

EFFECTOS DEL EJERCICIO ISOMETRICO SOBRE LA FUNCION DIASTOLICA EN PACIENTES CON ESTENOSIS AORTICA SEVERA*

MARTIN DONATO, JOSE GABAY, ANDRES PASCUA, MELINA SABAN, JAVIER SABARROS, RICARDO J. GELPI, LILIANA GRINFELD**

Servicio de Hemodinamia y Cardiología Intervencionista del Hospital Italiano de Buenos Aires y Laboratorio de Fisiopatología Cardiovascular, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Resumen El objetivo del estudio fue determinar los efectos del ejercicio isométrico sobre la función diastólica, en pacientes con estenosis aórtica sin lesión coronaria (grupo 1, G2, n= 9) y con lesión coronaria (grupo 2, G2, n=11). Pacientes sometidos a un cateterismo cardíaco realizaron ejercicio isométrico hasta que la frecuencia cardíaca se incrementó un 32±9%, con respecto a su valor basal. Se midieron la presión sistólica ventricular izquierda (PSVI) y la presión de fin de diástole (PDFVI) y se calculó la constante de tiempo de caída de la presión ventricular (τ , τ), y la máxima velocidad de ascenso de la presión ($+dP/dt_{max}$). La $+dP/dt_{max}$ aumentó en G1 y G2, durante el ejercicio, desde un valor de 1989±190 y 2428±220 mmHg/seg, hasta un valor de 2286±214 y 2661±230 mmHg/seg, respectivamente; retornando luego a su valor basal. La PDFVI aumentó, durante el ejercicio, en G1 y G2 desde un valor de 30.1±2.7 y 26.5±2.2 mmHg hasta 38.4±1.7 y 36.1±4.0 mmHg, respectivamente ($p<0.05$); retornando a su valor basal sólo en G1. El τ (τ) aumentó, durante el ejercicio, en G1 y G2 desde un valor de 42.8±6.8 y 44.8±4.2 m/seg hasta 55.3±9.2 y 60.4±5.9 m/seg, respectivamente ($p<0.05$); permaneciendo elevado luego del ejercicio en ambos grupos aunque sólo en forma estadísticamente significativa en G2. El ejercicio isométrico disminuye la velocidad de relajación e incrementa la PDFVI en pacientes con estenosis aórtica e hipertrofia del ventrículo izquierdo. Luego del ejercicio, la relajación permaneció alterada en el grupo de pacientes con lesión coronaria. La alteración en el lusitropismo y el incremento de la PDFVI después del ejercicio sugiere la presencia de atontamiento miocárdico.

Palabras claves: valvulopatías, estenosis aórtica, función diastólica

Abstract *Effect of isometric exercise on diastolic function in patients with severe aortic stenosis.* The objective of the study was to determine the effects of isometric exercise on the diastolic function in patients with aortic stenosis without coronary lesion (group 1, G1, n = 9) and with coronary lesion (group 2, G2, n=11). Patients subjected to a cardiac catheterization performed isometric exercise until their heart rate increased in 32±9 % compared to baseline. The left ventricular systolic pressure, the $+dP/dt_{max}$, and the end diastolic pressure (LVEDP) were measured, and the time constant of pressure decay (τ , τ) was calculated. The $+dP/dt_{max}$ increased in G1 and G2 during exercise, from a value of 1989±190 and 2428±220 mmHg/sec up to 2286±214 y 2661±230 mmHg/seg, respectively, returning afterwards to its baseline value. The LVEDP increased during exercise in G1 and G2 from a value of 30.1±2.7 and 26.5±2.2 mmHg up to 38.4±1.7 and 36.1±4.0 mmHg, respectively ($p<0.05$), returning to its baseline value only in G1. The τ (τ) increased during exercise in G1 and G2 from a value of 42.8±6.8 and 44.8±4.2 m/sec up to 55.3±9.2 and 60.4±5.9 msec respectively ($p<0.05$), and remained elevated after exercise in both groups although it was statistically significant only in G2. The isometric exercise decreases the relaxation rate and increases the LVEDP in patients with aortic stenosis and left ventricular hypertrophy. After exercise, relaxation remained altered in the group of patients with coronary lesion. Alteration in the lusitropism and the increase of LVEDP after exercise suggest the presence of myocardial stunning.

Key words: valvulopathies, aortic stenosis, diastolic function

* Este trabajo mereció el Premio Patricio Cossio, al mejor trabajo en investigación clínica, otorgado por la Sociedad Argentina de Investigación Clínica (SAIC) durante su reunión anual en Mar del Plata, noviembre 2002.

** Miembro de la Carrera del Investigador del CONICET (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas)

Numerosos trabajos han estudiado la función diastólica en la hipertrofia concéntrica, no sólo en estado de reposo sino también durante la realización de ejercicio, ya sea en modelos de animales de experimentación¹ o en pacientes con estenosis valvular aórtica². Si bien existe evidencia experimental acerca de que en la hipertrofia concéntrica severa la relajación isovolúmica está prolongada¹, y que esta alteración sería más significativa durante el ejercicio³, el tema continúa siendo controvertido⁴. Sin embargo, todos estos trabajos han evaluado hipertrofias severas en corazones con circulación coronaria normal. Esto es de particular importancia ya que dos determinantes importantes de la relajación isovolúmica son la hipertrofia y la isquemia y además, entre un 10%⁵ y un 50 %⁶ de los pacientes con estenosis aórtica severa presentan enfermedad coronaria asociada. Por lo tanto, el objetivo del estudio fue evaluar el efecto del ejercicio isométrico sobre la función ventricular diastólica, particularmente la relajación isovolúmica, en pacientes con hipertrofia concéntrica por estenosis aórtica con y sin enfermedad coronaria. Un segundo objetivo fue evaluar la función diastólica durante la recuperación del ejercicio, es decir cuando las variables hemodinámicas habían retornado a los valores normales.

Se estudiaron 20 pacientes, con diagnóstico de estenosis valvular aórtica, a los cuales se les realizó un estudio hemodinámico previo a la cirugía de reemplazo valvular. Se utilizó la sistemática habitual para la realización del cateterismo izquierdo. Los pacientes fueron divididos en dos grupos. El grupo 1 (n=9) formado por pacientes que no presentaban lesión coronaria asociada y el grupo 2 (n=11) formado por pacientes con lesión coronaria moderada a severa de 1.6±0.2 vasos. Para determinar la sensibilidad del catéter utilizado⁷, se comparó el registro de presión ventricular con el registro que se obtiene al utilizar un catéter que tiene un mini-transductor de presión montado en el extremo del mismo (Millar SPC-330), esto evita los problemas que pudieran surgir por la columna líquida dentro del catéter convencional. Luego de registrar los parámetros basales, los pacientes realizaron ejercicio isométrico utilizando mancuernas ("handgrip") durante aproximadamente 3 minutos, esta actividad aumentó la frecuencia cardíaca un 32 ± 9%. Luego de finalizado el ejercicio, y cuando la frecuencia cardíaca alcanzó valores basales, se midieron nuevamente las diferentes variables consideradas. Todos los pacientes aceptaron su participación en el estudio, mediante un consentimiento escrito, según las normas del Comité de Ética del Hospital Italiano de Buenos Aires. En forma previa al ejercicio, y luego de finalizado el esfuerzo, se midió la presión aórtica, la presión sistólica ventricular izquierda (PSVI, mmHg) y la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo (PDFVI, mmHg). Además, se calcularon la máxima velocidad de ascenso de la presión intraventricular izquierda en función del tiempo

(+dP/dt_{máx}, mmHg/seg), la frecuencia cardíaca (lat/min) y la constante de tiempo de caída de la presión durante el período de relajación isovolúmica (τ , mseg). Durante el esfuerzo se midió la PSVI, y se calculó la +dP/dt_{máx}, la frecuencia cardíaca máxima y el τ , en los dos grupos de pacientes. Por último, el gradiente de presión entre el ventrículo izquierdo y la arteria aorta fue medido luego de finalizado el esfuerzo. También se calculó con ecocardiografía el área valvular aórtica. Los resultados fueron expresados como la media ± error standard (ES) y los datos se analizaron por un test de t para valores no pareados. Se consideró una diferencia significativa cuando el valor de p fue menor de 0.05.

La +dP/dt_{máx} aumentó en ambos grupos, durante el ejercicio, desde un valor de 1989±190 y 2428±220 mmHg/seg, hasta un valor de 2286±214 y 2661±230 mmHg/seg retornando en ambos grupos a sus valores basales, luego del ejercicio. Por otro lado, el ejercicio aumentó la frecuencia cardíaca, en los pacientes sin lesión coronaria un 48.4±9% (p<0.05); mientras que en el grupo que presentó lesión coronaria la frecuencia cardíaca aumentó un 30.9±5% (p<0.05), en ambos casos con respecto a su valor basal. En los dos grupos estudiados la frecuencia cardíaca retornó a sus valores basales luego del esfuerzo. El gradiente de presión entre la arteria aorta y el ventrículo izquierdo fue de 69.5±8.0 mmHg en los pacientes sin lesión coronaria y de 66.2±11.5 mmHg en los pacientes con lesión coronaria, no existiendo diferencias significativas entre ambos grupos. El área valvular aórtica fue de 0.60±0.1 cm² en el grupo sin lesión coronaria y de 0.60±0.3 cm² en el grupo de pacientes con lesión coronaria. Estos índices indican que ambos grupos estudiados presentaban estenosis aórtica severa.

En los pacientes sin lesión coronaria la PDFVI (Fig. 1) aumentó, durante el ejercicio, desde un valor basal de 30.1±2.7 mmHg hasta un valor de 38.4±1.7 mmHg (p<0.05), para luego retornar a su valor basal luego de finalizado el esfuerzo. En los pacientes que presentan lesión coronaria (Fig. 1), la PDFVI aumentó, durante el ejercicio, desde un valor basal de 26.5±2.2 mmHg hasta un valor de 36.1±4.0 mmHg (p<0.05). En este grupo, durante la recuperación, esta variable no retornó a su valor basal permaneciendo elevada en un valor de 30.4±2.4 (p=NS). Por otro lado, la constante de tiempo de caída de la presión durante el período de relajación isovolúmica (τ) aumentó en los pacientes sin lesión coronaria (Fig. 2), durante el ejercicio, desde un valor basal de 42.8±6.8 m/seg hasta un valor de 55.3±9.2 m/seg (p<0.05), luego del ejercicio el tau permaneció elevado en un valor de 47.8±5.2 m/seg (p=NS). En los pacientes con lesión coronaria (Fig. 2), este índice aumentó, durante el ejercicio, desde un valor basal de 44.8±4.2 m/seg hasta un valor de 60.4±5.9 m/seg (p<0.05); permaneciendo elevado luego del esfuerzo en un valor de 52.9±6.6 m/seg (p<0.05).

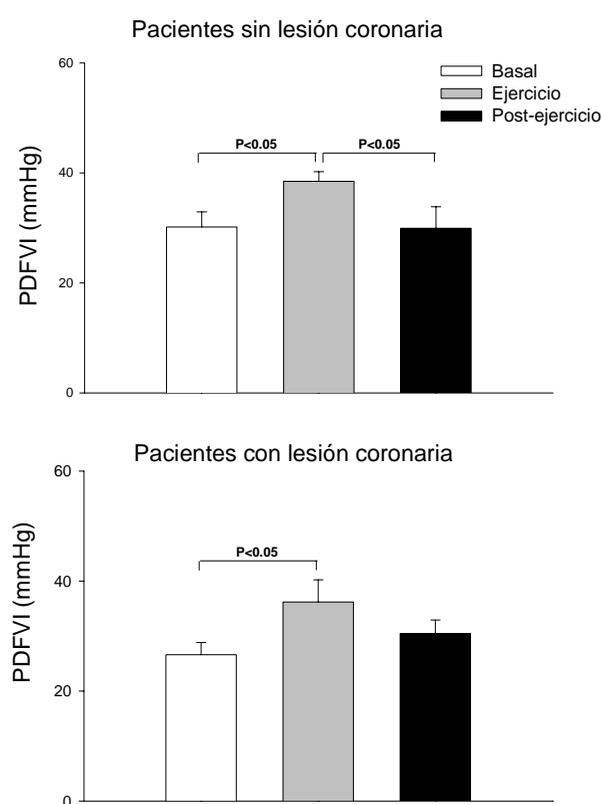


Fig. 1.— Se representa el comportamiento de la presión de fin de diástole (PDFVI) en situación basal, durante la realización de ejercicio isométrico y post-ejercicio en pacientes sin lesión coronaria (panel superior) y con lesión coronaria (panel inferior). Se observa que esta variable no retorna a su valor basal en los pacientes con lesión coronaria

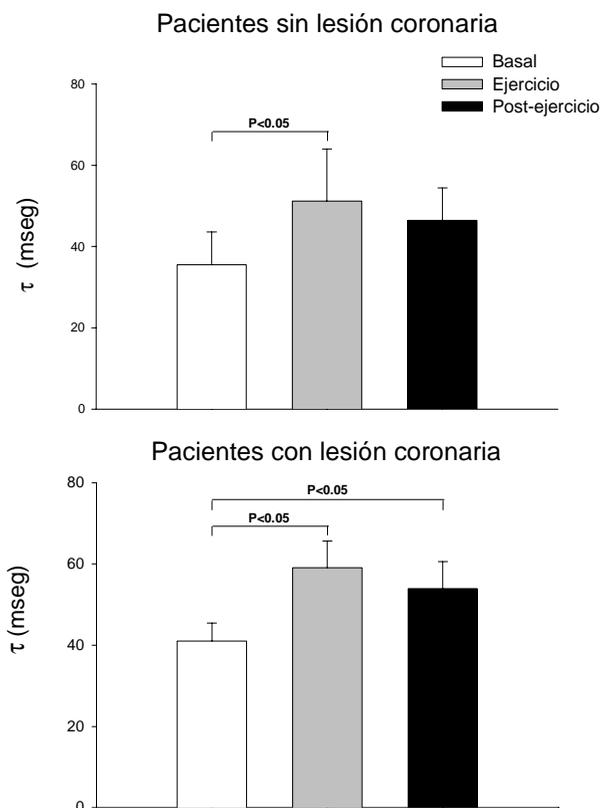


Fig. 2.— Se representa el comportamiento de la constante de decaimiento de la presión durante la relajación isovolumétrica (τ , tau) en situación basal, durante la realización de ejercicio isométrico y post-ejercicio, en pacientes sin lesión coronaria (panel superior) y con lesión coronaria (panel inferior). Se observa que el tau permanece elevado, luego del esfuerzo, en ambos grupos estudiados.

Así, hemos mostrado evidencia experimental de que en pacientes con hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo, por estenosis de la válvula aórtica con y sin lesión coronaria agregada, el ejercicio isométrico provoca un enlentecimiento de la velocidad de relajación isovolumétrica. Esta alteración lusitrópica, que persiste luego del esfuerzo, se acompañó de un aumento significativo en los valores de la presión de fin de diástole. La comparación de estos dos grupos de pacientes (con y sin lesión coronaria) nos permite especular no sólo con el efecto de la hipertrofia sobre la relajación isovolumétrica sino también sobre el efecto de la isquemia en esta subfase del ciclo cardíaco. Si bien es conocido que el aumento de masa ventricular y la isquemia son determinantes mayores de la velocidad de relajación, los trabajos previos que estudiaron el tema⁸ no mostraron evidencia experimental de que la disfunción diastólica que ocurre en la estenosis aórtica sea debida no sólo al aumento de masa sino también a la presencia de isquemia agregada.

Además, en el presente estudio evaluamos la relajación isovolumétrica durante la recuperación del ejercicio, es decir cuando tanto la frecuencia cardíaca como la presión ventricular sistólica habían retornado a los valores basales. Resulta interesante que las alteraciones lusitrópicas persisten en el post-ejercicio tanto en los pacientes con lesión coronaria como en el grupo sin lesión, aunque en este último en forma no significativa. Si bien a partir de nuestro estudio no es posible discriminar si la alteración de la relajación isovolumétrica es causa o consecuencia del aumento de la presión de llenado del ventrículo izquierdo, podemos hacer alguna especulación al respecto. Una posibilidad es que durante el ejercicio se produzca una disfunción ventricular postisquémica sistólica y diastólica ("miocardio atontado"). Es conocido que el miocardio atontado puede ser inducido no sólo por disminución del flujo coronario sino también por un desbalance entre la oferta y demanda de O_2 , como ocurre durante la realización de ejercicio isométrico⁹. La persistencia de una alteración en la relajación isovolú-

mica, aun después del esfuerzo, sugiere la presencia de esta entidad fisiopatológica. El hecho de que la $+dP/dt_{\text{máx}}$ volvió al valor preisquémico, en presencia de una precarga aumentada¹⁰, permite suponer una disminución real de esta variable, confirmando la presencia de miocardio atontado. En resumen, el ejercicio isométrico en pacientes con hipertrofia concéntrica severa del ventrículo izquierdo por estenosis aórtica, produce un enlentecimiento de la velocidad de relajación isovolúmica, que persiste después del ejercicio, sugiriendo la presencia de atontamiento cardíaco. Esta situación es más marcada en aquellos pacientes con cardiopatía isquémica agregada, sugiriendo que la isquemia miocárdica, probablemente subendocárdica, es un factor importante en la transición de la hipertrofia a la insuficiencia cardíaca.

Bibliografía

1. Fujii AM, Gelpi RJ, Mirsky I, Vatner SF. Systolic and diastolic dysfunction during atrial pacing in conscious dogs with left ventricular hypertrophy. *Circ Res* 1988; 62: 462-70.
2. Hess OM, Villari B, Krayenbuehl HP. Diastolic dysfunction in aortic stenosis. *Circulation* 1993; 87(5 Suppl): IV73-6.
3. Hittinger L, Patrick T, Ihara T, et al. Exercise induces cardiac dysfunction in both moderate, compensated and severe hypertrophy. *Circulation* 1994; 89: 2219-31.
4. Derumeaux G, Mulder P, Richard V, et al. Tissue Doppler imaging differentiates physiological from pathological pressure-overload left ventricular hypertrophy in rats. *Circulation* 2002; 105: 1602-8.
5. Grayboys TB, Cohn PF. The prevalence of angina pectoris and abnormal coronary arteriograms in severe aortic valvular disease. *Am Heart J*. 1977; 93: 683-6.
6. Rapp AH, Hillis LD, Lange RA, Cigarroa JE. Prevalence of coronary artery disease in patients with aortic stenosis with and without angina pectoris. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1216-7.
7. Momomura SI, Lizuka M, Serizawa T, Sugimoto T. Separation of rate of left ventricular relaxation from chamber stiffness in rats. *Am J Physiol* 1988; 24: H1468-H1475.
8. Mosowitz C, Kussmaul WG, Laskey WK. Left ventricular diastolic response to exercise in valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1996; 77: 275-80.
9. Bolli R. Basic and clinical aspects of myocardial stunning. *Progress in cardiovascular diseases* 1998; 40: 477-516.
10. Gelpi RJ. Fisiología Cardíaca. En: Bertolasi C, Cardiología 2000, Tomo I. Ed: Panamericana, 1998. Pag: 99.

Bold ideas, unjustified expectations, and speculations constitute our only means for comprehending nature. Those of us who refuse to expose our ideas to the risk of refutation are not real participants in the game of science.

Ideas audaces, expectativas injustificadas y especulaciones constituyen nuestro único medio para comprender la naturaleza. Aquellos que rehusan exponer sus ideas al riesgo de la refutación no son verdaderos participantes en el juego de la ciencia.

Karl Popper (1902-1994)