> mostraron que el compromiso de la vasodilatación endotelio dependiente no es la principal causa de vasoconstricción periférica en la insuficiencia cardíaca<sup>21</sup>. A su vez, al estudiar a 46 pacientes con insuficiencia cardíaca, y utilizar la infusión de acetilcolina y nitroprusiato de sodio, Nakamura et al<sup>22</sup> mostraron que los pacientes que presentaban compromiso de la respuesta vascular periférica endotelio independiente en grado más acentuado que la respuesta endotelio dependiente, fueron admitidos con mayor frecuencia en hospitales a causa del empeoramiento de los síntomas de la insuficiencia cardíaca. Dichos resultados sugirieron que cambios en la musculatura lisa de la pared de los vasos y/o en su estructura juegan un rol importante en el empeoramiento y en la evolución de la enfermedad, y que otros factores, además de la disfunción endotelial, participan del mantenimiento del tono vascular periférico aumentado de tamaño<sup>22</sup>. El sistema renina-angiotensina también contribuye de modo significativo para el aumento de la resistencia vascular sistémica. Numerosos estudios han evidenciado el beneficio del uso de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en el tratamiento de esos pacientes<sup>23-25</sup>.

Los estudios citados presentaron evidencias de que la disfunción endotelial tiene participación efectiva en el mantenimiento de la resistencia periférica elevada durante

la evolución de la enfermedad. No obstante, en los estadios avanzados, la disfunción endotelial no es probablemente la principal causa del aumento del tono vascular periférico en pacientes con insuficiencia cardíaca. Nuestro estudio evidenció diferencias significativas entre el FSM y las clases funcionales II e IV, confirmándose los resultados de Negrão et al<sup>10</sup> que mostraron un FSM promedio de 2,5 ml/min/100gr en los pacientes en CF II y de 1,9 ml/min/100gr en los individuos en CFIV<sup>10</sup>. Sin embargo, nuestro estudio presentó diferencias en los pacientes en CF IV. Los que no murieron presentaron un FSM promedio de 2,06 ml/min/100gr y los que murieron de 1,49 ml/min/100gr. Probablemente, las diferencias encontradas en los pacientes en CF IV del presente estudio resultan de la mayor gravedad de nuestros pacientes, un grupo específico que presentaba insuficiencia cardíaca avanzada. La curva ROC evidenció que pacientes con ANSM > 53,5 impulsos por minuto y/o FSM < 1,81 ml/min/100grs tienen mayor probabilidad de muerte. El análisis de regresión logística mostró que cuanto mayor sea la ANSM y menor se el FSM en el antebrazo, mayor será la probabilidad de muerte. Esos resultados no permiten inferir que la acentuada vasoconstricción periférica encontrada en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada tiene como probable causa principal el aumento de la actividad simpática. La diferencia significativa en la actividad simpática entre los pacientes en CF IV que murieron y los que no murieron, también nos permite inferir que la actividad simpática registrada por la microneurografía y por la cuantificación del flujo sanguíneo muscular en el antebrazo puede considerarse como un marcador pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada

### Limitaciones del estudio

Este estudio evaluó a pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada que necesitaron internación para compensación clínica. Un grupo específico de pacientes que presentaban bajo débito importante, pronóstico reservado a corto y

mediano plazos y la mayoría con indicación de trasplante cardíaco. Se sometieron a los pacientes a una evaluación de la actividad simpática antes de la introducción del betabloqueante, ya que consideramos que podrían haber respuestas variadas de la actividad simpática en uso del betabloqueante, un fármaco que sabidamente reduce la actividad simpática y probablemente limitaría la evaluación. Todos los estudios que aquí citamos y los comparamos al nuestro trabajo evaluaron la actividad simpática sin la utilización de betabloqueante. La posterior introducción, de manera optimizada, del betabloqueante en todos los pacientes y la correlación significativa encontrada entre muerte y actividad simpática, nos permite inferir que, probablemente, en los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, la optimización de la medicación clásica para insuficiencia cardíaca –diuréticos y digital de acuerdo con la necesidad, inhibidores de enzima de conversión, espirolactona y betabloqueantes– pueden cambiar el pronóstico de la enfermedad.

### Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

### Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

### Vinculación Académica

Este artículo forma parte de tesis de Doctorado de Robinson Tadeu Munhoz, Carlos Eduardo Negrão, Antonio Carlos Pereira Barretto, Marcelo Eide Ochiai, Paulo César Morado, Juliano Novaes Cardoso, Carlos Henrique Del Carlo, José Antonio Franchini Ramires, por Instituto do Coração – Hospital de Clínicas de FMUSP.

## Referencias

1. Mancia G. Sympathetic activation in congestive heart failure. *Eur Heart J*. 1990;11(Suppl A):3-11..
2. Packer M. New concepts in the pathophysiology of heart failure: beneficial and deleterious interaction of endogenous haemodynamic and neurohormonal mechanisms. *J Intern Med*. 1996;239(4):327-33..
3. Cohn JN, Levine B, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1984;311(13):819-23.
4. Esler M, Jennings G, Lambert G, Meredith I, Horne M, Eisenhofer G. Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate, and functions. *Physiol Rev*. 1990; 70(4):963-85
5. Braunwald E.(ed.)Heart disease. Philadelphia:WB Saunders;1962.p.447-66.
6. Wallin BG. Intra-neural recording and autonomic function in man. In Bannister R (ed ), *Autonomic failure*. Oxford: Oxford University Press;1983.p.36-51.
7. Delius W, Hagbarth KE, Hongel A, Wallin B.G. General characteristics of sympathetic activity in human muscle nerves. *Acta Physiol Scand*. 1972;84(1):65-81.
8. Ferguson DW, Berg WJ, Sanders JS. Clinical and hemodynamic correlates of sympathetic nerve activity in normal humans and patients with heart failure: evidence from direct microneurographic recordings. *J Am Coll Cardiol*, 1990;16(5):1125-34..
9. Leimbach WN, Wallin BG, Victor RG., Ayward PE, Sundlof G, Mark AL. Direct evidence from intraneural recordings for increased central sympathetic outflow in patients with heart failure. *Circulation*. 1986;73(5):913-9..
10. Negrão CE, Rondon MU, Tinucci T, Alves MJN, Roveda F, Braga, A.M.W et al. Abnormal neurovascular control during exercise is linked to heart failure severity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280(3):H1286-92
11. Nakamura, M. Peripheral vascular remodeling in chronic heart failure: Clinical relevance and new conceptualization of its mechanisms. *J Card Fail*. 1999;5(2):127-38.
12. Mombouli JV, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: from physiology to Therapy. *J Mol Cell Cardiol*. .1999;31(1):61-74..
13. Crygley RJ, Botting RM, Vane JR. Mediators produced by the endothelial

- cell. Hypertension.1988;12(6):530-48.
14. Drexler, H. Endothelium function in heart failure : some unsolved issues. Eur Heart J.1996;17(12):1775-7.
  15. Joannides R, Haefeli W.E, Linder L, Richard V, Luscher, T.F. Nitric oxide is responsible for flow -dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. Circulation.1995;91(5):1314-9.
  16. Winlaw DS, Smythe G.A, Keogh A.M, Schyvens CG. Increased nitric oxide production in heart failure. Lancet.1994;344(8919):373-4.
  17. Katz SD, Biasucci L, Sabba C, Strom JÁ, Solomon S, Nikolic SD.et al. Impaired endothelium mediated vasodilation in the peripheral vasculature of patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol .1992;19(5):918-25.
  18. Habib F, Dutka D, Crossman D, Oakley CM,Cleland JG.Enhanced basal nitric oxide production in heart failure :another failed counter regulatory vasodilator mechanism? Lancet.1994;344(8919):371-3.
  19. Yoshida H., Nakamura M, Akatsu T, Arakawa , Hiramori K. Effects of nitric oxide inhibition on basal forearm bood flow in patients with non-ischemic chronic heart failure. Heart Vessels.1998;13(3):142-6.
  20. Kubo SH, Rector TS, Bank AJ, Willians RE, Heifetz SM. Endothelium-dependent vasodilation is attenuated in patients with heart failure. Circulation.1991;84(4):1589-96..
  21. Negrão C.E, Gregg C, Jaime D, Middlekauff H.R. Impaired endothelium-mediated vasodilation is not the principal cause of vasoconstriction in heart failure. Am J Physiol Heart Circ PPhysiol.2000;278(1):H168-74..
  22. Nakamura M, Arakawa N, Yoshida H, Saitoh S, Hiramori K. Blunted peripheral vasodilatory response is a hallmark of progressive deterioration in mild to moderate congestive heart failure. J Card Fail.2001;7(1):38-44..
  23. SOLVD Investigators, Effect of enalapril on survival in pacients whith reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N. Engl. J.Med.1991;325(5):293-302..
  24. SOLVD Investigators, Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asyntomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction.N Engl J Med.1992;327(10):685-91.
  25. Cohn JN. The management of chronic heart failure. N Engl J Med.1996;335(7):490-8.