

Efecto de un Programa de Ejercicio Físico en Portador del Síndrome Marfan con Disfunción Ventricular

Wladimir Musetti Medeiros^{1,2}, Paulo Alberto Peres¹, Antônio Carlos Carvalho¹, Carlos Gun², Fábio Augusto De Luca²
Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP¹; Universidade de Santo Amaro – UNISA², São Paulo, SP, Brasil

El Síndrome de Marfan (SM) es un desorden autosómico dominante que afecta múltiples órganos y sistemas. Diversas alteraciones cardíacas están presentes, siendo las principales la dilatación de la raíz de la aorta y de la aorta ascendente, el Prolapso de Válvula Mitral y la dilatación del Ventrículo Izquierdo (VI). El ejercicio aeróbico ha mostrado ser un recurso terapéutico no medicamentoso, por promover efecto de antirremodelado en pacientes con insuficiencia cardíaca. Este relato de caso describe las alteraciones ecocardiográficas de un paciente con Síndrome de Marfan durante cuatro años de un programa de fisioterapia cardiovascular.

Introducción

El Síndrome de Marfan (SM) es un desorden autosómico dominante que afecta múltiples órganos y sistemas. Relativamente frecuente (1:10.000), es causado por una mutación en el gen que codifica la fibrilina-1 y 2, un importante constituyente de la matriz extracelular. Ocurre en todas las razas y grupos étnicos y se distribuye igualmente entre ambos sexos. Diversas alteraciones cardíacas están presentes, y las principales son: dilatación de la raíz de la aorta y de la aorta ascendente, prolapso de válvula mitral y dilatación del ventrículo izquierdo (VI), habitualmente secundaria a insuficiencia mitral o aórtica¹. SM con dilatación de VI presenta más frecuentemente muerte súbita, alteraciones de repolarización y arritmias ventriculares fatales. En el SM, también están presentes alteraciones musculoesqueléticas que, sumadas a las otras disfunciones, reducen la capacidad funcional, volviendo la prescripción de ejercicio físico (EF) un desafío en esa población¹.

Palabras clave

Síndrome de marfan, ejercicio, cardiomegalia, disfunción del ventrículo izquierdo.

El entrenamiento físico aeróbico, cuando es realizado por largos períodos, promueve efecto de antirremodelado en pacientes con hipertrofia cardíaca y disfunción ventricular^{2,3}, así como en la insuficiencia cardíaca⁴, destacándose el *Leipzig Heart Failure Training Trial* (LHFTT)⁵. Esas alteraciones son obtenidas con ejercicios de moderada intensidad (60% $VO_{2\text{pico}}$)²⁻⁴. Entre tanto, no se encuentran, en la literatura, investigaciones que aborden el impacto de un programa de ejercicios sobre el remodelado cardíaco en el SM.

Este relato de caso describe la historia ecocardiográfica de un paciente con SM presentando dilatación y hipertrofia de lo VI y la reversión de esas alteraciones en el curso de un programa de fisioterapia cardiovascular durante cuatro años.

Relato del caso

Paciente del género masculino, 33 años, sin alteración de perfil lipídico y hematológico. Después de cuadro de angina en 1999, recibió diagnóstico de SM y realizó cirugía para la colocación de endoprótesis en la aorta torácica y abdominal, tratamiento medicamentoso a base de betabloqueante (Atenolol 50 mg/día), inhibidor de ECA (Enalapril 20mg/día) y antagonista del calcio (Nifedipina 10 mg 2/día), sin alteraciones en los últimos tres años.

En el período pre fisioterapia, el paciente evolucionó con disnea a los pequeños esfuerzos y alteraciones en la geometría y función cardíaca (Tabla 1).

Encaminado a fisioterapia en enero de 2005, presentó peso de 65kg; altura de 202cm; IMC de 15,9kg/cm²; porcentual de grasa de 17,9%; peso gordo de 11,63kg; peso magro de 53,3kg y reducida capacidad física al Test Ergométrico (Modified Bruce; síntoma limitado): $VO_{2\text{máx}}$ de 21ml/kg/min estimado ($VO_{2\text{máx}} = \text{vel} \times 0,1 + \text{vel} \times \text{incl} \times 1,8$). Inició fisioterapia cardiovascular 3 veces por semana en febrero de 2006, realizando ejercicios aeróbicos con 50% a 75% de la frecuencia cardíaca de reserva y ejercicios de resistencia con 60% de la carga máxima. Durante los ejercicios físicos, presión arterial, frecuencia cardíaca y auscultación cardíaca y pulmonar se mantuvieron dentro de lo esperado. Los cuatro años del programa de EF fueron supervisados por el mismo fisioterapeuta, con carácter creciente e interrumpido apenas en los meses de julio y diciembre.

La geometría cardíaca y la función del VI fueron evaluadas por Ecocardiografía Doppler, Marca GE, modelo Ving Med SFM 800, transductor de 3,5 MHz. La función y las medidas cardíacas fueron obtenidas en reposo (Figura 1). Evaluaciones fueron realizadas por el mismo ecocardiografista, disminuyendo

Correspondencia: Wladimir Musetti Medeiros •

Av. Sgt. Geraldo Santana, 660 / 212-C - Jardim Marajoara – 04674-225 – São Paulo, SP, Brasil

E-mail: wmusettimedeiros@hotmail.com, wmm.d.ed@epm.br

Artículo recibido el 18/03/11; revisado recibido el 25/04/11; aceptado el 18/05/11.

Tabla 1 - Variables ecocardiográficas

Variables	Momentos						* Valores-referencia
	A	B	C	D	E	F	
Atrio E (mm)	38	47	47	44	40	40	31-33
EDS (mm)	10	11	18	13	11	11	7,9-8,4
PPVI (mm)	10	11	13,5	12	11	11	7,8-8,2
ERP	0,38	0,32	0,39	0,40	0,37	0,38	0,33-0,35
IMVI (g/cm ²)	115,0	150,0	182,6	168,6	162,0	158,0	71,3-78,9
DDF-VI (mm)	53	69	69	60	59	58	46,8-48,6
DSF-VI (mm)	29	53	48	40	38	39	26,7-29,2
Masa VI (g)	251	328	394	364	341	331	119-138
VDF (ml)	135	194	247	177	205	195	73-156
VSF (ml)	32	135	108	106	54	59	18-57
FE (%)	76	39	45	60	73	69	69,8-71,5

EDS – Espesor Diastólico del Septo; PPVI Pared posterior del Ventrículo Izquierdo; ERP – Espesor Relativo de la Pared; IMVI – Índice de Masa Ventricular Izquierda; DDF-VI – Diámetro Diastólico Final del Ventrículo Izquierdo; DSF-VI – Diámetro Sistólico Final del Ventrículo Izquierdo; Masa VI – masa del ventrículo; VDF – Volumen Diastólico Final; VSF – Volumen Sistólico Final; FE (%) – Fracción de Eyección. * Valores de referencia¹⁴. Excepción de VDF y VSF.

el efecto de variabilidad, y obtenidas en las siguientes fechas e intervalos de tiempo en relación al TTO fisioterapéutico:

(A) – 15/01/2003 – 2 años pre; (B) – 18/12/2003 – 1 año pre; (C) – 11/12/2004 – 1 mes pre; (D) – 06/11/2006 – 1 año y 10 meses post; (E) – 10/09/2008 – 3 años y 8 meses post; (F) – 01/05/2009 – 4 años y 4 meses post.

En la última evaluación, se observó peso de 78kg; altura de 202cm; IMC de 19,1kg/cm²; porcentual de grasa de 16,8%; peso gordo de 13,1kg; peso magro de 64,9kg y capacidad física normal para la franja etárea (VO₂ máximo de 30,7ml/kg/min).

Discusión

El remodelado cardíaco es definido como alteraciones reversibles o no de las estructuras y de los fenómenos bioquímicos de los compartimientos musculares y/o intersticiales del miocardio, siendo de carácter adaptativo, aunque seguido de deterioro funcional⁶.

El efecto de los betabloqueantes sobre el remodelado cardíaco ya es conocido, previniendo la hipertrofia y la dilatación del VI. Entre tanto, es importante destacar que el paciente ya hacía uso de esa opción terapéutica dos años antes de iniciar el tratamiento fisioterapéutico, y los efectos de la terapia betabloqueante sobre la reversión del remodelado cardíaco ya pueden ser observados con dos meses de tratamiento⁷.

Los inhibidores ECA promueven antirremodelado cardíaco principalmente cuando son administrados en las fases iniciales del post-IAM. Esos efectos tal vez sean secundarios a la reducción de la actividad neurohumoral, efecto antiisquémico y reducción de las metaloproteinasas 2 y 9, factores que, aislados o asociados, contribuyen a la ocurrencia de hipertrofia cardíaca⁸.

El efecto de los antagonistas del calcio sobre la hipertrofia cardíaca se muestra dependiente de la reducción de la

hipertensión arterial⁹. En el presente relato, el paciente no presentaba historia de hipertensión arterial, no justificándose, así, un efecto de la terapia con antagonistas del calcio sobre la reducción de la hipertrofia cardíaca. Se suma a eso el hecho de que la hipertrofia cardíaca resultante de la HA es de carácter concéntrico y, en el presente relato, el paciente presentaba hipertrofia excéntrica.

El remodelado puede ser explicado por las alteraciones tróficas en los cardiomiocitos. Sin embargo, una población de miocitos sería capaz de reingresar al ciclo celular y replicarse cuando fuese expuesta a estímulos específicos, entre los cuales se destaca el EF, en que los efectos sobre el antirremodelado cardíaco vienen ganando atención en diferentes enfermedades, con aumentos significativos de la FE y reducción de masa, espesor y diámetros ventriculares²⁻⁵.

El efecto de antirremodelado en la IC a través del EF parece depender del tiempo de intervención, un mínimo de seis meses^{2-5,10}. El antirremodelado cardíaco inducido por el EF parece ser fuertemente influenciado por la síntesis/actividad del óxido nítrico¹¹, sin embargo la producción de NO se encuentra normal en los pacientes con SM. Otros posibles mecanismos por medio de los cuales el EF desencadena antirremodelado es el efecto antiadrenérgico, menor doble producto y mejora del barorreflejo, desencadenados por la mejora de la eficiencia contráctil. Un análisis retrospectivo más reciente del *Leipzig Heart Failure Training Trial* (LHFTT) atribuye, en parte, la reducción de la hipertrofia cardíaca al aumento del volumen sistólico en reposo (observado en el presente relato) y durante el ejercicio físico, así como a la reducción de la postcarga por reducción de la resistencia vascular periférica¹². El EF promueve mejora en la velocidad de relajación y acortamiento de la musculatura cardíaca, a través del aumento de la síntesis de la proteína transportadora de calcio (SERCA-2), del aumento de la concentración de calcio y de la sensibilidad al calcio por los cardiomiocitos, contribuyendo significativamente a la mejora de la función ventricular¹³. De esa forma, el antirremodelado

Caso Clínico

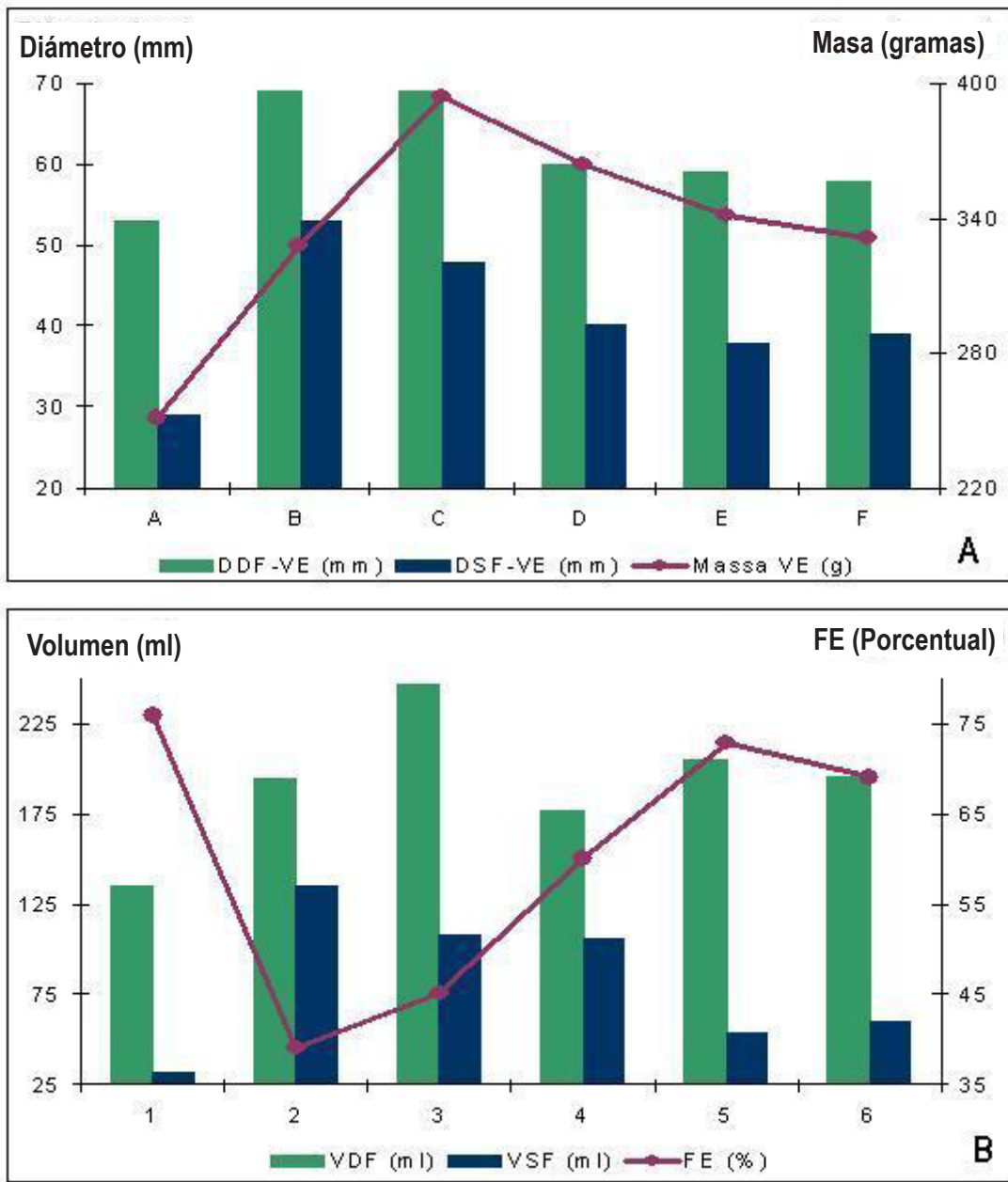


Figura 1 – Valores absolutos de DDF-VI (mm) – Diámetro Diastólico Final del Ventriculo Izquierdo en milímetros, DSF-VI – Diámetro Sistólico Final del Ventriculo Izquierdo en milímetros Masa VI (g) – Masa del ventriculo en gramos, VDF (ml) – Volumen Diastólico Final en mililitros VSF (ml) – Volumen Sistólico Final en mililitros FE (%) – Fracción de Eyección en porcentual.

cardíaco parece depender de la mejora de la función ventricular, que, a su vez, depende de diversos factores.

El EF se viene revelando una opción terapéutica de múltiples aspectos, y su eficiencia y su seguridad en el SM ya fueron investigadas. Innúmeras investigaciones demuestran el efecto del antirremodelado cardíaco promovido por el EF, principalmente en pacientes con disfunción ventricular, sin embargo no están debidamente aclarados los mecanismos envueltos, principalmente en pacientes con SM.

Conclusiones

En el Síndrome de Marfan, hay una recomendación expresa, de Directrices, de evitar esfuerzos físicos. Ese hecho, con frecuencia, es confundido con el comportamiento de no hacer ejercicio alguno. Este relato de caso es extremadamente interesante porque sitúa el beneficio de un programa de EF en un paciente con Síndrome de Marfan en una situación aun más desfavorable, en que el remodelado cardíaco con hipertrofia es sumamente deletéreo.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

Referencias

- Motro M, Fisman EZ, Tenenbaum A. Cardiovascular management of Marfan syndrome. *Isr Med Assoc J.* 2008;10(3):182-5.
- Giannuzzi P, Temporelli PL, Corrà U, Tavazzi L. Antiremodeling effect of long-term exercise training in patients with stable chronic heart failure: results of the Exercise in Left Ventricular Dysfunction and Chronic Heart Failure (ELVD-CHF) Trial. *Circulation.* 2003;108(5):554-9.
- Giannuzzi P, Temporelli PL, Corrà U, Gattone M, Giordano A, Tavazzi L. 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(6):1790-7.
- Belardinelli R, Georgiou D, Ginzton L, Cianci G, Purcaro A. Effects of moderate exercise training on thallium uptake and contractile response to low-dose dobutamine of dysfunctional myocardium in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation.* 1998;97(6):553-61.
- Hambrecht R, Gielen S, Linke A, Fiehn E, Yu J, Walther C, et al. Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: a randomized trial. *JAMA.* 2000;283(23):3095-101.
- Nadal-Ginard B, Kajstura J, Leri A, Anversa P. Myocyte death, growth, and regeneration in cardiac hypertrophy and failure. *Circ Res.* 2003;92(2):139-50.
- Chizzola PR, Freitas HF, Caldas MA, Da Costa JM, Meneghetti C, Marinho NV, et al. Effects of carvedilol in heart failure due to dilated cardiomyopathy: results of a double-blind randomized placebo-controlled study. *Arq Bras Cardiol.* 2000;74(3):233-42.
- Okada M, Kikuzuki R, Harada T, Hori Y, Yamawaki H, Hara Y. Captopril attenuates matrix metalloproteinase-2 and -9 in monocrotaline-induced right ventricular hypertrophy in rats. *J Pharmacol Sci.* 2008;108(4):487-94.
- Takeda T, Otsu K, Hori M. [Calcium channel blocker and cardiac hypertrophy]. *Clin Calcium.* 2005;15(10):1645-9.
- Klecha A, Kawecka-Jaszcz K, Bacior B, Kubinyi A, Pasowicz M, Klimeczek P, et al. Physical training in patients with chronic heart failure of ischemic origin: effect on exercise capacity and left ventricular remodeling. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14(1):85-91.
- De Waard MC, Van Haperen R, Soullié T, Tempel D, de Crom R, Duncker DJ. Beneficial effects of exercise training after myocardial infarction require full eNOS expression. *J Mol Cell Cardiol.* 2010;48(6):1041-9.
- Erbs S, Linke A, Gielen S, Fiehn E, Walther C, Yu J, et al. Exercise training in patients with severe chronic heart failure: impact on left ventricular performance and cardiac size: a retrospective analysis of the Leipzig Heart Failure Training Trial. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2003;10(5):336-44.
- Stølen TO, Høydal MA, Kemi OJ, Catalucci D, Ceci M, Aasum E, et al. Interval training normalizes cardiomyocyte function, diastolic Ca²⁺ control, and SR Ca²⁺ release synchronicity in a mouse model of diabetic cardiomyopathy. *Circ Res.* 2009;105(6):527-36.
- Ângelo LC, Vieira ML, Rodrigues SL, Morelato RL, Pereira AC, Mill JG, et al. Valores de referência de medidas ecocardiográficas em amostra da população brasileira adulta assintomática. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(3):184-90.