

Fentolamina oral en la falla de bomba del infarto agudo de miocardio

JULIO M. LEWKOWICZ
EDGARDO J. BECK
MARIO R. KOHAN
ALFREDO CECCHI*
ALBERTO DEMARTINI**

Unidad Coronaria,
División Cardiología,
Hospital Carlos G. Durand,
Buenos Aires.

* Jefe de Unidad Coronaria.
** Jefe de División Cardiología.

Se presentan 32 pacientes internados por IAM complicado con falla de bomba y cuyos valores hemodinámicos basales luego de sobrecarga con Dextrán 40 fueron: FC: $88 \pm 8,9$ lat/min; PAM: $121,2 \pm 8,1$ mm de Hg; PCP: $17 \pm 2,4$ mm de Hg; ITVI: $24,16 \pm 0,2$ gm/lat/m²; RPT: 3.680 ± 420 dyn/seg/cm⁻⁵. Tras 5 días de tratamiento con hidratación parenteral más 100 mg cada 12 horas de fentolamina oral la PAM disminuyó un 19,14% ($p < 0,005$). Las RPT disminuyeron un 45,92% ($p < 0,001$), el ITVI aumentó un 43,12% ($p < 0,001$), la FC aumentó 2,27% ($p > 0,05$) y la PDP disminuyó 5,8% ($p > 0,05$). Se concluye que la fentolamina, administrada por vía oral, es útil para el manejo de este grupo de pacientes con fallos inotrópicos complicados con hiperreactividad vascular, sin causar aumentos perniciosos de la frecuencia cardíaca ni modificaciones de la presión final diastólica de ventrículo izquierdo.

El mayor objetivo de la terapéutica moderna en el infarto agudo de miocardio (IAM) es intentar reducir al máximo la masa de tejido necrosado.

Los factores que incrementan el consumo de oxígeno miocárdico han demostrado aumentar el área de necrosis.¹ La resistencia periférica, la frecuencia cardíaca, el volumen ventricular, el estado contráctil del miocardio, son todos factores determinantes del consumo de oxígeno.^{2, 3}

El aumento de las resistencias periféricas contribuye a aumentar el consumo de oxígeno y el área de necrosis a través de un aumento de la tensión parietal del ventrículo izquierdo. En casos en que la reserva contráctil del miocardio es limitada, este mecanismo puede precipitar la insuficiencia ventricular izquierda.

La terapia vasodilatadora es utilizada con éxito en el tratamiento del IAM⁴ y de la insuficiencia cardíaca que acompaña a esa patología.

Es objetivo de este trabajo mostrar las variaciones hemodinámicas provocadas por la fentolamina oral en pacientes con IAM complicado con fallo hemodinámico e hiperresistencias periféricas.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 32 pacientes ingresados en la unidad coronaria con diagnóstico de IAM de no más de 36 horas de evolución, confirmado con criterio clínico, electrocardiográfico y enzimático. Ese

grupo de enfermos constituyó el 29,5% de los ingresados a la Unidad Coronaria por dicha patología en un período de 13 meses.

Luego de los controles clínicos habituales, fueron sometidos todos a una canalización venosa con catéter Swan-Ganz de 7 French de diámetro y de 4 vías, cuyo extremo distal se colocó en capilar pulmonar. Conectado el catéter a un transductor Bentley, mediante un prolongador *ad hoc*, se registraron en un polígrafo Sanborn las presiones de aurícula derecha, ventrículo derecho, arteria pulmonar y capilar pulmonar (con el balón distal inflado). Tras constatar la similitud entre este último valor y la presión diastólica pulmonar, se retiró el catéter a esta última posición, la cual se consideró como expresión de la presión final diastólica del ventrículo izquierdo (PFDVI).

Aprovechando el termistor distal del mencionado catéter, se realizaron cálculos del volumen minuto (VM) con una computadora Edwards de termodilución, para lo cual se promediaron 3 inyecciones sucesivas de 10 cc de solución dextrosada al 5% a 1 grado C, administrada en 4" con una dispersión menor del 5%. La presión arterial se midió a través de un catéter de polietileno insertado en la arteria radial mediante la utilización de un transductor Bentley.

A partir de las mediciones mencionadas previamente, se efectuaron los siguientes cálculos:

- a) Índice cardíaco (IC):
VM/superficie corporal, en lit/min/m²
- b) Índice de descarga sistólica (IDS):
IC/frecuencia cardíaca, en ml/latido/m²
- c) Índice de trabajo ventricular izquierdo (ITVI):
(PSM-PDP) x IDS x 0,0136, en grm/latido/m²,
en donde PSM es la presión sistólica media
PDP es la presión diastólica pulmonar
- d) Resistencias periféricas totales (RPT):
(PAM/VM) x 80 en dyn/seg/cm⁻⁵

Tras obtener los mencionados valores en condiciones basales y a los efectos de construir las curvas de función ventricular, se realizó una prueba de reserva contráctil, con una sobrecarga de 250 cc de Dextrán 40 en 20' con monitoreo permanente de la PDP.

A ningún paciente se le administró digital

ni otro vasodilatador.

El tratamiento instaurado fue una hidratación parenteral de forma tal de mantener la PDP en 15 a 18 mm Hg y 100 mg de fentolamina oral cada 12 horas, repitiéndose las mediciones hemodinámicas en forma diaria hasta el quinto día de evolución.

Del total de pacientes, falleció el 31,25% (10 enfermos) en shock cardiogénico; además hubo 3 pacientes que fueron tratados con heparina cálcica subcutánea por presunto tromboembolismo pulmonar. En 9 casos se agregó amiodarona oral por arritmias ventriculares y 2 enfermos padecieron trastornos en la conducción auriculoventricular que requirió únicamente conducta expectante. En ningún caso se suspendió el tratamiento especificado anteriormente, incluyéndose todos los valores en las Tablas 1 y 2.

RESULTADOS

La metodología empleada permitió caracterizar a los pacientes como portadores de un síndrome de bajo volumen minuto con hiperresistencias periféricas, como lo señalan los valores promedios de la Tabla 1. En ella, las características principales son: ITV bajo, RPT elevadas y PCP normal o baja, que, ante una sobrecarga de volumen,⁶ responde con un empeoramiento del trabajo ventricular y mayor incremento de las resistencias periféricas.^{7, 8}

Tras el tratamiento con hidratación parenteral y fentolamina oral, se obtuvieron los resultados hemodinámicos que se resumen en la Tabla 2 al tercero y quinto días de evolución.

Esa combinación de hidratación más fentolamina, logró una disminución del 19,4% en la PAM ($p < 0,05$), una disminución del 45,92% en las RPT ($p < 0,01$); el ITVI aumentó un 43,12% ($p < 0,01$), la FC aumentó un 2,27% ($p > 0,05$) y la PDP disminuyó un 5,8% ($p > 0,05$).

El máximo efecto se logró al quinto día de tratamiento.

Hace varios años, nuestro grupo de trabajo estudió hemodinámicamente a estos pacientes, pero tratados con cardiotónicos y diuréticos, no observándose en esa oportunidad diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 1

	Basal	Con sobrecarga
F.C.	84 ± 9,1	88 ± 8,9
P.A.M.	113,3 ± 6,8	121,2 ± 8,1
P.C.P.	12 ± 2,2	17 ± 2,4
I.T.V.I.	31,18 ± 11,04	24,16 ± 9,2
R.P.T.	2.380 ± 340	3.680 ± 420

Tabla 2

	Basal	3er. día	5º día
F.C.	88 ± 8,9	92 ± 8,6	90 ± 8,4
P.A.M.	121,2 ± 8,1	103,3 ± 7,6	98 ± 4,8
P.C.P.	17 ± 2,4	16 ± 1,8	16 ± 1,8
I.T.V.I.	24,16 ± 9,2	32,02 ± 4,8	34,58 ± 4,6
R.P.T.	3.680 ± 420	2.720 ± 380	1.990 ± 185

DISCUSION

La fentolamina es una droga del grupo imidazolínico, relacionada químicamente con la tolazolina y la histamina.⁹

Ejerce su acción vasodilatadora tanto en forma intravenosa^{9, 10, 11, 12} como oral.¹³

Su reintroducción en forma oral la efectuaron Schreiber y colaboradores²⁹ en 1979.

La droga tiene cierto efecto beta adrenérgico, pero su principal acción es el bloqueo alfa adrenérgico, que tiene como consecuencia la dilatación de la musculatura lisa vascular.^{14, 15}

Sus efectos inotrópicos están dados en parte por su acción beta adrenérgica referida previamente^{11, 16, 17} y en parte indirecta a través de una acción símil morfina, por descarga simpático-adrenal.¹⁸

La fentolamina tiene acción antiarrítmica, sobre todo en la extrasistolia ventricular,^{19, 20} habiéndose comunicado casos de mejoría en la conducción auriculoventricular y en arritmias inducidas por digitálicos.²¹

Como efectos extracardíacos se cita el aumento en la secreción de insulina y la broncodilatación.²²

De los efectos colaterales indeseables, se describe fundamentalmente la taquicardia,¹² pero, en especial, en su forma endovenosa, ya que por vía oral no es tan importante.

Implicancias hemodinámicas y clínicas

El uso de fentolamina para este estudio se reservó para aquellos casos de IAM que cursaron su patología con RPT elevadas y en especial con PAM alta²³ y PFDVI normal o baja.

La fentolamina, en dichos casos, disminuye la impedancia a la eyección ventricular izquierda por caída de las RPT, aumentando el VM²⁴ y consecuentemente mejorando el ITVI, con

mínimas modificaciones sobre la PFDVI debido a la escasa acción ejercida sobre la precarga. Esto la diferencia del nitroprusiato, que ejerce su efecto tanto en la pre como en la postcarga.^{25, 26} De acá se desprende que la fentolamina podría ser más eficaz que el nitroprusiato en aquellos casos en que el ventrículo izquierdo no trabaje con precargas altas.^{27, 28, 8}

Si bien la reducción de la presión arterial puede disminuir el flujo coronario hacia el área isquémica por disminución de la presión de perfusión, predomina el hecho de un decremento en la presión arterial del ventrículo izquierdo, secundario a la caída de la postcarga y, como consecuencia, menor consumo de oxígeno y una adecuada distribución del flujo sanguíneo intramiocárdico.²⁵

Los pacientes analizados en esta serie corresponden a un grupo con importante compromiso hemodinámico y elevada incidencia de mortalidad (31,25%) debido a la cantidad de tejido necrótico.

CONCLUSIONES

Las conclusiones obtenidas en este grupo de pacientes son que con fentolamina oral pueden obtenerse: mejoría en los parámetros hemodinámicos, expresada por el aumento del ITVI; caída de la PAM y de las RPT sin modificaciones significativas en la PDP y FC, mediada por una disminución del consumo de oxígeno.

ORAL PHENTOLAMINE IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION COMPLICATED WITH LEFT VENTRICULAR POWER FAILURE
The effects of oral phentolamine was evaluated in 32 patients with acute myocardial infarction (AMI) and left ventricular power failure. Their

hemodynamic resting values were: heart rate (HR): 88 ± 8.9 beats/min; mean arterial pressure (MAP): 121 ± 8.1 mm Hg; wedge pressure (WP): 17 ± 2.4 mm Hg; Stroke Work Index (SWI): 24.16 ± 0.2 grameters/beat/sqm² and systemic vascular resistance (SVR): 3.600 ± 420 dyn/seg/cm⁻⁵. After five days with oral phentolamine 100 mg twice daily reduced the MAP in 19.14% ($p < 0.005$) the SVR in 45.92% ($p < 0.001$) and increased the SWI in 43.12% ($p < 0.001$); the PFDVI reduced 58% ($p > 0.005$) and HR increased 2.27% ($p > 0.05$). It is concluded that oral phentolamine is an useful agent in the treatment of advance heart failure with high systemic vascular resistance in the AMI.

BIBLIOGRAFIA

1. Maroko PR, Hyekshus JK, Sobel BE, Watanabe T et al: Factor influencing infarct size following experimental coronary artery occlusions. *Circulation* 43: 67, 1971.
2. Braunwald E, Sarnoff SJ, Case RB, Stainsby WN, Macruz R: Hemodynamic determinants of coronary flow: effects of changes in aortic pressure and cardiac output on the relationship between myocardial oxygen consumption and coronary flow. *Amer J Physiol* 192: 157, 1958.
3. Braunwald E: Thirteenth Bowditch Lecture: The determinants of myocardial oxygen consumption. *Physiologist* 12: 65, 1969.
4. Majid PA, Sharma B, Taylor SH: Phentolamine for vasodilator treatment of severe heart-failure. *Lancet* 2: 719, 1971.
5. Franciosa JA, Guiha NH, Limas CJ, Rodríguez E, Cohn JN: Improved left ventricular function during nitroprusside infusion in acute myocardial infarction. *Lancet* 1: 650, 1972.
6. Beck E, Kohan M, Goldman A, Cecchi A, Demartini A: Las resistencias vasculares en el infarto agudo de miocardio. XI Congreso Interamericano de Cardiología. Puerto Rico, 1980.
7. Webert KT et al: Identification of high risk subsets of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 41: 197, 1978.
8. Kupper W et al: Left ventricular hemodynamics and function in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 40: 900, 1977.
9. Taylor SH, Sutherland GR, Mackenzie GJ et al: The circulatory effects of intravenous phentolamine in man. *Circulation* 31: 741, 1965.
10. Kelly DT, Delgado CE, Taylor DT et al: Use of phentolamine in acute myocardial infarction associated with hypertension and left ventricular failure. *Circulation* 47: 729, 1973.
11. Gould L, Zahir M, Ettinger S: Phentolamine and cardiovascular performance. *Brit Heart J* 31: 154, 1969.
12. Walinsky P, Chatterjee K, Forrester J, Parmley W, Swan HJC: Enhanced left ventricular performance with phentolamine in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 33: 37-41, 1974.
13. Sharpe N, Long B: Efficacy of oral slow-release phentolamine in severe chronic heart failure. *Circulation* 57-58 (Suppl II): 247, 1978.
14. Taylor SN, Mackenzie GJ et al: Effects of adrenergic blockage in the pulmonary circulation in man. *Brit Heart J* 27: 627, 1965.
15. Goodman LS, Gilman A: The pharmacological basis of therapeutics, 3rd ed, p 557. Mc Millan, New York and London, 1965.
16. Sonnenblick EH, Skelton CL: Myocardial energetics. *N Engl J Med* 285: 668, 1971.
17. Bagwell EE et al: Studies in the inotropic mechanism of phentolamine. *Am J Cardiol* 25: 83, 1970.
18. Vasalle M: Role of catecholamine release in morphine hyperglycemia. *Amer J Physiol* 200: 530, 1961.
19. Gould L, Zahir M, Sttinger S: Phentolamine and cardiovascular performance. *Brit Heart J* 31: 154, 1969.
20. Gould L, Gomprecht RF, Zahir M: Oral phentolamine for treatment of ventricular premature contractions. *Brit Heart J* 33: 101, 1971.
21. Ettinger S, Gould L, Carmichael JA et al: Phentolamine: use in digitalis-induced arrhythmias. *Am Heart J* 77 (5): 636, 1969.
22. Dairman W, Gordon R, Spector S et al: Effects of alpha blockers and catecholamine biosynthesis. *Fed Proc* 27: 240, 1965.
23. Cohn JN: Blood pressure and cardiac performance. *Am J Med* 55: 351, 1973.
24. Chatterjee K et al: Beneficial effects of vasodilator agents in severe mitral regurgitation due to dysfunction of subvalvular apparatus. *Circulation* 48: 684, 1973.
25. Majid PA, Sharma B, Taylor SH: Phentolamine for vasodilator treatment of severe heart-failure. *Lancet* 77: 27, 1971.
26. Williams: Comparative mechanisms between nitroprusside versus phentolamine. *Circulation* 48: 1973.
27. Kotter ER, Von Leitner J, Wunderlich J et al: Comparison of haemodynamics effects of phentolamine, sodium, nitroprusside and glyceryl trinitrato in acute myocardial infarction. *Brit Heart J* 39: 1196, 1977.
28. Williams DO, Hilliard GK, Stephen A, Cantor et al: Comparative mechanisms of ventricular unloading by systemic vasodilator agents in therapy of cardiac failure: nitroprusside versus phentolamine. *Am J Cardiol (abstracts)* 35: 177, 1975.
29. Schreiber R, Maier PT, Gunnar RM, Loeb HS: Hemodynamic improvement following a single dose of oral phentolamine. *Chest* 76 (5): 571, 1979.