

## Ejercicio y remodelado ventricular posinfarto agudo de miocardio en el conejo

MANUEL RODRIGUEZ, GERMAN E. GONZALEZ<sup>1</sup>, CELINA MORALES, CARLOS BERTOLASI, RICARDO J. GELPI<sup>2</sup>

### RESUMEN

El efecto del ejercicio sobre el remodelado ventricular posinfarto de miocardio es discutido. Este estudio se realizó con el objetivo de evaluar si el ejercicio moderado iniciado en estadios tempranos del infarto modifica el grado de dilatación ventricular. Se utilizaron conejos New Zealand, que fueron sometidos a ligadura de un brazo prominente de la arteria coronaria y divididos en tres grupos: grupo "sham" (G1; n = 7), grupo con infarto sedentario (G2; n = 4) y grupo con infarto + ejercicio moderado en *treadmill* (G3; n = 6), iniciado a los 18 días de evolución. Los conejos se sacrificaron a los 56 días poscirugía y los corazones se perfundieron en forma retrógrada según la técnica de Langendorff. Se realizaron curvas de presión (PDFVI)-volumen. El tamaño del infarto se midió mediante análisis morfométrico. El tamaño del infarto ( $X \pm ES$ ) fue G1:  $0,0 \pm 0,0$ ; G2:  $20,55 \pm 0,94$ ; G3:  $19,15 \pm 1,47$ . En el grupo con infarto existió un desplazamiento de la relación P-V a la derecha y en el G3 este desplazamiento fue aun mayor, con diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) respecto de G1 y de G2. Podemos concluir que el ejercicio moderado iniciado en estadios tempranos del infarto tiene un efecto desfavorable sobre el remodelado ventricular. REV ARGENT CARDIOL 2001; 69: 536-539.

*Palabras clave* Infarto de miocardio - Remodelado ventricular - Ejercicio - Conejo

### INTRODUCCION

Entre las diferentes formas de cardiopatía isquémica, el infarto de miocardio (IM) es la forma más importante dadas sus elevadas morbilidad y mortalidad, tanto en su período agudo como en el largo plazo.

La instalación de un IM provoca cambios estructurales en la pared y en la cavidad ventricular, que causan modificaciones en la forma y en el tamaño del ventrículo y, por lo tanto, en la geometría ventricular. Estos cambios se conocen como remodelado ventricular. (1) Este proceso se inicia rápidamente luego del infarto y permite compensar, en forma aguda, la pérdida brusca de miocitos sufrida y puede continuar aun después de haber finalizado la curación histopatológica y provocar dilatación ventricular. (1-4) Así, la evolución del remodelado ventri-

cular puede ocasionar disfunción ventricular izquierda y llegar hasta la insuficiencia cardíaca. (1-11)

En los últimos años cobró cada vez mayor importancia la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el remodelado ventricular pos-IM. Se le atribuyó un papel clave al estrés parietal, tanto en las etapas tempranas (5) como en las tardías. (1) No existe consenso sobre el efecto del ejercicio físico en la etapa posterior al infarto agudo de miocardio. El entrenamiento físico podría contribuir favorablemente a través de una mejor adecuación del incremento de la frecuencia cardíaca ante el mayor requerimiento metabólico y/o una mejor perfusión periférica por redistribución del flujo y caída de la resistencia periférica.

Por otra parte, el mismo ejercicio podría ser deletéreo por el incremento en el estrés parietal en el

---

Laboratorio de Fisiopatología Cardiovascular, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina

<sup>1</sup> Becario de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (Beca Peruhil)

<sup>2</sup> Miembro de la Carrera del Investigador Científico del CONICET

Trabajo recibido para su publicación: 6/9/01. Aceptado: 14/9/01

Dirección para separatas: Dr. Ricardo J. Gelpi - Uriburu 950, 2° Piso, (1114) Buenos Aires - Tel./Fax: 4962-4945 - e-mail: rgelpi@fmed.uba.ar

momento en que la cicatrización aún no es completa y donde el músculo remanente de por sí ya se halla sobrecargado.

Por lo tanto, el presente trabajo estuvo dirigido a evaluar el remodelado ventricular luego de la instalación de un infarto de miocardio, en condiciones de reposo y en presencia de ejercicio moderado iniciado en estadios tempranos de la evolución, considerando el tamaño del infarto y el grado de dilatación ventricular.

## MATERIAL Y METODOS

### Modelo experimental

Se utilizaron conejos hembras New Zealand. Bajo anestesia general se realizó una toracotomía lateral izquierda. Tras efectuar una pericardiectomía se procedió a pasar un hilo de seda 6-0 por debajo de una rama prominente de la arteria coronaria izquierda (equivalente a la descendente anterior en el ser humano). Para inducir IM se efectuó la ligadura de esta arteria. Durante todo el período de observación los animales se mantuvieron en un ambiente calmo y climatizado y con alimento balanceado y agua *ad libitum*.

### Grupos experimentales

—Grupo "sham" (n = 7): en este grupo se realizó cirugía mediante la técnica descrita, pero no se indujo infarto. Se dejó que los animales siguieran su evolución natural durante 56 días.

—Grupo IM sedentario (n = 4): en este grupo se indujo infarto de miocardio mediante la técnica descrita. Se dejó que los animales siguieran su evolución natural durante un período igual al del grupo anterior.

—Grupo IM con ejercicio moderado (n = 6): en este grupo se produjo un infarto mediante la técnica descrita y se dejó que los animales siguieran su evolución natural durante un período igual al de los grupos anteriores. Se agregó ejercicio moderado en *treadmill*, que se comenzó a los 18 días de evolución del IM. El protocolo de ejercicio moderado constó de tres sesiones por semana, de 2 minutos cada una, a una velocidad de 17 m/min, evitando la adaptación física (entrenamiento).

Una vez concluido el tiempo de evolución se realizaron estudios de la función ventricular y estudios morfológicos.

### Estudios de la función ventricular

Una vez finalizado el período de cada protocolo se procedió a pesar a los animales y a su sacrificio mediante una sobredosis de tiopental sódico (35 mg/kg). Rápidamente se abrió el tórax, se aisló la aorta y se colocó una cánula en esta arteria. Inmediatamente

se extrajo el corazón, que se colocó, por intermedio de la cánula, en un sistema de perfusión según la técnica de Langendorff (modificada) para perfundirlo con solución de Krebs-Henseleit. Esta se mantuvo a temperatura constante (37°C) y equilibrada con una mezcla de O<sub>2</sub> al 95% y CO<sub>2</sub> al 5% para oxigenarla y mantener su pH cercano a 7,4. En el ventrículo izquierdo se colocó un balón de látex atado a un tubo rígido de polietileno y conectado a un transductor de presión Deltram II (Utah Medical System), lo cual permitió registrar la presión en el interior del ventrículo izquierdo. También se registró la presión de perfusión coronaria (PPC), a través de un transductor de presión conectado a la línea de perfusión en un punto inmediatamente anterior a la cánula aórtica. El flujo coronario se reguló para conseguir una PPC cercana a 80 mm Hg y se mantuvo constante.

Mediante dos electrodos se mantuvo la frecuencia cardíaca constante, en un valor cercano a 180 latidos/minuto.

En el preparado así obtenido se efectuó la medición de la función ventricular a través de la realización de curvas de presión-volumen del ventrículo izquierdo. Considerando el componente diastólico (presión diastólica final [PDF]) de estas curvas, es posible evaluar el grado de dilatación ventricular.

### Estudios morfológicos (macroscópicos y microscópicos)

Una vez obtenidos los datos correspondientes a la función ventricular, cada corazón se fijó con formol-buffer al 10% y posteriormente se cortó en forma transversal desde la punta hasta la base. Luego, cada corte se incluyó en parafina y se tiñó con hematoxilina-eosina y tricómico de Masson. Todos los cortes se procesaron mediante un analizador digital de imágenes (ImagePro® Plus 3.0) para calcular el tamaño del área de infarto como porcentaje de área miocárdica comprometida.

Los resultados se expresan como media  $\pm$  error estándar, analizados por ANOVA y una prueba *post-hoc*.

## RESULTADOS

En la Tabla 1 se detallan los valores correspondientes a los parámetros generales: peso del animal y porcentaje de infarto. Con excepción de la no exis-

Tabla 1  
Datos generales

	Grupo "sham"	Grupo IM sedentario	Grupo IM ejercicio moderado
Peso corporal (g)	2.139 $\pm$ 54	2.270 $\pm$ 60 (NS)	1.938 $\pm$ 29 (NS)
TIM (%)	0,0 $\pm$ 0,0	20,55 $\pm$ 0,94*	19,15 $\pm$ 1,47*

TIM: Tamaño del infarto. NS: No significativo. \*  $p < 0,05$  versus "sham".

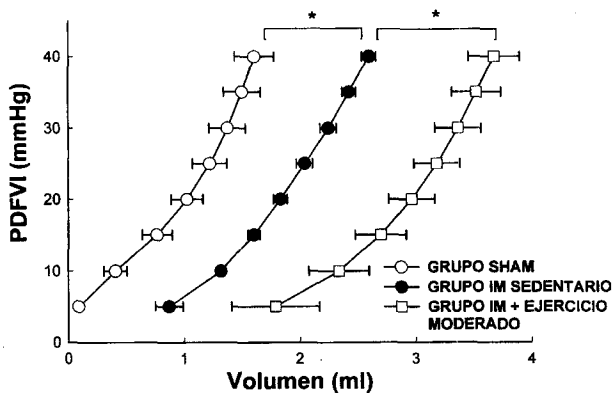


Fig. 1. Relación presión-volumen diastólica en los tres grupos estudiados. \*  $p < 0,05$ .

tencia de infarto en el grupo "sham", no hubo diferencias significativas entre los grupos considerados.

En la Figura 1 pueden observarse los resultados correspondientes a la PDF a diferentes volúmenes intraventriculares (componente diastólico de la curva presión-volumen del VI), en los tres grupos estudiados. Como puede verse, las curvas correspondientes a los grupos con IM se ubican a la derecha del grupo "sham", lo cual indica dilatación del ventrículo izquierdo, ya que para alcanzar una misma presión se necesita mayor volumen. Nótese que este desplazamiento hacia la derecha es mayor en el grupo IM con ejercicio (\*:  $p < 0,05$ ).

## DISCUSION

Hasta hace aproximadamente tres décadas, el tratamiento precoz del IM incluía un reposo muy prolongado: se indicaba a los pacientes una fuerte restricción en su actividad física, con permanencia en reposo en cama durante, por lo menos, dos o tres meses. Entre las bases racionales de esa conducta se encontraba el objetivo de mantener un consumo miocárdico de oxígeno bajo. Actualmente, la actividad física suele iniciarse en fases tempranas de la convalecencia y muchos pacientes son alentados a participar en programas supervisados de ejercicio regular; en ciertos casos, se indica el entrenamiento físico. Entre sus efectos beneficiosos se encuentran: aumento del tono vagal, restauración de una mayor variabilidad en la frecuencia cardíaca, un efecto favorable sobre la resistencia periférica, disminución de los fenómenos tromboembólicos y sensación de bienestar. Sin embargo, existe la posibilidad de que haya subpoblaciones específicas dentro de la población con IM reciente, en algunas de las cuales el entrenamiento físico podría resultar perjudicial. (12, 13)

Es sumamente importante conocer, entonces, el impacto del ejercicio sobre el remodelado ventricular pos-IM. No obstante, los datos disponibles son

limitados y, a menudo, contradictorios. Los estudios en pacientes presentan varias dificultades: difícil control de ciertas variables, coexistencia del IM con otras patologías o con distintos factores de riesgo, presencia de tratamientos concomitantes, abandono no programado, necesidad de considerar un alto número de pacientes, etc. Muchos de estos inconvenientes pueden evitarse mediante la utilización de modelos en animales. Los modelos en animales de laboratorio (si bien es cierto que poseen la dificultad de presentar diferencias con el corazón humano) permiten un control de variables mucho más estricto y eficaz, lo cual abre nuevas posibilidades para el mejor conocimiento del remodelado ventricular en el IM. (14-16)

En los últimos años, el conejo se ha utilizado como un buen modelo experimental para el estudio de la isquemia miocárdica y para estudios de la fisiología del ejercicio. Se ha señalado (17) que esta especie podría remedar la isquemia miocárdica producida en un corazón humano sin episodios previos de angina y es un animal muy conveniente para el estudio del IM "sin tiempo", es decir, aquel IM que resulta de una oclusión aguda en una arteria sin estenosis previa significativa y con miocardio viable.

En nuestro estudio recurrimos a un modelo experimental en conejos utilizando un modelo de corazón aislado que, al normatizar las condiciones de carga del ventrículo izquierdo, permite realizar un análisis detallado de la función ventricular bajo un control estricto de ciertas variables. Utilizamos un protocolo de ejercicio moderado (evitando generar hipertrofia fisiológica o "entrenamiento"), actividad física que se instauró en estadios tempranos de la evolución histopatológica del infarto, cuando su cicatrización aún no se encuentra consolidada.

En el presente trabajo, los cambios observados en el grupo IM sedentario son coincidentes con trabajos previos: la instalación de un IM genera dilatación ventricular cuando el tamaño del área infartada supera cierto límite. Esta dilatación puede evidenciarse mediante el desplazamiento, hacia la derecha, del componente diastólico de las curvas de presión-volumen. (9) En este estudio, los corazones del grupo IM sedentario muestran dilatación, coincidente con comunicaciones previas. (6-10) Es de interés señalar aquí que el grupo IM con ejercicio moderado muestra tendencia a dilatarse más que el grupo IM sedentario. Dada la tendencia a la mayor dilatación y, por lo tanto, mayor estrés parietal, estas modificaciones en la geometría ventricular representan un efecto desfavorable con implicaciones funcionales y pronósticas importantes. Así, el ejercicio en etapas tempranas del IM podría presentar algunos aspectos desfavorables. Por un lado, el ejercicio podría agravar la expansión del infarto. Por otra

parte, la dilatación ventricular puede evolucionar en forma lenta y progresiva durante meses y hasta años, provocando deterioro hemodinámico y, además, se vincula a una disminución de la sobrevida, ambos en proporción del tamaño del infarto. (1-11) Además, el incremento periódico del consumo de oxígeno sistémico puede elevar el trabajo cardíaco y favorecer la isquemia en regiones con reserva coronaria disminuida y debido a ello desencadenar episodios francos de insuficiencia cardíaca o arritmias graves.

## CONCLUSION

Hemos estudiado el grado de dilatación ventricular alcanzado como consecuencia de un IM, en reposo y en presencia de ejercicio moderado en *treadmill* iniciado tempranamente. Estos datos sugieren que en los grupos con IM se produjo dilatación ventricular, observándose que el ejercicio moderado iniciado en estadios tempranos en la evolución del IM tiene un efecto desfavorable sobre el remodelado ventricular al provocar mayor dilatación.

## SUMMARY

### EXERCISE AND VENTRICULAR REMODELING POST-ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN THE RABBIT

The effect of exercise on ventricular remodeling after myocardial infarction (MI) is under discussion. The aim of our study was to evaluate whether moderate exercise initiated at early stages of MI modifies the degree of ventricular dilation. New Zealand rabbits were used, divided in three groups. Group 1, "sham infarcted group" (G1, n = 7); Group 2 (G2, n = 4), rabbits submitted to ligation of a prominent branch of the left coronary artery, and Group 3 (G3, n = 6), animals with MI and submitted to moderate exercise on motor-driven treadmill, after 18 days of evolution. Rabbits were sacrificed at day 56 post-surgery, and hearts were perfused using Langendorff technique. Left ventricular end diastolic pressure (LVEDP)-volume curves were drawn. The size of MI was determined by morphometric analysis. MI size was ( $X \pm SEM$ ) G1:  $0.0 \pm 0.0$ ; G2:  $20.55 \pm 0.94$ , and G3:  $19.15 \pm 1.47$ . The LVEDP-volumen relationship in the group with MI shifted to the right and in G3 these change was increased ( $p < 0.05$  versus G1 and G2). We can conclude that moderate exercise initiated at early stages of MI evolution has an unfavourable effect on ventricular remodeling.

**Key words** Myocardial infarction - Ventricular remodeling - Exercise - Rabbit

## BIBLIOGRAFIA

1. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; 81: 1161-1172.
2. Roberts CS, Maclean D, Maroko P y col. Early and late remodeling of the left ventricle after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984; 54: 407-410.
3. Gaudron P, Eilles C, Ertl G y col. Adaptation to cardiac dysfunction after myocardial infarction. *Circulation* 1993; 87 (Suppl IV): IV83-IV89.
4. Gaudron P, Eilles C, Ertl G y col. Compensatory and noncompensatory left ventricular dilatation after myocardial infarction: Time course and hemodynamic consequences at rest and during exercise. *Am Heart J* 1992; 123: 377-385.
5. Weisman HF, Bush DE, Mannisi JA y col. Global cardiac remodeling after acute myocardial infarction: A study in the rat model. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 1355-1362.
6. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Fletcher PJ y col. Progressive ventricular remodeling in rat with myocardial infarction. *Am J Physiol* 1991; 260: H1406-H1414.
7. Lamas GA, Pfeffer MA. Increased left ventricular volume following myocardial infarction in man. *Am Heart J* 1986; 111: 30-35.
8. White HD, Norris RM, Brown MA y col. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987; 76: 44-51.
9. Fletcher PJ, Pfeffer JM, Pfeffer MA y col. Left ventricular diastolic pressure-volume relation in rats with healed myocardial infarction. Effects on systolic function. *Circ Res* 1981; 49: 618-626.
10. Pfeffer MA, Pfeffer JM, Fishbein MC y col. Myocardial infarct size and ventricular function in rats. *Circ Res* 1979; 44: 503-512.
11. Gaudron P, Eilles C, Kugler I y col. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. Potential mechanisms and early predictors. *Circulation* 1993; 87: 755-763.
12. Giannuzzi P, Tavazzi L, Temporelli PL y col. Long-term physical training and left ventricular remodeling after anterior myocardial infarction: Results of exercise in anterior myocardial infarction (EAMI) trial. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1821-1829.
13. Giannuzzi P, Temporelli PL, Corrá U y col. Attenuation of unfavorable remodeling by exercise training in postinfarction patients with left ventricular dysfunction. Results of the Exercise in Left Ventricular Dysfunction (ELVD) Trial. *Circulation* 1997; 96: 1790-1797.
14. Musch TI, Moore RL, Leathers D y col. Endurance training in rats with chronic heart failure induced by myocardial infarction. *Circulation* 1986; 74: 431-441.
15. Gaudron P, Hu K, Schamberger R y col. Effect of endurance training early or late after coronary artery occlusion on left ventricular remodeling, hemodynamics, and survival in rats with chronic transmural myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89: 402-412.
16. Orenstein TL, Parker TG, Butany JW y col. Favorable left ventricular remodeling following large myocardial infarction by exercise training. *J Clin Invest* 1995; 96: 858-866.
17. Verdouw PD, van den Doel MD, Zeeuw S y col. Animal model in the study of myocardial ischaemia and ischaemic syndromes. *Cardiovasc Res* 1998; 39: 121-135.