

POSTGRADO DE CARDIOLOGÍA
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES CARDIOVASCULARES “DR. ABDEL
FUENMAYOR P”
SECCION DE ELECTROFISIOLOGIA Y ARRITMIAS
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES

**EFFECTO DE LA EPINEFRINA SOBRE LA FUNCIÓN AURICULAR Y LA
FUNCIÓN DIASTÓLICA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO EN PACIENTES SIN
CARDIOPATÍA ESTRUCTURAL**

AUTOR: Dr. Moisés Ignacio Solórzano Blanco.

TUTOR: Dr. Abdel José Fuenmayor Arocha.

COLABORADOR: Dra. Luisangelli Gómez Roselli

MERIDA-VENEZUELA

2014

**EFECTO DE LA EPINEFRINA SOBRE LA FUNCIÓN AURICULAR Y LA
FUNCIÓN DIASTÓLICA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO EN PACIENTES SIN
CARDIOPATÍA ESTRUCTURAL**

**TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

www.bdigital.ula.ve

**TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO POR EL MÉDICO CIRUJANO
MOISES IGNACIO SOLORIZANO BLANCO, CI: 16.437.756 ANTE EL CONSEJO
DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
COMO CREDENCIAL DE MÉRITO PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

AUTOR:

Moisés Ignacio Solórzano Blanco: Residente de Tercer año del Post-Grado de Cardiología. Instituto de Investigaciones Cardiovasculares “Dr. Abdel Fuenmayor P.” Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida – Venezuela.

TUTOR: Dr. Abdel J. Fuenmayor A. Profesor titular, cardiólogo adjunto y jefe de la Sección de Electrofisiología y Arritmias del Instituto de Investigaciones Cardiovasculares “Dr. Abdel M. Fuenmayor P.” de la Universidad de Los Andes. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida – Venezuela.

COLABORADOR:

Luisangelli Gómez Roselli Residente de Tercer año del Post-Grado de Cardiología. Instituto de Investigaciones Cardiovasculares “Dr. Abdel Fuenmayor P.” Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida – Venezuela.

INDICE DE CONTENIDO

Resumen.....	5
Introducción.....	8
Hipótesis.....	12
Objetivo General.....	13
Objetivos específicos.....	13
Diseño del estudio.....	15
Población.....	15
Procedimiento.....	15
Mediciones y cálculos.....	17
Análisis estadístico.....	18
Cálculo del tamaño de la muestra.....	18
Resultados.....	19
Discusión.....	20
Conclusión.....	22
Limitaciones.....	23
Anexos.....	24
Abreviaturas.....	31
Bibliografía.....	32

RESUMEN

INTRODUCCION: Se conoce muy poco acerca del efecto de la epinefrina sobre la función diastólica del ventrículo izquierdo (VI) y la función de la aurícula izquierda (AI) en sujetos sanos por lo que nos propusimos estudiar dicho efecto en sujetos sin cardiopatía estructural. **Métodos:** Incluimos 27 pacientes, 14 (51.8%) del sexo femenino, de 34.6 ± 17.2 años, sin cardiopatía estructural, que fueron sometidos a estudio electrofisiológico por arritmias supraventriculares. Se administró una infusión de epinefrina (50 a 100 ng/Kg/min) hasta alcanzar un incremento de, al menos, 10% de la frecuencia cardiaca (FC). Se evaluaron la función diastólica del VI y la función auricular izquierda antes y durante la infusión de epinefrina. **Resultados:** No hubo complicaciones con la infusión de epinefrina y se produjo un aumento significativo de la FC y la presión arterial sistólica (PAS). Dos pacientes cambiaron su patrón de función diastólica normal a un trastorno de relajación. La relación E/A y el valor de la e' mostraron una disminución significativa, el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV) mostró un incremento significativo. El tiempo de desaceleración de la onda E (TDEC) no mostró cambios significativos. Se encontró un aumento significativo de los volúmenes auriculares a predominio del volumen auricular mínimo que se tradujo en una disminución significativa de fracción de eyección global de la AI. Hubo disminución del índice de expansibilidad de la AI. También se observó un aumento de la fracción de llenado ventricular que es dependiente de la aurícula. **Conclusiones:** la infusión de epinefrina no representó riesgo para este grupo de pacientes, produjo una disminución significativa en la función de la AI. Aunque la función diastólica del VI solo se hizo anormal en dos pacientes, los parámetros de función diastólica

mostraron cambios sugestivos de una disminución en la distensibilidad auricular y ventricular izquierdos.

PALABRAS CLAVE: Ventrículo izquierdo. Función diastólica. Epinefrina. Fracción de eyección, Estudio electrofisiológico. Volumen auricular.

www.bdigital.ula.ve

ABSTRACT

Background: Information about the effect of epinephrine over left ventricular diastolic function (LVDF) and left atrial (LA) function is scarce and we decided to study it in subjects without structural heart disease. **Methods:** Twenty-seven 34.6 ± 17.2 year-old, 14 (51.8%) female patients, without structural heart disease were included. The patients underwent an electrophysiological intervention because they suffered supraventricular arrhythmias. Intravenous epinephrine (50 to 100 ng/Kg/min) was infused until reaching an increase in heart rate of at least 10% over the control heart rate. LVDF and LA function were evaluated before and during the epinephrine infusion. **Results:** No patient suffered complications. We found the following significant changes: Heart rate and systolic blood pressure increased. Two patients displayed abnormal LVDF. E/A and e' decreased. Isovolumetric relaxation time increased. E wave deceleration time did not change. Both LA volumes increased but the systolic volume showed more rise and the LA ejection fraction diminished. LA expansion index decreased and the fraction of left ventricular inflow volume resulting from atrial contraction increased. **Conclusions:** In this group of young adults without structural heart disease, epinephrine infusion was safe, did not produce complications and induced a significant decrease in LA function and LVDF.

KEY WORDS: Epinephrine. Left Ventricle. Diastolic function. Left Atrial. Volume. Ejection Fraction. Electrophysiological study.

INTRODUCCION

Entre 1991 y 2002 un grupo de cardiólogos japoneses de Hiroshima describieron 2 series de pacientes, la mayoría mujeres que, habiendo estado expuestos a estrés (presentarse en público, crisis de asma, cirugía, muerte de un familiar, etc.), desarrollaron molestia o dolor precordial sugestivos de angina. El electrocardiograma (ECG) mostraba elevación del segmento ST y/o inversión de las ondas T, especialmente en V3 a V6, y prolongación del QT. Los cambios del ECG persistieron en la mayoría de los pacientes hasta el momento del egreso. A todos los pacientes se les realizó cateterismo y en todos los ventriculogramas se observaron discinesias meso-apicales con hipercinesia posterobasal. Estos cambios de la motilidad ventricular hacían que la imagen del ventriculograma, visto en proyección oblicua derecha anterior, luciera como un gran aneurisma apical. A los autores les recordó la forma de un “tako-tsubo” (trampa para cazar pulpos) por lo que le dieron ese nombre al nuevo ente clínico descrito: Miocardiopatía de Takotsubo (MT) (1-3). El trastorno de cinesia ventricular desapareció o mejoró dramáticamente al cabo de una o dos semanas; las arterias coronarias no presentaban obstrucciones fijas en más del 80% de los pacientes, y en el 70% de ellos, cuando eran sometidos a un test de ergonovina o acetilcolina, se demostró espasmo de varias arterias coronarias epicárdicas (2). En 6 pacientes se hicieron determinaciones de la concentración de catecolaminas plasmáticas y se encontraron valores medios en el límite superior de lo normal. El valor de epinefrina plasmática encontrado fue 91 ± 54 pg/ml con un valor normal < 100 pg/ml (2). En la descripción inicial el desencadenante de la MT era un factor emocional estresante, sin embargo, se reconoce que la MT puede ocurrir también en el contexto de una condición médica aguda y después de una cirugía (3).

Luego de la descripción de la MT, se han reportado varias entidades clínicas que aparecen en períodos de incremento del tono simpático y que están mediadas por una estimulación excesiva de catecolaminas endógenas o exógenas. De hecho, en aproximadamente un 20% a 30% de los pacientes con ACV hemorrágico se han descrito alteraciones de cinesia ventricular y del ECG similares a los de la MT. Esta entidad ha sido denominada “miocardiopatía por estrés neurogénico” (3). También se han descrito alteraciones similares en pacientes con sepsis, con feocromocitoma, en sujetos que abusan de cocaína, y en pacientes que han recibido dosis elevadas de catecolaminas en forma accidental o para tratamiento de broncoespasmo (3,4). Un reporte más reciente demostró MT en 9 pacientes (7 del sexo femenino) que recibieron catecolaminas parenterales y 3 de ellos recibieron 1 mg de epinefrina (la dosis inicial utilizada en reanimación cardiopulmonar) mientras que otros 3 recibían dobutamina a dosis de 30-40 mcg/kg/min para realizar un ecocardiograma estrés (5).

Una investigación de 19 pacientes con MT, en quienes se midieron catecolaminas plasmáticas y se compararon con las de pacientes con infarto miocárdico en estado Killip 3, demostró valores de epinefrina, norepinefrina y dopamina muy por encima de los controles (pacientes infartados y complicados) (6).

Stratton y colaboradores reportaron que la administración intravenosa de epinefrina en dosis entre 25 y 100 ng/Kg/min producía una elevación de los valores plasmáticos de epinefrina que eran similares a los alcanzados en ejercicio isotónico en cicloergómetro, es decir, valores que se encontraban en el rango fisiológico (7). En la misma investigación, se reportaron incrementos significativos del volumen latido, la fracción de eyección (FE), la frecuencia cardíaca (FC) y la presión arterial sistólica (PAS), y una disminución de la resistencia vascular periférica.

En un estudio experimental Brooks et al le administraron isoproterenol (100mg/kg) por vía subcutánea a ratones adultos y encontraron que aparecía disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (VI) sin modificación en la función sistólica ventricular. Adicionalmente, demostraron aparición de fibrosis e hipertrofia miocárdica en los ratones que recibieron isoproterenol cuando se compararon con los que recibieron solución salina. (8)

Niwa et.al. estudiaron los efectos de la epinefrina y la norepinefrina sobre la función ventricular diastólica en pacientes sanos y encontraron que la epinefrina no modificó la función diastólica a diferencia de la norepinefrina con la que reportaron disfunción de la misma. (9)

La función auricular está en una estrecha relación con la función ventricular izquierda y desempeña un papel importante para mantener un rendimiento cardíaco óptimo. La aurícula izquierda (AI), por su función de depósito, conducción, y bomba auricular, modula el llenado del VI y contribuye a mantener un gasto cardíaco adecuado. (10,11). La evaluación de la función auricular no es común en la práctica clínica actual, sin embargo, se han descrito múltiples métodos ecocardiográficos para determinarla y su uso va en aumento. Una de las formas de evaluar la función auricular izquierda consiste en medir el volumen auricular máximo (AI_{max} = volumen al final de la sístole ventricular, antes de la apertura de la válvula mitral), y los volúmenes mínimos auriculares: (AI_{min} = volumen auricular al final de la diástole ventricular, cuando la válvula mitral se cierra y AI_{pre-A} = el que tiene la aurícula inmediatamente antes de la sístole auricular, antes de la onda P en el registro electrocardiográfico). A partir de estos volúmenes se puede calcular la FE global $[(AI_{max} - AI_{min} / AI_{max})]$, el índice de expansión $[(AI_{max} - AI_{min} / AI_{min})]$, la FE pasiva $[(AI_{max} - AI_{pre-A} / AI_{max})]$ y la FE activa $[(AI_{pre-A} - AI_{min} / AI_{pre-A})]$ de la AI (11,12).

La fracción de llenado ventricular dependiente de la aurícula (FVDA), puede calcularse por medio de la relación entre la integral velocidad tiempo (ITV) de la onda A y la ITV del flujo transmitral. [(ITV onda / ITV flujo transmitral)] Esta relación representa el porcentaje de llenado ventricular dependiente de la contracción auricular (11,12).

En la literatura se ha descrito que la disminución de la función auricular izquierda es un factor predictor de riesgo, independiente de otros factores, útil para predecir mortalidad por cualquier causa e incremento del riesgo de desarrollar fibrilación auricular (12).

En Venezuela no disponemos de isoprenalina (Isuprel®) que es la droga más comúnmente utilizada para facilitar la inducción de arritmia en los estudios electrofisiológicos (EEF). Por esto, en la Sección de Electrofisiología y Arritmias del Instituto de Investigaciones Cardiovasculares, en los EEF utilizamos una infusión de epinefrina de 50 ng/Kg/minuto para evaluar la inducción de arritmia supraventriculares y ventriculares. En algunos de nuestros pacientes hemos encontrado extrasistolia supraventricular y ventricular y ritmos de unión AV acelerados (base de datos de la Sección de Electrofisiología y Arritmias).

En la bibliografía revisada a través del sistema PubMed no encontramos estudios que evaluaran el efecto de la infusión de epinefrina sobre la función auricular y tampoco encontramos datos concluyentes acerca del efecto de la epinefrina sobre la función ventricular diastólica.

HIPOTESIS

La infusión de epinefrina no comporta riesgos especiales en el estudio electrofisiológico y puede modificar la función auricular izquierda y la función diastólica del VI en sujetos sin cardiopatía estructural.

www.bdigital.ula.ve

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar el efecto de la infusión de Epinefrina en sujetos sin cardiopatía estructural sobre la función auricular izquierda y la función diastólica del VI.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Determinar si la infusión de epinefrina representa riesgos significativos para los pacientes sometidos a EEF.
2. Medir el efecto de la infusión de epinefrina sobre la PAS, presión arterial diastólica (PAD) y presión arterial media (PAM).
3. Evaluar el efecto de la epinefrina sobre la función diastólica del VI utilizando el Doppler pulsado para registrar el flujo transmitral y determinar los siguientes parámetros: velocidad de llenado pasivo (onda E), velocidad de llenado activo (onda A), relación de las velocidades de llenado pasivo y activo (E/A), tiempo de desaceleración de la onda E (TDEC) y el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV).
4. Medir la velocidad de aceleración de la válvula mitral a través de Doppler tisular.
5. Evaluar la función de la AI por métodos volumétricos a través de la determinación del volumen máximo y mínimo de la AI para estimar la FE global de la AI. $(AI_{\max} - AI_{\min} / AI_{\max})$ y el índice de expansión de la AI. $[(AI_{\max} - AI_{\min} / AI_{\min})]$
6. Evaluar la función contráctil de la AI a través de la relación de la ITV del flujo de llenado activo (onda A) y la ITV del flujo transmitral, para determinar la FVDA. (ITV onda A / ITV flujo transmitral).
7. Todas las mediciones se realizaron antes y después de la infusión de epinefrina.

8. Determinar si existen diferencias en los parámetros mencionados luego de la administración de una infusión de epinefrina en pacientes sin cardiopatía estructural.

www.bdigital.ula.ve

MATERIALES Y METODOS

Diseño del estudio.

El estudio fue presentado, discutido, aprobado en reunión abierta, y realizado en el Instituto de Investigaciones Cardiovasculares “Dr. Abdel M. Fuenmayor P.” de la Universidad y el Hospital Universitario de Los Andes. Se realizó un estudio transversal, no aleatorizado, a ciego simple, donde cada paciente fue su propio control. Todos los pacientes proporcionaron su consentimiento escrito para participar.

Población

Se incluyeron pacientes sin cardiopatía estructural, de ambos sexos, con edad comprendida entre 17-65 años, que tenían diagnóstico de arritmia supraventricular, que no estuvieran recibiendo tratamiento antiarrítmico y que ingresaron para ser sometidos a estudio electrofisiológico y ablación. La presencia de cardiopatía estructural se descartó al momento del ingreso por medio de:

- 1.- Historia clínica.
- 2.- Radiografía de tórax pósterio-anterior.
- 3.- Electrocardiograma de superficie de 12 derivaciones.
- 4.- Ecocardiograma bidimensional.

Se excluyeron del estudio los pacientes con diagnóstico de cardiopatía estructural, los que tenían trastornos de conducción, los que se encontraban recibiendo tratamiento antiarrítmico, los que tenían mala ventana acústica y los que se negaron a participar en el estudio.

Procedimiento:

En aquellos pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y aceptaron participar en el estudio se procedió de la siguiente manera:

EEF: Bajo sedación con Midazolam, por técnica de Seldinger se colocaron introductores valvulados en la vena femoral y subclavia y, en algunos casos, en la arteria femoral. Se colocó un catéter decapolar en el seno coronario por vía de la vena subclavia izquierda. A través de la vena femoral se colocaron catéteres para registro en la aurícula derecha alta, la posición de registro del His y el ápex del VD. Se efectuó la estimulación con una amplitud del estímulo que era el doble del umbral diastólico.

Registro electrocardiográfico: Por medio de un polígrafo electrofisiológico se efectuó el registro simultáneo del electrocardiograma de superficie de 12 derivaciones y de las señales intracavitarias antes, durante y después de la infusión de epinefrina. Los registros se almacenaron en dispositivos electrónicos (disco duro, CD o DVD) para realizar las medidas a posteriori.

Registro ecocardiográfico: El día previo al EEF se realizó un estudio ecocardiográfico para obtener las medidas convencionales de estructura y función cardiaca según las normas de la sociedad americana de ecocardiografía (13). Con el paciente en sala de hemodinamia, una vez colocados los catéteres endocavitarios, se realizó un nuevo ecocardiograma con un equipo portátil Siemens Acusson Cypress antes y después de iniciar la infusión de epinefrina. En estos ecocardiogramas se evaluó la función de la AI y la función diastólica del VI. El efecto simpático-mimético de la epinefrina se corroboró verificando el incremento de la FC de al menos un 10% con respecto a la medida antes de iniciar la infusión de epinefrina.

Preparación y Administración de la Infusión de Epinefrina: Se Diluyó una ampolla de epinefrina (1mg) en 250cc de Solución fisiológica al 0,9% se administró la infusión de epinefrina a una dosis de 50 ng/Kg/min por un mínimo de 5 minutos. Se verificó que la FC aumentara con la infusión de epinefrina cuando menos un 10% con

respecto a la situación de control. En aquellos pacientes donde no se logró dicho incremento de FC, se aumentó la dosis hasta alcanzarlo sin exceder un máximo de 100 ng/Kg/min.

Medidas y Cálculos:

Se registró la PAS, PAD y PAM antes y durante la infusión de epinefrina.

Se evaluó la función diastólica del VI por medio de Doppler pulsado, en una vista apical de cuatro cámaras, con el volumen de muestra ubicado en los extremos de las valvas de la válvula mitral. Se midieron las velocidades y se registró el patrón del flujo transmitral durante la diástole ventricular así como el TDEC (ver figura 1). Además, se determinó el TRIV del VI por medio del Doppler pulsado en una vista apical de 5 cámaras. Se ubicó el volumen de muestra en el tracto de salida del VI de tal manera que registrara simultáneamente los flujos mitral y aórtico. El TRIV se definió como el periodo de tiempo entre el final de la onda de flujo aórtico y el inicio de la onda E del flujo mitral (ver figura 2).

Se utilizó el Doppler tisular para evaluar la velocidad del anillo mitral tanto en su inserción septal como en la lateral, realizando un promedio de ambos valores para determinar la velocidad diastólica temprana (e') y velocidad diastólica tardía (a') de la válvula mitral. (13)

La función auricular se evaluó estimando la FE total de la AI y el índice de expansibilidad a través de métodos volumétricos. Se midió el AI_{max} y AI_{min} y se aplicaron las fórmulas $(AI_{max} - AI_{min} / AI_{max})$ y $(AI_{max} - AI_{min} / AI_{min})$ respectivamente, no se incluyó la función contráctil de la AI estimada por métodos volumétricos debido a la imposibilidad para determinar la AI_{pre-A} por no disponer de registro electrocardiográfico en el ecocardiógrafo portátil con el que realizaron los estudios en el área de hemodinamia.

Utilizamos la FVDA como parámetro de función contráctil calculándola por medio de la ITV del llenado activo y flujo transmitral, a través de la fórmula $ITV \text{ onda A} / ITV \text{ flujo transmitral}$. (11, 12)

Análisis Estadístico

Los cálculos de los promedios, las desviaciones típicas y los análisis estadísticos se realizaron con la hoja de cálculo Excel^R y el paquete estadístico SPSS20^R. Se evaluó el tipo de distribución de los datos con el test de Shapiro- Wilk. Para las distribuciones normales las diferencias entre la situación de control y la de intervención se analizaron por medio de la prueba estadística de T apareada y el análisis de varianza de un factor. En los casos de las variables que no tuvieron distribución normal, las diferencias se evaluaron con la prueba para muestras relacionadas de Wilcoxon de los rangos con signos. Las diferencias de los valores entre géneros y sus cambios se evaluaron con análisis de varianza de un factor o con prueba de Kruskall-Wallis. La asociación entre variables se evaluó con test de correlación y regresión. Se asignó un valor significativo de P cuando ésta fue menor de 0.05.

Cálculo del tamaño de la muestra.

Se supusieron distribuciones normales con valor promedio de volumen auricular de 22 ml y desviación estándar de ± 6 . Se calculó el tamaño de la muestra previendo un análisis de dos colas, con 95% de intervalo de confianza y 80% de poder estadístico. Se calculó una muestra de 27 pacientes (tamaño muestral ajustado a pérdidas del 15%) (14).

RESULTADOS.

Entre octubre del 2013 y julio 2014 se incluyeron 27 pacientes con las características descritas en la Tabla 1 que dieron su consentimiento por escrito para participar en el estudio. Ningún paciente sufrió complicaciones relacionadas con el procedimiento.

Con la infusión de epinefrina se logró un incremento promedio de 14% de la FC con respecto a la basal. También se encontró un incremento significativo de la PAS durante la infusión de epinefrina, la PAD y la PAM no mostraron cambios significativos. (Tabla 2)

Parámetros de Eco-Doppler: Cuando se evaluaron los parámetros clásicos de función diastólica del VI, se encontró que solo dos pacientes variaron su patrón de función diastólica basal de una función normal a un trastorno de relajación. La relación E/A y el valor de la e' mostraron una disminución significativa, el TRIV y la FVDA mostraron un incremento significativo respecto a la situación basal. El TDEC no mostró cambios significativos. (Tabla3).

Parámetros volumétricos: La evaluación de la función auricular mostró incremento significativo de los volúmenes auriculares izquierdos; el máximo en 13% y el mínimo en 25% con un predominio del aumento del volumen mínimo. Estos cambios volumétricos se tradujeron en una disminución significativa de FE global de la AI. También se corroboró una disminución del índice de expansibilidad de la AI. (Tabla 4) (figura 3).

DISCUSION

El primer aspecto que queremos hacer resaltar es que la administración de una infusión de epinefrina efectuada en un ambiente controlado como el laboratorio de electrofisiología resultó ser segura y no produjo ninguna complicación. Si bien es cierto que ya se ha reportado su uso en este tipo de aplicación, hay muy pocas publicaciones al respecto y nuestros resultados corroboran la seguridad en el uso de la epinefrina en este contexto. Con las dosis de epinefrina utilizadas alcanzamos un incremento de frecuencia cardíaca muy similar al reportado por Morady y colaboradores. Nosotros no medimos la concentración de epinefrina plasmática pero en el trabajo citado, los valores de epinefrina alcanzados con la infusión de 50 ng/Kg/min resultaron ser 10 veces mayores que los medidos en la situación de control (8). Estos hallazgos indican que en nuestro grupo de pacientes la epinefrina sí produjo un efecto simpático-mimético que, entre otras cosas, se puso de manifiesto por un incremento de la FC y de la PAS. Teniendo en cuenta la FC promedio alcanzada durante la infusión (91 latidos por minutos), consideramos que la estimulación simpática producida está en el rango de lo fisiológico y que los niveles de frecuencia cardíaca no excedieron valores que, de por sí, produjesen perturbación patológica en la mecánica auricular ni impidiesen la medición adecuada de los distintos parámetros ecocardiográficos (15).

Niwa y cols evaluaron el efecto de la inyección de 45 µg de epinefrina mezclados con lidocaína al 2%, utilizado como anestesia maxilar infiltrativa, en 10 sujetos jóvenes, normales (9). Dichos autores encontraron un incremento significativo de la FC que alcanzó un valor máximo de 71.5 ± 9.8 lpm. Reportaron un incremento de las velocidades de las ondas E y A con disminución de la relación E/A, un incremento del TDEC y un

acortamiento del TRIV. Niwa y cols interpretan sus hallazgos como una mejoría en la función diastólica. Johannessen et al evaluaron el efecto de la infusión intravenosa de dosis crecientes de epinefrina (hasta 50 mg/Kg/min) en 9 varones normales y encontraron aumento de la velocidad de las ondas E y A, aumento de la relación E/A (16). Nuestros pacientes alcanzaron una FC mayor (91.5 ± 14.1 lpm) lo que sugiere mayor grado de estimulación simpática. En contraposición a los resultados de los trabajos de Niwa y Johannessen, nuestros pacientes no mostraron incremento significativo de la velocidad de la onda E pero sí de la A, no tuvieron cambios significativos del TDEC y presentaron una prolongación discreta pero significativa del TRIV. Los resultados son discordantes pero difíciles de comparar por cuanto nuestra muestra poblacional fue 4 veces mayor, la epinefrina no se administró combinada con otro fármaco (lidocaína), la vía de administración fue intravenosa y, como ya mencionamos, los niveles de FC inducidos por la epinefrina fueron mayores en nuestros pacientes.

Es ya bien conocido que en ausencia de estenosis mitral, la velocidad del flujo mitral depende de una compleja interacción entre múltiples factores que modifican la contracción, relajación y distensibilidad de la aurícula y el VI y que, en último término, modifican las presiones en ambas cámaras (17). Esto determina que sea difícil hacer conclusiones teniendo en cuenta un solo parámetro para determinar el estado de la función diastólica. Mulvagh et al evaluaron el valor del TRIV, la FVDA, el TDEC, la relación E/A y el intervalo del final de la A a la onda R para detectar elevación de la presión diastólica final del VI (17). Encontraron que el factor con mayor fuerza de asociación con el incremento de presión diastólica final del VI fue el TRIV (sensibilidad 74.4%), sin embargo, cuando se combinaban varias mediciones, la sensibilidad aumentaba al 95% (17).

Nuestros pacientes son jóvenes, sin hipertrofia cardíaca, con función ventricular preservada, es decir, sin cardiopatía estructural y, por tanto, hay menor probabilidad de que interactúen factores patológicos que puedan confundir la interpretación de los resultados. Los valores de volúmenes y parámetros ecocardiográficos de relajación estaban dentro de lo normal pero la infusión de epinefrina produjo aumentos significativos de volumen auricular máximo y mínimo, disminución de la FE auricular, aumento de la velocidad de la onda A, disminución de la relación E/A, disminución del índice de expansibilidad auricular, incremento de la FVDA y aumento del TRIV. Todos los cambios apuntan hacia una disminución de la función auricular y disminución en la relajación ventricular inducidas por la infusión de epinefrina.

Estos cambios pueden ser la base para justificar el uso de la infusión de epinefrina para evaluar el efecto de la ablación para fibrilación auricular y para desenmascarar la posibilidad de aparición de la arritmia en sujetos con factores de riesgo para sufrir fibrilación auricular.

Conclusiones: En este grupo de pacientes adultos, jóvenes, sin cardiopatía estructural, la infusión de epinefrina de 50 a 100 ng/Kg/min:

- 1) Induce una estimulación simpática que se manifiesta por un aumento fisiológico, significativo, de la FC y la PAS.
- 2) No produjo complicaciones ni riesgos significativos para el paciente.
- 3) Produce aumentos significativos de los volúmenes auriculares izquierdos máximo y mínimo con predominio del incremento en el volumen auricular mínimo que se traduce en una disminución significativa de la FE auricular.

- 4) Genera un aumento de la velocidad de la onda A, disminución de la relación E/A, disminución del índice de expansibilidad auricular, incremento de la FVDA y aumento del TRIV. Todos los cambios sugestivos de una disminución de la función auricular y relajación ventricular izquierdos.
- 5) Los cambios inducidos son significativos pero los valores máximos se mantienen en el rango de lo reportado como normal.

Limitaciones

El proceso de contracción y relajación auricular y ventricular es complejo y heterogéneo y, hasta el presente, ni aclarado ni comprendido del todo. En los libros de texto y las publicaciones sobre el tema a menudo se hacen afirmaciones acerca de los mecanismos normales sobre la base de extrapolar resultados obtenidos en animales de experimentación y medidas efectuadas en pacientes con cardiopatía estructural. Nosotros no obtuvimos medidas directas de presión auricular ni ventricular que permitan una correlación más segura entre los cambios observados y los métodos tradicionales que se consideran estándar para la evaluación del proceso de distensibilidad relacionando presión y volumen en las cámaras.

Nuestra muestra, a pesar de haber satisfecho los requerimientos estadísticos de tamaño para la detección de diferencias, sigue siendo aún una muestra pequeña que deberá ampliarse a futuro para darle mayor solidez a los resultados.

Los hallazgos se limitan a una población adulta, joven, de ambos sexos, sin cardiopatía estructural y los cambios no pueden extrapolarse a sujetos con cardiopatía o a otros rangos de edades.

ANEXOS.

Tabla 1

Características Basales

CARACTERÍSTICAS BASALES	
Edad (años)	34.66 ± 17.24
FEVI	61%±4.5%
FEMENINO	14 (51.85%)
MASCULINO	13 (48.15%)
TRNAV	16 (59.25%)
TRAV	9(33.33%)
FLA	2(7.4%)
TOTAL	27

Los valores se expresan en media ± desviación estándar. *FEVI*: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, *TRNAV*:taquicardia por reentrada nodal aurículo ventricular *TRAV*:taquicardia por reentrada aurículo ventricular *FLA*: flutter auricular.

Fuente: base de datos de la investigación.

Tabla 2

Presión Arterial en Situación Control vs Adrenalina

PARAMETROS	CONTROL		ADRENALINA		p
	PROMEDIO	DESV TIPICA	PROMEDIO	DESV TIPICA	
PAS	137.037	22.896	147.629	25.692	0.00066271
PAD	81.222	14.598	82.222	13.250	0.515887868
PAM	100.851	20.633	104.592	19.329	0.058357393
FC	79.55	12.36	91.59	14.19	≤ 0.0001

Los valores se expresan en media y \pm desviación estándar. *PAS*: Presión arterial sistólica

PAD: Presión arterial diastólica *PAM*: Presión arterial media *FC*: frecuencia cardiaca.

Fuente: base de datos de la investigación.

www.bdigital.ula.ve

Tabla 3

Función Diastólica en Situación Control vs Adrenalina

PARAMETRO	CONTROL		ADRENALINA		P
	PROMEDIO	DESV TIPICA	PROMEDIO	DESV TIPICA	
E/A	1.33	0.32	1.13	0.25	0.001
e'	0.14	0.029	0.12	0.034	0.01
a'	0.111	0.035	0.132	0.14	0.42
E/e'	6.812	2.227	7.313	2.341	0.085
TRIV	86.74	3.819	89.888	4.003	0.0003
TDEC	216.074	15.226	212.37	22.15	0.452

Los valores se expresan en media y \pm desviación estándar. *E/A*: relación onda E y onda A. *e'*: velocidad diastólica temprana de la válvula mitral. *a'*: velocidad diastólica tardía de la válvula mitral. *TRIV*: tiempo de relajación isovolumétrica. *TDEC*: tiempo de desaceleración de la onda E. **Fuente:** base de datos de la investigación.

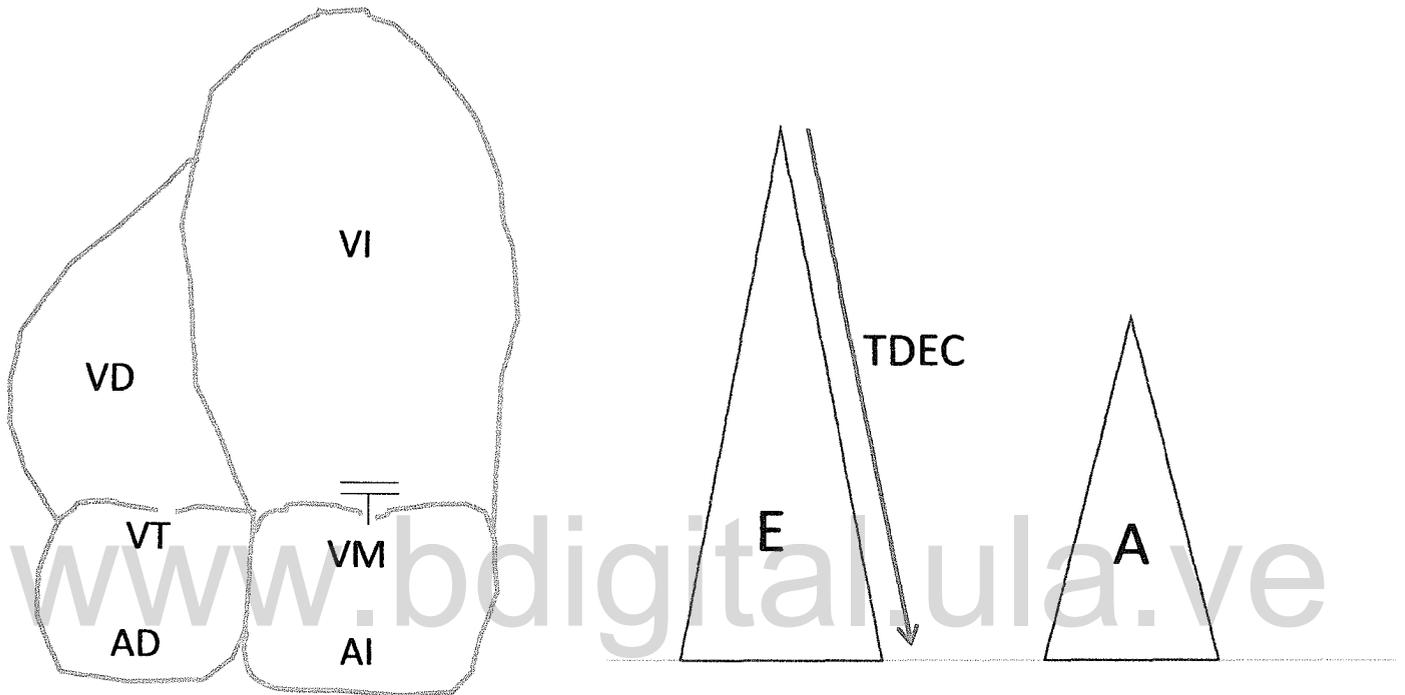
Tabla 4

Función Auricular en Situación Control vs Adrenalina

PARAMETRO	CONTROL		ADRENALINA		P
	PROMEDIO	DESV TÍPICA	PROMEDIO	DESV TÍPICA	
AI max	33.14	8.553	37.56	10.25	0.0003
AI min	16.56	4.448	20.821	6.359	≤ 0.0001
FEAI	0.5	0.332	0.448	0.046	≤ 0.0001
Índice de expansibilidad	1.008	0.133	0.826	0.156	≤ 0.0001
FVDA	0.392	0.051	0.457	0.051	≤ 0.0001

Los valores se expresan en media y \pm desviación estándar. *AI max*: volumen auricular máximo, *AI min*: volumen auricular mínimo, *FEAI*: fracción de eyección de aurícula izquierda. *FVDA*: fracción de llenado ventricular dependiente de la aurícula **Fuente:** base de datos de la investigación.

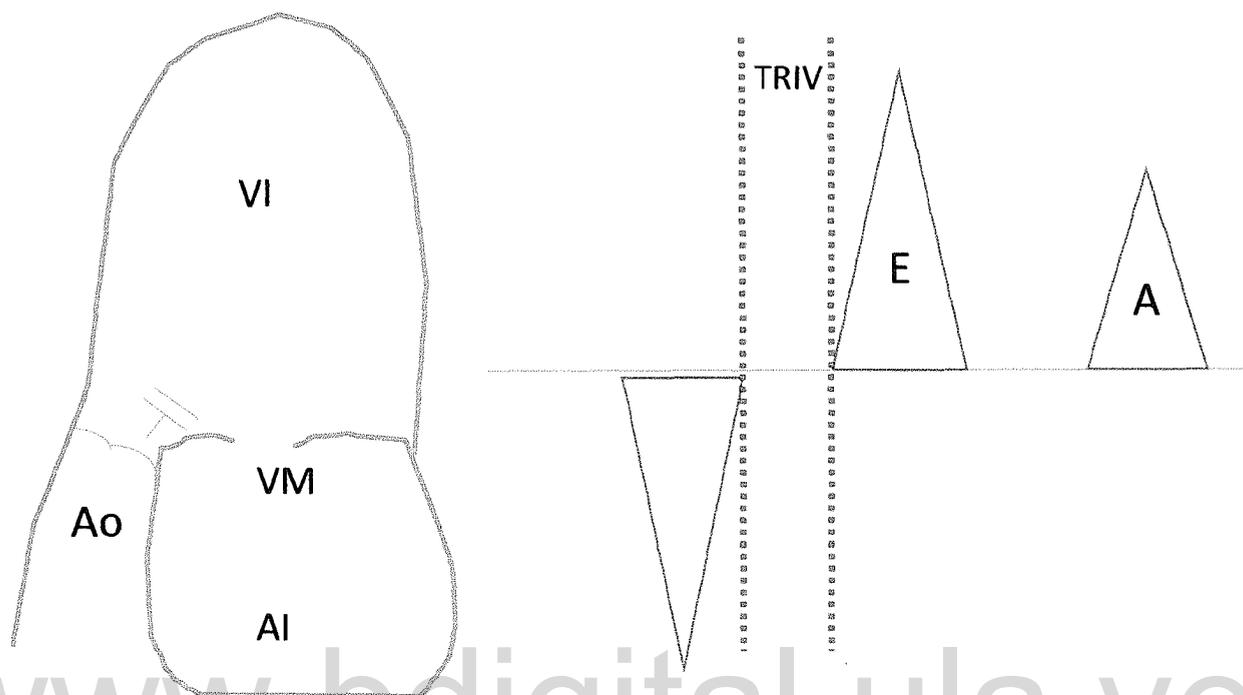
Figura 1



VD: ventrículo derecho. VT: válvula tricúspide. AD: aurícula derecha. VM: válvula mitral. AI: aurícula izquierda. VI: ventrículo izquierdo. *E*: onda E de llenado ventricular pasivo. *A*: onda A de llenado ventricular activo. TDEC: tiempo de desaceleración de la onda E

Diagrama para obtención de flujo transmitral a través de Doppler pulsado, en vista apical de 4 cámaras con la muestra de pulsado sobre la válvula mitral. Se obtiene onda de llenado temprano (onda E) onda de llenado activo o tardío (onda A) se establece su relación y se mide el tiempo de desaceleración de la onda E a través de su pendiente.

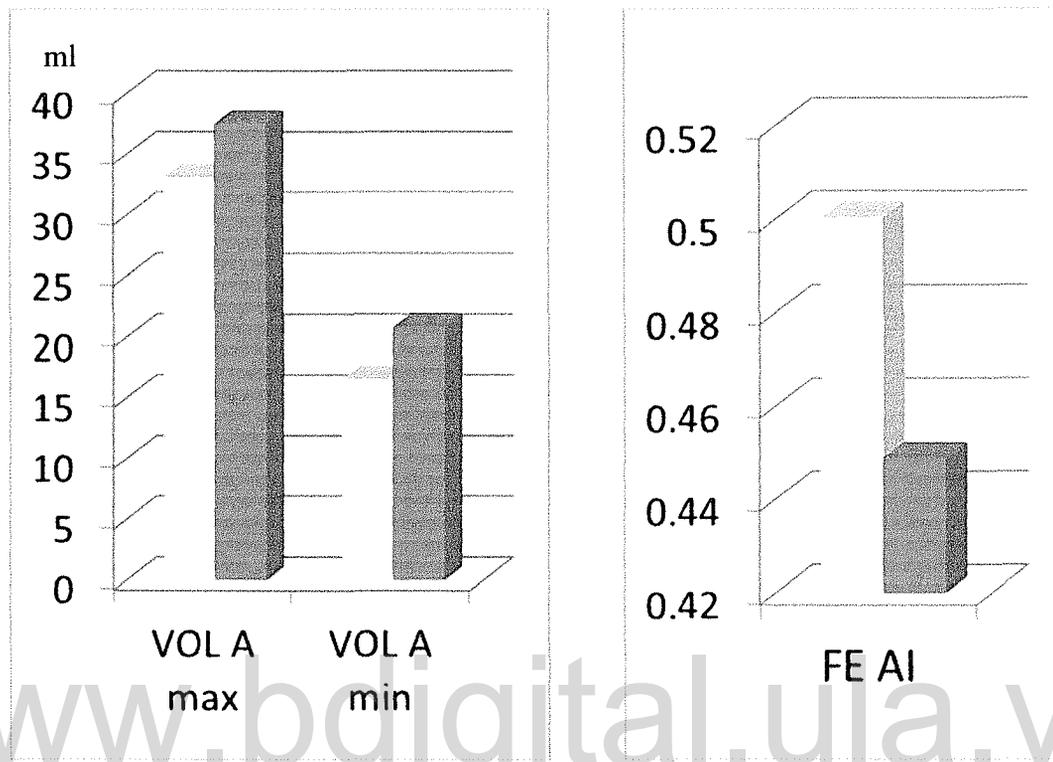
Figura 2



Ao: Aorta. *AI*: aurícula izquierda. *VM*: válvula mitral. *VI*: ventrículo izquierdo. *TRIV*: tiempo de relajación isovolumétrica. *E*: onda E de llenado ventricular pasivo. *A*: onda A de llenado ventricular activo.

Diagrama para la obtención de tiempo de relajación isovolumétrica; en vista apical de 5 cámaras se coloca la muestra del Doppler de forma que abarque el tracto de salida del VI y el flujo transmitral, para obtener 3 ondas la primera correspondiente al flujo a través del tracto de salida y la segunda y la tercera correspondiente a la onda E y A del flujo transmitral. El tiempo entre el final de la onda del tracto de salida y el inicio de la onda E corresponde al tiempo de relajación isovolumétrica.

Figura 3



AI max: volumen auricular máximo, *AI min*: volumen auricular mínimo. *FE AI*: fracción de eyección de la aurícula izquierda.

Fuente: base de datos de la investigación.

Volúmenes auriculares y función auricular en situación control y bajo infusión de adrenalina.

Abreviaturas

ECG: electrocardiograma

MT: Miocardiopatía de Takotsubo

FE: Fracción de eyección

FC: Frecuencia cardiaca

PAS: Presión arterial sistólica

VI: Ventrículo izquierdo

AI: Aurícula izquierda

AI max: volumen auricular máximo

AI min: volumen auricular mínimo

FVDA: fracción de llenado ventricular dependiente de la aurícula.

ITV: Integral de tiempo velocidad

EEF: Estudio electrofisiológico

PAD: Presión arterial diastólica

PAM: Presión arterial media

TDEC: tiempo de desaceleración de la onda E.

TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica

BIBLIOGRAFIA

1. Dote K, Sato H, Tateishi H, et al. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasm: a review of 5 cases.[Abstract] *J Cardiol* 1991; 21:203-14.
2. Kurisu S, Sato H, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nishioka k, et al. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: A novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2002; 143: 448-55.
3. Bybee KA, Prasad A. Stress-related cardiomyopathy syndromes. *Circulation*. 2008;118:397-409
4. Budhwani N, Bonaparte KL, Cuyjet AB, Sarik M. Severe reversible left ventricular systolic and diastolic dysfunction due to accidental iatrogenic epinephrine overdose. *Rev Cardiovasc Med*. 2004; 5: 130-133.
5. Abraham J, Mudd JO, Kapur N, Klein K, Champion HC, Wittstein IS. Stress cardiomyopathy after intravenous administration of catecholamines and beta-receptor agonists. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53; 1320-1325.
6. Wittstein IS, Thiermann DR, Lima JAC, Baughman KL, Schulman SP, Gertenblith G, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Eng J Med*. 2005; 352: 539-548.
7. Stratton JR, Pfeifer MA, Ritchie JL, Halter JB. Hemodynamic effects of epinephrine: Concentration-effect study in humans. *J Appl Physiol*. 1985; 58: 1199-1206.
8. Wesley W Brooks and Chester H. Conrad. Isoproterenol-Induced Myocardial Injury and Diastolic Dysfunction in Mice: Structural and Functional Correlates. *Lab Anim*. 2009.59.339-343

9. Hitoshi Niwa, Yasuaki Hirota, Tohru Sibutani, Yoshiko Idohji, Tomonori Hori, Kazuna Sugiyama, Shigeharu Joh, Akiyoshi Kuji, and Hideo Matsuura. The Effects of Epinephrine and Norepinephrine Administered During Local Anesthesia on Left Ventricular Diastolic Function. *Anesth Prog.* 1991 38: 221-226
10. Brian D. Hoit Left Atrial size and function. *JACC* 2014; 63; 493-505.
11. Rosca M, Lancellotti P, Popescu B, Piérard L. Left atrial function: pathophysiology, echocardiographic assessment, and clinical applications. *Heart* 2011. 97: 1982-1989
12. Sachin Gupta¹, Susan A. Matulevicius¹, Colby R. Ayers, Jarett D. Berry, Parag C. Patel, David W. Markham¹, Benjamin D. Levine¹, Kelly M. Chin³, James A. de Lemos, Ronald M. Peshock, and Mark H. Drazner. Left atrial structure and function and clinical outcomes in the general population. *European heart journal.* 2013. 34. 278-285
13. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH., Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MSTJ, Stewart WJ, Members of the Chamber Quantification Writing Group. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiography.* 2005; 18: 1440-1463
14. **Pita Fernández, S.** Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. **CAD ATEN PRIMARIA 1996; 3: 138-14.** Actualizada el 01/12/2010.

15. Kuo LC, Quiñones MA, Rokey R, Satori M, Abinader EG, Zoghbi W. Quantification of atrial contribution to left ventricular filling by pulsed Doppler echocardiography and the effect of age in normal and diseased hearts. *Am J Cardiol* 1987; 59: 1174-1178.
16. Johannessen KA, Cerqueira M, Veith RC, Stratton JR. Influence of sympathetic stimulation and parasympathetic withdrawal on Doppler Echocardiographic left ventricular diastolic filling velocities in young normal subjects. *Am J Cardiol* 1991; 67: 5230-526.
17. Mulvagh S, Quiñones MA, Kleiman NS, Cheirif H, Zoghbi WA. Estimation of left ventricular end-diastolic pressure from Doppler transmitral flow velocity in cardiac patients independent of systolic performance. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 112-119.

www.bdigital.ula.ve