

## Efecto del metoprolol sobre la relajación ventricular en el infarto del miocardio experimental

Eduardo Meaney-Mendiola,\* Rafael Shuchleib-Chaba,\* Verónica Jaurés-Arce,\*\*  
Alberto Chousleb-Kalach,\*\* Agustin Vela-Huerta,\* Virginia Samaniego-Méndez\*

Recepción: 22/07/98 aceptación: 30/10/98

### Resumen

*En las fases iniciales del infarto del miocardio se prolonga el tiempo de la relajación ventricular. Para caracterizar el efecto del metoprolol, un agente  $\beta$ -bloqueador sobre la constante T, índice derivado de la curva ventricular en la fase de relajación isovolumétrica, se estudiaron 12 perros a los que se les ligó la arteria descendente anterior. La constante T, la presión diastólica ventricular, la frecuencia cardíaca y la presión arterial media, se midieron en forma basal y a los 15, 30, 60, 120 y 180 minutos después de la oclusión. Sirvieron seis perros de control y a otros seis se les administró metoprolol a la dosis de 35 mg/kg/min, durante 5 minutos. Los perros control tuvieron constantes T más prolongadas, mayores niveles de presión diastólica ventricular y mayor hipotensión severa al final del estudio, en comparación con los tratados que mantuvieron la función diastólica y no tuvieron cambios importantes de la presión arterial. El  $\beta$ -bloqueador disminuye la alteración de la relajación ventricular, preserva la presión de llenado ventricular e impide el desarrollo de hipotensión en este modelo de infarto experimental.*

**Palabras clave:** Infarto del miocardio experimental, metoprolol,  $\beta$ -bloqueo, relajación ventricular

### Summary

*During the initial phases of myocardial infarction the relaxation ventricular time increases. To assess the effect of metoprolol, a  $\beta$ -blocker agent, on constant T, an index derived from left ventricular pressure during the isovolumic relaxation phase, 12 mongrel dogs underwent surgical ligation of the anterior descending coronary artery. Constant T, diastolic ventricular pressure, heart rate and mean arterial pressure were measured at control and after 15, 30, 60, 120 and 180 minutes after arterial occlusion. Six dogs were used as controls while the other six received 35 mg/kg/min of metoprolol, infused during 5 minutes. Untreated dogs had longer T times, higher ventricular filling pressures and hypotension at the end of the study in comparison with the treated dogs, who maintained diastolic function and did not show important changes of arterial pressure. The  $\beta$ -blocker decreased the abnormality of relaxation time and preserved ventricular filling and systemic pressures in this model of experimental infarction.*

**Key words:** Experimental myocardial infarction, metoprolol,  $\beta$ -blockade, ventricular relaxation

\* Unidad Cardiovascular del Hospital Regional "Primer de Octubre" del ISSSTE, Lindavista, México, D.F.

\*\* Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, México, D.F.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Eduardo Meaney, Unidad Cardiovascular, Hospital Regional "Primer de Octubre" del ISSSTE, Av. Politécnico 1649, Lindavista, México, D.F.

## Introducción

Una de las consecuencias más tempranas de la isquemia miocárdica aguda es la alteración diastólica del ventrículo izquierdo (VI), cuya manifestación inicial es la prolongación del tiempo de relajación ventricular<sup>1-4</sup> y que cuando es suficientemente importante puede ocasionar insuficiencia cardiaca clínica.<sup>5-6</sup> La menor rapidez de la relajación ventricular durante la isquemia aguda es la consecuencia de la dificultad para remover el calcio del citosol y bombearlo, en contra de su gradiente osmótico, a sus depósitos retículo-sarcoplásmicos y al exterior de la célula, mediante un proceso activo, llevado a cabo por las bombas de calcio retículo-sarcoplásmicas y membranales dependientes de ATP.<sup>7</sup> Numerosos trabajos<sup>8-12</sup> han establecido la utilidad de los agentes antagonistas de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos en las etapas tempranas del infarto agudo del miocardio (IAM), incluso en pacientes con datos clínicos de falla cardíaca.<sup>13</sup> Parte del beneficio derivado del bloqueo  $\beta$ -adrenérgico es consecuencia de sus efectos sobre la función diastólica del VI durante la fase de isquemia aguda. Con el fin de caracterizar el efecto del bloqueo  $\beta$ -adrenérgico sobre la relajación ventricular, una variable que se mide directamente con dificultad en el paciente crítico, se diseñó este estudio experimental bajo la hipótesis de que el metoprolol, un antagonista selectivo de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos mejora la relajación ventricular en el IAM.

## Material y métodos

El estudio se llevó a cabo en 12 perros mestizos, sanos, de 3 a 4 años de edad y peso entre 18 y 20 kg, en base a los lineamientos humanitarios.<sup>14</sup> Los animales fueron anestesiados con pentobarbital sódico, a la dosis inicial de 30 mg/kg de peso seguida de las dosis de mantenimiento necesarias. La ventilación fue mantenida mediante intubación endotraqueal, por medio de un respirador Harvard, a una frecuencia respiratoria de 20 ciclos/min y un volumen de 18 ml/kg de peso. Se diseccionaron ambas arterias femorales y una se canaló para medir la presión arterial sistémica, mientras que la otra se utilizó para pasar un catéter calibre 8F y con la guía del registro de presiones se posicionó en el VI.

Ambos catéteres llenos de líquido se conectaron a convertidores de presión modelo NarcoBio Systems RP 1500-1. Acto seguido, se practicó toracotomía izquierda, con abordaje en el 40. ó 50. espacio intercostal. El pericardio fue abierto para diseccionar la porción alta y extramural de la arteria coronaria descendente anterior. La arteria se ligó después del nacimiento de la primera arteria diagonal, sitio en el cual sólo una minoría de los animales presentó fibrilación ventricular después de la oclusión, mismos que fueron excluidos del estudio. En un polígono de inscripción directa se registraron simultáneamente un trazo electrocardiográfico en la segunda derivación, la presión arterial sistémica, la presión del VI y la primera derivada de la presión ventricular con respecto al tiempo (dP/dt). En la figura 1 se muestra el registro poligráfico, que se obtuvo a una velocidad de corrido del papel de 100 mm/seg. Estos registros se obtuvieron en estado basal y a los 15, 30, 60, 120 y 180 minutos después de la ligadura coronaria.

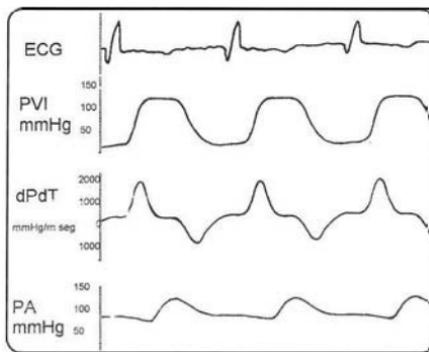


Figura 1. Ejemplo de registro poligráfico. ECG = electrocardiograma; PVI = presión ventricular izquierda; dP/dt = primera derivada de la presión con respecto al tiempo; PA = presión arterial

La relajación ventricular se estimó mediante la medición de la constante T. Tanto en el músculo papilar aislado como en la preparación isovolumétrica de ventrículo intacto y en el corazón *in situ* del perro y del hombre, la caída de la tensión en la fase de la relajación isovolumétrica es de tipo

exponencial, por lo que el curso del descenso de la presión en dicha fase del ciclo cardiaco puede expresarse como una función monoexponencial del tiempo (Figura 2):

$$P = e^{At+b} \quad (1)$$

donde P es la presión ventricular, t es el tiempo en milisegundos, A es la pendiente de la línea de regresión de los valores de la presión con respecto al tiempo y b el valor de la ordenada al origen. La constante del tiempo T se define como el valor inverso y negativo de la pendiente de la recta que representa la caída exponencial de la presión ventricular:

$$T = -1/A \quad (2)$$

Para obtener esta variable se midió cada 5 msec la presión en la rama descendente de la curva ventricular, desde el pico negativo del dP/dt hasta el nivel de la presión telediastólica del latido previo. Estos valores fueron regráficosados en papel semilogarítmico contra el tiempo, a fin de convertir la curva exponencial en una recta y ya obtenida ésta, el valor de la constante T fue calculada como se ha descrito. La linealidad y la monoexponencialidad del descenso de la presión se demostraron por los altos coeficientes de regresión ( $r > 0.95$ ) en todos los casos (Figura 2). Se obtuvieron tres valores de T en latidos consecutivos en cada fase del experimento. A partir de las curvas del registro poligráfico se obtuvieron además la presión telediastólica del ventrículo izquierdo (PTDVI), la frecuencia cardiaca (FC) y la presión arterial media (PAM) a partir de la integración electrónica de la curva.

Sirvieron como lote testigo seis perros y otros seis formaron el grupo experimental y recibieron metoprolol IV, a la dosis de 35 µg/kg/min, administrado con una bomba de infusión, durante 5 minutos, después de la oclusión coronaria.

Los datos se analizaron con las técnicas estándares de la estadística descriptiva. Se utilizaron valores promedio y el error estándar. Las comparaciones entre ambos grupos se hicieron con la prueba t de Student para pequeñas muestras y datos no pareados, tomando el valor de  $p < 0.05$

como el límite del significado estadístico. Se utilizó la regresión de los valores descendentes de la presión ventricular en la fase de relajación isovolumétrica contra el tiempo, para juzgar la linealidad de los datos. Sólo se aceptaron valores con una  $r > 0.90$ .

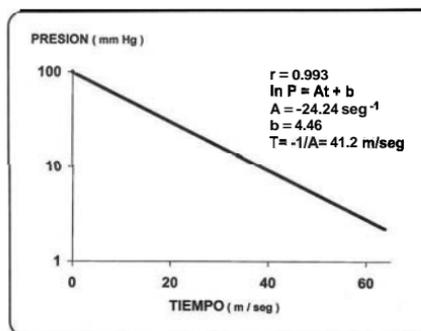


Figura 2. Gráfica semilogarítmica de la presión en el período isovolumétrico contra el tiempo. r = coeficiente de correlación;  $\ln P =$  logaritmo natural de las cifras de presión; A pendiente de la línea de regresión; b = ordenada al origen; T = constante de tiempo

## Resultados

Puede observarse en el cuadro I que la FC no se modificó significativamente en el grupo control, cuando se compararon sus valores en las diferentes fases del experimento con las cifras basales. En cambio, el grupo tratado con metoprolol tuvo disminuciones importantes de esta variable, significativas a todo lo largo de la prueba. La PAM cayó en ambos grupos inmediatamente después de la ligadura (11 a 15% con respecto a los valores basales en ambos grupos). A partir de los 120 minutos postoclusión, los perros del grupo control tuvieron hipotensión creciente, con diferencias significativas con respecto a su control. En cambio, el grupo con  $\beta$ -bloqueo, aunque también tuvo disminución progresiva de la PAM, con diferencias significativas con respecto a su basal, la magnitud del descenso fue menor que en el grupo control (-18 vs -34%).

**Cuadro I. Cambios porcentuales de la frecuencia cardiaca y la presión arterial media en perros controles y tratados con metoprolol**

	Grupo control					Grupo metoprolol				
	15'	30'	60'	120'	180'	15'	30'	60'	120'	180'
fc (lat/min)	-2	0	0	-2	-9	-25*	-27*	-30*	-31*	-35*
PAM (mmHg)	-12	-12	-15	-28**	-34***	-13	-11	-11	-19*	-17

\* p<0.001

\*\* p<0.05

Los datos se expresan como porcentaje del cambio con respecto al valor basal.

FC = frecuencia cardiaca; PAM = presión arterial media

En el cuadro II se muestra el comportamiento de la PTDVI y la constante T. En el grupo control, inmediatamente después de la oclusión se eleva la presión diastólica (+87.5% con respecto al basal a los 15 min) y se mantiene así hasta los 30, para regresar a cifras normales y caer finalmente al final del experimento cuando los perros estaban en choque cardiogénico terminal. Por su parte, en el grupo tratado con metoprolol, la presión diastólica, aunque ascendente, nunca llegó a niveles elevados, inclusive al término del experimento. La constante T tuvo un comportamiento similar. En los perros control comenzó a alargarse inmediatamente después de la oclusión y alcanzó su pico a los 15 min cuando tuvo un incremento porcentual con respecto a las cifras basales del 71%, con significado estadístico. Después, disminuyó a cifras que no eran significativamente diferentes de la cifra control. Al final del experimento, cuando los perros estaban en estado agónico, el valor de la constante T cayó al nivel de los valores basales. Por su parte, el grupo tratado con metoprolol tuvo un aumento constante del valor de la variable durante todo el experimento, pero aun cuando a los 180 minutos tuvo una elevación equivalente a +64% con respecto al basal, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Cabe hacer notar que el grupo de perros tratados con metoprolol, contrariamente al observado en el grupo control, al final del experimento todavía mantenían la presión arterial y una PTDVI en límites normales. La constante T se mantuvo en límites normales casi hasta el final.

## Discusión

Desde hace varios años se reconoce que la estrategia fundamental en el manejo del IAM es la limitación del área de necrosis, pues se sabe que, dejando a un lado los trastornos eléctricos primarios como la taquicardia y fibrilación ventriculares, el tamaño del infarto es el principal determinante del pronóstico a corto y largo plazo.<sup>15</sup> A su vez, los tres principales determinantes del área de necrosis son la topografía de la oclusión coronaria, el consumo miocárdico de oxígeno (MV02) y la red colateral supletoria.<sup>16</sup> Los agentes  $\beta$ -bloqueadores tienen señalados efectos benéficos que han sido probados, tanto en el infarto experimental<sup>17</sup> como en el clínico.<sup>18</sup> Al reducir el MV02 y redistribuir el flujo coronario de las áreas profundas a las isquémicas, los  $\beta$ -bloqueadores disminuyen la magnitud de la isquemia. A la vez, también ejercen una serie de acciones antiarrítmicas, metabólicas y reológicas, que intervienen en el papel protector que contienen estas drogas.<sup>8,13</sup> Durante la isquemia aguda se observa una brusca y grave perturbación de la función diastólica del VI. La disminución del flujo secundaria a la oclusión coronaria, si no es compensada por la red supletoria, ocasiona la reducción inmediata del metabolismo energético del miocito, que no resiste la menor deuda de oxígeno. Al no haber amplia disponibilidad de oxígeno, se cancela la producción de ATP, cuya energía almacenada y luego liberada, es esencial para la ejecución de muchas de las funciones celulares del

**Cuadro II. Comportamiento de la presión diastólica del ventrículo izquierdo y la constante T en perros controles y tratados con metoprolol**

	Grupo Control (n=6)						Grupo metoprolol (n=6)					
	0	15	30	60	120	180	0	15	30	60	120	180
PTDVI (mmHg)	8 ±2	15 ±1*	14 ±1*	12 ±2	12 £3	6 ±2	6 ±2	8 ±1	10 £1	9 ±1	9 ±1	11 ±1
T (mseg)	49 ±4	84 ±7**	66 ±7	76 ±9	79 ±15	49 ±15	42 ±5	51 ±5	58 ±4	59 ±7	64 ±5	69 ±12.5

\*  $p < 0.01$

\*\*  $p < .025$

Los valores expresan la media y el error estándar.

PTDVI = presión telediastólica del ventrículo izquierdo; T = constante T

transporte activo de cationes, fosforilación de proteínas, interacción de miofilamentos, etc. Una parte sustancial de la energía disponible del miocardio se utiliza en la remoción del calcio del citosol libre mediante las bombas de calcio consumidoras de ATP. Luego, una de las primeras manifestaciones de la isquemia es la dificultad para acelerar la relajación ventricular (lusotropismo), el primer elemento toral de la función diastólica ventricular, que a su vez influencia el llenado ventricular y la relación entre la presión y el volumen ventriculares (rigidez ventricular o *súcciproca*, la distensibilidad). Es un hecho conocido que en las primeras etapas de la isquemia severa que conduce al infarto del miocardio, la relajación ventricular se entelentece, cambian las propiedades viscoelásticas de las paredes ventriculares y aumenta la rigidez de las paredes y de la cámara ventricular, se eleva la presión diastólica final del VI y la media auricular y se desarrolla congestión pulmonar, que en algunos casos puede llegar al edema pulmonar agudo. Este tipo de insuficiencia cardíaca de tipo diastólico que se puede observar en las primeras horas o días después del comienzo del IAM ha sido reconocido desde hace muchos años,<sup>19</sup> aunque todavía se le diagnostica y maneja en forma imperfecta.<sup>20</sup>

Numerosos estudios de prevención secundaria con los agentes  $\beta$ -bloqueadores han demostrado su utilidad al reducir el área de necrosis, las arritmias ventriculares, la muerte súbita y el reinfarcto.<sup>9-12,21,22</sup> Aparte de las conocidas acciones ya comentadas, los agentes antagonistas de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos en el infarto agudo mejoran la función

diastólica del corazón isquémico, un tanto paradójicamente. En efecto, en condiciones normales, la activación adrenérgica, vía el AMP ejerce una acción dual, en apariencia contradictoria, pues a la vez estimula el inotropismo y el lusotropismo.<sup>23,24</sup> La contradicción es sólo aparente si se considera que para que exista una sístole efectiva, el VI debe llenarse adecuadamente, razón por la cual una relajación pronta es la condición obligada de un buen desempeño mecánico ventricular. De suerte que el bloqueo adrenérgico en los miocitos normales disminuye la velocidad de relajación. Pero en la célula isquémica el  $\beta$ -bloqueo reduce la desproporción entre el aporte y la demanda de oxígeno y con ello mejora las condiciones energéticas y la disponibilidad de oxígeno y por ende, la velocidad de relajación.<sup>2,3</sup>

Algunos problemas que agobian el estudio de la función diastólica del ventrículo izquierdo son la complejidad conceptual y la dificultad para obtener datos directos de relajación, llenado y rigidez ventriculares. Todavía a la fecha, hay pocos índices que midan en forma no invasiva a la vez que confiable, estas variables. Los diversos índices ecocardiográficos, por ejemplo, son meras inferencias de complejos fenómenos y requieren de considerable manipulación matemática y simplificación conceptual, pero por otro lado, son de extraordinaria utilidad en la clínica diaria, por su sencillez y la posibilidad de repetirlos a relativo bajo costo, amén de que sus resultados, si bien aproximados, permiten resolver problemas diagnósticos y terapéuticos. Sin embargo, la constante T es a la

fecha el índice hemodinámico más exacto para estudiar la relajación ventricular en condiciones clínicas. A diferencia de otros métodos, por ejemplo, el pico negativo del  $dP/dt$ , no está influenciada por las condiciones de carga ventricular, ni por la frecuencia cardíaca. Por desgracia, su obtención requiere del cateterismo del VI y de cálculos complejos, lo que en forma definitiva le resta utilidad práctica. La constante T, calculada en la forma descrita en la sección de material y métodos,<sup>26</sup> señala con claridad la calidad de la relajación ventricular izquierrda durante a fase de relajación isovolumétrica.

Los resultados de este estudio muestran como durante los primeros minutos de evolución del IAM, las propiedades diastólicas del ventrículo izquierdo se alteran considerablemente, produciéndose una disminución de la constante de caída de la presión durante la fase isovolumétrica y un aumento concomitante de la presión telediastólica del VI. Los perros que recibieron metoprolol inmediatamente después de la ligadura coronaria, se comportaron de manera diferente. En ellos, la constante T se prolongó en menor magnitud y más tardíamente. En consecuencia, la presión telediastólica no se elevó en toda la duración del experimento. Además, el efecto cardioprotector de la droga se puso de manifiesto pues mientras los perros del grupo control, a los 180 min de la ligadura estaban hipotensos y con datos indirectos de dilatación cardíaca (caída de la presión diastólica y la constante T.), los tratados con metoprolol no tuvieron choque y mantenían los corazones rígidos pero competentes al final del estudio.

Estos datos, si se extrapolan al infarto clínico, apoyarían el uso de los  $\beta$ -bloqueadores en las fases agudas del IAM en las clases funcionales I y II o con datos, incluso graves, de falla diastólica aislada.

## Agradecimientos

El fármaco que se utilizó en el trabajo (solución de tartrato de metoprolol para uso oral) lo donó la casa Ciba-Geigy de México, S.A. de C.V.

## Referencias

1. Steenbergen C, Murphy E, Levy L, London RE. Elevation in cytosolic free calcium concentration early in myocardial ischemia in perfused rat heart. *Circ Res* 1987;60:700.
2. Mathey D, Bleifeld W, Franken G. Left ventricular relaxation and diastolic stiffness in experimental myocardial infarction. *Cardiovas Res* 1974;8:583.
3. Grossman W, Mianri JT. Evidence of impaired left ventricular relaxation during acute ischemia in man. *Eur J Cardiol* 1978;7(Supl):239.
4. McLaurin LP, Rolett EL, Grossman W. Impaired left ventricular relaxation during pacing induced angina. *Am J Cardiol* 1973;32:751.
5. Grossman W. Diastolic dysfunction in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325.
6. Brutsaert DL, Stanislaw US, Gillebert TC. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:318.
7. Caroni P, Carafoll E. An ATP-dependent pumping system in dog heart sarcolemma. *Nature* 1980;283:765.
8. Fitzgerald JD. By what means might beta blockers prolong life after myocardial infarction? *Eur Heart J* 1987;8:945.
9. Hjalmarson A, Elmefeldt D, Herlitz J y col. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. *Lancet* 1981;2:823.
10. The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985;6:199.
11. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta-blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomised trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27:375.
12. ISIS-1 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction; ISIS-1. *Lancet* 1986;2:57.
13. Dávila A, Meaney E, Mogueil R, Sánchez S, Shuchleib R. Effects of early beta-blockade with metoprolol on cardiac function in patients with acute myocardial infarction. *Curr Ther Res* 1989;46:1.
14. U.S. Department of Health and Human Services. Guiding principles for research involving animals and humans. Bethesda: NIH publication No. 6623; 1965.
15. Sobel BE, Bresnarlari GF, Sheil WE, Youer RD. Estimation of infarct size in man and its relation to prognosis. *Circulation* 1972;46:640.
16. Maroko PR, Kjeksknus JK, Sobel BE y col. Factors influencing infarct size following experimental coronary artery occlusions. *Circulation* 1971;43:1160.
17. Reimer KA, Rasmussen MM, Jenning RB. Reduction by propranolol of myocardial necrosis following temporary coronary artery occlusion in dogs. *Circ Res* 1973;33:353.

18. ISIS-1 Collaborative Group. Mechanisms for the early mortality reduction produced by beta-blockade started early in acute myocardial infarction. *Lancet* 1988;1:921.
19. Dodek A, Kassebaum DG, Bristow JD. Pulmonary edema without cardiomegaly: ischemic cardiomyopathy and the small stiff heart. *Am Heart J* 1972;85:281.
20. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995;26: 1565.
21. The Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981;304:801.
22. Beta Blocker Heart Attack Study Group. The beta blocker heart attack trial (BHAT). *JAMA* 1981;246:2073.
23. Parmley WW, Sonnenblick EH. Relation between mechanics of contraction and relaxation in mammalian cardiac muscle. *Am J Physiol* 1969;216:1084.
24. Brutsaert DL, Sys SU. Relaxation and diastole of the heart. *Physiol Rev* 1989;69:1228.
25. Thomas JD. Doppler Echocardiography and left ventricular diastolic function. In: Gaasch WH, LeWinter MM, editors. *Left ventricular diastolic dysfunction and heart failure*. Philadelphia: Lea & Febiger 1994. p. 192.
26. Hirota Y. A clinical study of left ventricular relaxation. *Circulation* 1980;62:756.