

Evaluación clínica de la relajación del ventrículo izquierdo. Un objetivo elusivo

DANIEL PIÑEIRO

Nuestros conocimientos sobre la fisiología y la función de la diástole y sobre la disfunción diastólica evolucionan en forma continua. Estos nuevos conocimientos derivan en parte de avances: 1) conceptuales, que indican que todos los corazones trabajan como bombas de succión, 2) en la tecnología de las imágenes (ecocardiografía, resonancia magnética, tomografía computarizada) y 3) en el conocimiento del papel de elementos extracelulares (el colágeno) e intracelulares (la titina) en la fisiología de la diástole. (1)

La importancia clínica del concepto de disfunción diastólica puede ilustrarse señalando que la insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada tiene una prevalencia del 40% al 50% en poblaciones mayores de 70 años y de hasta el 15% en menores de esa edad. (2-5) Si bien la mortalidad de la insuficiencia cardíaca diastólica es la mitad que la de la insuficiencia cardíaca sistólica, es cuatro veces superior a la de la población de igual edad y sexo. (2)

El ciclo cardíaco puede dividirse en contracción, relajación y diástole verdadera. Si bien la relajación ventricular es entendida, por algunos autores, como un fenómeno sistólico, en general, se considera que es parte de la diástole. (6) A su vez, la diástole puede dividirse en cuatro fases clínicas: relajación isovolumétrica, llenado rápido del ventrículo izquierdo, diastasis y contracción auricular. (2) Desde el punto de vista fisiológico, si se obvia la contracción auricular, los principales componentes de la diástole son la relajación ventricular y la complacencia ventricular. La relajación ventricular es un mecanismo complejo que comprende la inactivación, la heterogeneidad y las cargas (precarga y poscarga). (7) Las principales patologías de la relajación son la relajación prolongada (su duración puede alcanzar el primer ruido), la relajación incompleta y el aumento de la heterogeneidad de la relajación.

La evaluación invasiva de la relajación se basa sobre el análisis del registro directo de la curva de caída de la presión intraventricular. (8) La velocidad de disminución de la presión puede ser influida por diversos factores fisiológicos. El primero de ellos es

la capacidad y la rapidez con las que el retículo sarcoplasmático y la bomba de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ del sarcolema restauran los bajos niveles celulares de Ca^{++} . En segundo lugar, la magnitud de la recuperación (*recoil*) elástica en el corazón causada por compresión por la contracción del miocito durante la sístole previa. El tercer factor se relaciona con la eyeción sistólica previa, que en gran parte está determinada por la impedancia aórtica. Otros factores, a nivel de cámara, como la falta de coordinación o la heterogeneidad, también modifican la velocidad de la declinación de la presión. El análisis de la curva de caída de la presión intraventricular se centra en el período de declinación isovolumétrica de la presión. (8) Esta porción de la curva presión-tiempo puede someterse a diversos análisis matemáticos: 1) dP/dt : derivada de la presión sobre derivada de tiempo, 2) tiempo de hemipresión: tiempo de caída hasta la mitad de la presión inicial, 3) tiempo constante de relajación (τ , tau): constante de caída de la presión (análisis monoexponencial o regresión no lineal). Todos los análisis que emplean modelos tienen los errores potenciales dependientes de la diferencia con los datos reales. (8)

Si la medición de la relajación en forma invasiva en el individuo *in vivo* constituye un desafío no resuelto completamente, la dificultad aumenta más aun cuando se emplean métodos no invasivos. En efecto, se describen métodos fonomecanocardiográficos (intervalo A2-O), fonocardiográficos (A2-D) y con Doppler cardíaco (tiempo de relajación isovolumétrica, tiempo de desaceleración de 3 m/seg a 1 m/seg del flujo de insuficiencia mitral, el tiempo de aceleración del flujo de insuficiencia aórtica, velocidad máxima del llenado precoz normalizada, velocidad de propagación del flujo precoz transmitral, tiempo de propagación del flujo tardío transmitral hasta el tracto de salida del ventrículo izquierdo). (9-11, 13-23) Los intervalos A2-O y A2-D son inexactos porque ambos consideran A2 y, el primero, porque incluye parte del llenado rápido del ventrículo izquierdo y, el segundo, porque D no coincide precisamente con la apertura mitral. (9-12) Por su parte, el tiempo de relajación isovolumétri-

ca depende de la presión de la aurícula izquierda y sólo es útil en valores extremos (< 60 mseg o > 110 mseg). (13, 14) El tiempo de desaceleración de 3 m/seg a 1 m/seg del flujo de insuficiencia mitral mide una dP/dt "media" y no respeta el hecho de que el período sea isovolumétrico. (15, 16) Críticas similares merece el tiempo de aceleración de la insuficiencia aórtica. (17) La velocidad máxima del llenado precoz normalizada, la velocidad de propagación del flujo precoz transmitral y el tiempo de propagación del flujo tardío transmitral hasta el tracto de salida del ventrículo izquierdo son métodos indirectos y, probablemente, poco exactos. (18-23)

En el presente número de esta revista, R. Migliore y sus destacados colaboradores introducen un nuevo método para medir la dP/dt negativa del ventrículo izquierdo. (24) El elaborado método propuesto requiere el registro de la presión arterial con esfigmomanómetro, del carotidograma, del tiempo de relajación isovolumétrica (Doppler cardíaco) y del flujo Doppler de las venas pulmonares. En esencia, el método consiste en 1) estimar la presión de fin de sístole (PFS) del ventrículo izquierdo considerándola igual a la presión que correspondería a la incisura carotídea calculada a partir de la tensión arterial media en la periferia, 2) estimar la presión de la aurícula izquierda (PAI) a partir del flujo de las venas pulmonares, 3) medir el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV), 4) restar la PFS-PAI y dividirlo por el TRIV). El resultado sería una dP/dt "media" del ventrículo izquierdo. Es decir que este método agrega al TRIV, que es el divisor, la consideración de la magnitud de la disminución de presión, que es el numerador.

El advenimiento de un nuevo recurso, tanto para la investigación como para el diagnóstico clínico, siempre es motivo de expectativa. Más aun cuando los autores tienen por objetivo una de las mediciones más elusivas de la cardiología clínica, como lo es la evaluación de la relajación ventricular, poniendo para ello de manifiesto un profundo conocimiento sobre el tema, una refinada elaboración teórica y un elegante desarrollo metodológico.

Cuando nos encontramos con un artículo como éste, que propone un nuevo método (o prueba) diagnóstico, cabe seguir un riguroso procedimiento de evaluación: (25, 26)

- ¿Los resultados de este artículo son válidos?
 - ¿Se realizó una comparación independiente y a ciegas con un estándar de referencia?
 - ¿La muestra de pacientes incluyó un espectro apropiado de pacientes a los que el método será aplicado en la investigación o la práctica clínica?
 - ¿Los resultados de la prueba propuesta influ-

yeron en la decisión de realizar el estándar de referencia?

- ¿El método propuesto se describió con suficientes detalles para permitir su replicación?
- ¿Cuáles son los resultados?
 - ¿Se presentan las tasas de probabilidad de la prueba o los datos necesarios para calcularlas?
- ¿Los resultados de la prueba me ayudarán en el manejo de mis pacientes?
 - ¿La reproducibilidad de la prueba y su interpretación será satisfactoria para mi grupo de pacientes?
 - ¿Los resultados son aplicables a mi paciente?
 - ¿Los resultados cambiarán mi manejo?
 - ¿Mis pacientes estarán mejor como resultado de la prueba?

Teniendo en cuenta este catálogo podemos realizar una evaluación objetiva del método propuesto:

- Se realizó una comparación independiente y a ciegas con un estándar de referencia. Sin embargo, el método de referencia fue la dP/dt máxima del ventrículo izquierdo, determinada en forma invasiva, que ocurre poco después del cierre aórtico. (8, 27) Más aun, algunos autores utilizan este punto como subrogante del cruce de presión aorticoventricular para iniciar la consideración de la porción de la curva de caída de la presión en una medición invasiva de la dP/dt . (8) Es decir, la dP/dt máxima del ventrículo izquierdo determinada en forma invasiva no coincide cronológicamente ni mide exactamente el mismo fenómeno que la dP/dt "media" determinada por el método propuesto, como ya lo señalan los autores. La determinación de la dP/dt máxima invasiva y la dP/dt "media" no invasiva no se realizó simultáneamente. Cabe señalar, en beneficio del artículo en consideración, que el registro no invasivo fue previo al registro invasivo, lo que permite afirmar que no hubo modificaciones apreciables del inotropismo, el lusitropismo y las cargas atribuibles al estudio hemodinámico. (28)
- La muestra de pacientes no incluyó un espectro apropiado de pacientes a los que el método será aplicado en la investigación o la práctica clínica. En efecto, se incluyeron sólo pacientes con enfermedad coronaria y fracción de eyección disminuida, lo cual impide extrapolar estos datos a otros pacientes con diferentes patologías y/o función ventricular. (29, 30)
- Los resultados de la prueba propuesta no influyeron en la decisión de realizar el estándar

de referencia. No se cometió sesgo de verificación.

- El método propuesto se describió con suficientes detalles para permitir su reproducción.
- Por la índole del trabajo, no se presentan las tasas de probabilidad de la prueba, ni los datos necesarios para calcularlas. Caben algunas consideraciones estadísticas. La correlación entre los dos métodos es de 0,81, es decir que r^2 es 0,66. La recta de regresión no coincide con la recta de identidad. El análisis de Bland-Altman muestra que existe un error sistemático de -470 mm Hg/seg del nuevo método respecto del estándar. Más preocupante es la variabilidad que presenta de ± 348 mm Hg/seg. Es decir que, por ejemplo, un paciente con una dP/dt "media" (no invasiva) de 1.500 mm Hg/seg tendría con un 95% de certeza una dP/dt máxima (invasiva) de 1.274 a 2.666 mm Hg.
- La reproducibilidad de la prueba y su interpretación no se evaluó.
- Los resultados aún no son aplicables a mi paciente.
- Los resultados no cambiarían actualmente mi manejo.
- Mis pacientes no estarían, por el momento, mejor como resultado de la prueba.

En resumen, el nuevo método propuesto por Migliore y colaboradores (24) es sumamente promisorio pero aún resta un arduo trabajo para establecer su validez, verificar sus resultados y definir su valor para la investigación y la clínica.

BIBLIOGRAFIA

1. Kovács S. Preface. *En*: Kovács S (ed). Diastolic function and dysfunction. *Cardiol Clin* 2000; 18: 409.
2. Appleton C, Firstenberg M, García M y col. The eco-Doppler evaluation of left ventricular diastolic function. *En*: Kovács S (ed). Diastolic function and dysfunction. *Cardiol Clin* 2000; 18: 513-546.
3. Vanoverschelde J, Raphael D, Robert A y col. Left ventricular filling in dilated cardiomyopathy: Relation to functional class and hemodynamics. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1288-1295.
4. Vasan R, Benjamin E, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: An epidemiologic prospective. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1565-1574.
5. Vasan R, Larson N, Benjamin E y col. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: Prevalence and mortality in a population based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1948-1955.
6. Sys S, Brutsaert D. Diagnostic significance of impaired LV systolic relaxation in heart failure. *Circulation* 1995; 92: 3377-3380.
7. Brutsaert D, Rademakers F, Sys S. Triple control of relaxation: Implications in cardiac disease. *Circulation* 1984; 69: 190-196.
8. Kass D. Assessment of diastolic dysfunction. Invasive modalities. *En*: Kovács S (ed). Diastolic function and dysfunction. *Cardiol Clin* 2000; 18: 571-586.
9. Migliore R, Guerrero F, Adaniya M y col. Función diastólica ventricular: Correlación entre fonomecanocardiografía y eco-Doppler. *Arch Inst Cardiol Méx* 1993; 63: 415-424.
10. Manolas J, Rutishauser W. Diastolic amplitude time index: A new apexcardiographic index of left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1981; 48: 736-745.
11. Gibson D, Traill T, Hall R. Echocardiographic features of secondary left ventricular hypertrophy. *Br Heart J* 1979; 41: 54-59.
12. Smith D, Craige E. Influence of the aortic component of the second heart sound on left ventricular maximal negative dP/dt in the dog. *Am J Cardiol* 1985; 55: 205-209.
13. Appleton C, Hatle L, Popp R. Relation of transmitral flow velocity patterns of left ventricular diastolic function: New insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 426-440.
14. Bellido C, Iavicoli O, Piñeiro D y col. Left ventricular isovolumic relaxation time in mild hypertensive patients. Relationship with other left ventricular diastolic parameters assessed by means of echo-Doppler. *Am J Hyper* 1993; 6: 30A.
15. Cheng C, Rodríguez L, Lethor J y col. Continuous wave Doppler echocardiography for noninvasive assessment of left ventricular dP/dt and relaxation time constant from mitral regurgitant spectra in patients. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 970-976.
16. Piñeiro D, Berensztein C, Pérez I y col. Relationship between mean negative dP/dt and echocardiographic variables and Doppler transmitral flow velocity profile. *Third Annual Diastology. Basic, diagnostic and therapeutic aspects of diastolic function*; 1995; p 137.
17. Honda Y, Yokota Y, Yokoyama M. Evaluation of left ventricular relaxation using the continuous-wave Doppler velocity profile of aortic regurgitation: Noninvasive measurement of left ventricular negative dP/dt and time constant. *Clin Cardiol* 1996; 19: 709-715.
18. Tiano C, Montecchiesi R, Luján S y col. Evaluación de la relajación del ventrículo izquierdo mediante la velocidad del flujo pico mitral normalizada. *Rev Argent Cardiol* 1996; 64 (Suppl III): 133.
19. Piñeiro D, Berensztein C, Luis J y col. Doppler evaluation of normalized peak filling rate in normal adults and patients with severe congestive heart failure. *Third Annual Diastology. Basic, diagnostic and therapeutic aspects of diastolic function*; 1995; p 138.
20. Piñeiro D, Brunoldi R, Berensztein C y col. Relación entre la velocidad pico del flujo mitral normalizada y la dP/dt negativa media del ventrículo izquierdo. *Rev Argent Cardiol* 1995; 63 (Suppl I): 109A.
21. Killinger C, Castro E, Bonzi G y col. Correlación entre la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo y el tiempo de propagación de la onda de presión auricular izquierda (intervalo A-Ar). *Rev Argent Cardiol* 2000; 68: 79-85.
22. Piñeiro D, Montecchiesi R, Tiano C y col. Comparison of color M-mode indices to established pulsed Doppler indices of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29 (Suppl A): 298A.
23. Piñeiro D, Tiano C, Montecchiesi R y col. La velocidad de relajación del ventrículo izquierdo disminuye con la edad y la hipertrofia ventricular y se incrementa con el aumento de la frecuencia cardíaca. *Prensa Méd Argent* 1998; 85: 278.
24. Migliore R, Reinoso R, Adaniya ME y col. Un nuevo método no invasivo para estimar la dP/dt negativa en pacientes sin regurgitación valvular. *Rev Argent Cardiol* 2001; 69: 190-197.
25. Jaeschke R, Guyatt G, Sackett D. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994; 271: 389-391.
26. Jaeschke R, Guyatt G, Sackett D. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Work-

- ing Group. JAMA 1994; 271: 703-707.
27. Cohn P, Liedtke A, Serur J y col. Maximal rate of pressure fall (peak negative dP/dt) during ventricular relaxation. *Cardiovasc Res* 1972; 6: 263-267.
 28. Crelinsten G, Fallen E, Fenton R y col. The significance of early changes of positive and negative dP/dt following contrast ventriculography. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1976; 2: 337-345.
 29. Sabbah H, Stein P. Proposed mechanism for depression of maximal rate of left ventricular pressure fall (peak negative dP/dt) during regional myocardial ischemia. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1986; 12: 182-188.
 30. Kumada T, Katayama K, Matsuzaki M y col. Usefulness of negative dP/dt upstroke pattern for assessment of left ventricular relaxation in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1989; 63: 60E-64E.