

TEMA CENTRAL

INSUFICIENCIA CARDIACA

Coordinador: LUIS D. SUAREZ

Isquemia miocárdica y función ventricular: efectos de la ausencia del “esqueleto hidráulico” del miocardio sobre la mecánica cardíaca

Alberto Crottogini

Los efectos de la hipoxia sobre la mecánica ventricular izquierda global han sido bien descriptos, tanto en animales como en el hombre. Básicamente, estos efectos comprenden: a) un deterioro en la función contráctil (efecto inotrópico negativo), y b) un deterioro en la relajación (efecto lusitrópico negativo). El primero se evidencia por la caída de la elastancia máxima ventricular (pendiente de la relación presión-volumen de fin de sístole), y la segunda por aumento del módulo de rigidez diastólica (K).

Las manifestaciones mecánicas de la hipoxia a nivel regional (hipoquinesia, aquinesia y disquinesia) también han sido apropiadamente descriptos tanto en animales experimentales como en el hombre.

Menos conocidos que los efectos provocados por la privación de oxígeno (hipoxia o anoxia) son los resultados de la privación de sangre (isquemia). En efecto, la privación de sangre al miocardio, conlleva no sólo los efectos derivados de la carencia de oxígeno, sino aquéllos provocados por la ausencia de líquido dentro de la microvasculatura coronaria. El líquido intracoronario, verdadero “esqueleto hidráulico” del miocardio, contribuye sustancialmente a la elastancia (rigidez) parietal, tanto en sístole como en diástole.

Con el propósito de discriminar cuáles son los fenómenos mecánicos ventriculares izquierdos que resultan de la hipoxia miocárdica, de aquéllos que resultan de la isquemia miocárdica, hemos diseñado un experimento en el que el miocardio es sometido alternativamente a una oclusión aguda de la arteria coronaria que lo irriga (anoxia + isquemia), y a una perfusión con una solución carente de oxígeno (anoxia *sin* isquemia).

En seis perros se insertaron dos pares de microcristales ultrasónicos (cerámicas piezoeléctricas de 5 MHz) para medir en forma continua el espesor parietal de la cara anterior y posterior del ventrículo izquierdo. Esta

técnica, llamada sonomicrometría, consiste en medir el tiempo que tarda una señal ultrasónica en recorrer la distancia que separa al microcristal emisor del receptor. Como la velocidad es constante, la distancia (dato que nos interesa conocer) es directamente proporcional al tiempo. Se insertó, además, un microtransductor de presión (Konigsberg P7) en la cavidad del ventrículo izquierdo.

Completada la instrumentación del animal, se registraron los bucles presión-espesor parietal de ambas caras durante una oclusión aguda de la arteria circunfleja (que en el perro irriga la cara posterior) de 15 segundos de duración, y durante la perfusión de la misma arteria con Dextrán 40.

En ambas situaciones experimentales se analizó en las dos caras: a) la variación de espesor parietal (en mm) observada durante la fase de relajación isovolúmica (isométrica diastólica) a los 5, 7.5 y 15 segundos de oclusión y de perfusión con Dextrán; y b) el espesamiento parietal sistólico (en mm).

Los resultados demostraron que:

a) Durante la oclusión se produce un marcado adelgazamiento parietal durante la fase isovolúmica diastólica en la cara posterior, que no se evidencia durante la perfusión con Dextrán (-0.93 ± 0.11 mm vs. $+0.33 \pm 0.4$ mm, $p < 0.004$).

b) Estos cambios son especulares con los que se producen en la cara anterior normoperfundida.

c) El espesamiento parietal sistólico, que disminuye dramáticamente durante la oclusión, se preserva durante la perfusión con Dextrán.

d) El engrosamiento parietal sistólico aumenta significativamente en la cara normoperfundida, pero dicho aumento ocurre durante la fase isovolúmica sistólica y no durante la fase eyectiva.

Conclusiones:

Del análisis de los resultados expuestos en a) y b) se concluye que los cambios observados en la fase isovolúmica diastólica no son el resultado de la anoxia sino de la ausencia de esqueleto hidráulico, que determina que la pared afectada pierda elastancia y sea dominada mecánicamente por la pared normoperfundida, provocando un desbalance mecánico muy desfavorable

para la función ventricular, que no se observa cuando el miocardio está anóxico pero irrigado (no isquémico).

Del análisis de los resultados expuestos en c) y d) se concluye que durante la oclusión coronaria, el aumento del engrosamiento parietal de la pared normoperfundida no contribuye al volumen sistólico, ya que no ocurre durante la fase eyectiva sino isovolúmica, desvirtuándose así un supuesto rol "vicariante" de la pared sana durante la isquemia miocárdica. El engrosamiento observado es la mera consecuencia de una interacción mecánica entre una pared de elastancia normal por presencia de su esqueleto hidráulico con una de elastancia disminuida por ausencia de su esqueleto hidráulico.

Las conclusiones expuestas sugieren que en la disfunción ventricular izquierda resultante de una oclusión aguda coronaria, a los efectos deletéreos de la hipoxia tisular se agrega el rol relevante que tiene la ausencia del esqueleto hidráulico del miocardio.

Insuficiencia cardíaca: Inhibidores de la IECA o antagonistas de los receptores de angiotensina

Manuel Vázquez Blanco

Existen sobradas evidencias de que el sistema renina angiotensina aldosterona juega un rol preponderante en la patogénesis y progresión de la insuficiencia cardíaca. La angiotensina II (A-II) tiene una serie de efectos biológicos, que en el ser humano se canalizan a través de dos receptores denominados AT 1 y AT2. El receptor AT 1 es el mejor conocido, predomina en el sujeto adulto y explica la mayor parte de los efectos de la A-II. Por medio de la estimulación de este receptor aumenta la secreción de aldosterona, se producen hipertrofia, proliferación celular, vasoconstricción y hasta una respuesta inflamatoria mediada por prostaglandinas. En forma inmediata aumentan la pre y poscarga y a más largo plazo se produce el remodelamiento cardíaco, lo cual promueve una disfunción ventricular progresiva. Numerosas evidencias clínicas y experimentales demuestran que la interrupción del sistema tiene efectos favorables sobre la evolución de los pacientes con insuficiencia cardíaca. Es por ello que durante muchos años los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) han constituido, junto con los diuréticos, la piedra angular en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Diferentes estudios prospectivos (CONSENSUS, SOLVD, SAVE, V-HeFT II, AIRE, etc.) han mostrado que disminuyen el número de internaciones, mejoran los síntomas, la clase funcional y prolongan la vida. Junto con el bloqueo de la producción de A-II, los IECA bloquean el catabolismo de la bradiquinina. La bradiquinina tiene a su vez propiedades antiproliferativas y promueve la liberación de sustancias

vasodilatadoras por parte del endotelio. Estas acciones son beneficiosas pero a veces, son responsables de los efectos indeseables observados en algunos pacientes. La A-II puede generarse a través de otras vías alternativas, particularmente a través de proteasas tisulares. En consecuencia, la utilización de los antagonistas de la A-II podría brindar un bloqueo más eficaz de sus efectos. El estudio ELITE-1, diseñado para comparar la tolerabilidad del Losartán en relación con Captopril, en pacientes mayores de 65 años, mostró una reducción significativa de la mortalidad en los pacientes tratados con Losartán. Estudios posteriores efectuados con diferentes antagonistas de la A-II (RESOLVD, SPICE y ELITE-2) no mostraron diferencias significativas en la mortalidad, aunque fueron mejor tolerados.

Por lo tanto no existen, aún, evidencias de que los antagonistas de la A-II sean superiores a los IECA para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y se recomienda que sean utilizados en caso de intolerancia para aquellos. Algunos estudios (Val-HeFT, CHARM I II III, OPTIMAAL, VALIANT, etc.) se encuentran aún en marcha con el objetivo de evaluar la eficacia de los antagonistas de la A-II solos o en combinación con IECA en este grupo de pacientes.

Bibliografía

1. Francis GS. ACE Inhibition in Cardiovascular Disease. *N Eng J Med* 2000; 342: 201-2.
2. Bumier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000; 355: 637-45.
3. Topol E. Ace inhibitors still the drug of choice for heart failure and more. *Lancet* 1999; 354: 1797.
4. Pitt B, Segal R, Martínez F et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747-52.
5. Pitt B. AHA meeting, Dallas, November 1999.
6. Mc Kelvie RS, Yusuf S, Pericak D et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure. (RESOLVD) pilot study. *Circulation* 1999; 100: 1056-64.

Sudden cardiac death: definition, classification, trials and treatment

Antonio Pacífico

Sudden cardiac death is the leading cause of death in the western world, but controversy still exists even in how we should define sudden cardiac death. Discussion of the various implications if one chooses one definition vs the other will be conducted. There are multiple etiologies, but the lead predisposing factor to sudden cardiac death is still cardiomyopathy; the least is due to an electrical instability and arrhythmias. The most common etiology of cardiomyopathy is ischemic but in Argentina and other

South American countries, Chagas disease as the etiology of the cardiomyopathy is more prevalent. Multiple antiarrhythmic trials have been conducted, many with amiodarone as the pharmacological agent, to try to decrease sudden cardiac death in this population. The results of these trials and the results of the trials comparing medical therapy vs the implantable cardioverter or defibrillator will be discussed.

Development of sudden cardiac death from congestive heart failure. Point of view: beta blockers and antiarrhythmic drugs vs implantable defibrillators

Antonio Pacífico

The development of the steps in-between the onset of congestive heart failure and sudden cardiac death are actually one of the most interesting, yet the most poorly understood phenomenon. Many patients have congestive heart failure, and the majority develop some form of arrhythmias; however, what transforms these arrhythmias into lethal arrhythmias, such as sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation, is subject to discussion and investigation. What role does electrical stimulation and beta blockers have in preventing sudden death will be discussed. Also, the role of the beta blockers in improving the cardiomyopathy and the congestive heart failure symptoms will be discussed. The use of medications vs the implantable defibrillator in the prevention of sudden cardiac death in this subgroup of patients will also be discussed.

Insuficiencia cardíaca y ejercicio

Roberto M. Peidro

La insuficiencia cardíaca es una patología clínica frecuente y se acompaña de elevada morbimortalidad. No es una enfermedad en sí misma, sino un síndrome que puede formar parte de la evolución de diferentes cardiopatías. Las referencias a desarrollar en este reporte se refieren al deterioro de la función sistólica ventricular izquierda que ocupa el 80% de los casos de insuficiencia cardíaca. El sistema cardiovascular no está totalmente capacitado para suplir las necesidades de oxígeno del organismo y existe una compleja combinación de procesos, desencadenados a partir de la falla en la función de bomba, que provocan la hipoperfusión de diferentes órganos vitales y el incremento de las presiones de llenado ventricular izquierdo con acumulación de fluidos en los pulmones y el sistema venoso. La disnea y la fatiga muscular son los síntomas más importantes y los pacientes con menor capacidad funcional tienen la mortalidad más elevada.

Síntomas

En la etiología de los síntomas están involucrados los cambios producidos en diferentes sistemas. Si bien se ha atribuido la fatiga a anormalidades del músculo periférico y la disnea a modificaciones en los parámetros respiratorios, es necesario tener en cuenta que la aparición de uno u otro síntoma puede depender del tipo de ejercicio realizado y del protocolo empleado en la evaluación. Se comprobaron pocas diferencias con relación al pico de consumo de oxígeno (VO_2), ventilación y etiología de la insuficiencia cardíaca entre los pacientes que detienen el ejercicio por disnea o por fatiga. Esto ha llevado a pensar en mecanismos semejantes implicados en la producción de ambos síntomas.

Se ha observado una pobre correlación entre los parámetros utilizados para valorar la función cardíaca y aquellos empleados para objetivar la capacidad funcional. Ambos, sin embargo, tienen valor en la evaluación pronóstica. Los síntomas y la capacidad para realizar actividad física no tienen una relación estricta con la presión capilar pulmonar, la fracción de eyección ventricular izquierda, el volumen minuto en reposo y las mediciones de la función ventricular. Por otra parte la mejoría de las variables hemodinámicas lograda mediante tratamientos farmacológicos y aun con trasplante cardíaco no se traduce en una desaparición inmediata de la sintomatología. El deterioro de la fracción de eyección del ventrículo derecho se propuso como parámetro relacionado con la disminución de la capacidad funcional, aunque esto no ha podido ser corroborado en estudios posteriores con valoración de VO_2 pico.

La insuficiencia cardíaca tiene su origen en una deficiencia en la función hemodinámica central y desencadena alteraciones en la función respiratoria, el sistema nervioso autónomo y neurohormonal, la circulación periférica y el músculo esquelético. Estas modificaciones están involucradas en la etiología de los síntomas.

Hay una respuesta ventilatoria exagerada al ejercicio y la relación "ventilación/producción de CO_2 " (VE/VCO_2) está aumentada, con una curva empujada con relación a sujetos normales. A pesar de este incremento ventilatorio no se han observado alteraciones significativas de los gases en sangre. Esto sugiere la existencia de otro mecanismo, exagerado durante el ejercicio, que actuaría como estímulo para la hiperventilación. Los **quimiorreceptores arteriales** se han propuesto como uno de estos estímulos. Coats demostró un incremento en la sensibilidad a la hipoxia de los quimiorreceptores periféricos y de la sensibilidad al CO_2 de los quimiorreceptores centrales, aunque sin alteraciones de la quimiosensibilidad de los receptores periféricos al CO_2 .

Existen evidencias cada vez más fuertes que relacionan a las anormalidades en el músculo esquelético con este tipo de respuesta ventilatoria.

Otra causa de disnea podría ser el engrosamiento de la membrana basal alveolar que existe en zonas con hipertensión pulmonar o bien donde ha habido incrementos crónicos de la presión venosa pulmonar (estenosis mitral no tratada). Sin embargo, esto no pudo ser confirmado ya que no se ha demostrado una desaturación de oxígeno arterial durante el ejercicio en pacientes con insuficiencia cardíaca.

La fatiga de los músculos respiratorios, producida por la hiperactividad secundaria al incremento de los requerimientos ventilatorios, contribuye al desarrollo de disnea. Se demostraron cambios histológicos en estos músculos en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.

Se ha descrito una tendencia excesiva a la broncoconstricción. Esta broncoconstricción no asmática podría contribuir a la disnea de la insuficiencia cardíaca y las causas pueden estar relacionadas con edema de la mucosa bronquial.

Modificaciones periféricas

En la insuficiencia cardíaca hay alteraciones musculares de distinto tipo. Existe disminución en el estiramiento pico, acidosis precoz, rápida depleción de los compuestos de alta energía y sobredependencia del metabolismo anaeróbico. Se ha observado disminución en los contenidos de enzimas oxidativas musculares, reducción en el número y tamaño de las mitocondrias, alteraciones en la distribución de los tipos de fibras musculares y reemplazo de fibras musculares por tejido graso. Hay evidencias de una excesiva y precoz liberación a la sangre de los productos del metabolismo muscular (ácido láctico, potasio, adenosina).

Las modificaciones musculares podrían atribuirse a la disminución crónica del flujo sanguíneo generada y a cambios en los vasos periféricos. En la etiología de las alteraciones vasculares intervienen la sobreactividad neurohormonal, que incluye al sistema renina-angiotensina dentro de la pared arterial, los sistemas dependientes del endotelio con una disminución del factor relajante endotelial y una sobreactividad del sistema vasoconstrictor. Hay una disminución de la "complacencia" arterial, que lleva a un trabajo adicional del ventrículo izquierdo, y alteraciones de la microvasculatura que contribuyen a la baja perfusión renal, muscular, hepática y pulmonar.

No se han logrado mejorías inmediatas en el metabolismo muscular, los niveles de lactato en el esfuerzo ni los síntomas al incrementar el flujo de sangre al músculo durante el ejercicio. Esto sugiere que el deterioro del metabolismo muscular durante la actividad física no depende en forma aguda del flujo sanguíneo, sino de las alteraciones intrínsecas y crónicas del músculo.

El músculo esquelético en la insuficiencia cardíaca es similar al observado en sujetos con largos períodos

de inactividad, aunque el simple desuso no puede explicar todos los cambios presentes en esta patología.

Las modificaciones del músculo esquelético se correlacionan bien con la limitación de la capacidad de ejercicio. Algunas de las respuestas cardiovasculares y respiratorias al ejercicio están mediadas por la acción de estímulos sensitivos que son llevados por nervios aferentes pequeños mielinizados o no mielinizados llamados ergorreceptores (o receptores metabólicos). Han sido estudiadas sus implicancias en la excitación simpática y el reflejo vasoconstrictor habiéndose demostrado que durante el ejercicio contribuyen al incremento de la respuesta ventilatoria siendo mayor este efecto en la insuficiencia cardíaca. Si se tiene en cuenta esta hipótesis es posible suponer, tal como ha propuesto Coats, que las alteraciones producidas en el músculo pueden generar tanto la fatiga como la disnea. Los tratamientos que mejoran la fatiga e incrementan la tolerancia al esfuerzo están relacionados con mejorías a nivel muscular.

El entrenamiento físico en insuficiencia cardíaca

A partir de los conceptos anteriores podría relacionarse la mejoría en el metabolismo energético muscular con la reducción de los síntomas del paciente con insuficiencia cardíaca. Para lograr este objetivo se han propuesto los programas de ejercicio físico tendientes al acondicionamiento muscular.

Los estudios realizados en pacientes con insuficiencia cardíaca en planes de ejercicios programados probaron una mejoría psicofísica y demostraron incremento de la tolerancia al ejercicio con aumentos del consumo máximo de oxígeno y desplazamientos en el umbral anaeróbico. En estudios de variabilidad de frecuencia cardíaca se han observado incrementos de la desviación standard de los RR y disminución de los ritmos de baja frecuencia (0.04 a 0.15 Hz), relacionados con el control simpático del cronotropismo, con aumentos en los ritmos de alta frecuencia (0.15 a 0.40 Hz) ligados al tono parasimpático. Las catecolaminas plasmáticas pueden ser inferiores en los pacientes en planes de entrenamiento físico.

En la División Prevención y Rehabilitación cardiovascular y pulmonar de la Fundación Favaloro (Centro de Vida Fundación Favaloro) hemos implementado planes de ejercicios físicos para pacientes con insuficiencia cardíaca con capacidad funcional moderada a severamente deprimida. Los pacientes son evaluados antes y después de 12 semanas de entrenamiento con test de ejercicio con valoración de intercambio gaseoso, variabilidad de frecuencia cardíaca, catecolaminas plasmáticas, fracción de eyección ventricular derecha e izquierda en reposo y esfuerzo.

El tipo de esfuerzo realizado por los pacientes es de predominio dinámico incluyendo en las sesiones ejercicio en cicloergómetro y banda deslizante con períodos intermedios de elongación muscular. La intensidad aplicada corresponde a un 65 a 75% del consumo pico de O_2 alcanzado en las pruebas previas, con control de la frecuencia cardíaca que se mantiene en niveles del 70% de la máxima lograda en las evaluaciones.

La duración de las sesiones tiene un incremento paulatino llegando a los 50 minutos cuando el paciente está adaptado. Pasadas las primeras dos semanas se aplican ejercicios tendientes a mejorar la fuerza y resistencia muscular así como ejercicios intervalados con períodos de mayor carga de 20 segundos y recuperación activa de 45 a 60 segundos. Las cargas aplicadas en cada caso surgen de una evaluación previa donde se mide la tolerancia máxima a un ejercicio rápidamente progresivo. Esta evaluación puede realizarse cada 15 ó 21 días para objetivar eventuales cambios en la tolerancia y poder indicar mayor (o menor) intensidad de esfuerzo.

El entrenamiento intervalado realizado de la manera descrita ha demostrado mejoría en los síntomas y en el consumo máximo de oxígeno al ser aplicado a pacientes en clase funcional II - III durante pocas semanas.

En el grupo de pacientes que hemos evaluado con esta metodología se observaron incrementos en la variabilidad de frecuencia, reducción de adrenalina plasmática en reposo y aumentos en el VO_2 pico de hasta un 40%. En un pequeño grupo de pacientes se registraron aumentos en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en reposo y ejercicio después del período de entrenamiento. Este hecho debe ser investigado en un mayor número de casos ya que la función central no había demostrado variaciones en múltiples estudios previos.

Pocas investigaciones han logrado demostrar un aumento en la sobrevida de pacientes con insuficiencia cardíaca por la aplicación de planes de ejercicios programados. Los estudios de Belardinelli son un ejemplo de ello, aunque la disminución de la mortalidad surgió como una observación secundaria que no había sido planteada como objetivo. Sin embargo, la mejoría de diversos parámetros relacionados con el pronóstico conduce a un pensamiento optimista con relación a futuros logros. Se hace necesario implementar estudios a gran

escala tendientes a demostrar los verdaderos alcances de este tipo de tratamiento.

De cualquier modo, el hecho de mayor importancia lo da la mejor calidad de vida de estos pacientes que logran, por un lado, incrementar su capacidad para realizar esfuerzos y valerse por sí mismos y por otro, mejorar la autoestima y diferentes aspectos psicológicos que facilitan su reinserción laboral y social. Debido a estas observaciones, los planes de ejercicios programados de rehabilitación cardiovascular en este tipo de pacientes deberían contemplarse como parte del tratamiento habitual. La estratificación de riesgo adecuada a cada paciente permitirá el desarrollo de los programas con mínima incidencia de complicaciones.

Bibliografía

- Braunwald E, Grossman W: Clinical aspects of heart failure. In: Braunwald E.: Heart Disease. 4th. Edition. W B Saunders, Philadelphia, USA 1992.
- Guidelines for cardiac rehabilitation and secondary prevention programs. American association of cardiovascular and pulmonary rehabilitation. Third edition. *Human kinetics* USA. 1999
- Peidro R, Angelino A: Medicina, Ejercicio y Deportes. Centro editor Fundación Falaloro. 1996.
- Fardy P, Franklin B, Porcari J, Verrill D: Training techniques in cardiac rehabilitation. *Human Kinetics*. USA. 1998.
- Wasserman K: Exercise gas exchange in Heart disease. Futura Publishing. USA. 1996.
- Bellardinelli R, Georgiou D, Cianci G y col: Exercise training improves left ventricular diastolic filling in patients with dilated cardiomyopathy: clinical and prognostic implications. *Circulation* 1995; 91: 2775-84.
- Adamopoulos S, Coats A, Brunothe F: Physical training improves skeletal muscle metabolism in patients in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 21:1101-6.
- Coats A, Adamopoulos A: Controlled trial of physical training in chronic heart failure: exercise performance, hemodynamics, ventilation and autonomic function. *Circulation* 1992; 85: 2119-31.
- Drexler H, Reide T, Munzel H y col: Alterations of skeletal muscle in chronic heart disease. *Circulation* 1992; 85: 1751-9.
- Medicine & Science in Sports & Exercise. *Clinical supplement: Cardiology* 1998; 30, n° 10.
- Kluess H, Welsch M, Properzio K y col: Accelerated skeletal muscle metabolic recovery following exercise training in heart failure. *Circulation* 1996; 94: 1-192.