

Prevalencia y valor pronóstico de la estimulación positiva de la fracción de eyección con amrinona en pacientes con cardiopatía isquémica

NESTOR PEREZ BALIÑO, OSVALDO MASOLI, MARIA ITURRIA*, ALEJANDRO MERETTA, LUIS QUINTANA, CRISTINA CACERES, ERNESTO PEIREGNE, EDUARDO MELE, ALFREDO RODRIGUEZ

Sanatorio Anchorena, Sanatorio Güemes, Praxis Médica, Buenos Aires

* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 5/93. Aceptado: 7/93

Dirección para separatas: Viamonte 1871, Buenos Aires, Argentina

Antecedentes y objetivos

En la miocardiopatía isquémica con severa depresión de la función ventricular, el incremento de la fracción de eyección con amrinona identifica a aquellos pacientes que logran aumentar la fracción de eyección luego de la cirugía de revascularización miocárdica y tienen mejor sobrevida en el seguimiento. Los objetivos de este estudio son: 1) evaluar la prevalencia de respuestas positivas a la amrinona en la población no sometida a cirugía coronaria; 2) el valor pronóstico de la fracción de eyección con amrinona en estos pacientes.

Material y método

A tal efecto analizamos del protocolo inicial, en forma retrospectiva, 111 pacientes con miocardiopatía isquémica con severa depresión de la función ventricular, seguidos durante 60 meses. Obtenida la ventriculografía radioisotópica, se analizó la fracción de eyección basal y a los 20 minutos de la administración endovenosa de 1 mg/kg de amrinona. De acuerdo con el protocolo original fue definida como estimulación positiva cuando la fracción de eyección incrementa con amrinona 30% de la fracción de eyección basal, y respuesta negativa cuando no lograba este incremento.

Resultados

Grupo con respuesta negativa (n = 82 pacientes): vivos 45, edad media 59 ± 13 años, fracción de eyección media $26 \pm 18\%$, fracción de eyección con amrinona $27 \pm 20\%$. Fallecidos, 37 pacientes, edad media 57 años. Fracción de eyección basal $21 \pm 14\%$ (p: NS), fracción de eyección con amrinona $22 \pm 14\%$ (p: NS). Sobrevida 55%. Grupo con estimulación positiva (n = 29 pacientes): vivos 20, edad media 55 ± 3 años, fracción de eyección basal $27 \pm 23\%$, fracción de eyección con amrinona $40 \pm 13\%$. Fallecidos 9 pacientes, edad media 61 años, fracción de eyección basal $20 \pm 15\%$ (p: NS), fracción de eyección con amrinona $32 \pm 18\%$ (p < 0,01). Sobrevida 69%.

Conclusiones

El 26% de los pacientes con miocardiopatía isquémica con severa depresión de la función ventricular presentaron estímulo positivo con la amrinona. La fracción de eyección basal no distinguió a aquellos que tenían mejor sobrevida. Esta población presentó una alta mortalidad; sin embargo, aquellos con respuesta positiva presentan una mejor sobrevida y un valor absoluto de la fracción de eyección con amrinona significativamente más alto. Estos datos sugieren que este grupo tendría mayor reserva de músculo viable, que podría recuperarse mediante técnicas de revascularización miocárdica. Rev Arg Cardiol 1994; 62 (2): 181-191.

Palabras clave Estimulación positiva - Fracción de eyección - Amrinona - Cardiopatía isquémica

Durante décadas se consideró que la cardiopatía isquémica podía presentar dos formas histopatológicas: necrosis e isquemia.^{3,15}

La necrosis consiste en un deterioro irreversible de las células miocárdicas provocado por el cese del flujo sanguíneo. Se produce una alteración progresiva que termina con la muerte celular, a la cual continúa el reemplazo por tejido cicatrizal.³⁹ Esto, en términos de función, significa la pérdida definitiva de masa miocárdica, cuya repercusión dependerá directamente del tamaño y localización de la lesión.

La isquemia, por su parte, constituye una alteración de la estructura y de la función de las células miocárdicas, también ocasionada por el cese del flujo coronario, pero rápidamente reversible una vez restablecido el mismo.¹³ En este caso las células se recuperan totalmente, sin aparición de tejido cicatrizal, y en consecuencia sin pérdida de masa miocárdica ni defecto definitivo de la función ventricular.

Sin embargo, el análisis posterior con distintas metodologías diagnósticas permitió establecer que estos conceptos, y sobre todo el tiempo de ocurrencia de los distintos procesos, podían no ser tan estrictos ni esquemáticos. La observación más importante en este sentido fue que la recuperación celular, tanto en el aspecto histológico y bioquímico como en el de la función, no ocurría inmediatamente después de restablecido el flujo sanguíneo, sino que podía demorar un lapso variable.^{17,26,41}

Posteriormente se describió el efecto acumulativo que podía obtenerse mediante episodios cortos y repetidos de isquemia que ocasionaba la muerte celular. También se observó que la disminución crónica del flujo podía llevar a la necrosis celular, aunque en forma lenta y parcial.

Al establecerse que la función y el metabolismo no se recuperan en forma inmediata luego de la reperfusión, se pensó que el déficit de flujo es permanente, el ciclo de recuperación no terminaría de cumplirse, estableciéndose así un estado de miocardio crónicamente isquémico.^{11,17,35}

Se llega así a un tercer concepto, que es el de "hibernación miocárdica". Este estado del miocardio, si bien tiene una alteración significativa en su función, traducida en áreas con severa hipocinesia o acinesia, puede ser reversible cuando se restablece el flujo coronario; es decir, es un miocardio aún viable o recuperable en el tiempo. De esta manera se define el miocardio hibernado como un estado de equilibrio metabólico, en el que una disminución de la función miocárdica acompaña a un déficit

crónico del flujo sanguíneo.^{6,22}

La posibilidad de detectar áreas de miocardio hibernado cobra una importancia fundamental ante la necesidad de recuperarlas en aquellos pacientes con deterioro grave de la función ventricular.³³

El ventriculograma radioisotópico permite analizar la motilidad parietal como indicador del miocardio viable, pero en muchas ocasiones resulta difícil diferenciar áreas acinéticas necróticas de otras marcadamente hipocinéticas por isquemia severa crónica.^{5,37,40} Cuando en condiciones basales el miocardio está deprimido en forma grave, resulta muy difícil identificar la causa del deterioro de su motilidad al someterlo a un apremio.^{27,38} Es factible pensar que si se sigue el camino opuesto, intentando "estimular" el miocardio hibernado, en lugar de someterlo a mayor isquemia, podría observarse una mejoría de la motilidad parietal y de la fracción de eyección.¹² Se ha observado que, cuando se administran drogas inotrópicas, el miocardio isquémico puede aun reaccionar incrementando su motilidad y mejorando la función ventricular.^{28,34}

Siguiendo esta línea de pensamiento se diseñó el siguiente estudio intentando analizar una respuesta inotrópica de fácil acceso clínico que utilice los recursos de la cardiología nuclear disponibles actualmente.²⁹

El método consiste en utilizar una droga inotrópica, en este caso amrinona, y analizar su efecto sobre el miocardio deprimido gravemente, mediante la comparación de la motilidad parietal y la fracción de eyección obtenidas en estado basal y luego de la administración de la droga.^{8,15,20} Nuestra publicación anterior consistió en demostrar que la estimulación del miocardio con un agente inotrópico provocaría reacción del segmento hibernado, que se traduciría en una mejoría significativa de la fracción de eyección y de la motilidad parietal regional, permitiendo su identificación y localización.

La revascularización quirúrgica de estos segmentos permitiría diferenciar necrosis de miocardio hibernado, y comparar su efecto con el obtenido a través del estímulo con amrinona.

El objetivo global del trabajo fue analizar el seguimiento alejado de estos pacientes y evaluar si la recuperación de la fracción de eyección mediante la revascularización miocárdica, en aquellos pacientes que respondían a la estimulación inotrópica, significaba una mejor supervivencia para aquellos que habían sido revascularizados con respuesta negativa al estímulo con amrinona.

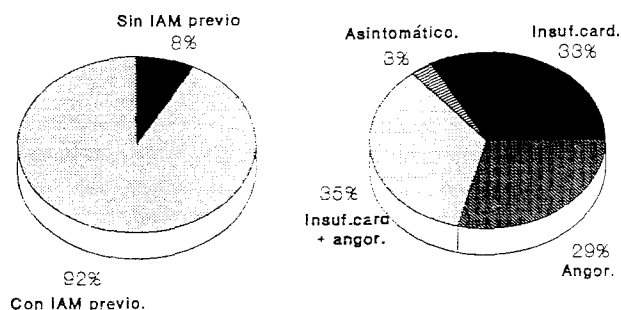


Fig. 1. Características clínicas de la población.

El objetivo específico de esta presentación estuvo dirigido al grupo de pacientes que continuaron con tratamiento médico y analizar en ellos la incidencia de respuestas positivas a la amrinona y el valor pronóstico de este hallazgo en el seguimiento alejado.

MATERIAL Y METODO

Se desarrolló un estudio prospectivo donde se incluyeron pacientes portadores de cardiopatía isquémica con compromiso severo de la función ventricular y ausencia de contraindicaciones para cirugía de revascularización miocárdica. Todos los pacientes ingresaron al estudio luego del análisis de una cinecoronariografía que mostró lesión significativa de uno o más vasos revascularizables.

Se incluyeron 155 pacientes, de los cuales 125 eran hombres y 30 mujeres, con una edad media de 58 años (rango entre 26 y 77 años). El 92% tenía antecedentes de por lo menos un episodio de infarto previo. Desde el punto de vista clínico, el 33% tenía insuficiencia cardíaca, el 92% angor, el 36% insuficiencia cardíaca y angor, y el 3% se encontraba asintomático (fig. 1).

Flujo de estudio

En todos los pacientes se realizó un ventriculograma radioisotópico con Tc 99m en estado basal, donde se determinó la fracción de eyección (FE) y la motilidad parietal. Para el cálculo de la FE se utilizó la siguiente fórmula:

$$FE = \frac{CFD - CFS}{CFD} \cdot 100$$

CFD = Cuentas de fin de diástole.

CFS = Cuentas de fin de sístole.

Las imágenes fueron analizadas en OAI 45° y OAD 30°.

Para evaluar la motilidad parietal se conside-

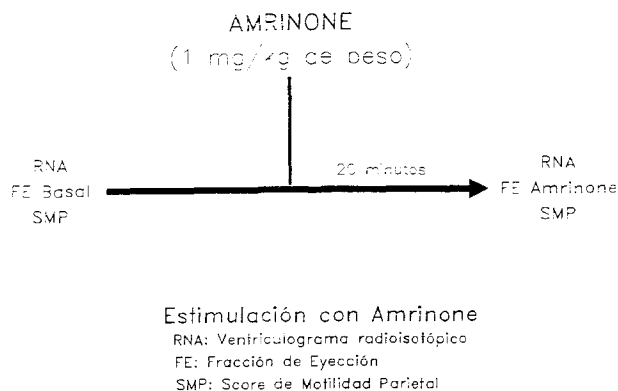


Fig. 2. Estimulación con amrinona. RNA: ventriculograma radioisotópico. FE: fracción de eyección. SMP: score de motilidad parietal.

raron 9 segmentos (apical, inferior, septal basal, septal apical, apical inferior, posterolateral, anterior, posterobasal e inferoposterior) y el puntaje utilizado para cada uno de ellos fue el siguiente: 3 puntos = normal; 2 puntos = hipocinesia leve a moderada; 1 punto = hipocinesia severa; 0 punto = acinesia; < 1 punto = discinesia. El puntaje de motilidad parietal (PMP) máximo normal es de 27 puntos.

Luego de realizado el ventriculograma basal (b) se administró un bolo endovenoso de 1 mg/kg de peso de amrinona (A) en forma lenta (4 minutos) y bajo monitoreo electrocardiográfico y de tensión arterial. A los 20 minutos de inyectada la A se realizó un nuevo ventriculograma en el cual se determinó la FE (FEA) y el PMP (PMPA). Esto se denominó "estimulación con amrinona" (EA) (fig. 2).

De acuerdo con nuestra experiencia publicada previamente¹⁷ los pacientes fueron clasificados en dos grupos: 1) estímulo con amrinona positivo (EA⁺) cuando a los 20 minutos de la administración del inotrópico lograban un incremento de la FE \geq 30% con respecto al valor basal y 2) estímulo con amrinona negativo (EA⁻) cuando no se producía respuesta.

Sin conocimiento del resultado del EA, el médico de cabecera y el cirujano tomaron la decisión de realizar o no cirugía de revascularización miocárdica.

A los 21 días del período posquirúrgico se realizó un nuevo ventriculograma de reposo donde se determinó la FE (FEQ) y el PMP (PMPQ) (fig. 3).

De los 155 pacientes incluidos, fueron sometidos a tratamiento quirúrgico 44 y a tratamiento médico 111. Luego de la CRM estos pacientes fueron seguidos durante el postoperatorio me-

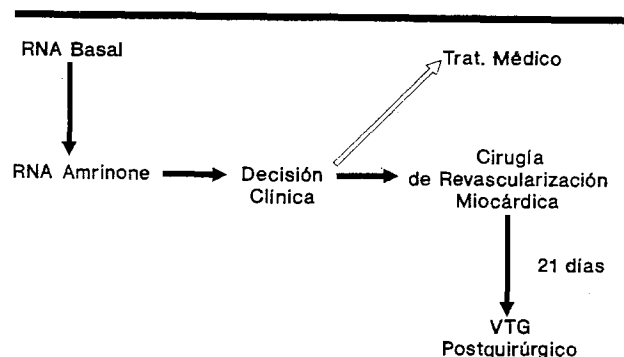


Fig. 3. Flujo de estudios pre y posquirúrgicos.

diente CPK y electrocardiografía, para detectar la posible aparición de infarto perioperatorio.

Se realizó el seguimiento clínico durante 60 meses, desde el comienzo de la inclusión de pacientes, en un promedio de 26 ± 6 meses, y se realizaron las curvas actuariales de mortalidad acumulada y eventos para cada grupo de pacientes: 1) con tratamiento quirúrgico y EA⁺, 2) EA⁻, 3) con tratamiento médico con EA⁺ y 4) con EA⁻.

Cámara gamma

Se utilizó una cámara gamma planar de 37 fotomultiplicadores, con un colimador de alta resolución, con agujeros paralelos, para todo propósito. Procesador con matriz de 512 x 512. Se realizó adquisición sincronizada con el ECG en 24 frames de 64 x 64 con 200.000 cuentas cada uno (*blood pool gated*).

Análisis estadístico

Para realizar el análisis estadístico se utilizaron los siguientes métodos: correlación y regresión, análisis de la varianza (prueba de Scheffe), prueba de chi cuadrado, curvas actuariales de seguimiento de Kaplan-Meier.

Serán comentados en esta presentación los resultados del grupo de los 111 pacientes seleccionados para tratamiento médico. Ninguno de los sujetos ingresados a este grupo era rechazado de cirugía por sus características clínicas o por su anatomía coronaria.

RESULTADOS

1. Cambios hemodinámicos de la amrinona (figs. 4, 5 y 6)

Los valores de frecuencia cardíaca (FC) y tensión arterial (TA) registrados durante la realización del EA fueron los siguientes:

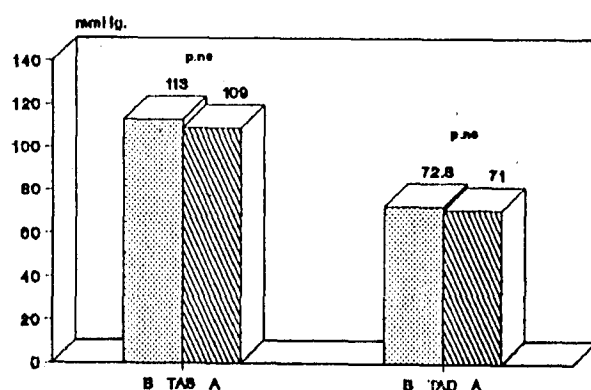
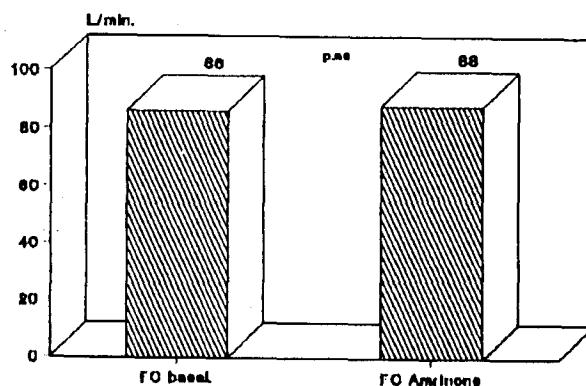


Fig. 4. Frecuencia cardíaca y tensión arterial basal (B) y a los 20 minutos de amrinona (A). FC: frecuencia cardíaca. TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica.

\bar{X} FC en estado basal: 86 latidos/minuto \pm 10; la X registrada a los 20 minutos de la administración endovenosa de A fue de 88 latidos/minuto \pm 9 (p: NS).

La TA sistólica registrada en estado basal presentó un valor medio de 113 ± 11 mmHg, y luego de la administración de A, 109 ± 11 mmHg (p: NS).

Los valores registrados de TA diastólica fueron $72,8 \pm 17$ mmHg, y luego de la administración de A, 71 ± 16 mmHg (p: NS).

En un paciente se registró hipotensión arterial moderada luego de la administración del bolo endovenoso, recuperándose espontáneamente a los pocos minutos sin necesidad de medidas especiales.

En ninguno de los pacientes se observaron efectos indeseables significativos que motivaran la suspensión del estudio.

Fueron registradas extrasístoles ventriculares

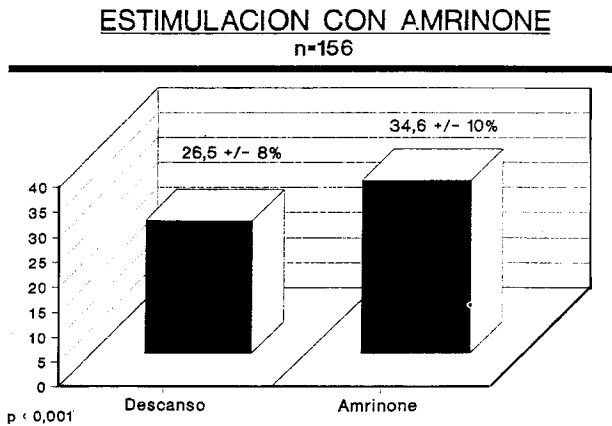


Fig. 5. Estimulación con amrinona.

en el 11% de las pruebas, luego de la administración de A. La arritmia adjudicada a la administración de la droga fue clasificada como grado I/II de Lown. De este grupo de pacientes que presentaron arritmias, el 86% tenía antecedentes de arritmias ventriculares previas.

2. Resultados del seguimiento a largo plazo

De un grupo de 155 pacientes a los cuales se les realizó estimulación inotrópica con A, 111 recibieron tratamiento médico y 44 tratamiento quirúrgico.

Seguimiento de pacientes con tratamiento médico (tablas 1 y 2). El hallazgo de EA⁺ se observó en 29 pacientes, y EA⁻ en 82 (ambos grupos recibieron tratamiento médico). En el análisis de los 82 pacientes que recibieron tratamiento médico y la respuesta fue EA⁻ se observó que a los 5 años de seguimiento 45 permanecían vivos (56% de sobrevida) y habían fallecido 37 (45% de mortalidad) (tabla 3).

Características de los 45 pacientes vivos: media de edad; 59 ± 13 años; FEB: $26 \pm 18\%$; FE pos-A: $22 \pm 14\%$.

En el grupo de 29 pacientes con EA⁺ y que recibieron tratamiento médico, luego del seguimiento fallecieron 9 (mortalidad 31%) (tabla 3) y permanecieron vivos 20 (sobrevida 69%).

Características de los 20 pacientes vivos: media de edad: 55 ± 3 años; FEB: $27 \pm 13\%$; FE pos-A: $40 \pm 13\%$ (tabla 2).

Características del grupo de pacientes muertos (n = 9): media de edad: 61 ± 18 años; FEB: $20 \pm 15\%$; FE pos-A: $32 \pm 18\%$ (tabla 2).

En el análisis estadístico se destaca lo siguiente:

No hubo diferencias significativas entre la FEB de los pacientes vivos con EA⁻ (FE $26 \pm$

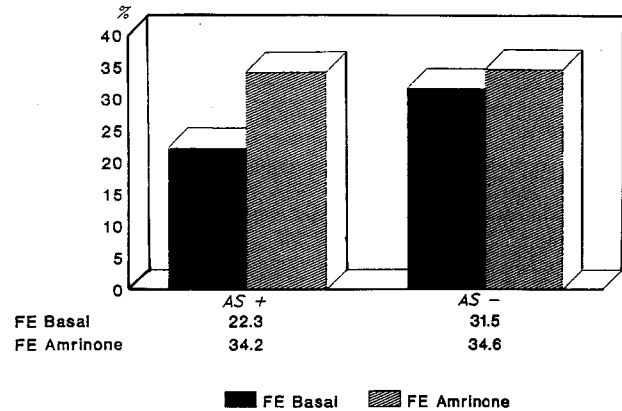


Fig. 6. Efectos de la administración de amrinona sobre la fracción de eyección de los diferentes grupos.

18%) y los individuos con EA⁺ que se hallan vivos (FE $27 \pm 13\%$) (tabla 2).

Sí se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la FE pos-A de los pacientes vivos con EA⁻ (FE $27 \pm 20\%$) y los sujetos vivos con EA⁺ (FE $40 \pm 13\%$), siendo el valor de $p < 0,001$ (tabla 2).

La sobrevida de los pacientes vivos con EA⁻ fue de 44% y la de los sujetos con EA⁺ fue de 69% ($p < 0,001$) (tabla 3).

La mortalidad del grupo EA⁻ fue de 45% y la del grupo EA⁺ fue de 31% ($p < 0,001$) (tabla 3).

3. Resultados del seguimiento

(tabla 3)

En los pacientes sometidos a tratamiento médico se encontró una alta mortalidad, de 31% en el grupo EA⁺ y de 45% para el grupo EA⁻.

El grupo de pacientes con tratamiento médico con EA⁺ mostró una mejor sobrevida (69%) que los sujetos con EA⁻, pero significativamente menor a la sobrevida del grupo EA⁺

Tabla 1

	Respuesta positiva a la amrinona	Respuesta negativa a la amrinona
Basal	$22,3 \pm 7\%$ ($p < 0,01$)	$31,5 \pm 7\%$ ($p < 0,06$)
Posamrinona	$34,1 \pm 9\%$ ($p < 0,01$)	$34,9 \pm 7\%$ (p : NS)
PosCRM	$35,5 \pm 8\%$ ($p < 0,01$)	$31,8 \pm 9\%$ (p : NS)

CRM: cirugía de revascularización miocárdica.

Tabla 2
Grupo de tratamiento médico (n = 111 pacientes)

	EA ⁻ (n = 82)		EA ⁺ (n = 29)		p
	Vivos (n = 45)	Fallecidos (n = 37)	Vivos (n = 20)	Fallecidos (n = 9)	
Edad (años)	59 ± 13	57 ± 18	55 ± 3	61 ± 18	
FE basal	26 ± 18%	21 ± 14%	27 ± 13%	20 ± 15%	NS
FEA	27 ± 20%	22 ± 14%	40 ± 13%	32 ± 18%	< 0,001

EA⁻: estimulación negativa con amrinona. EA⁺: estimulación positiva con amrinona. FE basal: fracción de eyección basal. FEA: fracción de eyección luego de la estimulación con amrinona.

que fueron sometidos a tratamiento quirúrgico.

La presencia o ausencia de angina presentó un valor predictivo menor que la FE con A para evaluar el pronóstico a largo plazo.

El 26% de los pacientes con miocardiopatía dilatada isquémica y severa función ventricular que continuaron con tratamiento médico tuvieron estímulo positivo a amrinona (tabla 2).

DISCUSION

La observación clínica ha detectado desde hace tiempo la presencia de episodios provocados o espontáneos de isquemia que no se traducen en angina de pecho o sus equivalentes. Esto llevó a desarrollar una teoría acerca de la "cascada isquémica", la cual se iniciaría con una caída del aporte de oxígeno (restricción del flujo) o con un incremento de la demanda (aumento de la FC y TA); lo que origina alteraciones metabólicas, disfunción ventricular (diastólica y sistólica), luego de alteraciones eléctricas (infradesnivel del segmento ST, arritmias) y

recién al final de esta secuencia aparecería la sintomatología (angina y/o insuficiencia cardíaca).²⁵ Otra observación de interés para este tema es la detección de pacientes que presentaban trastornos graves de la función ventricular, atribuidos inicialmente a necrosis, pero que mejoraban significativamente luego de una revascularización miocárdica.⁹ Esto llevó a pensar que existen zonas de disfunción ventricular que corresponden a una hipoperfusión crónica y no a los episodios temporarios agudos.^{6, 7, 34} Estos conceptos señalan que la presencia del síntoma angina, de signos de falla de bomba, o las alteraciones electrocardiográficas, pueden estar presentes o no como manifestaciones de isquemia miocárdica y es dificultoso diferenciar con estos criterios a los pacientes con necrosis de aquellos con dilatación ventricular y depresión de la función ventricular.

En la introducción de este trabajo hemos definido miocardio isquémico, necrótico e hibernado. Los estudios radioisotópicos con talio

Tabla 3
Resultados del seguimiento

	Tratamiento quirúrgico (n = 44)		Tratamiento médico (n = 111)	
	EA ⁺ (n = 18)	EA ⁻ (n = 26)	EA ⁺ (n = 29)	EA ⁻ (n = 82)
Sobrevida a largo plazo	89%	54,1%	69%	55%
Mortalidad del seguimiento a largo plazo	n = 2 (11 %)	n = 9 (34,6%)	n = 9 (31 %)	n = 37 (45 %)
Mortalidad hospitalaria	0	n = 2 (11,3%)	—	—
Eventos	n = 4 (22 %)	n = 12 (46 %)	n = 19 (65,5%)	n = 36 (43 %)
Asintomáticos	n = 11 (61 %)	n = 2 (7 %)	n = 1 (3,4%)	n = 8 (9,7%)
Trasplante cardíaco	n = 1 (5,2%)	n = 1 (3,8%)	0	n = 1 (1,2%)

EA⁺: estimulación positiva con amrinona. EA⁻: estimulación negativa con amrinona.

201 permiten analizar la perfusión miocárdica en reposo y en esfuerzo, diferenciando las áreas necróticas de las isquémicas. En relación con las áreas de miocardio viable severamente isquémico, éstas pueden lograr reperfundir en forma muy tardía, cuando en algunos casos la actividad del radioisótopo ha decaído demasiado como para ofrecer una buena calidad de imagen (baja resolución de imágenes con talio 201).^{10, 29}

La tomografía por emisión de positrones (TEP) aportó la posibilidad de detectar miocardio viable a través de las vías metabólicas.³⁶ Mediante la utilización de amonio-13 puede detectarse flujo miocárdico, en tanto que la captación de flúor-2-desoxiglucosa marcada indicaría un aumento en el metabolismo anaeróbico, pudiendo así detectar miocardio viable con sufrimiento isquémico.²²

La excelencia de esta metodología es indiscutible, pero sus costos y complejidad la dejan por el momento en una posición de referencia para la investigación antes que para su uso asistencial masivo.

Otra metodología es la ventriculografía radioisotópica, y se ha observado que cuando se administró una droga inotrópica positiva el miocardio isquémico pudo reaccionar aumentando su motilidad y mejorando la función ventricular.^{2, 4, 10, 23}

Nuestro grupo realizó la experiencia utilizando una de estas drogas, la amrinona, cuya elección se realizó debido a que no incrementaba de manera significativa la frecuencia cardíaca ni la tensión arterial.^{30, 31} Es probable que otras drogas inotrópicas tengan también esta propiedad de estímulo sobre el miocardio isquémico. Experiencias futuras definirán este tema.

En el presente trabajo se logró mejoría segmentaria de la motilidad parietal e incremento de la FE, con valores estadísticamente significativos, luego de administrar amrinona. Sin embargo, también se detectó que existían tipos diferentes de respuesta, los cuales fueron clasificados como EA⁺ o EA⁻. Sin embargo debemos hacer algunas consideraciones con respecto a esta experiencia. En primer lugar señalar que si bien se realizó un estudio prospectivo, estableciendo criterios de inclusión de pacientes y la metodología del estímulo inotrópico, así como el registro de parámetros, esto sirvió para definir que con esta técnica fue posible detectar pacientes que incrementaban la FE con amrinona y otros que no lo hacían. Por otra parte, se observó que ningún paciente de esta población sufrió efectos colaterales indeseables que requirieran la suspensión del estudio.

Con respecto a las definiciones de los grupos EA⁺ y EA⁻, surgieron del análisis de un estudio piloto de nuestro grupo publicado con anterioridad.¹⁷

El criterio de lograr un incremento > 30% de la FE para considerar el EA como positivo, fue tomado a partir de la comprobación de que este punto de corte era el que mejor diferenciaba a los pacientes que luego de la cirugía de revascularización miocárdica (CRM) lograban incrementar la FE y recuperar la motilidad de segmentos hipocinéticos o acinéticos con respecto al estudio basal prequirúrgico. Agregar la información de la motilidad parietal da mayor especificidad al estudio.

Un detalle que consideramos de interés en este protocolo es que en este estudio prospectivo de 155 pacientes con estimulación con amrinona no existió por parte de nuestro grupo ninguna selección de aquellos que fueron luego a CRM. Es decir que en los pacientes que fueron sometidos a cirugía de puente aortocoronario la decisión terapéutica fue tomada por el médico de cabecera y el cirujano, sin atención al resultado de la prueba con amrinona. Fue sometido a cirugía el 36,9% de los pacientes, porcentaje que habitualmente es derivado para procedimiento terapéutico.

Otra observación corresponde al análisis de los efectos de la droga. La prueba consiste en estimular el miocardio utilizando amrinona, droga del grupo de las biperidinas que ha mostrado un efecto inotrópico positivo elocuente.^{8, 15}

La amrinona actúa inhibiendo la III-fosfodiesterasa, con lo cual disminuye la degradación del AMPc intracelular y así se consigue una mayor concentración de calcio dentro de la célula, restaurándose la función contráctil del miocardio sin aumentar el consumo de oxígeno.¹

Otros autores han demostrado en experimentación animal también capacidad para disminuir la resistencia periférica y vascular pulmonar y la presión capilar pulmonar. Con respecto a la interacción de los efectos central y periférico, se comprobó que el efecto inicial del inotropismo es marcadamente superior a la vasodilatación. Los mismos autores muestran que a los 20 minutos de la administración de la droga se observa una caída significativa del efecto vasodilatador, en tanto que el efecto inotrópico permanece elevado. Esto indicaría que entre los 20 y 30 minutos de la administración de amrinona predomina el efecto inotrópico y que el efecto vasodilatador aislado es insuficiente para provocar una mejoría significativa de la FE que alcance un incremento > 30%.¹⁸

En conclusión, nosotros señalamos que un incremento del 30% de la FE luego del estímulo inotrópico indica una EA⁺. Este punto de corte surge de las siguientes consideraciones: 1) diferencia a los pacientes que más se benefician con la cirugía de revascularización (observación de nuestro estudio); 2) la media de incremento de la FE luego de la administración de amrinona fue de 27% en los estudios de investigación en animales; 3) a los 20 minutos del bolo de amrinona el inotropismo mantiene su efecto, aumentando la FE, mientras que la acción vasodilatadora tiende a disminuir (experimentación en animales); 4) el efecto vasodilatador de la droga no logra por sí solo incrementar la FE hasta un 30% con respecto al valor basal.

Nuestra hipótesis consistió en demostrar que la estimulación del miocardio con un agente inotrópico provocaría una reacción del segmento hibernado que al traducirse en una mejoría de la fracción de eyección y de la motilidad parietal permitiría su localización e identificación.

Por lo tanto, la EA⁺ significaría que la acción inotrópica central sería predominante y junto con el efecto vasodilatador periférico participan en mejorar la función ventricular, demostrando la existencia de reserva de viabilidad miocárdica (RVM).

Por otra parte, la EA⁻ significa que no existe efecto inotrópico predominante y que el escaso incremento que se observaba en algunos casos se debe al efecto periférico. Este grupo de pacientes no tendría RVM significativa.

Esta información aporta el concepto de utilizar un punto de corte > 30% de incremento de la FE para considerar que el efecto inotrópico fue significativo; al contrario, el efecto periférico no logra alcanzar dicho valor por sí solo.

Nuestra observación de una reacción por parte del miocardio hibernado ante un estímulo inotrópico coincide con lo descrito por Rahimtoola acerca de una capacidad de respuesta latente en el músculo isquémico.³⁴ El mecanismo fisiopatológico que permitiría esta reacción no está aún claro, aunque podría pensarse en la actividad de vías metabólicas que permiten obtener energía para la contractilidad sin requerir mayor consumo de oxígeno.³⁸ Es probable también que si el estímulo se prolonga en el tiempo esa reacción se agote y el miocardio regrese a su estado de hipocinesia crónica. Sin embargo, mientras dura, este incremento de motilidad y de la función ventricular izquierda podría detectarse mediante el ventriculograma radioisotópico. Esta hipótesis parecería confirmarse en nuestro trabajo, al poder detectar

distintos grupos con diferente respuesta al estímulo inotrópico.

La correlación ante la FEA prequirúrgica y la FEB posquirúrgica señala los siguientes hechos:

– Cuanto menor es la FEB, mayor es el porcentaje de recuperación de la función ventricular.

– Los pacientes con FEB muy disminuida pueden o no lograr un incremento con estímulo con amrinona, y en nuestra población esta respuesta predijo la recuperación de la función ventricular izquierda luego de la CRM.

– Los pacientes con FEB más alta y sin respuesta a la amrinona presentaron los peores resultados quirúrgicos.

Este último hecho avala que en los pacientes con depresión de la función ventricular el EA detecta áreas crónicamente isquémicas y las diferencia de las necróticas, de modo que si un paciente no tiene la posibilidad de recuperar áreas isquémicas o hibernadas, el efecto de la CRM no se observa o puede agregar un efecto deletéreo.

Un concepto que hemos desarrollado en este trabajo parte del análisis del porcentaje de recuperación de la FE luego de la revascularización miocárdica. A este incremento lo denominamos **reserva de viabilidad miocárdica**.

La estimulación con amrinona tomaría en cuenta la relación entre miocardio viable y miocardio necrótico.

Quizás el punto más importante de la discusión se centra en el seguimiento de estos pacientes y en su evolución a largo plazo.

En la población estudiada observamos una mejoría significativa en la sobrevida de aquellos enfermos en los cuales la estimulación inotrópica demostraba reserva de viabilidad miocárdica. El beneficio de la cirugía estuvo ausente en aquellos en los cuales la estimulación fue negativa.

En los pacientes que continuaron con tratamiento médico la mortalidad fue elevada, siendo mayor en aquellos con estimulación inotrópica negativa. De todas maneras, si bien la evidencia de estímulo inotrópico positivo mostró una mejor sobrevida, el tratamiento médico sería inaceptable para esta población, considerando la mejoría que se logra sometiendo a cirugía a estos enfermos con severa depresión de la función ventricular y de reserva de viabilidad miocárdica.

En conclusión, en aquellos pacientes con cardiopatía isquémica y dilatada ventricular, el compromiso severo de la función ventricular se debe a la presencia de miocardio necrótico,

de la isquemia que desarrolla ante los apremios, y del miocardio hibernado.

La estimulación inotrópica con amrinona tendría la capacidad de estimular el miocardio isquémico y/o hibernado; el incremento de la FE y la mejoría de la motilidad parietal se lograría principalmente a partir del estímulo de los segmentos no necróticos, que podrían mejorar mediante la revascularización miocárdica.

En estos pacientes podría recuperarse la función ventricular mediante revascularización y de esta manera mejorar el pronóstico, siempre que se logre un incremento absoluto de significación en la FEb posquirúrgica.

Existen casos en los que, partiendo de valores de FEb prequirúrgica extremadamente bajos, el estímulo inotrópico alcanzó incrementos significativos, elevando la FE a $> 35\%$. En otros casos logró un incremento que alcanzó el 30% del basal necesario para considerarlo positivo, pero la FE posamrinona y posquirúrgica no logró un valor absoluto, que desde el punto de vista clínico pueda considerarse de importancia para el pronóstico.

Existen pocos trabajos de investigación que hayan utilizado inotrópicos para la detección de miocardio viable. Un informe preliminar presentado por Mohaved, Reeves y colaboradores utiliza dobutamina y ventriculograma radioisotópico.²⁴ En un trabajo de Plered y colaboradores también se utilizó dobutamina y ecocardiograma para el análisis de la motilidad parietal, y se comparó con la tomografía por emisión de positrones, estudiando el metabolismo con SFdeoxiglucosa.³²

Sin embargo, no existen informes bibliográficos donde se analice no sólo el hecho diagnóstico de territorio viable sino también la trascendencia clínica de ese hallazgo mediante el seguimiento alejado.

En este trabajo hemos prestado más atención al grupo de pacientes que fueron seleccionados para tratamiento médico. Un hecho a tener en consideración en este grupo es que está compuesto por pacientes en quienes sus médicos tomaron la decisión de tratarlos con fármacos, pero ninguno de ellos tenía contraindicación quirúrgica absoluta por su anatomía coronaria. En esta población en estudio encontramos que un 26% de ellos tenía una respuesta positiva a la amrinona. La mortalidad fue más elevada que en aquellos que fueron a tratamiento quirúrgico. Sin embargo, aquellos que tenían respuesta positiva tuvieron un valor absoluto de FE con amrinona mayor que el resto de los pacientes y una mayor sobrevida leve pero sig-

nificativa.

Estos datos sugieren que este grupo tendría mayor reserva de músculo viable, que podría recuperarse mediante técnicas de revascularización.

Creemos que al obtener una respuesta que incremente en un 30% la FE luego del EA, estamos significando la importancia clínica de este hallazgo, dando un valor cualitativo y no sólo cuantitativo.

Esto es de absoluta relevancia, dado que podría influir en la toma de decisiones, modificando conductas terapéuticas que en algunos casos pasarían a ser activas y en otros seleccionarían pacientes para revascularización miocárdica antes que para trasplante cardíaco. En un futuro, la mayor experiencia en el tema podrá seguramente dar respuesta a este punto.

SUMMARY

PREVALENCE AND PROGNOSTIC VALUE OF EJECTION FRACTION INCREASE OBTAINED WITH AMRINONE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY

Background and objectives

In ischemic dilated cardiomyopathy, with severe depression of ventricular function, the ejection fraction increase with amrinone, identifies those patients which obtain an ejection fraction increase after myocardial revascularization and has better survival in the follow-up. Is the aim of this study: 1) to evaluate the prevalence of positive responses to amrinone in the population without myocardial revascularization; 2) the prognostic value of amrinone ejection fraction in this population.

Method

So we analyzed from our first protocol in a retrospective way 111 patients with severe depression of ventricular function followed during sixty months with medical treatment from the radionuclid angiography we assessed the resting ejection and ejection fraction at 20 minutes after amrinone intravenous administration (1 mg/kg). Following the original protocol positive response was defined as an increment of at least 30% from the resting ejection fraction and a negative response as a failure to get it.

Results

Group negative amrinone ejection (n = 82 patients), with living (n = 45 patients), age 59 ± 13 years, resting ejection fraction $26 \pm 18\%$, amrinone ejection fraction $27 \pm 20\%$, and deaths (n = 37 patients), with age 57 ± 18 years, resting ejection fraction $21 \pm 14\%$ (p: NS), amrinone ejection fraction $22 \pm 14\%$ (p: NS). Survival 56%. Group positive ejection fraction (n = 29 patients), with

living ($n = 20$ patients), with age 55 ± 3 years, resting ejection fraction $27 \pm 23\%$, amrinone ejection fraction $40 \pm 13\%$, and deaths 9 patients with 61 ± 18 years, resting ejection fraction $20 \pm 15\%$ (p : NS), amrinone ejection fraction $32 \pm 18\%$ ($p < 0.01$). Survival 69%.

Conclusions

Twenty-six per cent of patients with severe depression of ventricular function show positive response to amrinone. The resting ejection fraction does not identify those patients with better survival. This population presented high mortality, nevertheless those with positive response show better survival and absolute value of the resting ejection fraction significantly higher. The present data suggest that this group would have higher myocardial viability reserve which could be recovered by means of myocardial revascularization.

BIBLIOGRAFIA

- Balm DS. Effect of phosphodiesterase inhibition on myocardial oxygen consumption and coronary blood flow. *Am J Cardiol* 1989; 63 (2): 23A.
- Becker LC, Levine JA, Di Paula AF, Guarnieri T et al. Reversal of dysfunction in postischemic stunned myocardium by epinephrine and postextrasystolic potentiation. *J Am Coll Card* 1985; 56: 946.
- Blumgart HL, Gilligan DR, Schlesinger MJ. Experimental studies on the temporary occlusion of the coronary arteries. II. The production of myocardial infarction. *Am Heart J* 1941; 21: 347.
- Bolli R, Zhu WX, Myers ML, Hartley CJ, Roberts R. Beta-adrenergic stimulation reverses postischemic dysfunction without producing subsequent functional deterioration. *Am J Cardiol* 1985; 56: 946-948.
- Borer JS, Baharach SL, Green MV. Real time radionuclide cineangiography in the non-invasive of global and regional left ventricular function at rest and during exercise in patients with CAD. *N Engl J Med* 1977; 296: 839.
- Braunwald E. The stunned myocardium: prolonged post-ischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982; 66 (6): 1146.
- Braunwald E, Rutherford JD. Reversible ischemic left ventricular dysfunction: evidence for the hibernating myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1467.
- Campbell CA, Metha PM, Wyne J. The cardiotoxic agents. Amrinone does not increase anatomic infarct size. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 9 (2): 225-229.
- CASS, principal investigators. Coronary artery surgery study: A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation* 1983; 67: 766.
- Ellis SG, Wynne J, Braunwald E, Henschke CI, Sandor T, Kloner RA. Response of reperfusion salvaged stunned myocardium to inotropic stimulation. *Am Heart J* 1984; 107: 13-19.
- Foxac, Reed GE, Meilman H, Silk BB. Release of nucleotides from canine and human hearts as an index of prior ischemia. *Am J Cardiol* 1979; 43: 52.
- Helfant RH, Pine R, Meister SG. Nitroglycerin unmask reversible synergy. Correlation with postcoronary bypass surgery. *Circulation* 1974; 50: 108.
- Heyndrickx GR, Baig H, Nellers P. Depression of regional blood flow and wall thickening after brief coronary occlusion. *Am J Physiol* 1978; 234: 653.
- Heyndrickx GR, Millard RW, Mc Ritchie RJ. Regional myocardial function and electrophysiological alterations after brief coronary occlusion in conscious dogs. *J Clin Inv* 1975; 56: 978.
- Hener JP, Schafer-Kortin M. Involvement of cyclic-AMP in the direct inotropic action of amrinone. *Naunyn-Schmiedebergers Arch Pharmacol* 1981; 318: 112.
- Jennings RB. Early phase of myocardial ischemic injury and infarction. *Am J Cardiol* 1969; 24: 753.
- Pérez Baliño N, Masoli O, Sporn V et al. The amrinone stimulation test: on the way to distinguish necrotic hibernating myocardium. *Eur Nucl Med* 1990; 16: S3.
- Pérez Baliño N, Masoli O, Ojeda G, Méndez R, Boullón F, Weinschelbaum E et al. Test de estimulación con amrinona. Una aproximación diagnóstica para la detección de viabilidad miocárdica. *Rev Arg Cardiol* 1992; 60 (3): 257-268.
- Kass D, Grayson R, Marino P. Pressure-volume analysis as a method for quantifying simultaneous drug (amrinone). Effects on arterial load and contractile state in vivo. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16 (3): 726-732.
- Kiat H, Berman D, Maddahi J, De Yang L, Van Train K, Rozanski A et al. Late reversibility of tomographic myocardial thallium 201 defects: an accurate marker of myocardial viability. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12 (6): 1456-1463.
- Klein N, Siskind SJ, Frishman WH. Hemodynamic comparison of intravenous amrinone and dobutamine in patients with chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1981; 48: 170.
- Maddahi J, García EV, Berman D et al. Improved non-invasive assessment of coronary artery disease by quantitative analysis of regional stress myocardial distribution and washout of Tl-201. *Circulation* 1981; 64: 924.
- Marshall RC, Tillisch J, Phelps M. Identification and differentiation of resting myocardial ischemia and infarction in man with PET 15F2FD6 and 13NH. *Circulation* 1983; 68: 128 III.
- Mercier JB, Lando V, Kammatsuse K et al. Divergent effects of inotropic stimulation on the ischemic and severely depressed perfused myocardium. *Circulation* 1982; 66: 397-400.
- Mohaved A, Reeves WC, Rose GC, Wheeler WS, Jolly SR. Dobutamine and improvement of regional and global left ventricular function in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 275-277.
- Nesto RW, Kowalchuk GJ. The ischemic cascade: Temporal sequence of hemodynamics, electrocardiographic and symptomatic expression of ischemia. *Am J Cardiol* 1987; 59: 23C.
- Ninomiya L, Hashida J, Gelt F. Brief repeat episodes of ischemia have cumulative effects and may cause myocardial necrosis (abstract). *Am J Cardiol* 1981; 47: 445.
- Pérez Baliño N, Sporn V. *Cardiología Nuclear. Aplicaciones clínicas*. Edimed 1985; 4: 39-45.
- Pérez Baliño N, Sporn V, Masoli O. The amrinone stimulation test. On the way to distinguish necrotic from hibernating myocardium. V Congreso Mundial de Medicina Nuclear, Montreal, Canadá, agosto 1990.
- Pérez Baliño N, Sporn V, Masoli O. Tendencias actuales en cardiología. *Intermédica* 1989; 5: 57-71.
- Pérez Baliño N, Masoli O, Ojeda G. Test de estimulación con amrinona (TEA). Estudio de viabilidad miocárdica. XVI Congreso Argentino de Cardiología, octubre 1989.
- Pérez Baliño N, Ojeda G, Masoli O. Test de estimulación con amrinona (TEA). XI Congreso ALASBIMN, octubre 1989.
- Pierad LA, de Landsheere CM, Berthe C, Rigo P, Kulbertus HE. Identification of viable myocardium by echocardiography during dobutamine infusion in patients with myocardial infarction after thrombolytic therapy: comparison with positron emission tomography. *Circulation* 1985; 72 (Suppl V): 123.
- Rahimtoola SH. A perspective on the three large multicenter randomized trial of coronary bypass surgery for chronic stable angina. *Circulation* 1985; 72 (Suppl V): 123.
- Rahimtoola SH. The hibernating myocardium (Editorial). *Am Heart J* 1989; 117 (1): 211-221.

36. Reibel DK, Rovetto JJ. Myocardial synthesis and mechanical function following oxygen deficiency. *Am J Physiol* 1978; 234: 620.
37. Sobel BE, Weis E, Welch M. Detection of remote myocardial infarction in patients with PET and intravenous II-c-palmitate. *Circulation* 1977; 55: 853.
38. Strauss WW, Teret BL, Hurley PL. A scintiphotographic method for measuring left ventricular ejection fraction in man without cardiac catheterization. *Am J Cardiol* 1971; 28: 575.
39. Tamaki N, Honejura Y, Yamashita K. Relation of left ventricular perfusion and wall motion with metabolic activity in persistent defects on thallium 201 tomography in healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 62 (4): 202-208.
40. Tennant T, Wiggers CJ. Effects of coronary occlusion and myocardial contraction. *Am Physiol* 1935; 112: 351.
41. Wackers FJ, Berger HJ, Johnstone DE. Multiple gated cardiac blood pool imaging for left ventricular ejection fraction: Validation of the technique and assessment of variability. *Am J Cardiol* 1979; 43: 1159-1166.
42. Weiner JM, Apstein CS, Arthur JH. Persistence of myocardial injury following brief periods of coronary occlusion. *Cardiovasc Res* 10: 678.