

# Evaluación dinámica de la contractilidad y relajación ventricular

Prof. Dr. CARLOS A. FELDSTEIN \*, Lic. CARMEN S. de CALATRONI, Dres. ALBERTO A. COHEN, ANTONIO O. OLIVIERI, OSCAR A. GOMEZ POVIÑA y ANTONIO R. VILCHES

## RESUMEN

Se estudiaron la contractilidad y relajación del miocardio en condiciones no estables. La contractilidad se determinó mediante las relaciones entre la  $dp/dt$  máxima con la presión isovolumétrica máxima desarrollada. La relajación, por otra parte, se evaluó por medio de la relación entre la  $dp/dt$  mínima y la presión de fin de sístole. Esos índices fueron determinados en perros normales, con y sin infusión continua de noradrenalina, y se los comparó con los obtenidos en los mismos perros pero después de someterlos a condiciones de sobrecarga continua de volumen, de sobrecarga continua de presión y de sobrecarga de presión con volumen sistólico mantenido a un nivel aproximadamente constante. Para cada una de las pruebas de función se valoraron 45 a 60 latidos. Los coeficientes de regresión fueron estadísticamente significativos en todos los grupos experimentales. En cada una de las comparaciones se comprobó una correlación lineal, aún cuando la pre y la post-carga se incrementaron en forma continua e independiente. Durante la infusión de noradrenalina, las pendientes de las curvas de contractilidad y de relajación fueron estadísticamente diferentes de las que se observaban en las curvas controles ( $p < 0.01$ ), lo que hace presumir que esa diferencia puede deberse a cambios en la contractilidad y en la relajación. Esta interpretación parece confirmarse por el hecho de que al efectuar en la mitad de las PSP y PSPFS la infusión endovenosa de isoproterenol, se produjo un cambio súbito en la pendiente de la curva de contractilidad.

En las PSPA se apreció un cambio continuo de la pendiente en las curvas de contractilidad que atribuimos a factores intrínsecos. Los índices de relajación, desarrolladas por analogía, mostraron un comportamiento similar en todas las condiciones experimentales estudiadas.

## INTRODUCCION

Cuando Abbott y Mommaerts (1) señalaron que la ecuación fuerza-velocidad tenía gran importancia para el estudio y comprensión de la actividad cardíaca, se abrió un nuevo campo de investigación, cuyo objetivo era definir la contractilidad ventricular en términos de esa curva y mostrar las diferencias entre el nuevo concepto y aquel que trataba de caracterizar el estado inotrópico mediante la relación de variables hemodinámicas (curvas de función) utilizado hasta ese momento. Se llegó a la conclusión de que la velocidad máxima (V.M.) caracterizaba el estado de contractilidad ventricular independientemente de la longitud inicial de la fibra y que los cambios de V.M. no debían necesariamente dar por resultado alteraciones hemodinámicas. Recientemente, Mason y cols. (6) determinaron la V.M. y la velocidad del elemento contráctil (V.E.C.) mediante la relación instantánea entre la  $dp/dt$  y la presión isovolumétrica sistólica alcanzada. Llegamos a la conclusión de que este método permitía valorar la contractilidad ventricular aún cuando existiera una presión arterial variable y pequeñas oscilaciones en la precarga.

Esas comprobaciones fueron hechas en condiciones estables; nuestro interés, en cambio, residía en el análisis dinámico del comportamiento ventricular. El propósito del presente trabajo ha sido desarrollar un método que permitiera evaluar la contractilidad y la relajación ventriculares en términos

de la relación fuerza-velocidad y que pudiera aplicarse al análisis de las situaciones inestables. Con ese objeto se eligió una técnica experimental desarrollada anteriormente (4), la que consiste en el registro continuo de una curva de función ventricular.

### **INDICE DE CONTRACTILIDAD**

Como el nivel máximo de la  $dp/dt$  depende de varios factores, se trató de hallar una variable que guardara con aquél una buena correlación y que lo independizara de las modificaciones hemodinámicas. Se estableció como hipótesis que la presión isovolumétrica sistólica máxima (P.I.S.M.) cumplía con ese requisito; esto presuponía que la velocidad del elemento contráctil (V.E.C) podía ser determinada mediante un análisis de los cambios en la P.I.S.M. Para que dicha relación tuviera algún valor experimental, su carácter lineal debía mantenerse durante los cambios continuos del funcionamiento cardíaco; además era necesario que cada cambio en la pendiente de esa recta pudiera interpretarse como una modificación de la contractilidad ventricular. Se estudió con esa finalidad también la relación entre la  $dp/dt$  máxima ( $dp/dt - Mx$ ) y la presión isovolumétrica máxima desarrollada (P.I.S.M.D.).

### **INDICE DE RELAJACION**

Resulta también de gran interés evaluar la relajación ventricular. Con ese objeto, se trató de encontrar una variable cuyos cambios guardaran una relación directa con las modificaciones de la  $dp/dt$  mínima ( $dp/dt - mn$ ) durante la diástole no debidos a variaciones en la relajación. Por analogía, se adoptó la hipótesis de que tanto las modificaciones de la presión de fin de sístole (P.F.S.) como la presión isovolumétrica diastólica desarrollada (P.I.D.D. = P.F.S. - presión de apertura de la válvula mitral), podrían tener esa propiedad. Si nuestra premisa fuera válida, todo cambio en la relajación ventricular implicaría una modificación de la relación funcional entre las mencionadas variables; ello nos indujo a establecer la hipótesis de que todo cambio en la pendiente de esa función constituía un indicador de un cambio en la relajación.

### **MATERIALES Y METODOS**

Se utilizaron seis perros mestizos anestesiados con pentobarbital sódico (30 mg/Kg). El modelo experimental ha sido ya descrito por Feldstein (3) y se muestra en el esquema de la figura 1. Las presiones aórtica y ventricular izquierda se registraron con transductores "Statham P23 AA y P23 DB" conectados a un equipo "Electronics for Medicine DR8". La primera derivada de la presión con respecto al tiempo ( $dp/dt$ ) se obtuvo utilizando un circuito diferenciador de resistencia-capacitancia (constante de tiempo 1,1 m/seg) conectado a la salida del canal ventricular. El catéter del sistema se conectó directamente al transductor externo. Se ha comprobado que este sistema convencional mantiene su pendiente lineal hasta una  $dp/dt - Mx$  de 2.500 mm Hg/seg y presenta un error de 5-10 % entre 2.500 y 3.000 mm Hg/seg, con tal que se eviten cuidadosamente los artefactos por exceso de movimiento mediante una minuciosa colocación de la punta del catéter (2,8).

Los trazados se registraron a 100 mm/seg.

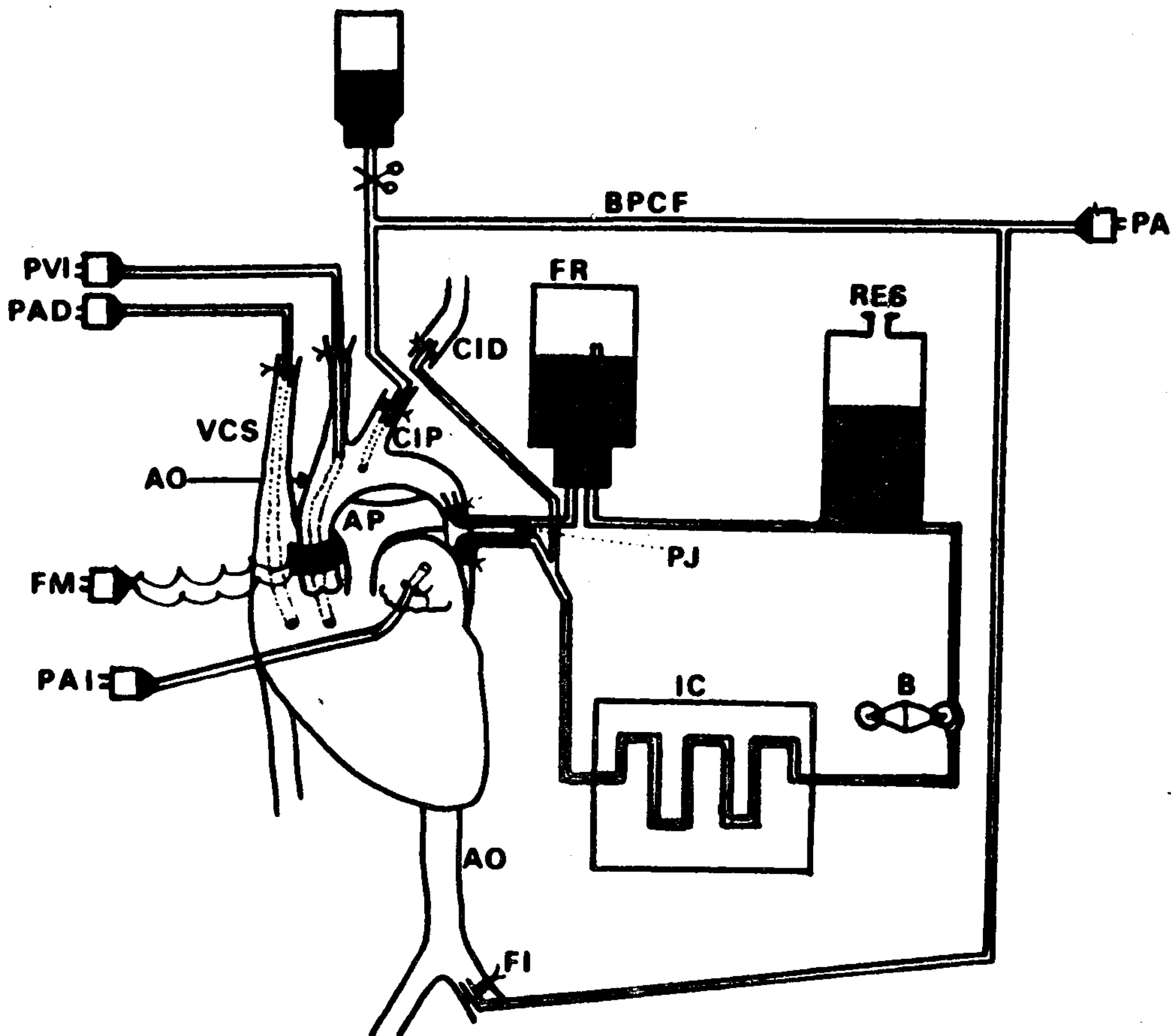
Se realizaron las siguientes pruebas:

#### **1. Prueba de sobrecarga de flujo (P.S.F.)**

Se aumentó el retorno venoso por medio de un aumento moderado y progresivamente continuo del flujo de salida de una bomba conectada a la aorta torácica distal (B, fig. 1) durante 30 segundos; como consecuencia, el volumen sistólico aumentó, desde un valor inicial medio de 11 ml a un valor medio final de 22 ml. La presión aórtica se mantuvo aproximadamente constante durante toda la prueba.

#### **2. Prueba de sobrecarga de presión aórtica a flujo sostenido (P.S.P.F.S.)**

Mediante una elevación lenta, gradual y constante del frasco de resistencia (FR, fig. 1), se aumentó en forma continua la presión aórtica desde un valor medio inicial de 60 mm Hg. hasta un valor medio final de 130 mm Hg. El flujo de re-entrada de la bomba se aumentó previamente con el fin de mantener un volumen sistólico aproximadamente constante.



Se recoge la sangre de la aorta (AO) y se la hace pasar por un frasco de referencia (FR) y luego a través de un recipiente que sirve de reservorio (RES). La sangre se envía desde allí por una bomba (B) a la aorta distal, después de haberla entibiado a 37°C por medio de un intercambiador de calor (IC). Cierta proporción del flujo sanguíneo se deriva al extremo distal de la arteria carótida izquierda (CID). Se establece un "by-pass" carótido-femoral entre el extremo proximal de la carótida izquierda (CIP) y la arteria femoral izquierda (FI). Los valores de la presión auricular izquierda (PAI), auricular derecha (PAD) y ventricular izquierda (PVI) se obtuvieron con catéteres conectados a transductores. La presión aórtica (PA) se registró también con un transductor. Los valores del flujo aórtico se determinaron con un medidor electromagnético de flujo (FM).

### 3. Prueba de sobrecarga de presión aórtica (P.S.P.A.)

Se obtuvo un aumento lento y continuo de la presión aórtica desde un valor medio inicial de 65 mm Hg hasta un valor medio final de 135 mm Hg. El flujo de re-entrada de la bomba se mantuvo constante.

### 4. Pruebas experimentales comparativas con perfusión de drogas

De los seis perros estudiados, dos no fueron perfundidos con drogas en ningún momento. Dos de los cuatro animales res-

tantes recibieron una infusión intravenosa continua de noradrenalina (NA) a razón de 3 ug/Kg/min. durante la realización de las pruebas de sobrecarga de flujo y de presión aórtica a flujo sostenido. En los dos últimos perros se realizaron pruebas de sobrecarga de flujo y de presión a flujo sostenido; a partir de la mitad de la prueba fueron perfundidos continuamente con isoproterenol (IP) a un ritmo de 4 ug/Kg/min. Los valores de  $dp/dt-Mx$ , P.I.S., P.I.S.M.D.,  $dp/dt-mn$ , P.S.F. y P.D.I.D. fueron procesados por medio de una computadora IBM 360/50. Para cada prueba experimental se tomaron en cuenta 45 a 60 latidos.



## RESULTADOS

1. Las pruebas P.S.F. y P.S.P.F.S. no se acompañaron de cambios de frecuencia cardíaca en ningún perro. En los animales del primero y del segundo grupo las curvas de correlación para dp/dt-Mx vs P.I.S.M. y para dp/dt-MX vs P.I.S.M.D. fueron lineares (ver tabla 1). También se obtuvieron los mismos resultados para la relación dp/dt-mn vs P.F.S., así como para dp/dt-mn vs P.D.I.D. (tabla 2). No se observaron diferencias significativas entre las pendientes de las rectas obtenidas para cada animal, en las pruebas de P.S.F. y

P.S.P.F.S., tanto en el análisis de contractilidad como en el de relajación. Las ecuaciones de regresión mostraron un alto grado de correlación lineal, entre las diversas variables estudiadas ( $P < 0,01$ ). En la tabla 3 se presentan los datos de contractilidad y de relajación durante la perfusión continua de NA a lo largo de las pruebas de P.S.F. y P.S.P.F.S. La pendiente de las líneas de tendencia observadas, tanto en contractilidad como en relajación, fue considerablemente mayor durante la perfusión con NA que la que se obtuvo en los controles ( $P < 0,01$ ). En cuanto a los animales perfundidos con IP

TABLA 1

**LOS INDICES DE CONTRACTILIDAD EN LAS PRUEBAS DE SOBRECARGA DE FLUJO (PSF) Y SOBRECARGA DE PRESION A FLUJO SOSTENIDO (PSPFS). CORRELACION ENTRE LA dp/dt-Mx CON LA PRESION ISOVOLUMETRICA SISTOLICA MAXIMA (PISM) Y CON LA PRESION ISOVOLUMETRICA SISTOLICA DESARROLLADA (PISMD)**

### Perro nº 1

Prueba	x	y	a	b	Intervalo de confianza (95 %) para b	R
PSF	PISM	dp/dt-Mx	-3,9681	1,3115	0,8879 - 1,7350	0,7449
PSF	PISMD	dp/dt-Mx	-2,7002	1,0554	0,5382 - 1,5727	0,5927
PSPFS	PISM	dp/dt-Mx	-0,2331	1,2071	0,9330 - 1,4812	1,8758
PSPFS	PISMD	dp/dt-Mx	-0,6165	1,3936	1,1027 - 1,6845	0,8920

### Perro nº 2

PSF	PISM	dp/dt-Mx	-0,6296	0,6918	0,4095 - 0,9741	0,6681
PSF	PISMD	dp/dt-Mx	-0,1390	0,6100	0,4437 - 0,7762	0,8023
PSPFS	PISM	dp/dt-Mx	-2,0869	0,9093	0,8551 - 0,9636	0,9752
PSPFS	PISMD	dp/dt-Mx	-1,9576	0,9134	0,8590 - 0,9779	0,9709

### Perro nº 3

PSF	PISM	dp/dt-Mx	-0,2620	0,6100	0,4724 - 0,8937	0,8255
PSF	PISMD	dp/dt-Mx	-0,1400	0,6100	0,3437 - 1,0427	0,8023
PSPFS	PISM	dp/dt-Mx	-0,4053	0,7134	0,6504 - 0,7863	0,9631
PSPFS	PISMD	dp/dt-Mx	-0,8346	0,9625	0,8850 - 1,0400	0,9728

### Perro nº 4

PSF	PISM	dp/dt-Mx	-2,7000	2,1312	1,8042 - 2,5427	0,7046
PSF	PISMD	dp/dt-Mx	-2,8144	2,4206	2,1424 - 2,7320	0,7127
PSPFS	PISM	dp/dt-Mx	-2,6605	2,1419	1,9398 - 2,3440	0,9356
PSPFS	PISMD	dp/dt-Mx	-2,7796	2,3856	2,0324 - 2,5425	0,9732

$$y = a + bx$$

modinámicas se empleó una técnica que permitía cambiar independientemente cada una de ellas a voluntad (3). Si, en esas circunstancias, la relación funcional entre las variables elegidas se mantenía sin alteración y si no se introducían factores reconocidamente capaces de modificar la contractilidad, era posible presumir que la pendiente de la línea de tendencia había de ser un índice útil de la contractilidad durante los cambios dinámicos.

Se comprobó una relación lineal entre la  $dp/dt-Mx$  y la P.I.S.M. o la P.I.S.M.D., aún cuando la pre-carga (P.S.F.) y la post-carga (P.S.P.F.S.) se modificaban en forma inde-

un cambio en la contractilidad ventricular. Además, durante las P.S.F. y P.S.P.F.S., al perfundir IP en la mitad de cada prueba, se obtuvo también una correlación lineal, pero la pendiente de la recta cambió significativamente al iniciar la perfusión de la droga; como el IP incrementa también la contractilidad ventricular, el uso de la pendiente como índice de contractilidad recibe con ese resultado un apoyo adicional.

Todos los resultados obtenidos parecen probar que el mantenimiento de una relación lineal, sin cambio de pendiente, entre  $dp/dt-Mx$  y P.I.S.M., durante toda la prueba, implica que no han ocurrido cambios en la con-

TABLA 3

**EL ESTUDIO DE LA CONTRACTILIDAD VENTRICULAR IZQUIERDA EN LAS PSF Y PSPFS EN PERROS CON INFUSION INTRAVENOSA CONTINUA DE NORADRENALINA**

**Perro nº 1**

Prueba	x	y	a	b	Intervalo de confianza (95 %) para b	R
PSF	PISM	$dp/dt-Mx$	0,0370	0,8061	0,5035 - 1,1237	0,6917
PSF	PISMD	$dp/dt-Mx$	0,0425	1,2619	0,7924 - 1,5427	0,6476
PSPFS	PISM	$dp/dt-Mx$	-1,1495	0,7154	0,5618 - 0,9214	0,8752
PSPFS	PISMD	$dp/dt-Mx$	-1,0170	1,4537	1,3017 - 1,5214	0,8542

**Perro nº 2**

PSF	PISM	$dp/dt-Mx$	0,4153	0,3641	0,1724 - 0,5849	0,8657
PSF	PISMD	$dp/dt-Mx$	0,3943	0,3782	0,1684 - 0,4739	0,8734
PSPFS	PISM	$dp/dt-Mx$	0,5760	0,2617	0,1750 - 0,3570	0,9332
PSPFS	PISMD	$dp/dt-Mx$	0,2678	0,3256	0,2614 - 0,3820	0,9234

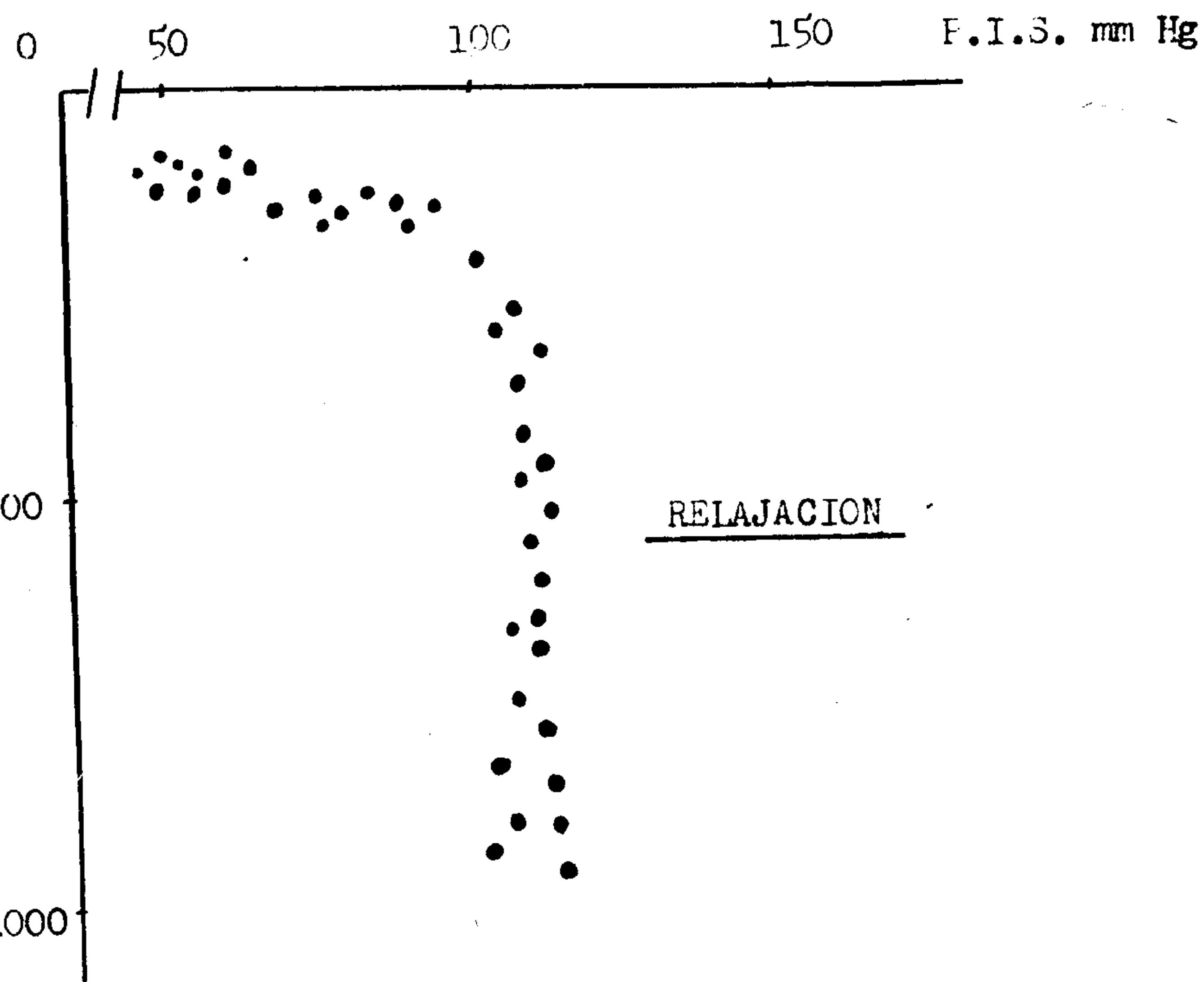
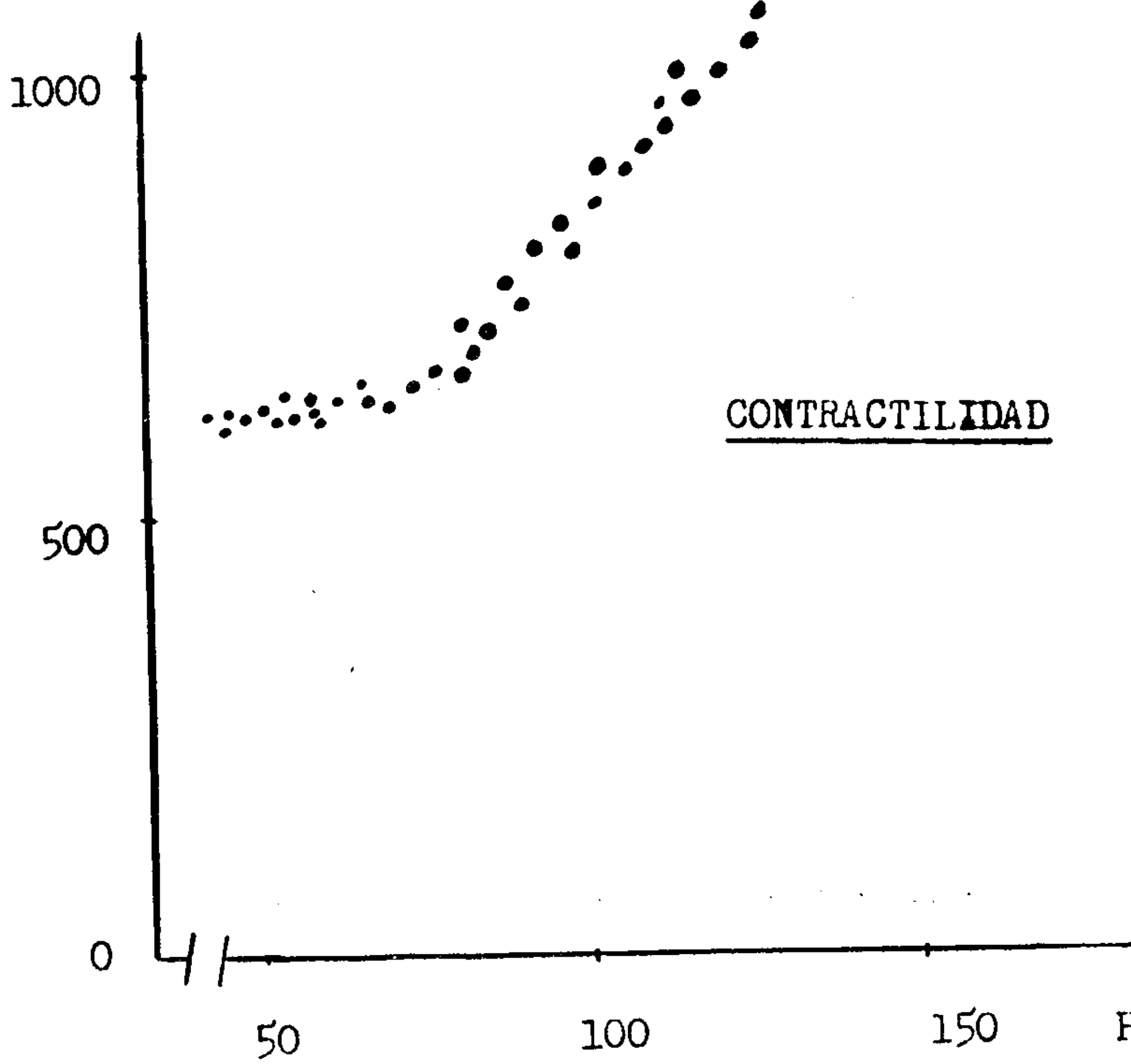
$$y = a + bx$$

pendiente, gradual y sostenida. Más aún, cuando se llevó a cabo la perfusión intravenosa continua de NA, los dos parámetros elegidos cambiaron significativamente durante ambas pruebas, pero se mantuvo la relación lineal previamente observada entre ellas. Por otra parte, dado que las pendientes de las rectas obtenidas con y sin NA eran significativamente diferentes, y puesto que la NA induce, como es bien sabido, un cambio en la contractilidad ventricular, era razonable presumir que esta diferencia en la pendiente pudiera servir como índice de

tractilidad; en cambio, como acaba de señalarse, una modificación en la pendiente significa lo contrario. Esta afirmación se basa en el hecho de que las variaciones inducidas por la perfusión de drogas determinaron un cambio inmediato en la pendiente, sin alterar la relación lineal entre las variables.

Cuando se realiza la P.S.P.A. se observa una correlación no lineal entre las variables elegidas. Durante esa prueba los parámetros hemodinámicos no están controlados; pero si admitimos, como se demostró previamen-

$dp/dt$  ~~Ma~~  
(mm Hg/seg)



$dp/dt$  min  
(mm Hg/seg)

Fig. 3. — Indices de contractilidad y relajación ventricular en pruebas de sobrecarga de presión aórtica. Efecto de la perfusión de MA.

te, que la correlación linear descarta la influencia de otros parámetros con excepción de la contractilidad, puede concluirse que la ausencia de linearidad (correlación no linear) implica un cambio gradual de la contractilidad durante la prueba.

Podemos concluir que la relación aquí utilizada provee un índice útil y simple para detectar cambios en la contractilidad ventricular durante condiciones dinámicas, aún bajo la influencia de factores que afectan la  $dp/dt-Mx$ . Estas experiencias demuestran también la existencia de dos cambios diferentes en la contractilidad. Uno de ellos, de naturaleza extrínseca, es el resultado de la perfusión de drogas (NA e IP), que modifican la pendiente pero mantienen la relación linear de la  $dp/dt-Mx$  con la P.I.S.M. y con la P.I.S.M.D. El otro, demostrado en las P.S.P.A., en la cual se observó un cambio continuo de la pendiente, y que podría deberse a cambios intrínsecos, puesto que no se introdujeron factores externos. Más aún, ambas alteraciones se pudieron observar simultáneamente, cuando se realizaron pruebas del tipo P.S.P.A. con y sin perfusión de NA: en ese caso se comprobó una pendiente diferente de la curva, pero a ello se añadieron las modificaciones características de los cambios intrínsecos (fig. 3 arriba).

Los índices de relajación, desarrollados por analogía, mostraron un comportamiento similar bajo todas las condiciones experimentales ensayadas. Cuando se sometieron los resultados obtenidos a un análisis crítico como el que se empleó para el estudio de la contractilidad ventricular, se arribó a las mismas conclusiones (fig. 3 abajo).

## SUMMARY

### DINAMIC EVOLUTION OF MYOCARDIAL CONTRACTILITY AND VENTRICULAR RELAXATION

*Myocardial contractility and relaxation were studied in non steady state conditions. Contractility was determined through the relationship between maximum  $dp/dt$  and maxi-*

*mal isovolumetric systolic pressure. In order to evaluate relaxation, minimum  $dp/dt$  and end systolic pressure were related. The indexes were tested in normal dogs and during a continuous infusion of norepinephrine, in continuous volume overload, continuous pressure overload and during pressure overload but maintaining, in this case, systolic volume approximately constant. For each function test 45 to 60 beats were measured. Regression equation was statistically significant in all experimental groups. Analysis of both correlations showed to be linear even when the pre and the afterload were independently and continuously increased. During norepinephrine infusion the slopes of contractility and relaxation curves changed significantly when compared with the control ones ( $p < 0,01$ ) so we assume that this change in slope could suggest a change in contractility and relaxation. This seemed to be confirmed when, during a test, a sudden change in the contractility slope appeared as an intravenous infusion of isoproterenol was started.*

## BIBLIOGRAFIA

1. Abbott, B. C. y Mommaerts, W. F. H.: Study of inotropic mechanisms in papillary muscle preparation. *J. Gen. Physiol.*, 42: 533, 1959.
2. Falsetti, H. L.; Mates, R. E.; Green, G. D. y Bunnell, I. L.: V max. as an index of contractile state in man. *Circulation*, 43: 467, 1971.
3. Feldstein, C. A.: Estudio experimental de la función ventricular izquierda. Tesis de doctorado. Facultad de Medicina de Buenos Aires, 1972.
4. Gómez Poviña, O. A. y Hamilton, W.: Functional cardiac determination during development of hemorrhagic circulatory deficiency. *Circulation, Res.* 14: 317. 1964.
5. Mason, D. T.; Braunwald, E.; Covell, J. W.; Sonnenblick, E. H. y Ross, J.: Assesment of cardiac contractility. The relation between the rate of pressure rise and ventricular pressure during isovolumetric systole. *Circulation*, 44: 47, 1971.
6. Mason, D. T.; Spann, J. F. y Zelis, R.: The maximum intrinsic velocity of the myocardium (V max) in man: estimation from the rate of pressure rise and intraventricular contraction. *Circulation*, 38 (Suppl. 6): 134, 1968.
7. Mason, D. T.: Usefulness and limitations of the rate of rise of intraventricular pressure ( $dr/dt$ ) in the evaluation of myocardial contractility in man. *Am. J. Cardiol.*, 23: 516, 1969.
8. Weiner, L.; Dwyer, E. M. Jr. y Cox, J. W.: Left ventricular hemodynamics in exercise induced angina pectoris. *Circulation*, 38: 240, 1968.