

## Viabilidad miocárdica. ¿Cuál es el apremio farmacológico a elegir?

D. CRAGNOLINO\*, A. DI LEIVA, O. MASOLI<sup>Δ</sup>, A. MERETTA<sup>Δ</sup>, F. OTERO<sup>Δ</sup>,  
N. PEREZ BALIÑO<sup>Δ°</sup>, C. BERTOLASI<sup>Δ</sup>

GRUPO ACME, Hospital Argerich, Buenos Aires

Trabajo recibido para su publicación: 11/94 Aceptado: 11/94

Dirección para separatas: Salta 38, Piso 3, Buenos Aires, Argentina

\* Para optar a Miembro Titular de la SAC

<sup>Δ</sup> Miembro Titular de la SAC

<sup>°</sup> Fellow ACC

### Antecedentes

Comparar distintas pruebas farmacológicas para el diagnóstico de viabilidad miocárdica utilizando el ventriculograma radioisotópico con dobutamina, nitroglicerina y amrinona. Evaluar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, utilizando el Tl 201 de redistribución a las 24 horas y la reinyección como patrón.

### Material y método

Se incluyeron en forma prospectiva 20 pacientes con diagnóstico de cardiopatía isquémica crónica y deterioro severo de la función ventricular izquierda, con una fracción de eyección menor al 40%. Se realizó un ventriculograma radioisotópico con Tc 99 m monitorizando la presión arterial y el electrocardiograma, analizando la fracción de eyección y la motilidad parietal, en vistas anterior y mejor vista septal, en condiciones basales. Luego se administró nitroglicerina en dosis de 10 gamma/kg/min, tomándose las imágenes al segundo minuto. A los 15 minutos de suspender la nitroglicerina, se administró dobutamina, en dosis crecientes de 5, 10, 15, 20, 30 y 40 gamma/kg/min, adquiriéndose imágenes al tercer minuto de cada dosis. La infusión fue suspendida al completar la dosis máxima del protocolo, o ante la presencia de efectos adversos. Luego de 30 minutos se administró amrinona en dosis de 1 mg/kg, tomándose las imágenes a los 20 minutos. Se dividió al ventrículo izquierdo en 5 segmentos para cada vista, y se utilizó un puntaje de motilidad parietal: discinesia -1, acinesia 0, hipocinesia severa 1, hipocinesia moderada 2, hipocinesia leve 3 y normal 4. En la semana previa o posterior se realizó una perfusión miocárdica con talio 201 en el esfuerzo, de redistribución a las 4 y 24 horas y de reinyección. La perfusión con talio 201 a las 24 horas y de reinyección se utilizaron como referencia de viabilidad miocárdica. Incrementos del 10% en la fracción de eyección para la nitroglicerina y del 20% para la dobutamina y amrinona, y un punto más de motilidad parcial fueron considerados como criterios de positividad.

### Resultados

Edad media  $58,5 \pm 7,3$  años, 18 hombres, 19 (95%) con infarto previo, 10 con angina crónica (50%), 6 con síntomas de insuficiencia cardíaca (30%), 2 con angor e insuficiencia cardíaca (10%) y 2 pacientes (10%) asintomáticos. Los valores medios de la fracción de eyección y del puntaje de motilidad parietal basal fueron de  $29,6 \pm 6,1\%$  y  $7,9 \pm 2,3$ ; con amrinona, de  $34,2 \pm 6,9\%$  y  $10,2 \pm 2,4$ ; con dobutamina, de  $41,9 \pm 11\%$  y  $12,1 \pm 3,4$ ; y con nitroglicerina de  $33,1 \pm 5,8\%$  y  $9,8 + 1,8$  respectivamente. Los resultados del análisis de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo fueron de: 41,6%, 40%, 62,5% y 22,2% para la nitroglicerina; para la dobutamina los valores fueron de: 91,6%, 50%, 73,3% y 80% y, finalmente, para la amrinona de 46%, 85,7%, 85,7% y 46%.

### Conclusiones

La nitroglicerina no es útil para el estudio del miocardio viable. Los datos sugieren que el análisis

**sis de la función ventricular izquierda con amrinona y/o dobutamina son estudios farmacológicos útiles para el diagnóstico de viabilidad miocárdica y agregan información sobre el monto de disfunción ventricular izquierda reversible. Rev Arg Cardiol 1995; 63 (2): 93-101.**

*Palabras clave* Viabilidad miocárdica - Ventriculograma - Nitroglicerina - Amrinona - Dobutamina

Durante la isquemia, el atontamiento y la hibernación, que implican distintos mecanismos fisiopatológicos, los tejidos afectados son capaces de mejorar su función una vez corregido el trastorno de flujo. (1-3) Los mismos pueden ser distinguidos del tejido necrótico, con el fin de obtener información que colabore en la toma de decisiones terapéuticas en pacientes con disfunción ventricular isquémica crónica.

En la miocardiopatía dilatada de etiología isquémica, frecuentemente se plantea la necesidad de obtener información acerca de la existencia de "miocardio viable".

Para el diagnóstico de viabilidad miocárdica, la redistribución a 24 horas y/o la reinyección de talio 201, pueden ser considerados como el "patrón estándar", ya que son capaces de brindar información acerca de la integridad de la membrana celular, y por lo tanto de metabolismo conservado. (4-9)

En la actualidad, el interés no está centrado solamente en discutir la existencia de zonas con alteraciones de la motilidad y con metabolismo conservado, sino que se trata de establecer cuál es el monto de tejido recuperable necesario para obtener cambios significativos en la función ventricular. (10)

La nitroglicerina, la dobutamina y la amrinona, son estímulos farmacológicos capaces de mejorar la motilidad parietal y la función ventricular, en pacientes con disfunción ventricular izquierda reversible. (10-15)

El objetivo de este trabajo fue evaluar y comparar la sensibilidad (S), la especificidad (E) y los valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) de distintas pruebas farmacológicas para el diagnóstico de viabilidad miocárdica, para lo cual se utilizó el ventriculograma radioisotópico con dobutamina, nitroglicerina y amrinona, utilizando la perfusión miocárdica con talio 201, con redistribución a 24 horas y reinyección como patrón de referencia.

## METODO

### Población

Se incluyeron en forma prospectiva veinte pacientes con diagnóstico de cardiopatía isquémica crónica y severo deterioro de la función ventricular izquierda.

### Criterios de inclusión

1) *Antecedentes inequívocos de cardiopatía isquémica* por poseer por lo menos una de las siguientes condiciones.

*Infarto previo:* definido por dos de los siguientes tres criterios: clínico, electrocardiográfico y enzimático.

*Cinecoronariografía:* lesiones de las ramas principales de las arterias coronarias que comprometen su luz en más del 70%.

2) *Fracción de eyección basal menor a 40%* evaluada por ventriculograma radioisotópico con Tc-99m en equilibrio.

### Criterios de exclusión

- 1) Miocardiopatías de etiología no coronaria.
- 2) Valvulopatías.
- 3) Arritmias: fibrilación auricular, extrasistolia ventricular frecuente.
- 4) Hipertensión arterial severa.

### Estudios radioisotópicos

En cada paciente se realizaron en dos semanas distintas y consecutivas: a) estudio de *perfusión miocárdica con talio 201* y b) *ventriculograma radioisotópico con Tc-99m, basal, con nitroglicerina, dobutamina y amrinona*. La secuencia de comienzo de uno u otro estudio fue indistinta, y tuvo como objetivo minimizar las dificultades técnicas que acarrea la utilización simultánea de diferentes picos energéticos como los de dichos nucleidos.

#### a) Estudios de perfusión miocárdica con talio 201

En todos los pacientes se realizó perfusión miocárdica en esfuerzo, utilizando cicloergómetro con incremento gradual de cargas (150 kgm cada tres minutos), inyectando 2 mCi de talio 201 a la máxima carga alcanzada. Los criterios de detención considerados fueron los habituales para las pruebas de esfuerzo: lograr frecuencia cardíaca máxima o submáxima, limitación por síntomas, infradesnivel del segmento ST mayor de 2 mm, arritmias complejas o agotamiento muscular. A continuación, se obtuvieron las imágenes correspondientes al esfuerzo y la redistribución a 4 y 24 horas. Luego de la adquisición de las imágenes de redistribución de 24 horas, se administró 1 mCi de talio 201, tomándose las vistas correspondientes a la reinyección 20 minutos más tarde.

En cada etapa se registraron imágenes planares en tres posiciones: anterior, mejor vista septal y lateral, acumulando para cada posición 350 kilocuentas.

Los informes fueron realizados por dos observadores en forma independiente y en caso de existir diferencias, la definición fue hecha por un tercero. En cada una de las vistas (anterior, mejor vista septal y lateral) se consideraron cinco segmentos ventriculares, lo que constituye un total de quince segmentos

para cada juego de imágenes (esfuerzo, redistribución a 4 horas, redistribución a 24 horas y reinyección). La información de los estudios de perfusión se analizó en forma cualitativa y cuantitativa. Para esta última, se utilizó el método manual estandarizado por el Consejo de Cardiología Nuclear de la Sociedad Argentina de Cardiología, expresándose el resultado como porcentaje de actividad del segmento mejor perfundido. El análisis cualitativo se expresó a través de un puntaje de extensión asignando los siguientes valores: 0 = aperfundido, 1 = severamente hipoperfundido, 2 = leve a moderadamente hipoperfundido y 3 = normal.

#### b) *Ventriculograma radioisotópico con Tc-99m*

A cada paciente se le realizó un ventriculograma radioisotópico con Tc-99m en reposo, con un conteo mínimo de 3.500 kilocuentas en posición anterior y mejor vista septal, obteniéndose valores basales de fracción de eyección (FE) en esta última posición. También se registró la frecuencia cardíaca (FC), la tensión arterial (TA) y el electrocardiograma tanto para el ventriculograma basal como para cada una de las diferentes drogas.

A continuación, se comenzaron los estudios con fármacos: nitroglicerina, dobutamina y amrinona. La secuencia de su utilización está basada en la consideración de las vidas medias de dichas drogas. El período utilizado entre la administración de una y otra contempla como objetivo primario dejar transcurrir al menos cinco vidas medias para no tener influencia residual sobre las próximas adquisiciones. Cabe también consignar que la dosificación se realizó a través de una bomba de infusión continua.

Luego de obtenido el estudio basal, se administró nitroglicerina en dosis de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Al segundo minuto de la infusión, se adquirieron imágenes en vistas anterior y mejor vista septal. A los quince minutos de suspender la nitroglicerina, se administró dobutamina, en dosis crecientes de 5, 10, 15, 20, 30 y 40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , adquiriéndose imágenes al tercer minuto de cada dosis. La infusión se suspendió al completar la dosis máxima o por la presencia de efectos adversos. Las diferentes dosis de dobutamina fueron consideradas en la elaboración del protocolo a fin de encontrar la dosis promedio más útil para el diagnóstico de viabilidad, al mismo tiempo que se exploraban dosis capaces de provocar isquemia.

Treinta minutos después de administrar la última dosis de dobutamina y verificando que la frecuencia cardíaca y la tensión arterial hubieran regresado a los valores basales, se administró amrinona en dosis de 1 mg/kg en 5 minutos, tomándose las imágenes veinte minutos más tarde.

El análisis de la motilidad parietal y de la FE del ventrículo izquierdo fue realizado por dos observa-

dores en forma independiente y en caso de existir diferencias fue definida por un tercero. Tanto para el estudio basal como para cada una de las diferentes drogas se obtuvieron los valores de FE y un puntaje de motilidad parietal basado en la siguiente clasificación: discinesia = -1, acinesia = 0, hipocinesia severa = 1, hipocinesia moderada = 2, hipocinesia leve = 3 y normal = 4. Dicho puntaje se realizó en la vista anterior considerando los segmentos anterobasal, anteroapical, apical, inferoapical e inferobasal, y en la mejor vista septal en los segmentos septal proximal, septal distal, apical, inferior y posterolateral.

#### Diagnóstico de viabilidad miocárdica a través de los estudios de perfusión

Aquellos estudios que presentaron mejoría de los índices de perfusión cualitativo y cuantitativo, en la redistribución tardía a las 24 horas y/o con la reinyección de talio 201, con respecto a la imagen de redistribución de 4 horas, fueron considerados como con diagnóstico positivo de viabilidad miocárdica.

#### Criterios de "positividad" para los estudios ventriculográficos con diferentes drogas

*Estudios positivos para nitroglicerina:* se diagnosticaron como tales aquellos que presentaron incrementos de la FE iguales o mayores al 10% y por lo menos en un punto el índice de motilidad parietal, con respecto a los valores basales.

*Estudios positivos para dobutamina y amrinona:* para ambas drogas los criterios de positividad considerados fueron el incremento de la FE igual o mayor al 20% y al menos en un punto en la motilidad parietal.

#### Análisis de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo

Se calcularon según las fórmulas estadísticas habituales:

$S = \text{Verdadero positivo} / \text{Verdadero positivo} + \text{Falso negativo}$ .

$E = \text{Verdadero negativo} / \text{Verdadero negativo} + \text{Falso positivo}$ .

$VPP = \text{Verdadero positivo} / \text{Verdadero positivo} + \text{Falso positivo}$ .

$VPN = \text{Verdadero negativo} / \text{verdadero negativo} + \text{Falso negativo}$ .

Se consideró:

*Verdadero positivo* = Cuando el estudio ventriculográfico con drogas cumplió los criterios de positividad citados anteriormente, y el estudio de perfusión fue positivo para el diagnóstico de viabilidad miocárdica.

*Verdadero negativo* = Estudio ventriculográfico "negativo" con drogas, con estudio de perfusión negativo para viabilidad miocárdica.

*Falso positivo* = Cuando el estudio ventriculográfico

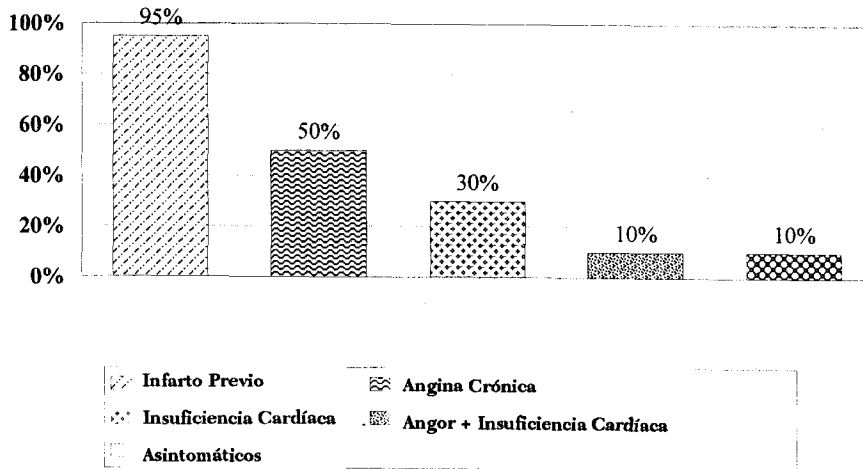


Fig. 1. Viabilidad miocárdica. Apremios farmacológicos. Resultados. Características de la población.

con drogas cumplió los criterios de positividad citados anteriormente, pero el estudio de perfusión fue negativo para el diagnóstico de viabilidad miocárdica.

*Falso negativo* = Estudio ventriculográfico "negativo" con drogas, con estudio de perfusión positivo para viabilidad miocárdica.

#### Expresión de los resultados

Las características poblacionales, así como la FE y el puntaje de motilidad parietal, fueron expresados como valores medios con sus correspondientes desvíos estándar.

Además se realizó el estudio de S, E, VPP y VPN, como fue descrito anteriormente.

## RESULTADOS

### Características de la población

La edad media fue de  $58,5 \pm 7,3$  años. Dieciocho pacientes pertenecían al sexo masculino y dos al femenino.

Los antecedentes clínicos de infarto previo estuvieron presentes en el 95% de los pacientes. En 10 se registraron antecedentes de angina crónica, lo que representó un 50% de prevalencia en esta población. Seis pacientes (30%) tenían síntomas de insuficiencia cardíaca. Dos pacientes presentaron angor e insuficiencia cardíaca, lo que representó un 10% de la población, y dos pacientes (10%) se encontraban asintomáticos (Figura 1).

### Comportamiento de la fracción de eyección con los diferentes estímulos

#### Valores globales

La FE basal fue de  $29,6 \pm 6,1$  y el puntaje de motilidad parietal fue de  $15,8 \pm 4,6$ . Cuando se administró nitroglicerina, los valores fueron de  $33,1 \pm 5,8\%$  y

$19,6 \pm 3,6$  respectivamente. Con dobutamina se observó un valor de  $41,9 \pm 11\%$  para la FE y de  $24,2 \pm 6,8$  para el índice de motilidad parietal, siendo la dosis media administrada de  $15,75 \pm 5,91$  gammas/kg/min. Para la amrinona los resultados de la FE y del puntaje de motilidad fueron de  $34,2 \pm 6,9\%$  y de  $20,4 \pm 4,8$  respectivamente (Tabla 1).

En todos los pacientes fue posible realizar los estudios con dobutamina y amrinona, mientras que en 16 se pudieron realizar estudios con nitroglicerina.

#### Valores de fracción de eyección y del puntaje de motilidad, en los estudios positivos y negativos

**Nitroglicerina:** La prueba se realizó en 17 pacientes, mientras que en 3 no fue posible debido a hipotensión arterial basal.

Para los 8 pacientes (47%) con resultado "positivo" se obtuvo una media de  $35,12 \pm 7,38\%$  para FE y  $19,74 \pm 2,26$  para puntaje de motilidad.

En los 9 con resultado "negativo" (53%) los valores para la FE y para el índice de motilidad fueron  $31,22 \pm 3,87\%$  y  $19,56 \pm 4,66$  respectivamente (Tabla 2).

**Dobutamina:** Dieciséis pacientes (80%) tuvieron estudios "positivos" a una dosis media de  $16,25 \pm 5,63$  gammas/kg/min. Los valores medios de FE fueron de  $44,37 \pm 9,48\%$  y para el puntaje de motilidad parietal de  $25,62 \pm 6,8$ .

Tabla 1  
Viabilidad miocárdica. Apremios farmacológicos  
Resultados.

Valores globales de fracción de eyección y puntaje de motilidad

	Pacientes	Fracción de eyección	Puntaje de motilidad
Basal	20	$29,6 \pm 6,1\%$	$15,8 \pm 4,6$
Nitroglicerina	17	$33,1 \pm 5,8\%$	$19,6 \pm 3,6$
Dobutamina	20	$41,9 \pm 11\%$	$24,2 \pm 6,8$
Amrinona	20	$34,2 \pm 6,9\%$	$20,4 \pm 4,8$

**Tabla 2**  
Viabilidad miocárdica. Apremios farmacológicos  
Resultados  
Estudios positivos y estudios negativos

	FE positivos	FE negativos	Puntaje de motilidad positivos	Puntaje de motilidad negativos
Nitroglicerina	35,12 ± 7,38%	31,22 ± 3,87%	19,74 ± 2,26	19,56 ± 4,66
Dobutamina	44,37 ± 9,48%	28,50 ± 2,08%	25,62 ± 6,8	18,00 ± 5,88
Amrinona	35,43 ± 6,21%	33,69 ± 7,44%	20,86 ± 4,3	19,54 ± 6,34

FE = Fracción de eyección.

Los cuatro pacientes (20%) con resultados "negativos" tuvieron una dosis media de  $13,75 \pm 7,5$  gammas/kg/min. Los valores de FE y de índice de motilidad fueron  $28,5 \pm 2,08\%$  y  $18 \pm 5,88$  respectivamente (Tabla 2).

**Amrinona:** En 35% de los pacientes ( $n = 7/20$ ) se encontraron estudios "positivos" con esta droga, registrándose una FE de  $35,43 \pm 6,21\%$  y un puntaje de motilidad parietal de  $20,86 \pm 4,3$ .

Cuando se analizaron los trece estudios "negativos" (65%), se observaron valores de  $33,69 \pm 7,44\%$  y  $19,54 \pm 6,34$  para la FE y el índice de motilidad respectivamente (Tabla 2).

#### Respuesta hemodinámica

Los valores medios basales fueron:  $71,06 \pm 14,32$  latidos por min (lpm) de FC,  $125,88 \pm 21,88$  mmHg de TA sistólica, y  $80,59 \pm 16,29$  mmHg para la diastólica.

Para la nitroglicerina, la FC fue de  $85,87 \pm 18,34$  lpm, la TA sistólica de  $112,6 \pm 31,38$  mmHg, y la diastólica de  $76,87 \pm 19,33$  mmHg.

Los resultados para la dobutamina fueron:  $118,12 \pm 25,28$  lpm,  $123,52 \pm 31,21$  mmHg, y  $73,53 \pm 19,33$  mmHg para la FC, TA sistólica, y diastólica, respectivamente.

Para la amrinona los valores de FC, TA sistólica y diastólica, fueron de:  $82,18 \pm 16,55$  lpm,  $112,6 \pm 31,38$  mmHg y  $76,87 \pm 19,33$  mmHg (Tabla 3).

#### Efectos adversos con la utilización de drogas

En los 17 pacientes en que fue posible adminis-

trar nitroglicerina, no se encontraron efectos adversos que obligaran a suspender la infusión. Dos (12%) de ellos presentaron hipotensión arterial y el 29% refirió cefaleas.

Con la administración de dobutamina se constató hipotensión arterial en el 35% (7/20), arritmias ventriculares en 20% (4/20) (con una taquicardia ventricular autolimitada), bradicardia sinusal en 10% (2/20), angor en 10% (2/20), hipertensión arterial en 5% (1/20); mientras que el 20% (4/20) de los pacientes no presentó efectos adversos, permaneciendo asintomático durante todo el estudio.

Cuando se suministró amrinona no se observaron efectos adversos, siendo la administración bien tolerada en todos los casos.

#### Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo

Los resultados del análisis de S, E, VPP Y VPN fueron de: 41,6, 40, 62,5 y 22,2% para la nitroglicerina; para la dobutamina los referidos valores fueron de: 91,6, 50, 73,3 y 80%; y finalmente para la amrinona 46, 85,7, 85,7 y 46% respectivamente (Figura 2).

Además para la dobutamina y la amrinona se analizaron otros valores de corte con incrementos de la FE iguales o mayores al 10% y 30% y aumento en por lo menos un punto en el puntaje de motilidad parietal para considerar positivas las pruebas.

**Tabla 3**  
Viabilidad miocárdica. Apremios farmacológicos  
Resultados  
Respuesta hemodinámica

	Frecuencia cardíaca (lpm)	Tensión arterial sistólica (mmHg)	Tensión arterial diastólica (mmHg)
Basal	$71,06 \pm 14,32$	$125,88 \pm 21,88$	$80,59 \pm 16,29$
Nitroglicerina	$85,87 \pm 18,34$	$112,60 \pm 31,38$	$76,87 \pm 19,33$
Dobutamina	$118,12 \pm 25,28$	$123,52 \pm 31,21$	$73,53 \pm 19,33$
Amrinona	$82,18 \pm 16,55$	$112,60 \pm 31,38$	$76,87 \pm 19,33$

**Tabla 4**  
Viabilidad miocárdica. Apremios farmacológicos  
Resultados.  
Valores de corte de 10 y 30%

	Dobutamina = o > 10%	Dobutamina = o > 30%	Amrinona = o > 10%	Amrinona = o > 30%
S	92%	83,3%	75,0%	33,3%
E	12%	62,5%	22,2%	87,5%
VPP	61%	77,0%	56,3%	80,0%
VPN	50%	71,5%	40,0%	46,7%

S: sensibilidad. E: especificidad. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo.

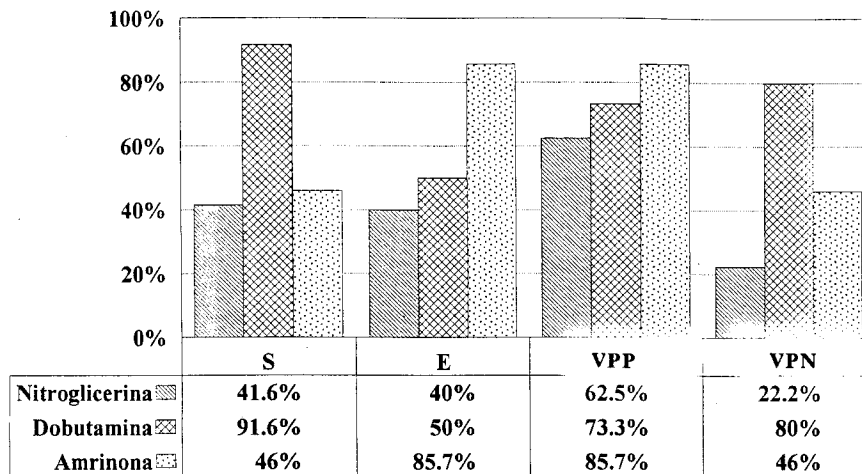


Fig. 2. Viabilidad miocárdica. Apremios farmacológicos. Resultados. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. S: sensibilidad. E: Especificidad. VP P: Valor predictivo positivo. VP N: Valor predictivo negativo.

**Criterios de positividad del 10 y 30% de incremento para dobutamina:** Al considerar 10% como criterio de positividad, la S fue de 92%, la E del 12%, el VPP de 61% y el VPN de 50%; mientras que cuando se tomó el 30% los respectivos valores fueron: 83,3%, 62,5%, 77% y 71,5%.

**Criterios de positividad del 10 y 30% de incremento para amrinona:** Cuando se tomó el parámetro de incremento del 10%, los valores de S, E, VPP y VPN fueron de 75%, 22,2%, 56,3% y 40% respectivamente.

Al tomar como valor de corte incrementos mayores del 30% para considerar positividad del estudio se encontró una S de 33,3% y una E de 87,5%, mientras que para el VPP y VPN los resultados fueron de 80% y 46,7% (Tabla 4).

## DISCUSION

### Redistribución a 24 horas y reinyección de talio 201 como patrón de viabilidad

En la actualidad se acepta que estos estudios pueden ser considerados como de alta S y E para el diagnóstico de viabilidad miocárdica.

Se ha demostrado que existe alta coincidencia con los estudios metabólicos más sofisticados como los que se realizan con imágenes tomográficas de nucleidos emisores de positrones. (4) Los estudios con emisores de positrones han demostrado una excelente confiabilidad para predecir la recuperación de tejidos viables en pacientes portadores de cardiopatía dilatada isquémica luego de cirugía de revascularización miocárdica. Si bien no existen grandes series, los datos son muy contundentes acerca de la importancia de los estudios metabólicos para determinar la reversibilidad de la función en segmentos con severa hipoquinesia o aquinesia con o sin antecedentes de infarto. (1-3)

Para algunos autores el diagnóstico de viabilidad

miocárdica a través de estudios de perfusión cuantificados debería realizarse con el método planar. (16) El mismo ha sido validado y ha demostrado tener alta S y E en el diagnóstico de enfermedad coronaria, mientras que aún no se ha hecho la validación para estudios tomográficos (SPECT).

### Utilización de diferentes drogas para evaluar presencia de viabilidad miocárdica

Los apremios farmacológicos como el dipiridamol, la adenosina y la dobutamina han sido clásicamente utilizados para evocar isquemia; pero se ha demostrado que también podrían ser utilizados para "incrementar" la contracción en zonas crónicamente hipo o aquinéticas, y de esta forma evidenciar la presencia de viabilidad a través del incremento de la función contráctil. (10, 13, 15)

Un resultado positivo en el apremio farmacológico con amrinona demostró ser de utilidad para predecir la mejoría de la función ventricular izquierda y una mayor sobrevida posrevascularización en pacientes con disfunción ventricular izquierda secundaria a cardiopatía isquémica.

No existen trabajos en la literatura mundial que, como nuestro estudio, hayan utilizado para el diagnóstico de viabilidad miocárdica nitroglicerina, dobutamina y amrinona en el mismo paciente, comparando los resultados con la reinyección de talio y redistribución de 24 horas como patrón.

### Observaciones en el presente estudio

Cuando se analizan los resultados de la prueba con nitroglicerina, se puede observar que no parecería tener gran utilidad clínica en el diagnóstico de viabilidad miocárdica, ya que presenta valores muy bajos de S y E. Los mismos se obtuvieron aun luego de considerar un criterio "blando" de positividad como el 10% de incremento de la FE. Dicho valor de "corte" tuvo que ser establecido debido a que exigencias

mayores de 20 o 30% de incremento arrojaban valores muy bajos de S y E; mientras que los menores no incrementaban la S, bajando ostensiblemente la E.

De la misma manera, para la *dobutamina* y la *amrinona* se realizaron cortes en 10, 20 y 30% de incremento de la FE como respuesta a estos estímulos. Con 10% se encontraron valores altos de S y bajos de E con ambas drogas. El criterio del 20% incluyó valores de S y E no menores al 40% para ambos fármacos, observándose con *dobutamina* mayor S con baja E, y en cambio para la *amrinona* menor S con alta E.

Cuando se consideró un criterio del 30% de incremento para considerar el estudio como positivo, se encontró leve incremento de la E para *dobutamina* con caída de la S, mientras que para la *amrinona* se encontró caída de la S sin cambios en la E.

Cabe aclarar que la alta S y baja E encontradas para la *dobutamina* no están ligadas a las diferentes dosis administradas, ya que cuando se analizaron cada una de las dosis y los distintos criterios de positividad no se encontraron diferencias significativas en los valores obtenidos entre cada una de ellas y el valor promedio de las diferentes dosis. (17)

Estas observaciones avalarían la exigencia de incrementos mayores en la FE como criterio diagnóstico de viabilidad en la prueba con *dobutamina* para aumentar su especificidad. Sin embargo cuando se exigió un incremento del 40% de la FE, se encontró un descenso significativo de la S acompañado de caída de la E. Probablemente esto pueda ser explicado debido al potente efecto inotrópico de la *dobutamina* que lograría producir significativos incrementos de la FE por reclutamiento de segmentos no necesariamente "viables" para el talio.

En cambio con *amrinona* la utilización de valores algo menores a los descriptos previamente, como el 20% del estudio actual, pueden incrementar la S sin caída de la E.

En la literatura consultada existen referencias a la utilización de *dobutamina* para el diagnóstico de viabilidad miocárdica en pacientes con disfunción ventricular izquierda de etiología isquémica, evaluada a través de la mejoría de la motilidad parietal con ecocardiograma. (13, 15) En dichos trabajos se informan valores elevados de S y E. Estos resultados difieren de los hallados en nuestro trabajo, ya que obtuvimos cifras de E llamativamente menores, conservando altos valores de S. Cabe por lo tanto hacer una consideración al respecto.

Probablemente la desigualdad se explique por ser diferentes las poblaciones analizadas. Por ejemplo, en el trabajo de La Canna, realizado en pacientes seleccionados para cirugía de revascularización coronaria, la FE media fue de  $33 \pm 8\%$  con un rango entre 15 y 48%, y un 36% tenía FE basal mayor de 38%. (13) Es decir que la población de este estudio de eco-

cardiograma con *dobutamina* tenía mejor función ventricular que la nuestra, cuya FE basal media fue de  $29 \pm 6\%$  con un rango de 16 a 38%. A su vez la consideración acerca de la "viabilidad" para el citado trabajo se realizó únicamente en base a la observación de mejoría de la motilidad parietal debido al efecto de la infusión de *dobutamina*, y por lo tanto no se diferenciaron segmentos atontados de hibernados como en nuestro estudio.

Estas diferencias probablemente sean la causa de la baja E hallada en el presente trabajo.

Como ya se comentó, en nuestro estudio los valores de S fueron altos para detectar la presencia de segmentos con viabilidad positiva para el talio, cuando se utilizó estudio farmacológico con *dobutamina*, pero con baja E. En cambio, la *amrinona* mostró valores menores de S y E alta.

Estos hallazgos sugieren que un resultado positivo con *amrinona* debería ser considerado, en la práctica clínica, como buen predictor de viabilidad miocárdica debido a su alta E. Esta información, unida a la que se obtuvo en la experiencia clínica previa en cuanto a la sobrevida de pacientes con cirugía de revascularización miocárdica con respuesta positiva para la *amrinona*, puede ser de utilidad en la práctica clínica diaria. (10) La hipótesis de ese trabajo estaba basada en que quizás esta droga fuera capaz de poner en evidencia segmentos ventriculares con disfunción crónica de la motilidad secundaria a cardiopatía isquémica, que fueran capaces de "recuperar" transitoriamente su función y por lo tanto incrementar los valores de FE. Esta respuesta fue comparada con la evolución posquirugía de revascularización miocárdica, observándose una mejor sobrevida en los pacientes con respuesta positiva a dicho apremio. En el presente trabajo, el objetivo fue comparar la S y E de diferentes apremios farmacológicos para el diagnóstico de viabilidad miocárdica tomando como patrón el talio de redistribución a las 24 horas y la reinyección. Por tratarse de un estudio "diagnóstico" y no pronóstico se exigió un incremento algo menor. En un futuro se plantea evaluar con diferentes cortes de FE el mejor valor para la práctica clínica y la toma de decisiones en cuanto a la revascularización.

En nuestro criterio, el punto crítico en el estudio de la viabilidad, es la evaluación de su beneficio potencial para el paciente. Por lo tanto es indispensable intentar "cuantificar" la influencia sobre la función ventricular de los tejidos potencialmente recuperables con el tratamiento de revascularización, ya que el mero hallazgo de zonas "viables" no garantiza una posterior mejoría de la misma.

Por último quizás cabe subrayar que en el estudio de este tipo de pacientes es muy importante considerar un cúmulo de informaciones que utilizadas co-

rectamente y quizás aplicadas a un algoritmo bayesiano secuencial podrán mejorar la toma de decisiones en la práctica clínica, ya que un resultado aislado de un estudio complementario no puede determinar la conducta en una patología tan compleja.

## CONCLUSIONES

La nitroglicerina no es una prueba farmacológica útil para estudio del miocardio viable.

Los datos del presente trabajo sugieren, en cambio, que los análisis de la función ventricular izquierda con amrinone y/o dobutamina son útiles para el diagnóstico de viabilidad miocárdica y agregan información sobre el monto de disfunción ventricular izquierda reversible.

## SUMMARY

### MYOCARDIAL VIABILITY. WHICH IS THE PHARMACOLOGICAL TEST TO BE USED?

#### Background

The aim of this study was to compare the usefulness of nitroglycerin, dobutamine and amrinone radionuclide ventriculography in the diagnosis of myocardial viability using Tl 201 late redistribution and reinjection as reference.

#### Methods

Twenty patients with coronary artery disease and a Tc-99m radionuclide angiography with left ventricular ejection fraction < 40%, were prospectively enrolled. Planar Tl 201 perfusion images were obtained at best septal, anterior and lateral views. For each one of these views five segments were considered. Exercise stress test, 4 hours redistribution, and reinjection protocol was done. Technetium 99m left ventricular ejection fraction was obtained at rest, in anterior and best septal positions considering five segment divisions. Also wall motion score was made based on the following classification as: dyskinesia = -1, akinesia = 0, severe hypokinesia = 1, moderate hypokinesia = 2, mild hypokinesia = 3, and normal = 4. After basal images were obtained, 10  $\gamma$ /kg/min of nitroglycerin was I.V. infused, and two minutes later left ventricular ejection fraction and wall motion score values were done. Fifteen minutes after nitroglycerin infusion was discontinued, dobutamine was administered at increasing levels: 5, 10, 15, 20, 30 and 40  $\gamma$ /kg/min, obtaining for each dose, left ventricular ejection fraction and wall motion score values. Twenty minutes after the last dobutamine acquisition, 1 mg/kg of amrinone bolus was administered and newer left ventricular ejection fraction and wall motion score were made. Nitroglycerin response was considered positive when left ventricular ejection

fraction increased at least 10% above the rest value and wall motion score over one point. For amrinone and dobutamine, positive response was considered when left ventricular ejection fraction increased more than 20% above the rest value and wall motion score rised one point at least.

#### Results

Mean age  $58.5 \pm 7.3$  years. Eighteen were males. Nineteen (95%) had previous history of myocardial infarction, ten (50%) had angina, six (30%) with symptoms of congestive heart failure, two (10%) had both angina and congestive heart failure symptoms, and other two (10%) patients were asymptomatic. Mean basal ejection fraction and wall motion score were  $29.6 \pm 6.1\%$  and  $7.9 \pm 2.3$ . Mean nitroglycerin values were  $33.1 \pm 5.8\%$  and  $9.8 \pm 1.8$  respectively. For amrinone, mean left ventricular ejection fraction was  $34.2 \pm 6.9\%$  and wall motion score was  $10.2 \pm 2.4$ , and dobutamine respectively values were  $41.9 \pm 11\%$  and  $12.1 \pm 3.4$ . Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were 41.6, 40, 62.5 and 22.2% for nitroglycerin, 91.6, 50, 73.3 and 80% for dobutamine and 46, 85.7, 85.7 and 46/ for amrinone respectively.

#### Conclusions

Nitroglycerin appears to be of no clinical interest in the determination of myocardial viability. On contrary, pharmacologic stimulation with amrinone and/or dobutamine is safe and useful and gives information about the amount of reversible dysfunction in patients with severely depressed left ventricular ejection fraction and coronary artery disease.

*Key words* Nitroglycerin - Amrinone - Dobutamine - Myocardial viability

#### BIBLIOGRAFIA

1. Tillish J, Brunken R, Marshall R y col. Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. *N Engl J Med* 1986; 314: 884-888.
2. Tamaki N, Yonekura Y, Yamashita K y col. Positron emission tomography using fluorine-18 deoxyglucose in evaluation of coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1989; 64: 860-865.
3. de Silva R, Yamamoto Y, Rhodes C y col. Preoperative prediction of the outcome of coronary revascularization using positron emission tomography. *Circulation* 1992; 86: 1738-1742.
4. Tamaki N, Ohtani H, Yamashita K y col. Metabolic activity in the areas of new fill-in after thallium-201 reinjection: comparison with positron emission tomography using fluorine-18-deoxyglucose. *J Nucl Med* 1991; 32: 673-678.
5. Kiat H, Berman DS, Maddahi J y col. Late reversibility of tomographic myocardial thallium-201 defects: an accurate marker of myocardial viability. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 1456-1463.
6. Dislizian V, Rocco T, Freedman N, Leon M, Bonow R. Enhanced detection of ischemic but viable myocardium by



- the reinjection of thallium after stress-redistribution imaging. *N Engl J Med* 1990; 323: 141-146.
7. Bonow R, Dislizian V. Thallium-201 for assesing myocardial viability. *Semin Nucl Med* 1991; 21: 230-241.
  8. Rocco TP, Dislizian V, McKusick KA, Fischman AJ, Coucher CA, Strauss HW. Comparison of thallium redistribution with rest 'reinjection' imaging for the detection of viable myocardium. *Am J Cardiol* 1990; 323: 141-143.
  9. Kayden DS, Sigal S, Soufer R, Mattera J, Zaret BL, Wackers FJ. Thallium-201 for assessment of myocardial viability. Quantitative comparison of 24-hour redistribution imaging with imaging after reinjection at rest. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1480-1486.
  10. Pérez Baliño NA, Masoli O, Rodríguez A, Iturria M, Meretta A, Cragolino D, Perrone S, Mele E, Palacios I. Left ventricular ejection fraction response to amrinone bolus. A challenge in order to identifying patients with ischemic cardiomyopathy and reversible chronic left ventricular dysfunction (abstract). *J Am Coll Cardiol* February 1994; 343A.
  11. Nesto RW, Cohn LH, Collins JJ Jr, Wynne J, Holman L, Cohn PF. Inotropic contractile reserve: a useful predictor of increased 5-year survival and improved postoperative left ventricular function in patients with coronary artery disease and reduced ejection fraction. *Am J Cardiol* 1982; 50: 39-44.
  12. Helfant RH, Pine R, Meister SG, Feldman MS, Trout RG, Banka VS. Nitroglycerin to unmask reversible asynergy: Correlation with postcoronary bypass ventriculography. *Circulation* 1974; 50: 108-113.
  13. La Canna G, Alfieri O, Giubbini R y col. Echocardiography during infusion of dobutamine for identification of reversible dysfunction in patients with chronic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 617-626.
  14. Marzullo P, Parodi O, Reisenhofer y col. Value of rest thallium-201/technetium-99m sestamibi scans and dobutamine echocardiography for detecting myocardial viability. *Am J Cardiol* 1993; 71: 166-172.
  15. Ragosta M, Beller G, Watson D y col. Quantitative planar rest-redistribution Tl 201 imaging in detection of myocardial viability and prediction of improvement in left ventricular function after coronary bypass surgery in patients with severely depressed left ventricular function. *Circulation* 1993; 87: 1630-1641.
  16. Utilización de dobutamina en la detección de viabilidad miocárdica, utilizando el talio de redistribución a 24 horas y la reinyección como patrón. (Observaciones personales.)