

# Evaluación del efecto de la nifedipina mediante un índice ergométrico de eficiencia miocárdica

MOISES APTECAR, FANNY R. MINDLIN de APTECAR, CESAR DELL'ARCIPRETE,  
SALVADOR CARUSO, LUIS F. COLLIA

Departamento Cardiovascular, Institutos Médicos "Antártida", Buenos Aires.

Trabajo recibido para su publicación: 5/1983. Aceptado: 8/1983.

Dirección para separatas: Departamento Cardiovascular, Institutos Médicos "Antártida",  
Rivadavia 4980, (1205) Buenos Aires, Argentina.

Para evaluar el efecto antianginoso de la nifedipina se utilizó un protocolo ergométrico que incluyó, además de los parámetros habituales, la determinación de un "índice de eficiencia miocárdica", que correlaciona trabajo máximo, consumo de oxígeno (representado por el doble producto) y superficie corporal, de acuerdo a la fórmula:  $\frac{\text{KGM}/\text{min}}{(\text{FC} \times \text{PAS})^{10-2}} / \text{m}^2$ .

**Material y método.** La ergometría, de tipo máximo, se realizó sobre cicloergómetro según técnica escaleriforme continua habitual, en los tres ensayos siguientes: a) un ensayo agudo en 10 sujetos normales; b) un ensayo agudo en 18 pacientes coronarios y c) un ensayo de tratamiento prolongado, en 15 pacientes coronarios, derivados del grupo anterior. El protocolo incluyó, para los ensayos agudos, una PEG de selección, y la administración de 20 mg de nifedipina o placebo de manera ciega para el paciente, una hora antes de la primera, segunda y tercera pruebas; fueron incluidos en el estudio únicamente los pacientes cuya prueba inicial y bajo placebo eran reproducibles. En este momento, los pacientes incluidos en el ensayo crónico fueron distribuidos al azar, de modo doble ciego, a 20 días de tratamiento con placebo o 20 mg de nifedipina tres veces por día, al cabo de los cuales se practicó un "cross-over"; al finalizar cada período se efectuó una nueva PEG, contando, en consecuencia, cada enfermo con una prueba de selección, otra bajo placebo agudo, otra bajo placebo crónico, y otra bajo tratamiento prolongado. Además del índice mencionado, fueron analizados todos los parámetros ergométricos habituales, siendo los resultados evaluados por la prueba de t de Student para datos apareados. Los resultados indican ausencia de diferencias estadísticamente significativas para todos los datos de las pruebas iniciales y bajo

placebo, para los tres grupos de pacientes. No hubo diferencias entre droga y placebo, para ninguno de los parámetros estudiados (con excepción de la PAS y FC) en los sujetos normales. En el ensayo agudo en los pacientes coronarios, de 18 PEG positivas con placebo, sólo 9 lo fueron también después de nifedipina; de 9 enfermos que tuvieron angina durante el esfuerzo bajo placebo, solamente 2 la tuvieron bajo droga; el promedio de infradesnivel del ST disminuyó de  $-2,47$  mm a  $-1,05$  mm con nifedipina; también hubo una franca reducción de la precocidad de la respuesta positiva. La duración del esfuerzo se prolongó de  $447 \pm 151$  segundos a  $533 \pm 141$  segundos ( $P < 0,005$ ); similar diferencia se observó para la carga máxima alcanzada y para la carga total, a favor de nifedipina. La nifedipina redujo la PAS en reposo y durante el esfuerzo; por el contrario, la frecuencia cardíaca aumentó, con lo cual el doble producto no ofreció variaciones en los valores basales ni máximos. El índice de eficiencia miocárdica, por el contrario, aumentó significativamente durante la administración de la droga ( $1,04 \pm 0,38$  a  $1,25 \pm 0,34$ ,  $P < 0,005$ ). En cuanto al ensayo bajo tratamiento prolongado, reprodujo fielmente los resultados del protocolo agudo, con la única excepción de un menor incremento de la FC al cabo del período de tratamiento con nifedipina, con la consecuencia de un menor doble producto, y, por ende, de un índice de eficiencia miocárdica más elevado ( $+26,6\%$  en relación al placebo, mientras que el incremento bajo droga fue, en el ensayo agudo, de  $20,2\%$ ). Concluimos que la nifedipina mejora significativamente la eficiencia miocárdica, sobre todo por efecto central, al retrasar la angina o su equivalente isquémico, y, por lo tanto, incrementar la capacidad máxima de trabajo, sin modificar el consumo de oxígeno.

Numerosos trabajos han descripto el efecto de la nifedipina sobre los resultados de la prueba de esfuerzo (PEG) y los parámetros obtenibles durante la misma, con conclusiones en general concordantes.<sup>1-8</sup> Nuestro grupo ha utilizado un índice ergométrico de eficiencia miocárdica (IEM) que correlaciona el esfuerzo desarrollado durante la prueba con los indicadores indirectos del consumo de oxígeno y la superficie corporal,<sup>9</sup> y que ha resultado valioso para la calificación de grupos poblacionales sanos y patológicos, así como para la evaluación de procedimientos terapéuticos.<sup>10, 11</sup> En este ensayo estudiamos la acción de la nifedipina sobre dicho índice, así como sobre otros elementos de juicio recogidos durante la ergometría.

## MATERIAL Y METODO

La experiencia que vamos a presentar puede dividirse en tres partes:

- Un ensayo agudo en pacientes normales.
- Un ensayo agudo en pacientes coronarios.
- Un ensayo crónico en pacientes coronarios.

a) El primer ensayo fue practicado en 10 pacientes, 5 hombres y 5 mujeres, con edad promedio de  $47,5 \pm 6,7$  años, considerados normales después de un examen clínico, radiológico, electrocardiográfico y ergométrico. El protocolo consistió en una primera PEG de selección, seguida, dentro de las 24 horas siguientes, por otras dos PEG, precedidas por la administración de placebo o droga (20 mg de nifedipina por vía sublingual), de manera ciega para el paciente pero no para el observador. Fueron incluidos en el estudio solamente los pacientes que ofrecieron una satisfactoria reproducibilidad entre la primera prueba y la PEG bajo placebo. Las pruebas utilizadas fueron del tipo máximo, es decir limitadas por síntomas o agotamiento muscular, practicadas sobre cicloergómetro de frenado electromagnético, con nuestro protocolo escaleriforme continuo habitual, de acuerdo a técnica previamente publicada.<sup>12</sup> La frecuencia cardíaca fue calculada a partir del registro electrocardiográfico, y la presión arterial obtenida por el método esfigmomanométrico habitual, al finalizar cada etapa de 3 minutos. Las pruebas se practicaron, tanto en el caso del placebo como de la droga, 40 a 50 minutos después de la administración de la cápsula respectiva; la cápsula activa fue suministrada media hora después de la terminación de la prueba anterior.

b) El segundo grupo comprendió 18 pacientes, todos portadores de angina crónica estable, que fueron sometidos al mismo protocolo descrito para los pacientes del grupo anterior; 16 eran

hombres y 2 mujeres, con edades comprendidas entre 41 y 71 años ( $57,9 \pm 9,4$  años). La Tabla 1 muestra algunas de sus características clínicas; 2 pacientes presentaban, además de angina de pecho, antecedentes de infarto de miocardio con evidencias electrocardiográficas de necrosis; 2 eran hipertensos, y uno, diabético compensado; había signos de hipertrofia ventricular izquierda en 3, y trastornos de conducción a nivel de la rama derecha del haz de His en 2; los análisis de laboratorio no mostraron anormalidades importantes, observándose cifras vecinas a los límites superiores de la normalidad para nuestro laboratorio, para colesterol, triglicéridos y lípidos totales.

Tabla 1  
Población en estudio

18 pacientes anginosos estables	
16 hombres - 2 mujeres	
41 a 71 años ( $57,9 \pm 9,4$ años)	
Infartos previos: 2 Hipertensos: 2 Diabéticos: 1	
Hipertrofia ventricular izquierda: 3 Trastornos de conducción: 2	
Glucemia: $89,9 \pm 25,4$ mg%	Colesterol: $248 \pm 42,5$ mg%
Urea: $33,6 \pm 8,5$ mg%	Triglicéridos: $141,8 \pm 39,8$ mg%
Acido úrico: $3,9 \pm 0,45$ mg%	Lípidos totales: $795 \pm 118,2$ mg%

c) El tercer grupo incluyó 15 pacientes, 14 hombres y una mujer, con edad promedio de  $59,7 \pm 9,7$  años; sus características clínicas no diferían del grupo anterior, del cual derivaban en su totalidad. Una vez practicado el estudio agudo, los enfermos que continuaron en el plan fueron distribuidos al azar al tratamiento con droga (20 mg de nifedipina por cápsula) o placebo, de manera ciega para el paciente y el observador. En ambos casos les fueron administradas, por vía oral, 3 cápsulas por día (una cada 8 horas), durante 20 días, al cabo de los cuales se les practicó una nueva prueba ergométrica, seguida por *cross-over*, nueva administración de droga o placebo durante 20 días, y, finalmente, una última PEG.

Las pruebas fueron realizadas 2 a 6 horas después de la ingestión de la última cápsula. Fueron consideradas positivas, de acuerdo con nuestro criterio habitual, las pruebas detenidas por angina invalidante, y/o las que presentaban infradesnivel ST igual o mayor de 2 mm a 0,08" del punto J. En este grupo no hubo pruebas insuficientes o dudosas. Un paciente sufrió un accidente vascular cerebral entre la penúltima y última PEG, y no fue incluido en la evaluación.

Una vez abierta la clave y ordenados los resultados, se obtuvieron cuatro series de resultados, correspondientes a: 1) prueba de selección; 2) PEG bajo placebo agudo; 3) PEG bajo placebo crónico, y 4) PEG bajo administración crónica de droga.

En todos los casos estudiados, correspondientes a los tres grupos, se evaluaron los siguientes parámetros:

- Carga máxima alcanzada (KGM/min) (CMA).
- Trabajo total realizado.(KGM) (CT).
- Tiempo total de esfuerzo, en segundos (TT).
- Número de PEG positivas por desnivel significativo del segmento ST.
- Número de pruebas que presentaron angina (asociada o no a ST).
- Número total de pruebas positivas (por ST y/o angina) por grupo.
- Magnitud del desnivel ST (promediando, para el análisis de conjunto, el total de mm de desnivel en relación con el total de pacientes).
- Precocidad de la respuesta ergométrica positiva, estimada, según fue comunicado en un trabajo anterior,<sup>13</sup> por la relación porcentual de la frecuencia cardíaca en el momento de aparecer la positividad con respecto a la frecuencia máxima teórica del paciente.
- Presión arterial sistólica basal (PAS B).
- Presión arterial sistólica máxima alcanzada durante el esfuerzo (PAS MAX).
- Frecuencia cardíaca basal (FC B).
- Frecuencia cardíaca máxima alcanzada durante el esfuerzo (FC MAX).
- Doble producto (FC x PAS) basal (DP B).
- Doble producto máximo alcanzado durante el esfuerzo (DP MAX).

- Índice de eficiencia miocárdica (IEM), definido, según se mencionó,<sup>9</sup> por la relación entre trabajo máximo (carga máxima alcanzada en KGM/min), consumo de oxígeno (representado por el DP), y la superficie corporal, mediante la fórmula:

$$IEM = \frac{KGM/min}{(FC \times PAS) \cdot 10^{-2}} / \text{superficie corporal en m}^2$$

La evaluación estadística se efectuó por el análisis de varianza, o la prueba de t de Student para datos apareados, según los casos. Los valores se expresan como  $\bar{X} \pm DS$ , salvo indicación específica.

## RESULTADOS

La Tabla 2 describe los resultados correspondientes al primer ensayo. El comportamiento de los parámetros en la primera PEG coincide en general con los valores aceptados como normales para nuestro medio;<sup>12</sup> el promedio relativamente bajo de la carga máxima alcanzada se explica por la importante proporción de mujeres que integraban este grupo. No hubo variaciones significativas, en ninguno de los valores, comparando la prueba basal con la realizada después de placebo. La administración de nifedipina sólo ocasionó cambios significativos de la PAS basal (disminución de  $140,5 \pm 14$  a  $125,5 \pm 15$  bajo droga, respecto del placebo, equivalente a una reducción del 10,6%,  $P < 0,005$ ) y PAS máxima alcanzada (de  $199,5 \pm 25$  a  $186 \pm 23$ ,  $-6,7\%$ ,  $P < 0,01$ ). La FC basal, por el contrario, aumentó de  $76,4 \pm 8,6$  a  $85,9 \pm 14,8$  latidos/minuto ( $+12,4\%$ ,  $P < 0,01$ ); la FC máxima, si bien tuvo un incremento de 3,1%, no llegó a una diferencia estadísticamente significativa. El DP, como era de es-

Tabla 2  
Resultados del ensayo agudo en pacientes normales (n = 10)

	Primera PEG	P	Placebo	P	Droga
CMA	655 ± 206	NS	655 ± 214	NS	655 ± 214
CT	4.360 ± 2.306	NS	4.500 ± 2.285	NS	4.350 ± 2.294
TT	600 ± 167	NS	612 ± 169	NS	594 ± 166
PAS B	144 ± 15	NS	140,5 ± 14	<0,005	125,5 ± 15
PAS M	201 ± 20	NS	199,5 ± 25	<0,01	186 ± 23
FC B	75,6 ± 10,6	NS	76,4 ± 8,6	<0,01	85,9 ± 14,8
FC M	159,2 ± 16,1	NS	160,9 ± 17,7	NS	165,9 ± 17,2
DP B	10.955 ± 2.406	NS	10.771 ± 1.980	NS	10.847 ± 2.147
DP M	31.575 ± 1.736	NS	31.841 ± 3.030	NS	30.715 ± 3.626
IEM	1,19 ± 0,39	NS	1,18 ± 0,36	NS	1,23 ± 0,40

CMA = carga máxima alcanzada. CT = carga total. TT = tiempo total de esfuerzo. PAS B = presión sistólica basal. PAS M = presión sistólica máxima. FC B = frecuencia basal. FC M = frecuencia cardíaca máxima. DP B = doble producto basal. DP M = doble producto máximo. IEM = índice de eficiencia miocárdica.

perar por la dirección opuesta de los cambios de PAS y FC, no varió significativamente, y el índice de eficiencia miocárdica, si bien mostró una leve tendencia a aumentar ( $1,18 \pm 0,36$  a  $1,23 \pm 0,40$ ), tampoco llegó a alcanzar niveles de significación estadística.

Los resultados del segundo ensayo (ensayo agudo en coronarios) indican (Fig. 1), para la prueba de selección, un resultado positivo por desnivel significativo del segmento ST en 16/18 casos, y por angor en 7, asociado a desnivel del ST en 5. En definitiva, los 18 casos tenían PEG+. La segunda prueba (bajo placebo) mostró muy escasas diferencias (un caso menos para ST y dos casos más para angor), pero la prueba bajo droga redujo las respuestas positivas a la mitad, quedando solamente 9 casos positivos, 7 por ST, uno por ST y angina, y uno únicamente por angor. El promedio del desnivel ST (Fig. 2), de 2,7 mm en la primera prueba, y 2,47 mm en la segunda, disminuyó a 1,05 mm por efecto de la droga; igualmente, la precocidad disminuyó de manera significativa ( $68,7 \pm 11,5\%$  de la frecuencia máxima teórica en el momento de aparecer la positividad en la primera y segunda PEG,  $83,3 \pm 11,6\%$  en la tercera,  $P < 0,0025$ ).

El comportamiento de los demás parámetros ergométricos se describe en la Tabla 3; es coherente, en todos sus aspectos, con lo previsible para un grupo patológico, mostrando valores inferiores en relación a los del grupo precedente, en cuanto a carga máxima alcanzada, carga total y tiempo total de esfuerzo, un ascenso porcentual menor en la PAS y FC máximas respecto de los valores basales, y un índice de eficiencia miocárdica defini-

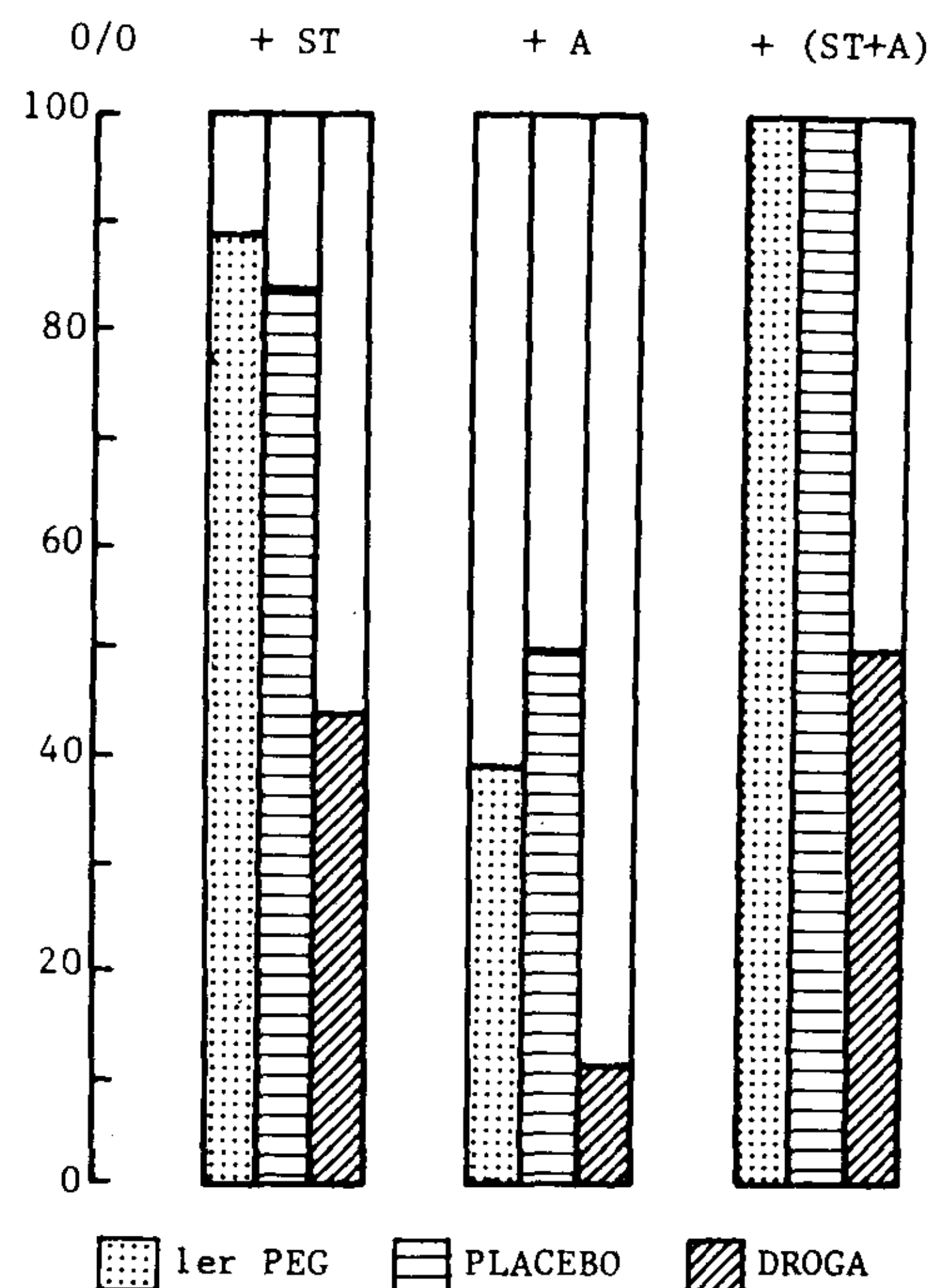


Fig. 1. Respuestas de la PEG en los pacientes del ensayo agudo en coronarios (n=18). +ST=PEG+ por desnivel ST; +A=PEG+ por angina; +(ST+A)=PEG+ por desnivel ST y/o angina.

damente bajo. Por otra parte, todos los parámetros se repiten sin variación significativa en la segunda prueba (placebo), salvo en lo relacionado con el DP basal, cuya diferencia con respecto a la primera prueba sobrepasa apenas el límite de significación estadística. No sucedió lo mismo con la PEG obtenida después de la administración de nifedipina, que mostró incrementos muy significativos ( $P < 0,0005$ ) en cuanto a CMA, CT y TT (Fig. 3).

Tabla 3  
Resultados del ensayo agudo en pacientes coronarios (n=18)

	Primera PEG	P	Placebo	P	Droga	Δ%
CMA	516,6 ± 164	NS	508 ± 163	< 0,0005	622 ± 169	+22,4
CT	2.867 ± 1.526	NS	2.772 ± 1.444	< 0,0005	3.644 ± 1.553	+31,4
TT	460 ± 161	NS	447 ± 151	< 0,0005	533 ± 141	+19,2
PAS B	157,5 ± 20	NS	155 ± 23,7	< 0,0005	140,5 ± 24,9	- 9,3
PAS M	208 ± 28,1	NS	203,5 ± 28,9	< 0,005	192,2 ± 29,6	- 5,5
FC B	73,1 ± 14,1	NS	71,6 ± 12,2	< 0,0005	80,5 ± 10,1	+12,4
FC M	131,2 ± 23,1	NS	132,3 ± 19,4	< 0,025	139,1 ± 22,1	+5,1
DP B	11.533 ± 2.727	< 0,05	10.805 ± 3.090	NS	11.502 ± 2.420	+6,4
DP M	27.670 ± 7.057	NS	26.968 ± 6.629	NS	26.630 ± 6.759	- 1,2
IEM	1,03 ± 0,35	NS	1,04 ± 0,38	< 0,0005	1,25 ± 0,34	+20,2
PREC.	68,7 ± 11,5	NS	68,7 ± 11,5	< 0,0005	83,3 ± 11,6	+21,2

PREC = precocidad (ver texto). Demás abreviaturas igual que la tabla anterior.

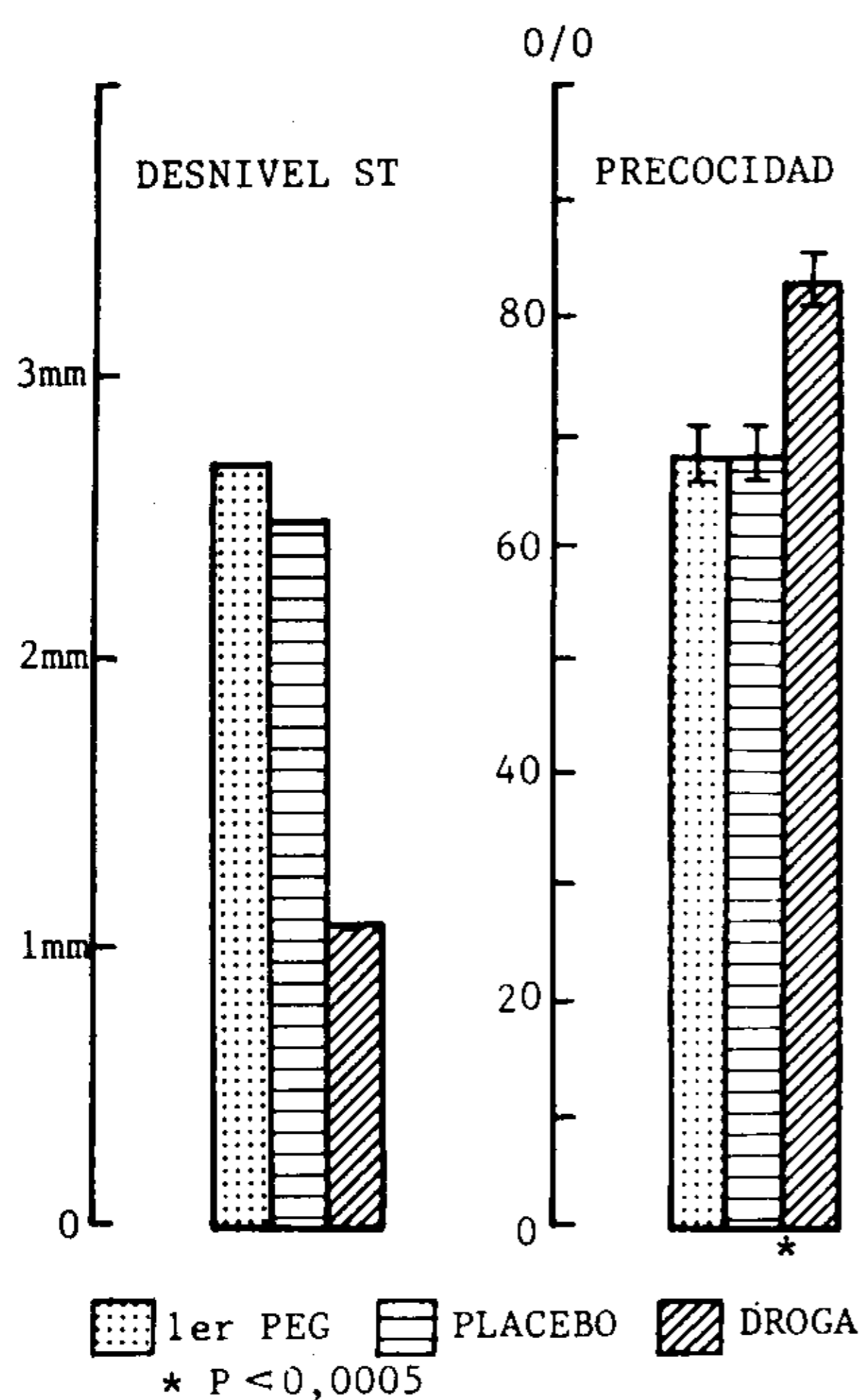


Fig. 2. Magnitud del desnivel ST y precocidad de las respuestas positivas en el ensayo agudo en coronarios ( $\bar{X}$ +ES).

También aquí la PAS disminuyó en reposo (Fig. 4) (-9,3%,  $P < 0,0005$ ) y durante el esfuerzo (Fig. 5) (-5,5%,  $P < 0,005$ ), mientras que la FC aumentó (FC basal, +12,4%,  $P < 0,0005$ ; FC máxima, +5,1%,  $P < 0,0025$ ). Como consecuencia, el

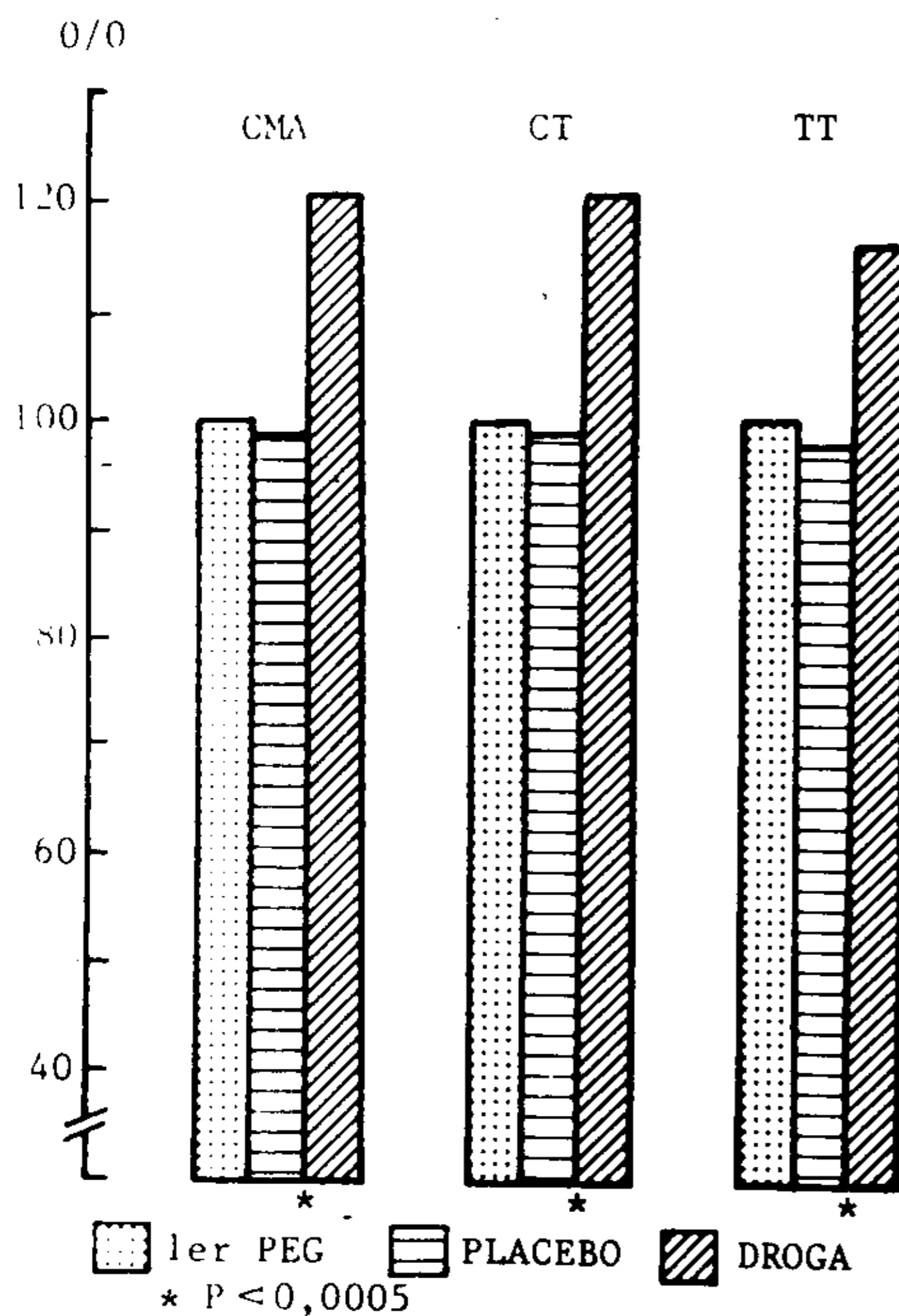


Fig. 3. Variaciones de la carga máxima alcanzada, carga total y tiempo total de esfuerzo durante el ensayo agudo en coronarios.

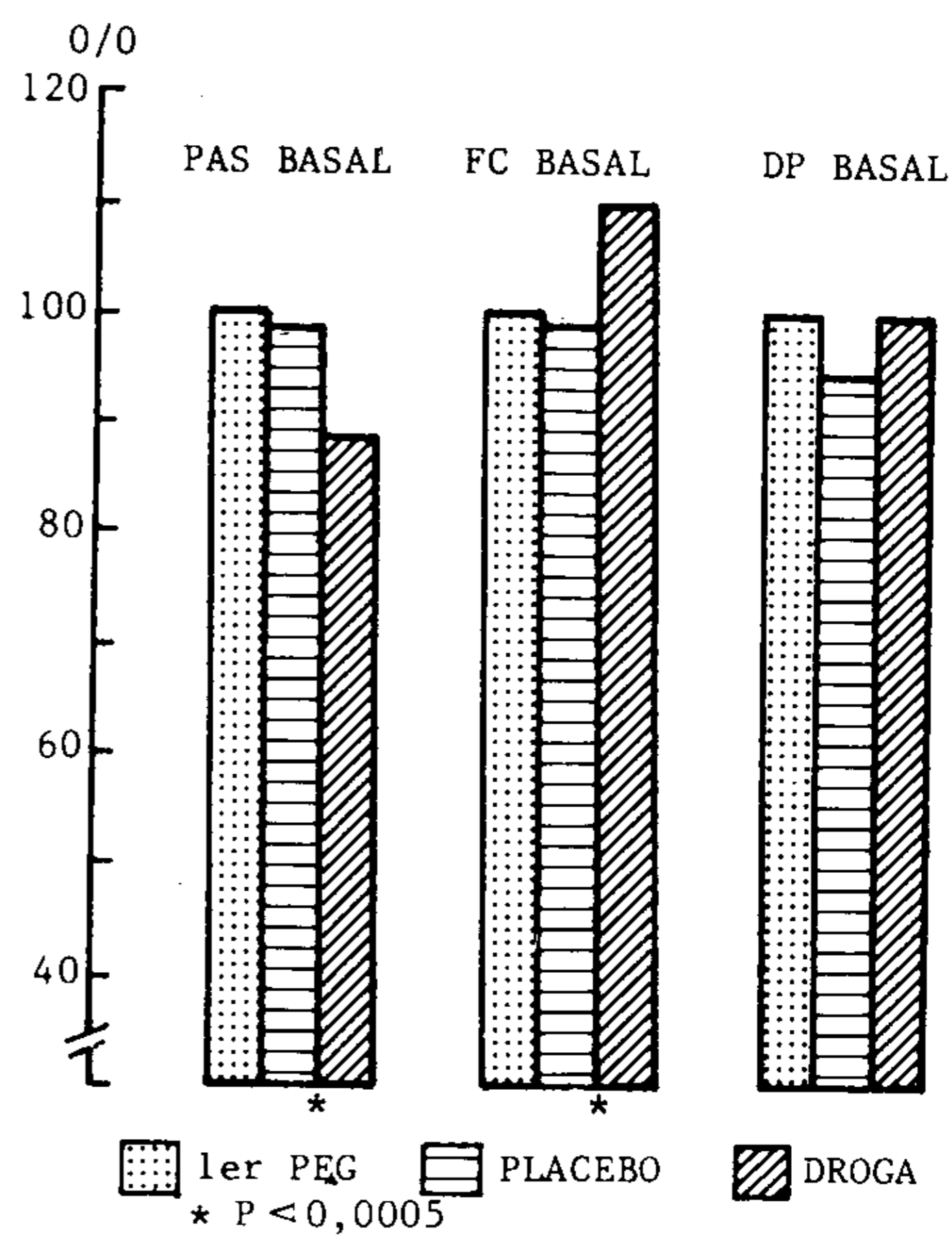


Fig. 4. Variaciones de la PAS, FC y DP basales, durante el ensayo agudo en coronarios.

DP no se modificó con respecto a los valores obtenidos durante el placebo; el incremento de trabajo, con igual consumo de oxígeno, condicionó un significativo aumento del índice de eficiencia miocárdica (Fig. 6), de  $1,04 \pm 0,38$  a  $1,25 \pm 0,34$  (+20,2%,  $P < 0,0005$ ).

Los resultados del ensayo crónico reprodujeron, en general, los de la experiencia aguda. Los 14 pacientes tuvieron 14 PEG+ por ST, angina o ambos

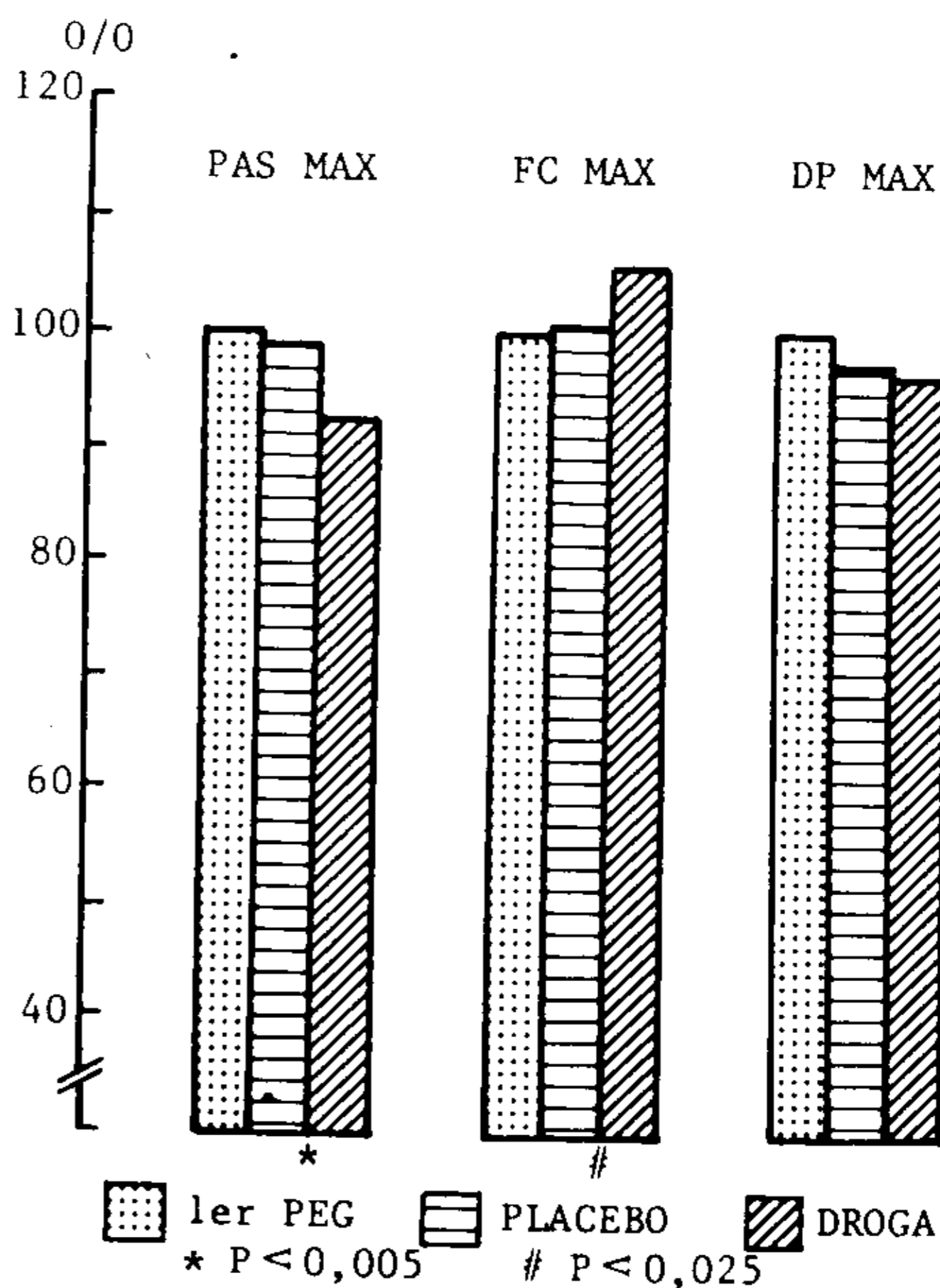


Fig. 5. Variaciones de la PAS, FC y DP máximos, durante el ensayo agudo en coronarios.

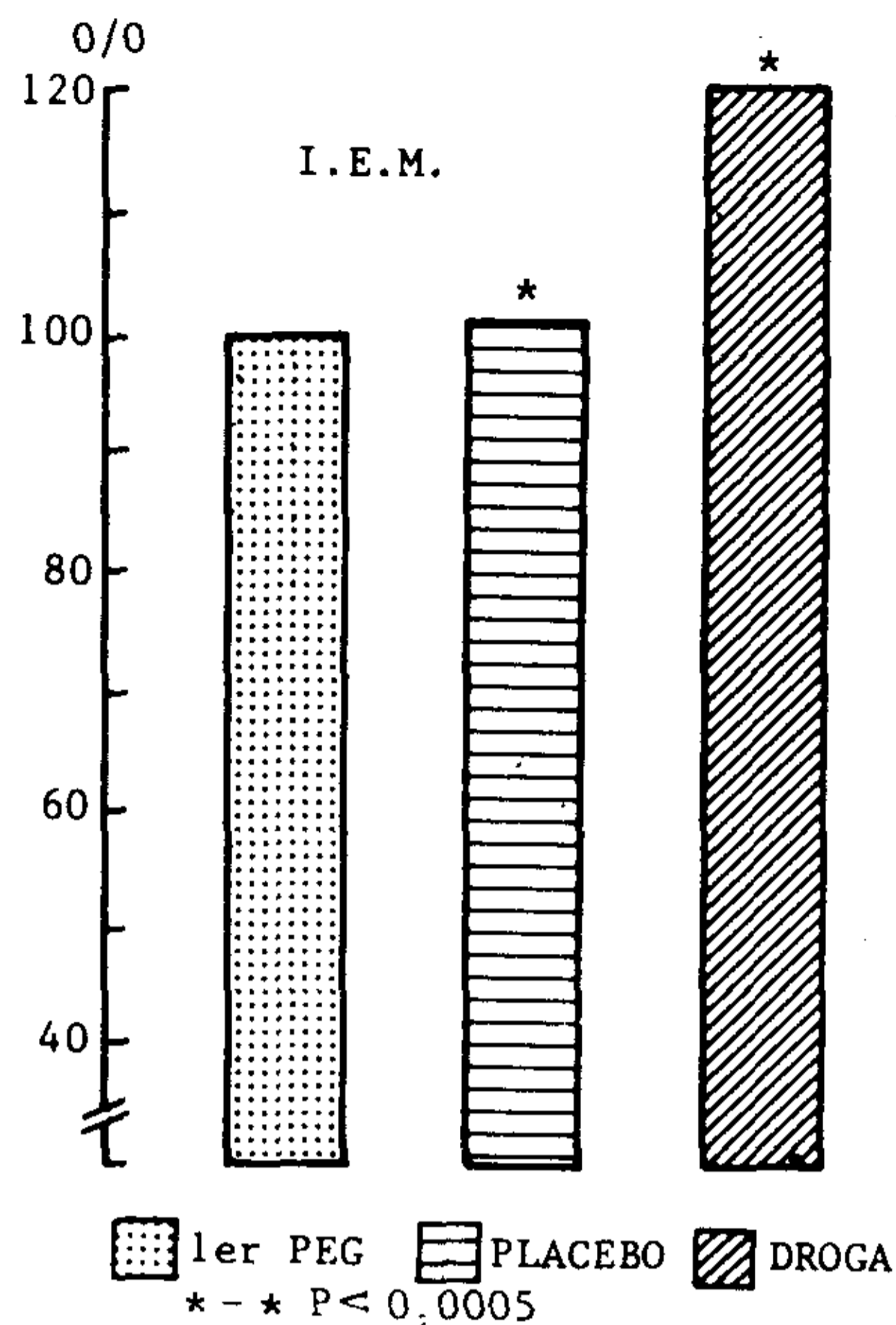


Fig. 6. Variaciones del índice de eficiencia miocárdica durante el ensayo agudo en coronarios.

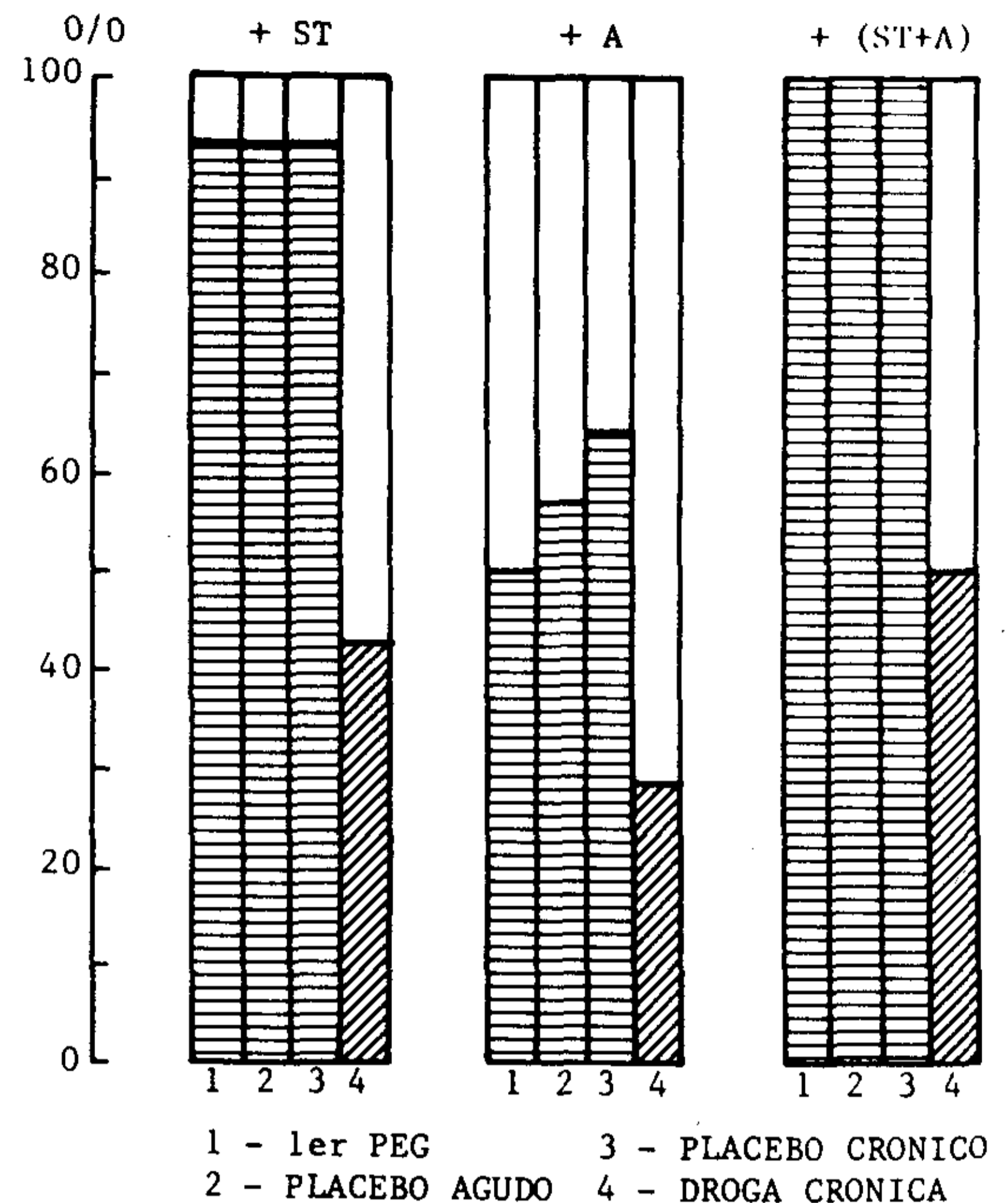


Fig. 7. Respuestas de la PEG en los pacientes del ensayo crónico en coronarios (n=14). Ver leyenda Fig. 1.

en la prueba inicial, durante placebo agudo y crónico; las mismas quedaron reducidas a 7 después del período de droga (Fig. 7). El promedio de infradesnivel del ST, de 3,07, 2,88 y 3,11 mm en las 3 PEG control, se redujo a 1,53 mm durante tratamiento con nifedipina (Fig. 8). Del mismo modo, la precocidad, definida como fue explicado anteriormente, se redujo francamente después de la administración de nifedipina (del  $67,7 \pm 8,8\%$

de la FMT a  $80,5 \pm 13,6\%$ ,  $P < 0,0025$ ).

En cuanto a los parámetros ergométricos (Tabla 4), no hubo diferencias significativas entre dato alguno analizado en las 3 PEG control. En cambio, también aquí observamos un aumento muy significativo de la carga máxima alcanzada (+19,5%,  $P < 0,01$ ), trabajo total realizado

Tabla 4  
Resultados del ensayo crónico en pacientes coronarios (n=14)

	Primera PEG	Placebo 1	Placebo 2	P	Droga	$\Delta\%$
CMA	$542,8 \pm 169$	$557,1 \pm 145$	$567,8 \pm 143$	$< 0,01$	$678,5 \pm 105$	+19,5
CT	$3.139 \pm 1.494$	$3.200 \pm 1.335$	$3.189 \pm 1.374$	$< 0,005$	$4.182 \pm 1.084$	+31,1
TT	$488,5 \pm 154$	$492,8 \pm 135$	$492,8 \pm 122$	$< 0,0025$	$581 \pm 96$	+20,0
PAS B	$158,9 \pm 21$	$151,8 \pm 18,6$	$150 \pm 20$	$< 0,0025$	$135,3 \pm 12,6$	- 9,7
PAS M	$218,8 \pm 26,7$	$203,9 \pm 28,2$	$208,2 \pm 28,2$	$< 0,01$	$195,7 \pm 21$	- 6,0
FC B	$69,5 \pm 11,9$	$68,8 \pm 10,9$	$68,4 \pm 8,6$	$< 0,01$	$74,2 \pm 12,3$	+8,5
FC M	$127,3 \pm 23,1$	$131,6 \pm 20,4$	$132,7 \pm 19,2$	NS	$135,1 \pm 20,6$	+1,5
DP B	$11.025 \pm 2.231$	$10.446 \pm 2.028$	$10.221 \pm 1.591$	NS	$10.067 \pm 1.974$	- 1,5
DP M	$27.338 \pm 7.050$	$26.955 \pm 7.040$	$27.746 \pm 5.450$	NS	$26.572 \pm 5.660$	- 4,2
IEM	$1,07 \pm 0,31$	$1,13 \pm 0,36$	$1,09 \pm 0,36$	$< 0,0005$	$1,38 \pm 0,28$	+26,6
PREC.	$67,6 \pm 11,2$	$69,4 \pm 11,6$	$67,7 \pm 8,8$	$< 0,0025$	$80,5 \pm 13,6$	+18,9

Placebo 1 = placebo del ensayo agudo. Placebo 2 = placebo del ensayo crónico. Demás abreviaturas igual que en la tabla anterior. No hay diferencias estadísticamente significativas entre los datos de las columnas Primera PEG, Placebo 1 y Placebo 2. Los valores de P se refieren a la comparación de datos de placebo versus droga.

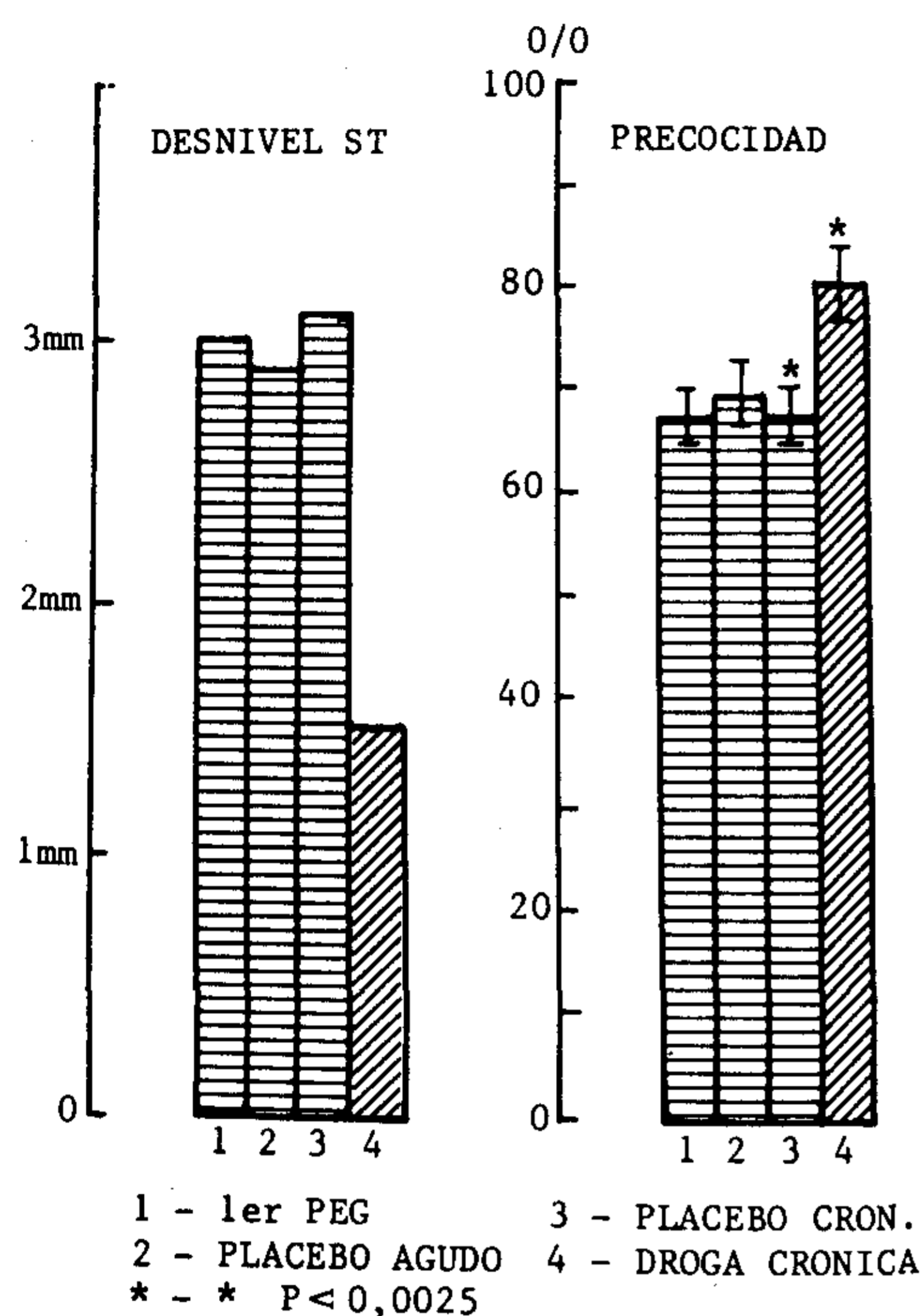


Fig. 8. Magnitud del desnivel ST y precocidad de las respuestas positivas en el ensayo crónico en coronarios ( $\bar{X} + ES$ ).

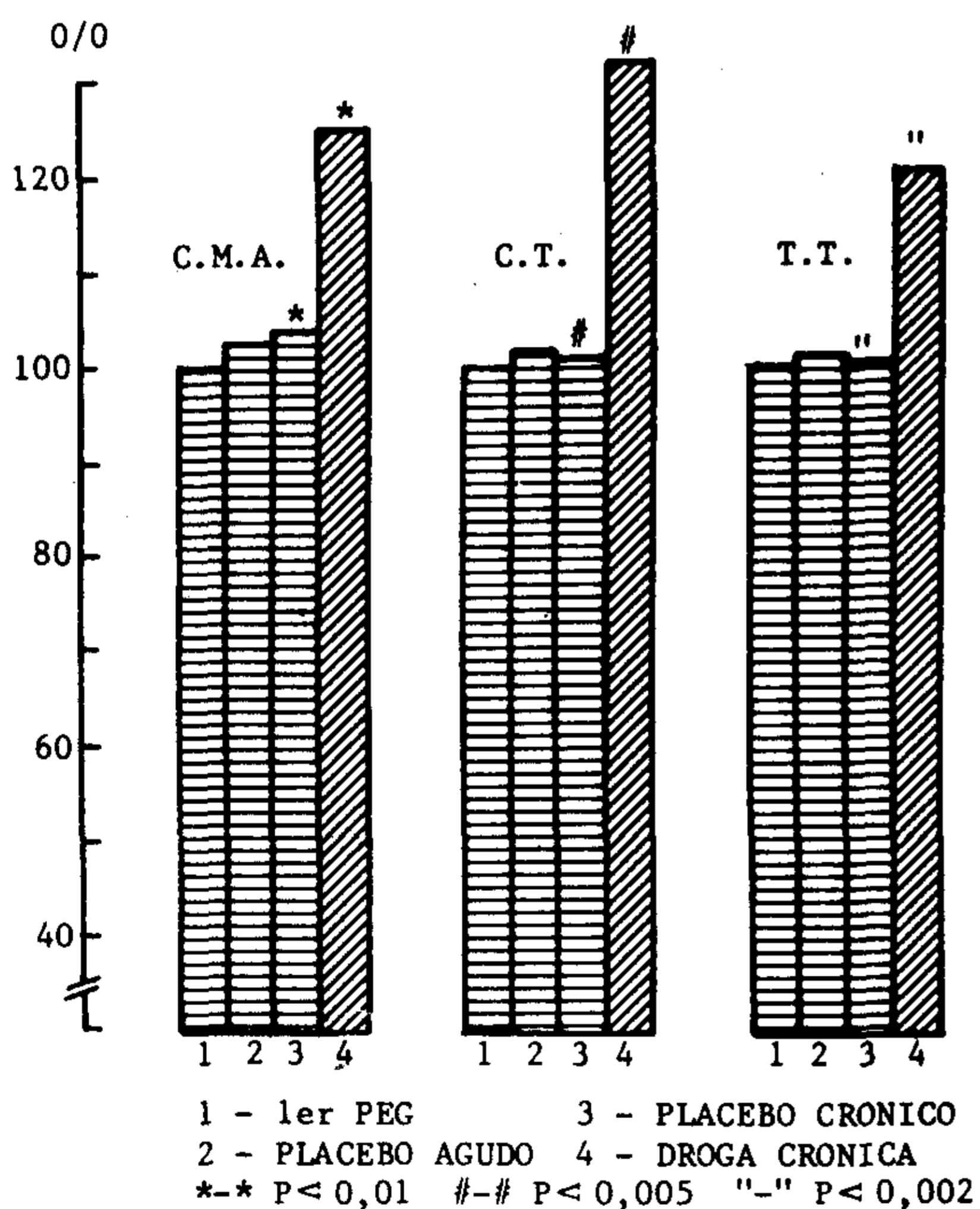


Fig. 9. Variaciones de la carga máxima alcanzada, carga total y tiempo total de esfuerzo durante el ensayo crónico en coronarios.

(+31,1%,  $P < 0,005$ ) y tiempo total de ejercicio (+20%,  $P < 0,0025$ ) (Fig. 9). La PAS basal y máxima disminuyó en una proporción parecida a la del ensayo agudo (-9,7% y -6%,  $P < 0,025$  y  $P < 0,01$ , respectivamente (Figs. 10 y 11); en cambio, el aumento de la FC fue algo menor, no

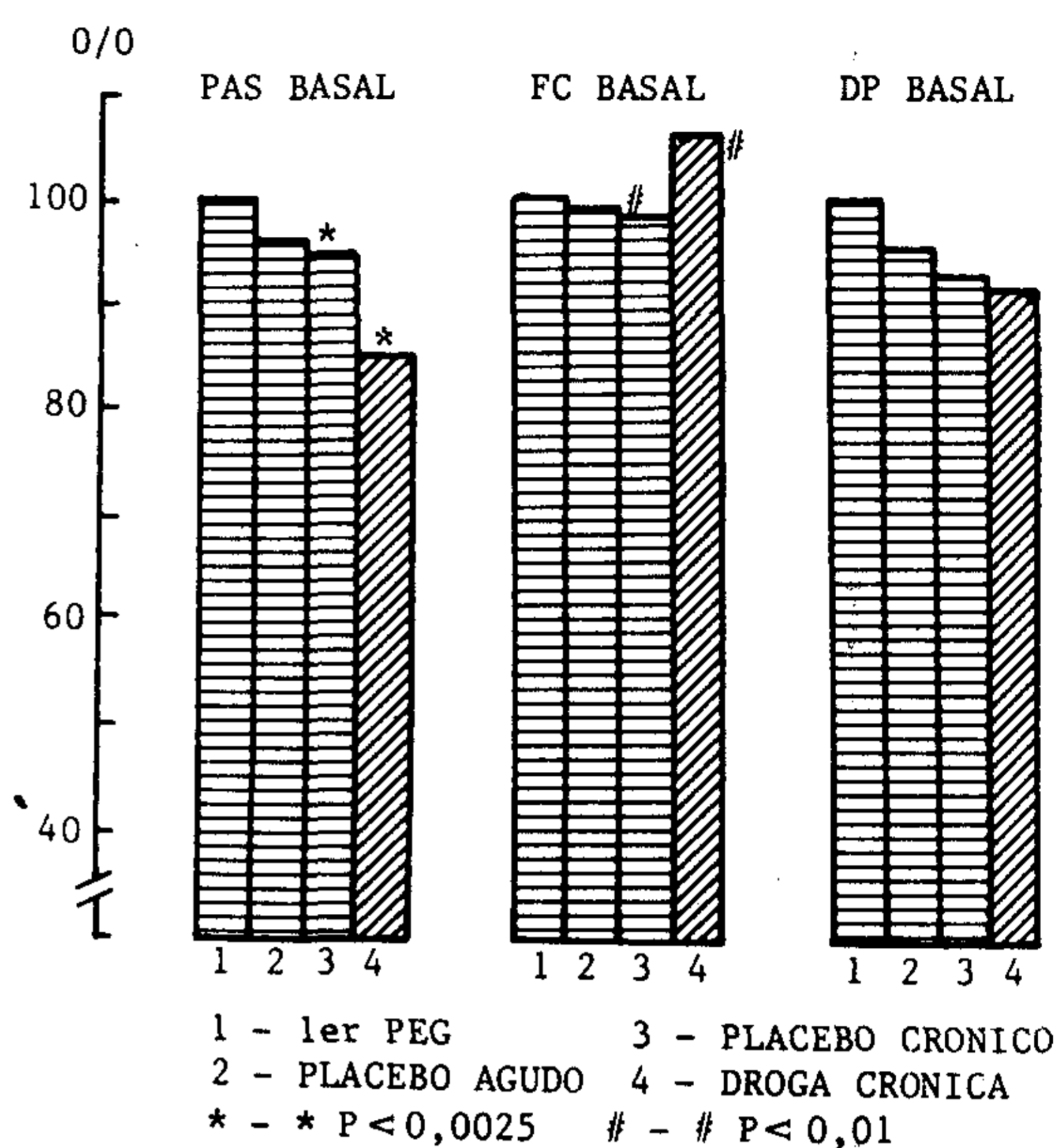


Fig. 10. Variaciones de la PAS, FC y DP basales, durante el ensayo crónico en coronarios.

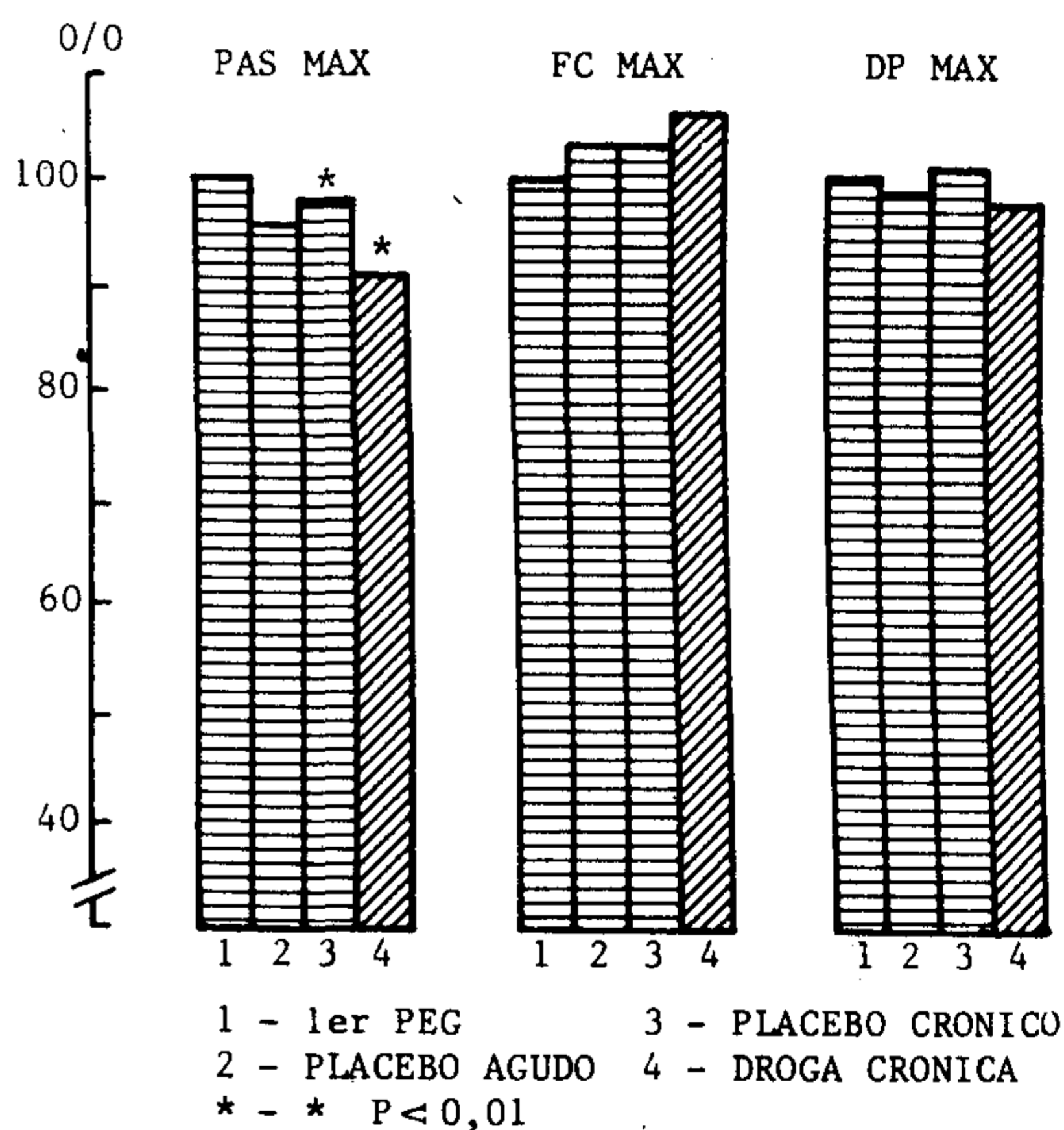


Fig. 11. Variaciones de la PAS, FC y DP máximos, durante el ensayo crónico en coronarios.

llegando a ser significativo en el pico máximo del esfuerzo. Por lo tanto, el DP no sólo no aumentó con respecto al placebo, sino que aun disminuyó ligeramente, con lo cual el índice de eficiencia miocárdica tuvo un incremento mayor (Fig. 12) (26,6%) respecto del control durante placebo crónico ( $P < 0,0005$ ).

Finalmente, en la Fig. 13, podemos observar de manera paralela el comportamiento de los parámetros analizados en el ensayo agudo y crónico. Es evidente que las respuestas de la carga máxima alcanzada, carga total, tiempo total y PAS basal y

máxima, en los dos ensayos no muestran diferencias; en cambio, en el ensayo crónico es ostensible el incremento relativamente menor de la FC, tanto en reposo como en esfuerzo, lo cual condiciona una diferencia en el consumo de oxígeno y, consecuentemente, un índice de eficiencia miocárdica mayor después de la administración prolongada de la droga.

La nifedipina no produjo efectos secundarios dignos de mención, de modo que el esquema de administración no debió ser modificado en ningún paciente.

## DISCUSION

Es evidente que nuestra experiencia coincide, en gran parte, con los trabajos de otros autores que se han ocupado del tema. Es así como, en nuestro primer ensayo, en sujetos normales, la nifedipina modificó poco los resultados de la PEG tanto antes como durante el ejercicio; tan sólo son significativos los cambios en la PAS y FC, señalados también en individuos normales por Lydtin y colaboradores,<sup>14</sup> y experimentalmente por Vater y Schlossmann.<sup>15</sup> Estos autores atribuyen la taquicardia a un aumento del estímulo adrenérgico por reacción de los barorreceptores frente a la vasodilatación periférica y caída tensional. Los efectos divergentes sobre ambos parámetros implican una escasa o nula modificación del DP; en ausencia de alteraciones de la capacidad de trabajo, el IEM no varía significativamente, aunque tiende a incrementarse ligeramente. Por otra parte, este compor-

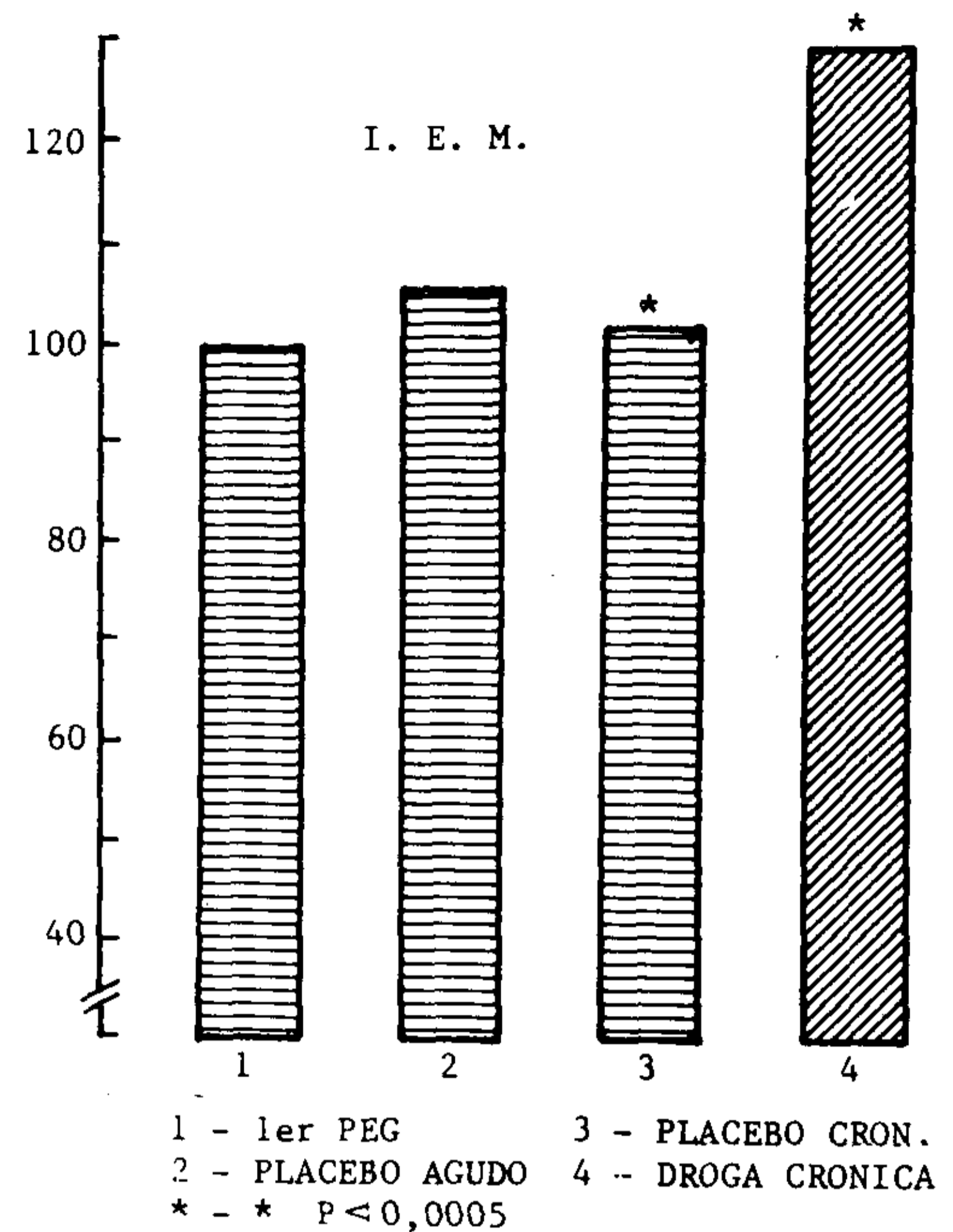


Fig. 12. Variaciones del índice de eficiencia miocárdica durante el ensayo crónico en coronarios.

tamiento parece bastante lógico, pues no es fácil mejorar lo normal.

Lo contrario sucede en los ensayos con pacientes coronarios, en los cuales observamos un aumento muy significativo ( $P < 0,0005$ ) del índice de eficiencia miocárdica, tanto en la experiencia aguda como en la crónica, condicionado fundamental-

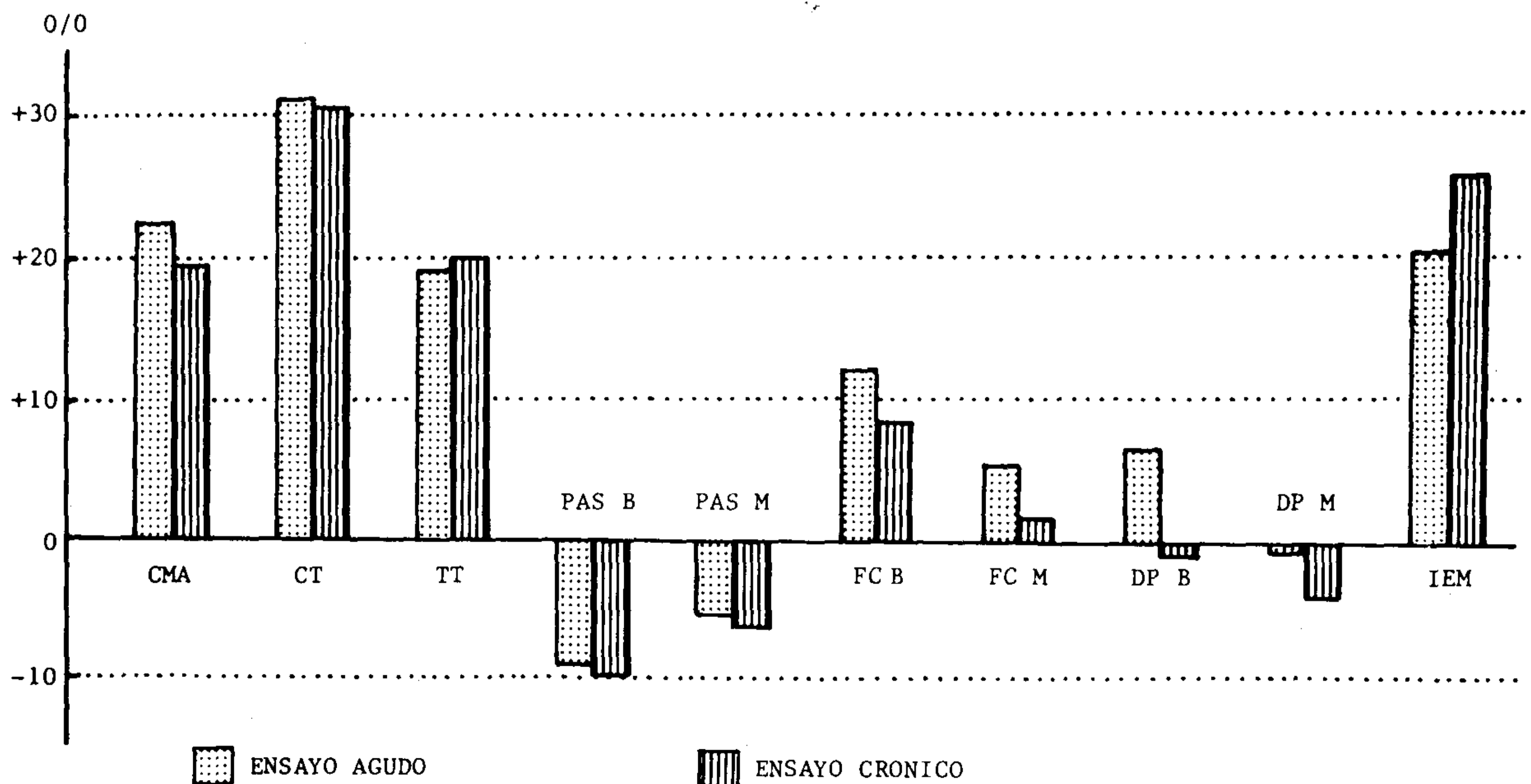


Fig. 13. Comparación de los resultados del ensayo agudo y crónico en pacientes coronarios (estimación porcentual). Abreviaturas en el texto.



mente por el incremento de la capacidad de trabajo de cada individuo, mientras que el consumo de oxígeno (representado por el doble producto) no se modifica ostensiblemente (hecho también demostrado en la gran mayoría de los ensayos clínicos),<sup>1-8</sup> o aun baja ligeramente, tal como lo señalaron Merillon y colaboradores,<sup>16</sup> y se observa también en nuestra Tabla 4. A su vez, el incremento de la capacidad funcional, evidenciado por el aumento de la carga máxima alcanzada y del tiempo total de ejercicio, pero, sobre todo, por el monto total de trabajo (sumatoria de KGM computados durante la prueba, Tablas 3 y 4), coincide con lo expuesto en prácticamente la totalidad de los artículos publicados,<sup>17</sup> y, por otra parte, se correlaciona con la franca disminución del número de respuestas positivas por desnivel ST y/o angina y la evidente reducción de la magnitud de los desniveles ST (disminución del 50% del desnivel ST—Fig. 8—, muy semejante a los resultados referidos por Ebner y Dunschede,<sup>17</sup> cuya tabla bibliográfica menciona reducciones que oscilan entre 15,6% y 59,1%). Del mismo modo, la muy significativa disminución de la precocidad de las respuestas positivas coincide con los datos anteriores en cuanto a que en estos pacientes portadores de cardiopatía isquémica existe una mejor capacidad funcional del miocardio por efecto de la droga.

Es de notar que el índice propuesto señala esta mayor eficiencia del miocardio con toda claridad, sintetizando, en un solo dato numérico, la mayor capacidad de trabajo con igual consumo de oxígeno, o, lo que es equivalente, un menor consumo de oxígeno para igual trabajo. Por otra parte, de la observación de los términos de la ecuación surge la idea de que esta mayor eficiencia se debe fundamentalmente a un efecto central, puesto que el incremento de la capacidad funcional es proporcionalmente mayor que el descenso de la PAS, y que el consumo de oxígeno se mantiene estable, mientras que los fenómenos isquémicos se retrasan y disminuye su severidad. De este estudio, por supuesto, no se pueden extraer más conclusiones en cuanto al mecanismo intrínseco de esta modificación, que podría obedecer a cambios metabólicos intracelulares,<sup>18</sup> a mayor flujo coronario en general,<sup>19</sup> a disminución de la resistencia coronaria,<sup>20</sup> a redistribución del flujo coronario,<sup>21-23</sup> o a modificaciones de la postcarga, con disminución de la presión intracavitaria<sup>24</sup> y modificación de la resistencia perivascular subendocárdica. Todas estas hipótesis han sido parcialmente corroboradas y no se excluyen entre sí.

Finalmente, podemos señalar una leve diferencia en el comportamiento de la frecuencia cardíaca

en los ensayos agudo y crónico. El aumento de ésta (que en general se conceptúa como secundario al descenso de la presión arterial) es evidente en el ensayo con dosis única, pero muy atenuado en la experiencia crónica, como si se agotara el mecanismo reflejo responsable de tal comportamiento, hecho ya señalado por otros autores.<sup>3,25</sup> Como resultado, el DP también se comporta de manera diferente en la prueba crónica, en la cual disminuye ligeramente en la determinación basal, mientras que aumenta en el ensayo agudo. En cuanto al doble producto máximo, se reduce apenas en el ensayo agudo, y claramente más en la experiencia crónica; ello hace que también el IEM demuestre un aumento mayor en la prueba a largo plazo en relación con la aguda (+26,6% versus +20,2%, respectivamente).

## CONCLUSIONES

1) El índice ergométrico de eficiencia miocárdica resultó nuevamente útil para la evaluación de una terapéutica antianginosa.

2) Aplicado a la evaluación ergométrica de la acción de la nifedipina, muestra que la misma no modifica significativamente el IEM en los sujetos normales, pero sí lo hace en los pacientes coronarios, en quienes el IEM aumenta a niveles de elevada significación estadística después de la administración aguda y, sobre todo, durante el tratamiento crónico.

3) Esta mayor eficiencia miocárdica en el esfuerzo obedecería principalmente a un efecto central, al disminuir las manifestaciones isquémicas y aumentar la capacidad de trabajo del corazón.

4) La diferencia entre el ensayo agudo y el crónico, a favor de este último, se explica por la atenuación, con el tiempo, de la respuesta taquicárdica frente al estímulo representado por el descenso tensional.

## SUMMARY

*In order to assess the antianginal effect of nifedipine, a stress-testing protocol was applied, that included, besides the usual variables, the determination of a "myocardial efficiency index", which correlates maximal work load oxygen consumption (represented by the double product), and body surface, area according to the formula:*

$$\frac{\text{KGM/min}}{(\text{HR} \times \text{SBP}) \cdot 10^{-2}} / \text{m}^2$$
. Material and methods. Maximal exercise tests were performed on a electrically braked bicycle, using our standard technique of continually progressing loads, in the following 3 groups: a) an acute trial in 10 normal subjects; b) an acute trial in 18 ischemic heart disease

patients, and c) an evaluation of a long term administration of the drug, in 15 coronary patients, derived from the previous sample. The protocol included, in the acute studies, an initial (or selection) test, followed by the administration, in a single blind way for the patient, of 20 mg of sublingual nifedipine, or placebo, one hour before the 2d. and 3d. tests; only patients whose initial and placebo tests were reproducible were included in the study. Patients assigned to the long-term trial randomized at this moment, in a double-blind way, either to 20 days of treatment with 20 mg of nifedipine t.i.d. or placebo, followed by cross-over; each drug or placebo period was followed by a stress-test evaluation. Therefore, each patient was submitted to a selection test, a test under acute placebo administration, a test at the end of chronic placebo period, and a test under prolonged treatment. The effect of nifedipine was evaluated by analyzing the number of positive tests (by ST or angina), the time to appearance of angina, the magnitude of the ST-segment displacement, heart rate, systolic blood pressure, double product (basal and maximum), maximum and total load, total time of effort, and the efficiency index. Statistical analysis was performed with the T-test for paired data. In the acute trials, the results showed no significant differences for all the parameters of the initial test and the placebo test for both groups of patients; also, there were no differences with placebo and drug for normal subjects, except for heart rate and systolic blood pressure. In patients with coronary artery disease, 18 positive tests with placebo and only 9 with nifedipine were found; angina developed in 9 patients with placebo and 2 with drug. The average ST-segment displacement was  $-2.47$  mm for placebo and  $-1.05$  for drug. The time to the appearance of angina was increased with nifedipine. The total time of effort was prolonged from  $447 \pm 151$  seconds to  $533 \pm 141$  ( $P < 0.005$ ). A similarly significant difference was found for the maximum load and the total work performed. Systolic blood pressure was lower with nifedipine, either at rest or at peak effort. On the other hand, heart rate was increased, and consequently the double product was not changed either before or during peak exercise; therefore, the myocardial efficiency index increased significantly by the action of the drug ( $1.04 \pm 0.38$  vs  $1.25 \pm 0.34$ ,  $P < 0.005$ ). The long-term study reproduced closely the results of the acute essay; the only difference consisted in a smaller increase of the heart rate at the end of the drug administration period; as a consequence, the double product

was lower, and the myocardial efficiency index increased more than in the acute stage ( $+26.6\%$  after the prolonged administration,  $+20.2\%$  in the acute protocol). It is concluded that, besides a beneficial action upon all the usual stress-testing evidences of ischemic heart disease, nifedipine significantly increases the myocardial efficiency, mainly by a central effect that delays the appearance of angina or ST-segment displacements, and, as a consequence, it increases the maximum work capacity without modifying the oxygen consumption.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Ekelund LG, Atterhog JH, Melin AL: Effect of nifedipine on exercise tolerance in patients with angina pectoris. In Hashimoto K, Kimura E, Kabayashi T (eds): Proceedings, 1st International Nifedipine (Adalat) Symposium, Tokyo, 1973, p 144. University of Tokyo Press, Tokyo, 1974.
2. Prempre A, Tabatznik B: La influencia de distintas dosis de nifedipina en la angina pectoris inducida por el ejercicio. In Lichner W, Braasch W, Kroneberg G (eds): 2º Simposio Internacional sobre el Adalat, Amsterdam, 1974, p 267. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1975.
3. Folle LE, Ortiz A, Artucio R, Dighiero J: Eficacia del Adalat en pacientes de angina de pecho en un ensayo clínico controlado frente a placebo. In Jatene AD, Lichtlen PR (eds): 3er Simposio Internacional sobre el Adalat, Río de Janeiro, 1975, p. 200. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, 1976.
4. Cassera JC, Menna J, Traina M, Ferreirós E: Efecto de una dosis única de Adalat bajo condiciones de esfuerzo en pacientes coronarios. In Jatene AD, Lichtlen PR (eds): 3er Simposio Internacional sobre el Adalat, Río de Janeiro, 1975, p 128. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, 1976.
5. Menna J, Traina M, Ferreirós E, Cassera C: La efectividad anti-anginosa del Adalat y placebo determinada en un tratamiento prolongado en una investigación cruzada doble ciego. In Jatene AD, Lichtlen PR (eds): 3er Simposio Internacional sobre el Adalat, Río de Janeiro, 1975, p 285. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, 1976.
6. Moskowitz RM, Piccini PA, Nacarelli GV, Zelis R: Nifedipine therapy for stable angina pectoris. Preliminary results of effects on angina frequency and treadmill exercise response. *Am J Cardiol* 44: 811, 1979.
7. McIlwraith GR, Kidner PH, Oram S: Effect of nifedipine on exercise tolerance in angina pectoris. *Brit Heart J* 44: 335, 1980.
8. Broustet JP, Guern P, Cherrier JF, Pic A: Nifedipine and glyceryl trinitrate in the prevention of exertional angina. In Puech P, Krebs R (eds): 4th. International Adalat Symposium, p 64. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton, 1980.
9. Vázquez A, Mindlin de Aptecar FR, Aptecar M: Evaluación de la eficiencia miocárdica mediante un índice ergométrico. *Rev Arg Cardiol* 49: 22, 1981.
10. Collía LA, Dell'Arciprete C, Caruso S, Mindlin de Aptecar FR, Aptecar M: Efectos de la administración de una dosis diaria única de pindolol sobre parámetros ergométricos en los hipertensos. Com a la 2ª Reunión Científica de la SAC, 28/V/1981. *Rev Arg Cardiol* 50: 12, 1982.
11. Vázquez A, Camps JE, Mindlin de Aptecar FR, Aptecar M: Evaluación de un plan de ejercicios programados mediante un índice ergométrico de eficiencia miocárdica. Abstracts del XVIII Congreso de la Cardiología Argentina, Buenos Aires, X/1981, Nº 290. *Rev Arg Cardiol* 49: 252, 1981.
12. Mindlin de Aptecar FR, Aptecar M, Vázquez A, Dell'Arciprete C: Respuesta cardiovascular al esfuerzo en el hombre sano. Estudio sistemático de las variables fisiológicas. *Rev Arg Cardiol* 49 (Suppl 1): 1, 1981.

13. Mindlin de Aptecar FR, Canosa MA, Arenoso H, Otero y Garzón CA, Aptecar M: Precocidad de la respuesta isquémica en relación a la frecuencia máxima teórica como índice de severidad de la cardiopatía coronaria (correlación ergométrica-angiográfica). *Rev Arg Cardiol* 44: 409, 1976.
14. Lydtin H, Lohmoller G, Lohmoller R, Schmitz H, Walter I: Estudios hemodinámicos comparativos con Adalat y otras drogas antianginosas. *In* Jatene AD, Lichtlen PR (eds): 3<sup>er</sup> Simposio Internacional sobre el Adalat, p 100. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, 1976.
15. Vater W, Schlossmann K: Efectos de la nifedipina sobre la hemodinámica y el consumo de oxígeno por el corazón en experimentes con animales. *In* Jatene AD, Lichtlen PR (eds): 3<sup>er</sup> Simposio Internacional sobre el Adalat, p 35. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, 1976.
16. Merillon JP, Morgant C, Zygelman M, Abadie E, Charlier P, Gourgon R: Comparison of the hemodynamic and coronary effects of three vasodilator drugs: dipyridamole, nifedipine and glyceryl trinitrate. *In* Puech P, Krebs R (eds): 4th. International Adalat Symposium, p 41. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton, 1980.
17. Ebner F, Duschchede HB: Hemodinámica, mecanismo de acción terapéutica y resultados clínicos con el Adalat basados en ensayos clínicos mundiales. *In* Jatene AD, Lichtlen PR (eds): 3<sup>er</sup> Simposio Internacional sobre el Adalat, p 295. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, 1976.
18. Fleckenstein A: Mecanismos farmacológicos básicos de la nifedipina y la relación con su eficacia terapéutica. *In* Jatene AD, Lichtlen PR (eds): 3<sup>er</sup> Simposio Internacional sobre el Adalat, p 1. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, 1976.
19. Lichtlen PR, Engel HJ, Amende I, Rafflenbeul W, Simon R: Mecanismos de varias drogas antianginales. Relación entre el comportamiento del flujo regional y la contractilidad. *In* Jatene AD, Lichtlen PR (eds): 3<sup>er</sup> Simposio Internacional sobre el Adalat, p 15. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, 1976.
20. Kroneberg G, Krebs R: Pharmacology of nifedipine. *In* Puech P, Krebs R (eds): 4th. International Adalat Symposium, p 14. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton, 1980.
21. Henry PD: Protección del miocardio isquémico por la nifedipina. *In* Jatene AD, Lichtlen PR (eds): 3<sup>er</sup> Simposio Internacional sobre el Adalat, p 58. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, 1976.
22. Schmier J, Bruckner UB, Mittmann U, Wirth RH: Las colaterales intercoronarias y la distribución sanguínea intramiocárdica en perros después de la administración de nifedipina, en comparación con controles. *In* Jatene AD, Lichtlen PR (eds): 3<sup>er</sup> Simposio Internacional sobre el Adalat, p 45. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, 1976.
23. Engel HJ, Lichtlen PR: Effect of nifedipine on regional myocardial blood flow of coronary patients at rest and during rapid atrial pacing. *In* Puech P, Krebs R (eds): 4th. International Adalat Symposium, p 55. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton, 1980.
24. van den Brand M, Remme WJ, Meester GT, Tiggelaar-de Widt I, de Ruitter R, Hugenholtz PG: Cambios en la hemodinámica de los ventrículos izquierdo y derecho en pacientes con angina pectoris después de la administración del Adalat. *In* Jatene AD, Lichtlen PR (eds): 3<sup>er</sup> Simposio Internacional sobre el Adalat, p 71. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, 1976.
25. Hernández-Pieretti O, Urbina-Quintana A, Hernández MI, Rojas E: Estudio del efecto del BAY a 1040 sobre el síndrome anginoso y la capacidad de trabajo en pacientes con cardiopatía isquémica. *In* Jatene AD, Lichtlen PR (eds): 3<sup>er</sup> Simposio Internacional sobre el Adalat, p 133. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, 1976.