

# Efectos del ejercicio intenso sobre la función ventricular basal y la respuesta inotrópica, cronotrópica y lusitrópica en ratones

## *Effects of Strenuous Exercise on Baseline Ventricular Function and Inotropic, Chronotropic and Lusitropic Response in Mice*

LUCIANA WILENSKY<sup>1,3</sup>, GERMÁN E. GONZÁLEZ<sup>1,4</sup>, VERÓNICA D'ANUNZIO<sup>1</sup>, FEDERICO MATORRA<sup>1,3</sup>, VIRGINIA PÉREZ<sup>1</sup>, FEDERICO A. GULLACE<sup>2</sup>, ELIANA M. CICALÉ<sup>2</sup>, PILAR BÁRCENA BARBEIRA<sup>1</sup>, CELINA MORALES<sup>MTSAC1</sup>, RICARDO J. GELPI<sup>MTSAC1,4</sup>

Recibido: 21/11/2012

Aceptado: 06/02/2013

### *Dirección para separatas:*

Prof. Dr. Ricardo J. Gelpi  
Instituto de Fisiopatología Cardiovascular  
Departamento de Patología  
Facultad de Medicina, UBA  
Pte. J. E. Uriburu 950 - Piso 2  
(1114) Buenos Aires  
e-mail: rgelpi@fmed.uba.ar

## RESUMEN

### Introducción

El ejercicio leve a moderado reduce los factores de riesgo cardiovascular, mejora estados patológicos previamente establecidos y produce el desarrollo de hipertrofia cardíaca adaptativa. Sin embargo, la respuesta del miocardio frente a un tipo de ejercicio intenso no es del todo conocida.

### Objetivo

Estudiar la función ventricular basal y la reserva miocárdica (respuesta inotrópica, cronotrópica y lusitrópica frente a un agonista  $\beta$ -adrenérgico como el isoproterenol) luego de un tipo de ejercicio intenso tanto *in vivo* como *in vitro* en ratones.

### Material y métodos

Se utilizaron ratones macho de tres meses de edad de la cepa FVB. El protocolo de ejercicio consistió en dos sesiones diarias de 90 minutos de natación, 6 días/semana durante 4 semanas. Se conformaron dos grupos experimentales: 1) Sedentario: no realiza ejercicio y 2) Ejercicio: realiza protocolo completo de natación intenso.

### Resultados

Al finalizar el protocolo hubo un incremento de la masa ventricular izquierda del  $27,9\% \pm 4\%$ , con función ventricular basal conservada. Sin embargo, hubo una disminución de la respuesta miocárdica al isoproterenol tanto *in vivo* como *in vitro*, sin observarse modificaciones en el colágeno intersticial.

### Conclusiones

En nuestras condiciones experimentales, el protocolo de natación, con características de ejercicio intenso, produjo una hipertrofia cardíaca moderada con características mixtas de hipertrofia adaptativa y no adaptativa. Si bien la función basal se mantuvo conservada y no hubo cambios en el colágeno intersticial, se observó una disminución en la reserva inotrópica, cronotrópica y lusitrópica.

REV ARGENT CARDIOL 2013;81:115-121. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v81.i2.1891>

### Palabras clave >

Ejercicio - Hipertrofia - Función ventricular

### Abreviaturas >

<b>+dP/dt<sub>máx</sub></b>	Derivada de la presión ventricular izquierda positiva máxima	<b>PDVI</b>	Presión diastólica del ventrículo izquierdo
<b>-dP/dt</b>	Derivada de la presión ventricular izquierda negativa	<b>PPC</b>	Presión de perfusión coronaria
<b>FC</b>	Frecuencia cardíaca	<b>PSVI</b>	Presión sistólica del ventrículo izquierdo
<b>ISO</b>	Isoproterenol	<b>t<sub>63</sub></b>	Índice de relajación isovolúmica t63
<b>lat/min</b>	Latidos por minuto	<b>VI</b>	Ventrículo izquierdo
<b>LT</b>	Longitud de la tibia		

<sup>MTSAC</sup> Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

<sup>1</sup> Instituto de Fisiopatología Cardiovascular, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup> Bioterio Central de la Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires, Argentina

<sup>3</sup> Becario Doctoral del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)

<sup>4</sup> Miembro de la Carrera de Investigador Científico del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)

## INTRODUCCIÓN

Es conocido que el ejercicio produce efectos beneficiosos al reducir factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión, la diabetes mellitus, la obesidad, la trombosis, la disfunción endotelial y la dislipidemia. (1) Como resultado de la actividad física, el músculo cardíaco se remodela fisiológicamente desarrollando una hipertrofia miocárdica en respuesta al incremento crónico del trabajo cardíaco; (2) pudiéndose observar también un incremento del diámetro del ventrículo izquierdo, (3) dependiendo del estímulo que lo genera. (4) Se ha descrito que el ejercicio puede modificar de manera favorable estados patológicos previamente establecidos, como la hipertensión, el infarto de miocardio y la insuficiencia cardíaca, entre otros. (1) En este sentido, Garcarena y colaboradores mostraron en ratas espontáneamente hipertensas que el ejercicio de intensidad moderada da por resultado adaptaciones beneficiosas al revertir la hipertrofia miocárdica patológica en fisiológica, inhibir la apoptosis y, de esta manera, mejorar la función ventricular. (5)

Por otro lado, el funcionamiento normal del corazón requiere que este se encuentre en condiciones de mantener un volumen minuto adecuado no solo en condiciones basales, sino también en respuesta a diferentes estímulos como, por ejemplo, el  $\beta$ -adrenérgico. (3, 6) Esto último toma mayor relevancia en el corazón sometido a ejercicio, ya que este implica un estímulo simpático significativo y el corazón debe tener la capacidad de responder en forma adecuada a este requerimiento. Por lo anteriormente mencionado, llama la atención que sean muy pocos los estudios que evaluaron la respuesta  $\beta$ -adrenérgica del corazón después de la realización crónica de ejercicio. En este sentido, Vitiello y colaboradores (7) mostraron que ratas sometidas a un protocolo de ejercicio intenso y agudo tenían una función basal disminuida, pero la respuesta al isoproterenol (ISO) estaba mantenida. Sin embargo, en ese trabajo el ejercicio utilizado fue exhaustivo y agudo. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue estudiar la función ventricular basal y la respuesta al ISO para evaluar la reserva inotrópica, cronotrópica y lusitrópica en ratones sometidos a un protocolo de ejercicio crónico intenso. Dado que el ejercicio crónico puede modificar la regulación neurovegetativa y las condiciones de carga del miocardio, lo que a su vez puede estar relacionado con cambios en la función ventricular, un segundo objetivo del presente estudio fue evaluar la respuesta cardíaca basal y la reserva miocárdica en un corazón aislado e isovolúmico en donde el control estricto de variables como volumen ventricular, frecuencia cardíaca y pH, que influyen en la regulación de la función miocárdica, se mantienen constantes, lo que nos permitió independizarnos de los cambios inducidos por el ejercicio crónico.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Animales y protocolo de ejercicio

Este trabajo fue aprobado por el Comité Institucional para el Uso y Cuidado de los Animales de Laboratorio de la Universidad de Buenos Aires, Argentina (Resolución Nº 957/2012) y todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con los lineamientos indicados de la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio perteneciente a la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos de Norteamérica, actualizada por la American Physiological Society (APS).

Se utilizaron ratones macho de tres meses de edad de la cepa FVB, colocados en jaulas en pequeños grupos ( $n = 4/5$ ) a temperatura de 22 °C con un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad, libre acceso al alimento y la bebida tanto entre las sesiones de ejercicio como en el resto del tiempo.

El protocolo de ejercicio utilizado fue la natación, por ser un tipo de ejercicio mixto, que se comenzó con un período de adaptación en el que los animales iniciaron el ejercicio por 20 minutos y se incrementó el tiempo diariamente hasta llegar al tiempo total estipulado. (8) Los animales pertenecientes a cada protocolo experimental nadaron en grupo en una pileta de 40 × 70 × 30 cm con agua a 30-32 °C mantenida con un estabilizador de temperatura. (9) Para evitar que los animales flotarían se utilizó un sistema de burbujeo homogéneo en todo el sistema para generar un nado constante e intenso a lo largo del tiempo del protocolo. (10) El protocolo de ejercicio fue de dos sesiones diarias de 90 minutos, 6 días a la semana por 4 semanas de duración total (incluida la semana de adaptación). (11, 12)

### Grupos experimentales

Se conformaron los siguientes grupos experimentales:

- Grupo 1: sedentario (ratones que no realizaron ejercicio); los animales pertenecientes a este grupo no realizaron natación y se mantuvieron en sus respectivas jaulas hasta el momento de la eutanasia.
- Grupo 2: ejercicio (ratones que realizaron ejercicio intenso); los animales pertenecientes a este grupo realizaron el protocolo de ejercicio intenso y se mantuvieron en sus respectivas jaulas hasta el momento de la eutanasia.

### Evaluación de la función ventricular basal y la respuesta al isoproterenol

*In vivo*: una vez concluido el tiempo de protocolo, los animales fueron pesados y anestesiados con ketamina (100 mg/kg) y xilacina (2,5 mg/kg). Se realizó la disección y la colocación de un catéter heparinizado por la arteria carótida derecha hasta el ventrículo izquierdo (VI). A su vez, se diseccionó la vena yugular izquierda y se introdujo otro catéter para administrar un bolo intravenoso de ISO (56 ng/kg). Luego se dejó estabilizar (10 minutos) y se registraron los valores basales de presión sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo (PSVI y PDVI; mmHg), su derivada ( $+dP/dt$  y  $-dP/dt$ ; mmHg/seg) y la frecuencia cardíaca (FC; lat/min). Para cada uno de los grupos se registraron las mismas variables luego de la administración de ISO en la forma y dosis ya indicadas, en una computadora con plaqueta convertora analógica-digital (National Instruments) y un *software* que permite la adquisición y el análisis de datos.

*In vitro*: una vez concluido el tiempo de protocolo, otro grupo de animales fueron pesados y anestesiados con pentobarbital sódico (150 mg/kg) y heparina sódica (500 UI/kg). Luego se aisló la arteria aorta y la misma con una cánula 21G. Luego, los corazones fueron perfundidos de acuerdo con la técnica de Langendorff con solución *buffer* de bicarbonato de Krebs-Henseleit conteniendo (en mM): NaCl 118,5, KCl 4,7, NaHCO<sub>3</sub> 24,8, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,2, MgSO<sub>4</sub> 1,2, CaCl<sub>2</sub> 1,5 y glucosa

10. Esta solución fue burbujeada con 95% O<sub>2</sub> y 5% CO<sub>2</sub> (pH = 7,4) a 37 °C. Durante este tiempo se colocó en el VI un pequeño balón de látex conectado a un catéter (P50) y a un transductor de presión (Deltram II, Utah Medical System). Se suturaron y conectaron dos electrodos a un marcapasos para mantener un ritmo cardíaco constante de 472 ± 30 lat/min. También se registró la presión de perfusión coronaria (PPC) a través de un transductor de presión conectado a la línea de perfusión. Todos los corazones fueron perfundidos a flujo constante a 4,00 ± 0,27 ml/min. Se ajustó el flujo coronario para obtener una PPC de 73,1 ± 3,1 durante el período de estabilización inicial y se mantuvo constante durante todo el experimento. La presión ventricular y la PPC se registraron en tiempo real, lo que permitió el cálculo de la derivada de la presión ventricular izquierda (+dP/dt<sub>máx</sub>, mmHg/min) y la relajación isovolúmica (t<sub>63</sub>, msec). De esta manera se registraron la función basal y la respuesta luego de la administración de ISO.

### Evaluación morfométrica

Una vez registrada la función ventricular, se practicó la eutanasia de los ratones y se realizó la correspondiente necropsia. Se extrajo el bloque cardiopulmonar completo y se disecaron el VI y el ventrículo derecho y las aurículas izquierda y derecha para registrar los pesos. El VI se guardó en formol *buffer* para la realización de tinciones histológicas para los estudios histomorfométricos. También se registraron los valores de la longitud de la tibia (LT) para el cálculo del cociente de hipertrofia (VI/LT), ya que el peso corporal se puede modificar con el entrenamiento, mientras que la LT es un índice de crecimiento que no varía con el ejercicio.

### Cuantificación del porcentaje de colágeno en el ventrículo izquierdo

Una vez fijado el VI en formol *buffer*, se incluyó en parafina y se efectuaron cortes semiseriados teñidos con Picrosirius Red para la coloración del colágeno, que genera una marcación diferencial en rojo (colágeno) y amarillenta (tejido no colágeno), sin considerar el colágeno perivascular para cada uno de los grupos. La cuantificación de colágeno se realizó por colorimetría a partir de un analizador de imágenes Image-Pro Plus 6.0 y se expresó como porcentaje de colágeno en el total del VI por campo.

### Análisis estadístico

Los datos se expresaron como media ± error estándar de la media.

Las diferencias entre los grupos se determinaron con la prueba de la *t* y se consideraron significativos valores de *p*

menores de 0,05. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó un programa estadístico (Sigma STAT32).

## RESULTADOS

En la Tabla 1 figuran los resultados de la necropsia, que muestran que la masa ventricular izquierda evaluada mediante el peso del VI, como también los cocientes de hipertrofia VI/peso y VI/LT tuvieron en el grupo con ejercicio un incremento significativo respecto del grupo sedentario.

En la Tabla 2 se detallan los valores de función ventricular basal *in vivo*, previo a la administración de ISO; puede observarse que la FC, la PSVI, la PDVI, la +dP/dt<sub>máx</sub> y el t<sub>63</sub> no fueron diferentes en los grupos con ejercicio y sin ejercicio. En la Figura 1 se grafica la función ventricular basal y la respuesta a la administración de ISO *in vivo* para la +dP/dt<sub>máx</sub>, la FC y el t<sub>63</sub>. La +dP/dt<sub>máx</sub> (panel A de la Figura 1) no mostró diferencias significativas en situación basal en los grupos estudiados (5.314,5 ± 404,9 vs. 6.297,1 ± 499,5 mmHg/seg) y la administración de ISO aumentó esta variable tanto en el grupo ejercicio como en el sedentario. Sin embargo, el aumento fue significativamente menor en el grupo con ejercicio (35,6 ± 7,0 vs. 63,2 ± 9,6%; *p* < 0,05). La FC (panel B de la Figura 1) no mostró diferencias significativas en situación basal en ninguno de los grupos estudiados (301 ± 15 vs. 300 ± 16 lat/min) y la administración de ISO aumentó esta variable tanto en el grupo con ejercicio como en el sedentario. Sin embargo, el aumento fue significativamente menor en el grupo con ejercicio (27,7 ± 5,3 vs. 66,8 ± 8,9%; *p* < 0,001). Finalmente, la relajación (panel C de la Figura 1) tampoco mostró diferencias significativas en situación basal en los grupos estudiados (8,32 ± 0,72 vs. 9,27 ± 0,64 msec) y la administración de ISO produjo una disminución del t<sub>63</sub>, lo que sugiere un aumento de la velocidad de relajación solamente en el grupo sedentario (8,32 ± 0,72 vs. 5,61 ± 0,31 msec; *p* < 0,004), mientras que en el grupo con ejercicio no se modificó frente al ISO (9,27 ± 0,64 vs. 8,43 ± 0,76 msec). Esto se hizo evidente al observar el porcentaje

**Tabla 1.** Valores morfométricos de los grupos experimentales

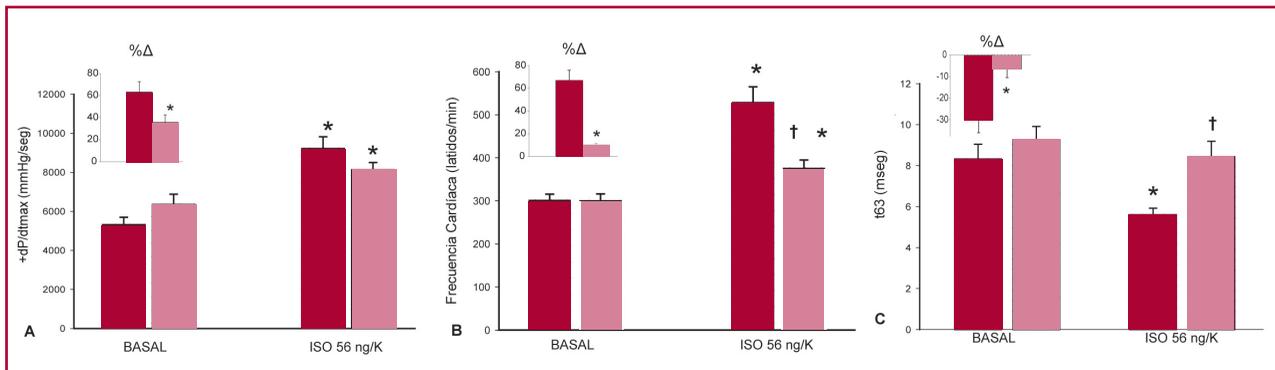
Grupos	Peso corporal		Peso VI (mg) (g)	LT (mm)	VI/Peso (mg/g)	VI/TL (mg/mm)	Pulmón (mg)
	Antes (g)	Después					
<b>Sedentario (n = 9)</b>	—	31 ± 0,9	99 ± 7	18 ± 0,1	3,2 ± 0,2	5,4 ± 0,4	185 ± 10,2
<b>Ejercicio (n = 14)</b>	32 ± 0,1	31 ± 0,6	125 ± 4*	18 ± 0,1	4,1 ± 0,1*	6,9 ± 0,2*	210 ± 10,5

Peso corporal antes y después del ejercicio. Peso VI: Peso del ventrículo izquierdo. LT: Longitud de la tibia. VI/Peso: Cociente peso del VI/ peso corporal. VI/TL: Cociente peso del VI/ longitud de la tibia. Pulmón: Peso del pulmón. \* *p* < 0,05 vs. sedentario.

Función ventricular basal	FC (lat/min)	PSVI (mmHg)	PDVI (mmHg)	+dP/dt <sub>máx</sub> (mmHg/seg)	t <sub>63</sub> (mseg)
<b>Sedentario (n = 8)</b>	301 ± 16	83 ± 3	8,97 ± 0,6	5,315 ± 405	58,3 ± 0,7
<b>Ejercicio (n = 9)</b>	298 ± 15	102 ± 9	8,55 ± 1,6	6,297 ± 500	9,3 ± 0,6

FC: Frecuencia cardíaca. lat/min: Latidos por minuto. PSVI: Presión sistólica del ventrículo izquierdo. PDVI: Presión diastólica del ventrículo izquierdo. +dP/dt<sub>máx</sub>: Derivada de la presión ventricular izquierda. t<sub>63</sub>: Índice de relajación isovolúmica t<sub>63</sub>.

**Tabla 2.** Valores de función ventricular basal de los grupos experimentales



**Fig. 1.** Valores basales y respuesta inotrópica, cronotrópica y lusitrópica frente a la administración de isoproterenol (ISO) (56 ng/kg) de los dos grupos experimentales *in vivo*. **A.** Gráfico para la +dP/dt<sub>máx</sub>, donde las barras oscuras representan al grupo sedentario y las claras al grupo con ejercicio. Las dos primeras barras muestran los valores basales para cada grupo y las segundas muestran la respuesta al ISO. **B.** Gráfico de frecuencia cardíaca, donde las barras oscuras representan al grupo sedentario y las claras al grupo con ejercicio. Las dos primeras barras muestran los valores basales para cada grupo y las segundas muestran la respuesta al ISO. **C.** Gráfico para la relajación, evaluado por el índice t<sub>63</sub>, donde las barras oscuras representan al grupo sedentario y las claras al grupo con ejercicio. Las dos primeras barras muestran los valores basales para cada grupo y las segundas muestran la respuesta al ISO. \*p < 0,05 vs. basal; †p < 0,05 vs. sedentario+ISO.

de incremento, donde el grupo con ejercicio disminuyó el t<sub>63</sub> significativamente frente al grupo sedentario (9,82 ± 3,16 vs. 29,93 ± 6,07%; p < 0,011).

En otros dos grupos de ratones con ejercicio y sin ejercicio se aisló el corazón y se perfundió con la técnica de Langendorff, evaluando la +dP/dt<sub>máx</sub> y el t<sub>63</sub> (Figura 2). La +dP/dt<sub>máx</sub> (panel A de la Figura 2) no mostró diferencias significativas en situación basal en ninguno de los grupos estudiados (1.998,4 ± 149,3 vs. 2.308,6 ± 409,1 /seg) y la administración de ISO aumento significativamente en el grupo sedentario (1.998,4 ± 149,3 vs. 2.951 ± 232,1 /seg; p < 0,003), no así en el grupo con ejercicio (2.308,6 ± 409,1 vs. 2.882,8 ± 532,3 /seg). El porcentaje de incremento mostró que el grupo con ejercicio respondió significativamente menos que el sedentario (49 ± 7,2 vs. 23,6 ± 4,5%; p < 0,028).

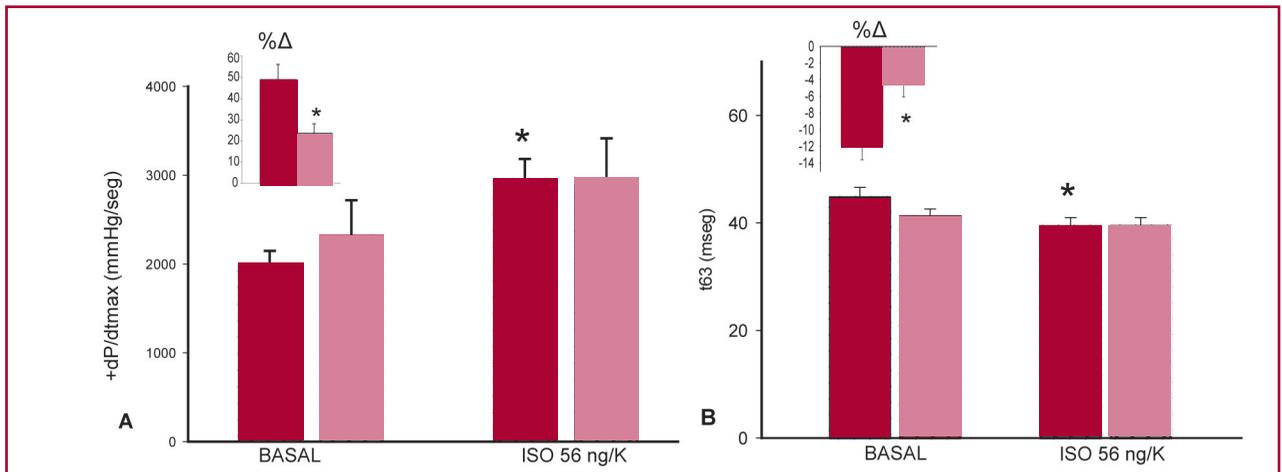
El t<sub>63</sub> (panel B de la Figura 2) no mostró diferencias significativas en situación basal en ninguno de los grupos estudiados (44,71 ± 1,9 vs. 41,17 ± 1,43 mseg) y la administración de ISO disminuyó el t<sub>63</sub> sugiriendo un aumento de la velocidad de relajación solamente en el grupo sedentario (39,4 ± 1,6 vs. 44,7 ± 1,9 mseg; p < 0,044), mientras que en el ejercicio no se observó modificación (41,17 ± 1,43 vs. 39,4 ± 1,59 mseg). Al

observar el porcentaje de incremento, fue significativamente menor en el grupo con ejercicio (4,3 ± 1,7 vs. 11,7 ± 1,9%; p < 0,024).

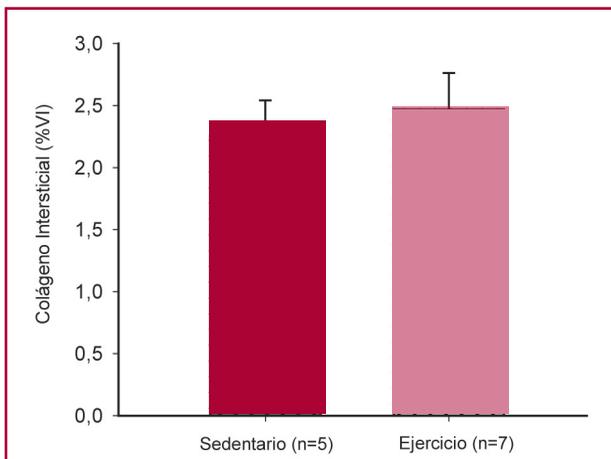
El gráfico de la Figura 3 muestra que no hay diferencias significativas en el colágeno intersticial de los dos grupos estudiados (2,3 ± 0,3 vs. 2,5 ± 0,3%).

## DISCUSIÓN

En el presente trabajo hemos mostrado que ratones sometidos a un protocolo de natación crónico, equivalente a un protocolo de ejercicio intenso, presentan una hipertrofia miocárdica moderada del 27,9% ± 4,0%, sin cambios en la matriz de colágeno. La función ventricular sistólica y la relajación isovolúmica basal del grupo con ejercicio no mostraron cambios significativos con respecto a los valores del grupo sedentario. Cuando se evaluó la reserva miocárdica de los ratones sometidos a natación utilizando un estímulo β-adrenérgico como el ISO, se observó que estos animales presentaban una clara disminución de la reserva inotrópica, cronotrópica y lusitrópica. Es importante mencionar que la reserva inotrópica y lusitrópica fue evaluada tanto en un modelo *in vivo*, con el animal anestesiado, como *in vitro*, en



**Fig. 2.** Valores basales y respuesta inotrópica y lusitrópica frente a la administración de isoproterenol (ISO) (56 ng/kg) de los dos grupos experimentales *in vitro*. **A.** Gráfico para la +dP/dt<sub>máx</sub>, donde las barras oscuras representan al grupo sedentario y las claras al grupo con ejercicio. Las dos primeras barras muestran los valores basales para cada grupo y las segundas muestran la respuesta al ISO. **B.** Gráfico para la relajación, evaluado por el índice t<sub>63</sub>, donde las barras oscuras representan al grupo sedentario y las claras al grupo con ejercicio. Las dos primeras barras muestran los valores basales para cada grupo y las segundas muestran la respuesta al ISO. \* p<0,05 vs. basal.



**Fig. 3.** Gráfico de barras representativo de los dos grupos experimentales para la cuantificación del colágeno intersticial (porcentaje de colágeno en el ventrículo izquierdo por campo). La barra oscura representa al grupo sedentario y la clara al grupo con ejercicio.

un modelo de corazón aislado isovolúmico perfundido según la técnica de Langendorff. Dado que este modelo requiere el uso de un marcapasos para mantener la frecuencia cardíaca constante, la disminución de la reserva cronotrópica fue evaluada solamente *in vivo*. Es interesante observar que si bien existen numerosos trabajos que han evaluado la función ventricular durante el ejercicio, (3, 5, 7, 9, 13) la mayoría han considerado solamente la función ventricular basal y no han tenido en cuenta la reserva miocárdica. Este aspecto es de particular importancia porque es conocido que la capacidad miocárdica para responder a los requerimientos metabólicos secundarios a diferentes actividades diarias necesita una capacidad adecuada de respuesta al estímulo simpático mediado por la

liberación de catecolaminas, lo que, en otras palabras, representa la capacidad de responder a un estímulo extra, fenómeno este que se conoce como reserva miocárdica. (14-16) Por lo menos en nuestro conocimiento, en la bibliografía hay solo un trabajo que evaluó la reserva inotrópica y lusitrópica en animales sometidos a ejercicio intenso. (7) Sus autores encontraron que la función ventricular basal se encontraba disminuida en el grupo con ejercicio respecto del control y que después de la administración de ISO la reserva inotrópica y lusitrópica estaba conservada. Si bien los animales estuvieron sometidos a un protocolo de ejercicio intenso, este se realizó durante un período corto (7 días), por lo que quizá el miocardio no tuvo tiempo suficiente para adaptarse a una situación de ejercicio crónico. Por lo tanto, ese protocolo difirió en el tipo y en el tiempo de duración al utilizado en nuestro trabajo, lo que hace difícil la comparación entre ambos estudios, pero al mismo tiempo esas diferencias metodológicas podrían explicar la diferencia en los resultados obtenidos.

Otro aspecto importante para considerar cuando se evalúa el efecto del ejercicio crónico sobre el miocardio es el tipo de hipertrofia miocárdica alcanzada. En este sentido existe amplio consenso en que, en términos generales, el ejercicio es una intervención beneficiosa para el corazón porque produce una hipertrofia “fisiológica” o adaptativa, que se diferencia claramente de la hipertrofia “patológica” o no adaptativa, que es consecuencia de diferentes patologías cardíacas entre las cuales se destacan como las más importantes la hipertensión arterial (5, 17) y la estenosis aórtica (18), entre otras. La hipertrofia adaptativa se caracteriza, en términos generales, por presentar una función ventricular conservada, sin modificación de la matriz de colágeno y aumento de la densidad capilar proporcional al aumento del tamaño de los miocitos. Por

otro lado, la hipertrofia no adaptativa se caracteriza por presentar una función ventricular basal normal o disminuida con disminución de la reserva miocárdica, aumento del colágeno y disminución de la densidad capilar. (19)

En los últimos años se ha observado que el determinante mayor del tipo de hipertrofia no es solamente el tipo de estímulo, es decir, ejercicio para la hipertrofia adaptativa o sobrecarga de presión y/o volumen en el caso de las no adaptativas, sino también la intensidad y el tipo de ejercicio que se realice. (20) Existe evidencia experimental que sugiere que el ejercicio liviano a moderado estimula la hipertrofia adaptativa, (5, 21) mientras que el ejercicio intenso parecería que genera una hipertrofia no adaptativa, en ambos casos con las características funcionales y estructurales descritas en los párrafos anteriores. Es interesante observar que el protocolo de natación con características de ejercicio intenso que realizaron los ratones de nuestro estudio (9, 11) indujo una hipertrofia moderada con características mixtas de adaptativa y no adaptativa, dado que, por un lado, los ratones presentaron una función ventricular basal sistólica y diastólica conservada, sin aumento del colágeno, pero, por el otro, presentaron una disminución significativa de la reserva inotrópica, cronotrópica y lusitropica, esto último característico de la hipertrofia no adaptativa. A diferencia de lo que ocurre con el ejercicio intenso, la reserva miocárdica se ha estudiado bien en la hipertrofia no adaptativa secundaria a hipertensión arterial o a estenosis aórtica. (22, 23)

## CONCLUSIONES

Nuestros resultados muestran que ratones sometidos a un protocolo de natación con características de ejercicio intenso presentan diferentes aspectos funcionales y estructurales que no permiten caracterizar claramente el tipo de hipertrofia conseguida, por presentar aspectos correspondientes a hipertrofia adaptativa, pero al mismo tiempo presenta disminución de la reserva miocárdica en sus aspectos inotrópicos, cronotrópicos y lusitropicos, lo que la asemejaría a un patrón de hipertrofia no adaptativo.

## ABSTRACT

### Effects of Strenuous Exercise on Baseline Ventricular Function and Inotropic, Chronotropic and Lusitropic Response in Mice

Mild to moderate exercise reduces cardiovascular risk factors, improves pre-existing pathologic conditions and develops adaptive cardiac hypertrophy. However, the myocardial response to strenuous exercise is scarcely known.

#### Objective

The aim of this study was to evaluate baseline ventricular function and myocardial reserve (inotropic, chronotropic and

lusitropic response to the  $\beta$ -adrenergic agonist isoproterenol) in vivo and in vitro in mice following strenuous exercise.

#### Methods

Adult male FVB mice (3 months old) were used. The protocol exercise consisted in 90 min swimming sessions twice a day, 6 days/week for 4 weeks. Two experimental groups were evaluated: 1) sedentary group, with no exercise; and 2) exercise group, with full strenuous swimming protocol.

#### Results

At the end of the protocol, left ventricular mass increased by  $27.9 \pm 4\%$  with preserved baseline left ventricular function. In vivo and in vitro myocardial response to isoproterenol decreased with no changes in interstitial collagen.

#### Conclusions

Under our experimental conditions, a strenuous swimming protocol produced moderate cardiac hypertrophy with adaptive and maladaptive hypertrophic characteristics. Although baseline ventricular function was preserved with no changes in interstitial collagen, inotropic, chronotropic and lusitropic reserve decreased.

**Key words** > Exercise - Hypertrophy - Ventricular Function

#### Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

#### Agradecimientos

A los histotecnólogos Ana Chiaro y Víctor Hugo Tomasi y a la técnica para bioterio Natalia Wulf, del Instituto de Fisiopatología Cardiovascular, Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires, por la colaboración en el cuidado y el procesamiento de las muestras del presente trabajo, y al médico Pablo Cassaglia y los estudiantes Gabriel H. Amaya, Luz Peña y Florencia Lalor, por su colaboración.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Powers SK, Lennon SL, Quindry J, Mehta JL. Exercise and cardio-protection. *Curr Opin Cardiol* 2002;17:495-502. <http://doi.org/dzczv>
2. Grossman W. Cardiac hypertrophy: useful adaptation or pathologic process? *Am J Med* 1980;69:576-84. <http://doi.org/cg7h7c>
3. Benito B, Gay-Jordi G, Serrano-Mollar A, Guasch E, Shi Y, Tardif J-C, et al. Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat model of long-term intensive exercise training. *Circulation* 2011;123:13-22. <http://doi.org/dhgwsv>
4. McMullen JR, Jennings GL. Differences between pathological and physiological cardiac hypertrophy: novel therapeutic strategies to treat heart failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007;34:255-62. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1681.2007.04585.x>
5. Garcarena CD, Pinilla OA, Nolly MB, Laguens RP, Escudero EM, et al. Endurance training in the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension* 2009;53:708-14. <http://doi.org/cwqvjk>
6. Weeks KL, McMullen JR. The athlete's heart vs. the failing heart: can signaling explain the two distinct outcomes? *Physiology* 2011;26:97-105. <http://doi.org/d2bw2d>
7. Vitiello D, Boissiere J, Doucende G, Gayraud S, Polge A, Faure P, et al. Adrenergic receptors desensitization is not involved in exercise-induced cardiac fatigue: NADPH oxidase-induced oxidative stress as a new trigger. *J Appl Physiol* 2011;111:1242-8. <http://doi.org/cm3j3m>
8. Madeiros A, Oliveira EM, Gianolla R, Casarini DE, Negroso

- CE, Brum PC. Swimming training increases cardiac vagal activity and induces cardiac hypertrophy in rats. *Braz J Med Biol Res* 2004;37:1909-17.
9. Evangelista FS, Brum PC, Krieger JE. Duration-controlled swimming exercise training induce cardiac hypertrophy in mice. *Braz J Med Biol Res* 2003;36:1751-1759. <http://doi.org/bvw42v>
10. Batista EC, Batista EC, Ramalho JDS, Reis FCG, Barros CC, Moraes MR, et al. Swimming training exacerbates pathological cardiac hypertrophy in B2 receptor-deficient mice. *Int Immunopharmacol* 2008;8:271-5. <http://doi.org/b4m8rq>
11. Ikeda H, Shiojima I, Ozasa Y, Yoshida M, Holzenberger M, Kahn CR, et al. Interaction of myocardial insulin receptor and IGF receptor signaling in exercise-induced cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol* 2009;47:664-75. <http://doi.org/b4m8rq>
12. Kaplan ML, Cheslow Y, Vikstrom K, Malhotra A, Geenen DL, Nakouzi A, et al. Cardiac adaptations to chronic exercise in mice. *Am J Physiol* 1994;267:1167-73. <http://doi.org/dzfbhz>
13. Hafstad AD, Boardman NT, Lund J, Hagve M, Khalid AM, Wisloff U, et al. High intensity interval training alters substrate utilization and reduce oxygen consumption in the heart. *J Appl Physiol* 2011;111:1235-41. <http://doi.org/d8npwr>
14. Marmor A, Schneeweiss A. Prognostic value of non invasively obtained left ventricular contractile reserve in patients with severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:422-8. <http://doi.org/c76vns>
15. Naqvi T, Goel RK, Forrester JS. Myocardial contractile reserve on dobutamine echocardiography predicts late spontaneous improvement in cardiac function in patients with recent onset idiopathic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1537-44. <http://doi.org/c76vns>
16. Hees PS, Fleg JL, Mirza ZA, Ahmed S, Siu CO, Shapiro EP. Effects of normal aging on left ventricular lusitropic, inotropic, and chronotropic responses to dobutamine. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1440-7. <http://doi.org/c76vns>
17. Liu W, Jim J, Prehar S, Oceandy D, Kimura TE, Lei M, et al. Cardiac-specific deletion of Mkk4 reveals its role in pathological hypertrophic remodeling but not in physiological cardiac growth. *Circ Res* 2009;104:905-14 <http://doi.org/cbrr8d>
18. Golia G, Milano AD, Dodonov M, Bergamini C, Faggian G, Tomazzoli A, et al. Influence of myocardial fibrosis on left ventricular hypertrophy in patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Cardiology* 2011;120:139-45. <http://doi.org/fxphmh>
19. Hittinger L, Shannon RP, Bishop SP, Gelpi RJ, Vatner SF. Subendomyocardial exhaustion of blood flow reserve and increased fibrosis in conscious dogs with heart failure. *Circ Res* 1989;65:971-80. <http://doi.org/kwr>
20. Pelliccia A, Maron MA, Maron BJ. Assessment of left ventricular hypertrophy in a trained athlete: differential diagnosis of physiologic athlete's heart from pathologic hypertrophy. *Prog Cardiovasc Dis* 2012;54:387-96. <http://doi.org/kws>
21. Ellison GM, Waring CD, Vicinanza C, Torella D. Physiological cardiac remodelling in response to endurance exercise training: cellular and molecular mechanisms. *Heart* 2012;98:5-10. <http://doi.org/fh7vm3>
22. Mills GD, Kubo H, Harris DM, Berretta RM, Piacentino V, Houser SR. Phosphorylation of phospholamban at threonine-17 reduces cardiac adrenergic contractile responsiveness in chronic pressure overload-induced hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291:H61-70. <http://doi.org/dkxzxz>
23. Pinz I, Tian R, Belke D, Swanson E, Dillmann W, Ingwall JS. Compromised myocardial energetics in hypertrophied mouse hearts diminish the beneficial effect of overexpressing SERCA2a. *J Biol Chem* 2011;286:10163-8. <http://doi.org/c9zc33>