

## ACTIVACIÓN SIMPÁTICA EN NIÑOS CON CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS Y CORTOCIRCUITOS DE IZQUIERDA A DERECHA: RELACIÓN CON PARÁMETROS CLÍNICOS Y HEMODINÁMICOS. Primer Premio Poster. LI Congreso Nacional de Pediatría 2005

Justo Santiago, Gustavo Barillas, Carmen Mazzei de Dávila, Nolis Camacho,  
Leonardo A. Dávila, Vanesa Villarroel

**RESUMEN:**

**Introducción:** El grado de activación simpática en los pacientes pediátricos, con cardiopatías congénitas, puede ser evaluado mediante la determinación de los niveles de norepinefrina sérica (NE).

**Objetivo:** Analizar a través de la norepinefrina sérica el nivel de activación simpática en los niños con cortocircuitos de izquierda a derecha, secundario a cardiopatías congénitas.

**Metodología:** Estudio transversal, analítico en niños cardiopatas entre tres meses y catorce años de edad, evaluados en las consultas de los servicios de cardiología pediátrica y cirugía pediátrica del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. A este grupo de pacientes se les realizó evaluación: 1. Clínica: edad, sexo, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria. 2. Cardiológica: tipo de cardiopatía, Score de Ross, Índice pediátrico de insuficiencia cardíaca de la Universidad de Nueva York (NYUPHFI), índice de esfericidad, índice gasto cardíaco / gasto pulmonar, determinación de presión arterial pulmonar. 3. Laboratorio: determinación sérica de los niveles de norepinefrina sérica (NE).

**Resultados:** Un total de 23 niños fueron estudiados. El grupo de estudio (Grupo 1) estuvo constituido por 19 niños con cardiopatías congénitas. El grupo 2 por 4 niños sin cardiopatía. Hubo una diferencia estadísticamente significativa, intergrupo, en los niveles de norepinefrina sérica. El Grupo 1 tuvo niveles más elevados (492 +/- 294 pg/ml vs 216 +/- 74 pg/ml, p<0,04). El Grupo 1 fue dividido, para análisis estadístico adicional, en cortocircuitos supra e infratricuspidos. Estos últimos tuvieron los niveles de norepinefrina más elevados. La presencia de hiperflujo pulmonar (Qp / Qs mayor de 1,5), hipertensión arterial pulmonar y el grado de remodelación ventricular izquierda, expresado por el índice de esfericidad, mostraron una asociación lineal y significativa con la presencia de hiperactividad simpática (p<0,009).

**Conclusión:** Los cortocircuitos de izquierda a derecha, secundarios a cardiopatías congénitas, tienen activación simpática que se relaciona con la presencia y severidad de la remodelación ventricular izquierda. **Arch Venez Pueric Pediatr 69 (1): 26-31**

**Palabras clave:** Cardiopatías congénitas, Cortocircuitos intracardíacos de izquierda a derecha, Activación simpática, Remodelación ventricular, Aferencias cardíacas.

**SUMMARY:**

**Introduction:** In children, activation of the sympathetic nervous system can be evaluated by means of the quantification of the norepinephrine (NE) serum levels.

**Objective:** To analyze the level of sympathetic activation in children with left to right shunts secondary to congenital heart disease.

**Methodology:** Cross sectional study of children with congenital heart disease whose ages were between 3 months and 14 years. Patients were seen at the Pediatric Cardiology and Pediatric Surgery sections of the "Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes". All patients had a clinical and echocardiographic evaluation. The latter included: Ejection fraction, sphericity index, cardiac index, Qp/Qs index and pulmonary pressure. Serum levels of norepinephrine were measured by high pressure liquid chromatography, from a peripheral vein in all the participants. Ross and the University of New York Pediatric Heart Failure Index (NYUPHFI) scores were also determined.

**Results:** Twenty three children were studied, 19 in Group 1 (Congenital heart disease) and 4 in Group 2 (Control). Norepinephrine serum levels were significantly higher in Group 1 compared to Group 2 (492 +/- 294 vs 216 +/- 74 pg/ml, p<0.04). This group was divided, for further statistical analyses in above and below tricuspid valve shunts. The latter had the highest norepinephrine serum levels. The sphericity index correlated linearly and significantly with the norepinephrine serum levels (p<0.009).

**Conclusions:** In children with congenital heart disease and left to right shunts, the sympathetic nervous system is activated and its degree of sympathetic activation is linearly related to ventricular remodelling. **Arch Venez Pueric Pediatr 69 (1): 26-31**

**Key words:** Congenital heart disease, Left to right cardiac shunts, Sympathetic nervous system activation, Ventricular remodeling, Cardiac afferents.

**INTRODUCCIÓN**

Los pacientes pediátricos con cardiopatías congénitas y cortocircuitos de izquierda a derecha pueden evolucionar hacia la insuficiencia cardíaca (1). La severidad de este síndrome se puede evaluar mediante la determinación de escalas que se fundamentan en aspectos clínicos como el Score de Ross para los lactantes y el Índice pediátrico de

insuficiencia cardíaca de la Universidad de New York para los niños mayores (2,3). Las manifestaciones clínicas más constantes del síndrome de insuficiencia cardíaca son: taquicardia sinsusal, taquipnea y falta de progreso pondoestatural. Estas variables clínicas se han correlacionado con las alteraciones hemodinámicas propias de este síndrome (4).

En niños con cardiopatías congénitas que presentan insuficiencia cardíaca, Ross y colaboradores han correlacionado la severidad de ésta con los niveles séricos de norepinefrina (NE) (5). Estos autores encontraron elevados los niveles de NE sérica, independientemente del tipo de defecto cardíaco. Además, determinaron que, en los pacientes con grandes

(\*) Sección de Cardiología Pediátrica del Instituto de Investigaciones Cardiovasculares. Laboratorio de Fisiopatología. Departamento de Pediatría. Universidad de Los Andes. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. (IAHULA). Mérida, Venezuela. Financiado por: Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela. (CDCH-T M-775-03-07).

corto circuitos intracardíacos de izquierda a derecha evaluados a través de la relación flujo pulmonar /flujo sistémico ( $Q_p/Q_s > 1,8$ ) y valores de presión sistólica arterial pulmonar aumentados, los niveles de NE se encontraban incrementados. Este incremento en los niveles de catecolaminas se ha corroborado en otros estudios (6) y adicionalmente se han descrito aumentos de los niveles de renina, aldosterona y del factor natriurético auricular (7- 11). Los niveles de NE comienzan a descender, una vez controlada la insuficiencia cardíaca con tratamiento farmacológico o quirúrgico (12).

Tanto en la población adulta como en los niños con insuficiencia cardíaca, los niveles séricos de NE se encuentran francamente elevados (13,14). Sin embargo, el mecanismo responsable de este aumento y su posible relación con parámetros clínicos y hemodinámicos, son objeto de una intensa controversia. Esto ha sido puesto en evidencia recientemente por Buchhorn (11) quien ha reportado la existencia de relación estadística entre los niveles elevados de NE y las manifestaciones clínicas de la insuficiencia cardíaca como la taquipnea y desarrollo pondo-estatural inadecuado. No obstante, este investigador no encontró correlación con la presión arterial pulmonar ni con la magnitud del corto circuito intracardíaco de izquierda a derecha ( $Q_p/Q_s$ ), en un estudio que incluyó 70 pacientes menores de un año de edad, con cortocircuito izquierda a derecha. Los pacientes fueron distribuidos en tres grupos, de acuerdo a la frecuencia respiratoria encontrada ( $< 50$ ,  $50 - 60$  y  $> 60$  x min). Los pacientes con mayor frecuencia respiratoria presentaron los mayores niveles en la concentración y actividad de la renina plasmática y NE. Estos resultados discrepan con lo reportado inicialmente por Ross (5).

Investigaciones realizadas en el Instituto de Investigaciones Cardiovasculares de la Universidad de Los Andes han demostrado una mayor activación simpática en pacientes con cardiopatías congénitas que producen sobrecarga de volumen ventricular izquierdo. Por el contrario, aquellas cardiopatías congénitas que producen sobrecarga de volumen a nivel ventricular derecho, no provocan activación simpática (15,16). En estos últimos estudios no se correlacionaron los niveles de NE con otros parámetros hemodinámicos.

Existen dos aspectos importantes a considerar en la mayoría de los estudios sobre la activación neurohormonal en los niños con cardiopatías congénitas (7,11). El primero es la discrepancia que muestran los diferentes estudios, con relación a la posible asociación entre los niveles de NE sérica con los parámetros hemodinámicos. El segundo aspecto importante radica en el hecho de que estos estudios han incluido un número importante de pacientes con Síndrome de Down, lo que puede haber influido en las determinaciones realizadas (17). Es sabido que esta población tiene otros factores agregados, que potencialmente podrían modificar los resultados obtenidos.

Considerando lo descrito previamente, se realizó la presente investigación con la finalidad de establecer la posible relación entre la activación simpática y los parámetros clínicos y hemodinámicos de niños con cortocircuitos de izquierda a derecha. Los parámetros hemodinámicos fueron estimados por ecocardiografía y/o cateterismo cardíaco.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal y analítico en el cual se incluyeron pacientes entre 3 meses y 14 años de edad valorados en la sección de Cardiología Pediátrica del Instituto de Investigaciones Cardiovasculares de la Universidad de los Andes. Todos los pacientes tenían cortocircuitos intracardíacos de izquierda a derecha secundarios a cardiopatías congénitas. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que presentaban los siguientes criterios: 1. Portador de síndromes asociados. Ejemplo: Síndrome de Down, de Turner, de Noonan y de Marfan. 2. Presencia de patología aguda sobreagregada. Ejemplo: Neumonías y otros cuadros infecciosos agudos. 3. Presencia de patologías crónicas sobre agregadas. Ejemplo: Enfermedades renales. 4. Función sistólica ventricular izquierda disminuida (FE: 50%).

Como grupo control se incluyeron pacientes pareados por edad y sexo, sin patología cardíaca alguna, provenientes de la consulta externa de cirugía pediátrica que ameritaban exámenes de laboratorio pre-operatorios de rutina. Previa autorización escrita del representante del paciente para ingresar al estudio, se recabaron los datos concernientes a:

- Variables demográficas y epidemiológicas: Edad, sexo, y procedencia.
- Tipo de cardiopatía.
- Tratamiento.
- Evaluación clínica: peso, talla, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial sistémica, score de Ross y/o Índice de insuficiencia cardíaca pediátrica de la Universidad de Nueva York (NYUPHFI), según la edad del paciente (2,3).
- Ecocardiográficos: Se utilizó un equipo Hewlett Packard Sonos 2000 para la determinación de la Función ventricular izquierda, índice de esfericidad y relación gasto cardíaco pulmonar/Gasto cardíaco sistémico ( $Q_p/Q_s$ ) según el método de Sanders (18) y de la Presión arterial pulmonar estimada por insuficiencia valvular tricuspídea y/o gradiente a través del cortocircuito. En los casos que requirieron evaluación hemodinámica se determinó el gasto cardíaco según el principio de Fick y además se midieron las presiones y las resistencias arteriales pulmonares y sistémicas.

Posterior a la evaluación clínica y ecocardiográfica, se obtuvieron muestras de sangre periférica para la determinación de NE según la siguiente metodología: Se procedió a canular la vena cubital con un catéter intravenoso (Yelco,

24G, longitud 25 mm) heparinizado y se mantuvo al paciente en reposo, por un lapso no menor de 30 minutos. Se extrajeron 4 ml de sangre en dos tubos de ensayo codificados para NE, inmediatamente colocados a -5 °C y centrifugados a 3000 rpm. El plasma se congeló a -70°C, para la posterior determinación de catecolaminas por cromatografía líquida de alta presión y detección electroquímica (19,20). Las muestras se analizaron de forma ciega, ya que el investigador responsable de este análisis no conocía los demás datos de los pacientes.

La información obtenida fue procesada con SPSS para Windows (versión 10.0 SPSS Inc., Chicago, Illinois). Las variables continuas se expresaron como media +/- desviación estándar y las discretas en frecuencias o valores porcentuales. Se investigó la diferencia entre las variables categóricas con el test de Chi cuadrado o test exacto de Fisher y en las variables continuas con el análisis de varianza. Además se llevo a cabo un análisis de regresión múltiple para determinar la relación entre Score de Ross y NYPH-FI, el índice Qp/Qs y la presión arterial pulmonar con los niveles séricos de norepinefrina. Se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$  con un intervalo de confianza del 95%.

**RESULTADOS**

Un total de 23 niños, con un rango de edad de 3 meses a 14 años fueron incluidos en la investigación de acuerdo a los criterios preestablecidos. Los pacientes se distribuyeron en: Grupo de estudio (19 pacientes) y Grupo 2 control (4 pacientes). Las características epidemiológicas, clínicas y determinaciones de laboratorio se resumen en el Cuadro 1.

**Cuadro 1. Comparación de grupos de estudio y control.**

Parámetro	Grupo	
	Estudio (n= 19)	Control (n = 4)
Edad (años)	5 +/- 3,94	6,9 +/- 6,6
Masculino	47,4	25
Femenino (%)	52,6	75
Frec. Cardíaca (Latidos x Min.)	111,89 +/- 20	94 +/- 7.5
Frec. Respiratoria (Resp. X min.)	31 +/- 13	24 +/- 6,92
Fracción de eyección	0,62 +/- 0,03	0,60 +/- 0,02
Índice TVI/LVI	0,7 +/- 0,02	0,59 +/- 0,01
NE sérica (pg/ml)	449 +/- 288	171 +/- 8,38 *

\*  $p < 0.05$ .

En el Cuadro 1, el único parámetro que mostró diferencias significativas fue el de los niveles séricos de norepinefrina, encontrándose más elevado en el grupo de estudio. Posterior a este análisis general, se evaluó por separado el grupo de estudio dentro del cual se encontraron como diagnósticos en orden de frecuencia: persistencia del conducto arterioso (52%), comunicación interventricular (32%), comunicación interauricular (16). Basado en las descripciones previas que establecían que de acuerdo a la ubicación del cortocircuito intra cardíaco, los pacientes presentaban un mayor grado actividad simpática (15,16), se dividió el grupo de estudio de acuerdo a la ubicación anatómica del cortocircuito: Cortocircuitos supratricuspídeos (Comunicación interauricular- CIA) e infratricuspídeos (Comunicación interventricular CIV, PCA). Con una diferencia significativa en el índice diámetro longitudinal / diámetro transverso del VI, siendo mayor en los cortocircuitos infratricuspídeos. Igualmente, los pacientes con este tipo de cortocircuito presentaron los mayores niveles de NE. Por otra parte, no se encontraron diferencias adicionales en la presión arterial pulmonar ni el Score de Ross (2) (Cuadro 2) .

**Cuadro 2. Características del grupo de estudio de acuerdo a la ubicación del cortocircuito intracardiaco.**

Cortocircuito	CIA (n= 3)	CIV + PCA (n = 16)
Edad (años)	5,0 +/- 3,6	5,7 +/- 4,1
Frec. Cardíaca (Latidos x Min. )	114 +/- 20,8	111 +/- 21,09
Frec. Respiratoria ( Resp. X Min )	32 +/- 8,08	30,7 +/- 13, 99
Score Ross	2,33 +/- 1,52	2,5 +/- 1,8
Fracción de eyección	0,62 +/- 0,00	0,62 +/- 0,03
Índice TVI/LVI	0,52 +/- 0,03	0,74 +/- 0,13*
Relación Qp/QS	2,52 +/- 1,66	1,76 +/- 0,28
Presión Pulmonar (mm/ Hg)	37, 0 +/- 14,17	30,7 +/- 13,99
NE sérica ( pg/ml)	216 +/- 74	492 +/- 294 **

CIA: Comunicación interauricular. CIV +/- PCA: Comunicación interventricular más persistencia del conducto arteriosus \*  $p < 0.009$ , \*\*  $p < 0.04$

Sobre la base de los datos encontrados se definieron como nuevas variables:

- Hiperactividad simpática: Niveles de NE mayores de 200 pg/ml
- Remodelación cardíaca: Índice diámetro longitudinal / diámetro transverso del VI mayor de 0,60.

- Hiperflujo pulmonar: Presencia de Qp/Qs mayores de 1,5.
- Hipertensión arterial pulmonar: Presión pulmonar mayor de 35 mm Hg.

Tomando como variable dependiente la presencia de hiperactividad simpática y como independientes la presencia de remodelación cardíaca, hiperflujo pulmonar e hipertensión pulmonar, se realizó un análisis de regresión logística. Se identificó una asociación estadística entre la presencia de hiperflujo ( $p < 0,01$ ) y el grado de remodelación del ventrículo izquierdo ( $p < 0,02$ ) con la hiperactividad simpática. Adicionalmente, se realizó un análisis de regresión lineal y se encontró una relación positiva entre el índice diámetro transverso / diámetro longitudinal del ventrículo izquierdo (VI) ( $r = 0,48$ ,  $p < 0,009$ ) y los niveles séricos de NE (Figura 1); de modo tal que a medida que el ventrículo izquierdo modifica su forma geométrica de una elipse de revolución a una forma esferoidal, expresadas en un mayor aumento del diámetro transverso sobre el diámetro longitudinal, aumentan los niveles séricos de NE sérica.

## DISCUSIÓN

El sistema nervioso central regula todos los aspectos de la función cardíaca y del sistema vascular periférico, a través de una serie de arcos reflejos altamente diferenciados y estrechamente relacionados. Los principales componentes de estos arcos reflejos son: el sistema nervioso simpático y parasimpático. La interacción entre estos componentes puede ser alterada por múltiples condiciones (21). Es así como la presencia de insuficiencia cardíaca congestiva se acompaña de un importante grado de activación simpática (12-14).

En adultos en insuficiencia cardíaca, se ha demostrado que los niveles de NE sérica se elevan por encima de 600 pg/ml. El grado de activación simpática tiene implicaciones pronósticas desfavorables, en comparación con un valor normal (22). En la mayoría de los casos que presentan insuficiencia cardíaca, el grado de activación simpática está relacionado con el compromiso de la función ventricular izquierda, expresado por la fracción de eyección (22,23). En los niños con insuficiencia cardíaca congestiva, por cortocir-

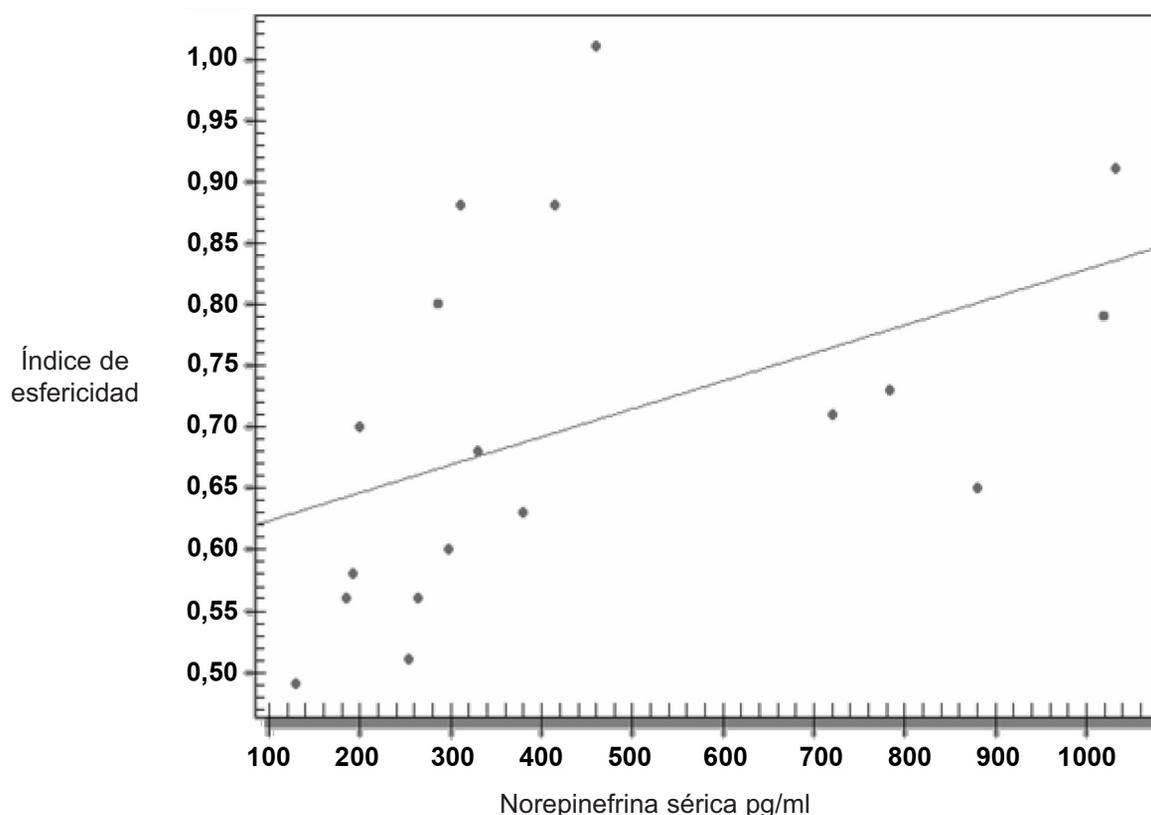


Figura 1. Correlación entre los niveles de NE sérica e índice de esfericidad del VI en el grupo estudio ( $r = 0,48$ ,  $p < 0,009$ ).

\*  $p < 0,05$ .

cuitos intracardíacos, la función sistólica del VI no se encuentra comprometida. Incluso puede estar incrementada como consecuencia del aumento de la precarga del VI (4-7). Los resultados ecocardiográficos de estos pacientes corroboran esta apreciación.

El presente trabajo tiene como característica relevante, un franco predominio de cortocircuitos post tricuspidéos. En estos cortocircuitos, se produce una sobrecarga de volumen del VI. Debemos destacar que ninguno de nuestros pacientes se encontraba en insuficiencia cardíaca aguda y la fracción de eyección era normal en todos ellos. Estudios previos tienen una marcada heterogeneidad, por haber incluido pacientes con diferentes grados de afectación de la función ventricular. Estos estudios incluían: diferentes tipos de cardiopatías y pacientes con Síndrome de Down. (4,5,12). En los clásicos trabajos de Ross (2,5), los pacientes tenían un marcado compromiso hemodinámico. La presente investigación demuestra que, aun en ausencia de disfunción ventricular sistólica y de limitación sintomática importante, la presencia de cortocircuitos intracardíacos se acompaña de una significativa elevación de los niveles séricos de NE. Resultados similares han sido reportados por Ross (5) y Buchorn (11) en Norteamérica. En nuestro medio, Moreno y col. en 1995 evaluaron 14 pacientes con cortocircuitos izquierda a derecha y los compararon con 10 controles sanos (16). Para el análisis, también conformaron dos grupos correspondientes a circuitos pre-tricuspidéos representados por la CIA y postr-tricuspidéo representados por PCA+CIV. Esta investigación encontró una diferencia significativa de los niveles de NE entre los dos grupos de pacientes. El primer grupo (140,30 +/- 22 pg/ml) mostró valores similares a los de los niños sin cardiopatía (133,30 +/- 43); mientras que los valores del segundo grupo fueron significativamente mayores (238,86 +/- 86 pg/ml,  $p < 0,05$ ). Los pacientes con cortocircuitos pretricuspidéos presentaron niveles de NE mayores que el grupo control; sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Una posible explicación para esta discrepancia sería el número menor de pacientes con CIA incluidos en nuestra investigación.

Estudios previos sobre cortocircuitos de izquierda a derecha han mostrado una relación lineal entre Qp/Qs, presión sistólica arterial pulmonar y niveles séricos de NE (4-7); además de lo anteriormente señalado, los niveles séricos de NE se correlacionaron significativamente con el índice de esfericidad. En otras palabras, nuestros resultados indican que en la medida que las cámaras cardíacas se hacen más esféricas, aumenta la activación simpática. El mecanismo responsable de la activación simpática en pacientes cardiopatas que no tienen síntomas de insuficiencia cardíaca es desconocido (22, 24). Se ha postulado que, los cambios estructurales (remodelación ventricular) experimentados por el ventrículo izquierdo, podrían activar ciertos reflejos simpáticos (22). El punto de partida de estos reflejos sería la

estimulación de mecanorreceptores localizados preferencialmente en el ventrículo izquierdo (25,26).

Finalmente, existen dos limitaciones importantes en el presente trabajo: en primer lugar el número de casos estudiados, el cual se considera probablemente pequeño para encontrar asociaciones adicionales. En segundo lugar, las diferencias culturales de las personas que aportan los datos para los Score clínicos pueden hacer que este instrumento sea impreciso en nuestro medio, comparado con los países desarrollados en donde han estandarizados los estudios previos. Por este motivo se recomienda continuar estudios con un mayor número de casos de comunicaciones ínter auriculares e interventriculares.

## REFERENCIAS

- O'Laughlin M. Congestive Heart Failure in children. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46 : 263 – 273.
- Ross R. Grading the severity of congestive heart failure in infants. *Pediatric Cardiol* 1992; 13: 72 –75.
- Connolly D, Rutkowski M, Auslender M, Artman M. The New York University Pediatric Heart Failure Index: A new method of quantifying chronic heart failure severity in children. *J Pediatr* 2001; 138: 644 – 648.
- Gidding S, Bessel M. Hemodynamic correlates of clinical severity in isolated ventricular septal defect. *Ped Cardiol* 1993; 14: 135–139.
- Ross R, Daniels S, Shawartz D, Hannon D, Shukla R, Kaplan S. Plasma norepinefrine levels in infants and children with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1987; 59: 911 – 914.
- Wu J, Chang H, Chen S, Huang T. Circulating noradrenaline and beta-adrenergic receptor in children with congestive heart failure. *Acta Paediatr* 1996; 85: 923 – 927
- Scammell A, Diver M. Plasma renin activity in infants with congenital heart disease. *Arch Dis Child* 1976; 51: 537 –540.
- Buchhorn R, Kiebling C, Wessel A, Grunewald RW, Hufner M, Niedman PD, Bursch J. Neurohormonale Aktivierung bei patienten mit congenitalen vitien – Einfluss des Lebensalters, des Herzfehlers und der Hamodynamik. *Herz / Kreisl* 2000; 32: 22 – 28
- Dzimiri N, Galal O, Moorji A, Bakr S, Abbag F, Fadley F, Almotrefi A. Regulation of sympathetic activity in children with various congenital heart disease. *Pediatr Res* 1995; 38: 55 – 60.
- Ross R, Daniels S, Dolan L, Young C, Meyer R. Determinants of plasma atrial natriuretic factor concentrations in congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1988; 62: 785 - 788.
- Buchhorn R, Hammersen A, Martmus D, Joachim B. The pathogenesis of heart failure in infants with congenital

- heart disease. *Cardiol Young* 2001; 11: 498 – 504.
12. Ross D, Daniels S, Schwartz D, Hannon D, Kaplan S. Return of plasma norepinephrine to normal after resolution of congestive heart failure in congenital heart disease *Am J Cardiol* 1987; 60: 1411 - 1413.
  13. Cohn J, Levine T, Olivari M, Garberg V, Laura D et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819 - 823.
  14. Thomas J, Marks E. Plasma norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1978; 41: 233-243
  15. Landaeta S, Dávila D, Donis J. Activación simpática en pacientes pediátricos con estenosis pulmonar. Tesis para acreditación del Título de Especialista en Cardiología. Universidad de Los Andes. Centro de Investigaciones Cardiovasculares. Mérida – Venezuela, 2001 (mimeo).
  16. Moreno J, Dávila D, Donis J, Bellabarba G. Niveles plasmáticos de norepinefrina en pacientes con cardiopatías congénitas acianógenas y cortocircuito de izquierda a derecha pre y posttricuspidéas. Tesis para acreditación del Título de Especialista en Cardiología. Universidad de los Andes. Centro de Investigaciones Cardiovasculares. Mérida – Venezuela, 1995 (mimeo).
  17. Licastro F, Mariani R, Faldella G, et al. Immune-endocrine status, and coeliac disease in children with Down's Syndrome: relationships with zinc and cognitive efficiency. *Brain Res Bull* 2001; 55: 313-317.
  18. Sanders S, Yeager S, Willians R. Measurement of systemic and pulmonary blood flow and Qp/Qs ratio using doppler and two dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1983; 51: 952 – 956.
  19. Davis GC, Kissinger PT. Strategies for determination of serum or plasma norepinephrine by reverse-phase liquid chromatography. *Anal Chem* 1981; 53: 156-159.
  20. Goldstein Ds, Feuerstein G, Izzo JL, Kopin IJ, Keiser HR. Validity and reliability of liquid chromatography with electromechanical detection for measuring plasma levels of norepinefrina and epinefrina in man. *Life Sci* 1981; 28: 467- 475.
  21. Malliani A, Pagani A. The role of sympathetic nervous system in congestive heart failure. *Europ Heart J* 1983; 4 Suppl A :49-54.
  22. Francis G, Cohn JN, Jhonson G et al. Plasma norepinephrine, plasma rennin activity and congestive heart failure-relations to survival and the effects of therapy in V-HetFT II. *Circulation* 1993; 87:V140-148.
  23. Torre–Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young J, Mann D. .Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: A report from the studies of the left ventricular dysfunction (SOLVD). *JACC* 1996; 27: 1201-1206.
  24. Francis GS, et al. for the SOLVD investigators. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the study of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990; 82: 1724-1729.
  25. Dávila DF, Bellabarba G, Donis JH, Torres A, Casado J, Mazei de Dávila CA. Cardiac afferents and neurohormonal activation in congestive heart failure. *Medical Hypotheses* 2000; 54:242-253.
  26. Dávila DF, Núñez TJ, Odreman O, Mazzei de Dávila CA. Mechanisms of neurohormonal activation in chronic congestive heart failure: pathophysiology and therapeutic implications. *Int J Card* 2005; 101:343-346.