

## EFFECTO DEL DILTIAZEM SOBRE LAS ALTERACIONES CARDIACAS INDUCIDAS POR EL FRIO EN LA ESCLEROSIS SISTEMICA

RICARDO H. REY, GUILLERMO MARRERO, ABRAHAM CHWOJNIK, JOSE A. MARTINEZ MARTINEZ, JOSE MALDONADO COCCO, SANTIAGO RODRIGUE, HORACIO CASABE

*Hospital de Clínicas José de San Martín; Instituto Municipal de Rehabilitación; ICYCC, Fundación Favaloro, Buenos Aires*

**Resumen** Los pacientes con esclerosis sistémica (ES) presentan disfunción ventricular inducida por la exposición al frío. Considerando que la misma podría estar vinculada a un fenómeno de Raynaud coronario se desarrolló la siguiente investigación. En el presente estudio se ha evaluado el efecto del diltiazem sobre la disfunción ventricular izquierda inducida por frío en pacientes con ES sin alteraciones cardíacas clínicamente evidentes. Se incluyeron 12 pacientes, 11 mujeres y 1 hombre de  $49,9 \pm 3,8$  años de edad con ES  $9,3 \pm 4,8$  años de evolución de la enfermedad, en quienes se verificó una caída de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (Fey VI) mayor al 10% de su valor basal con el enfriamiento corporal. Finalizado el estudio basal se les indicó diltiazem (DTZ) 90 mg vía oral cada 8 horas durante 48 hs y se repitió el estudio basal y post-frío. Durante el procedimiento se empleó monitoreo electrocardiográfico continuo y control de la presión arterial al finalizar cada una de las etapas del estudio. **Resultados:** Un paciente fue excluido del análisis final por no completar el protocolo. No se observaron diferencias significativas en la Fey VI basal con o sin diltiazem (DTZ) ( $63,1 \pm 1,8$  y  $64,8 \pm 2,6$  respectivamente). Luego del enfriamiento se observó una caída significativa de la Fey VI ( $p < 0,00001$ ) acompañada de trastornos en la motilidad parietal sin DTZ. Con el empleo del fármaco no se verificaron caída significativa de la Fey VI ni trastornos en la motilidad parietal con el enfriamiento corporal. Los hallazgos del presente estudio indican que el DTZ previene la disfunción ventricular inducida por el frío en este grupo de pacientes, posiblemente por disminuir la presencia del fenómeno de Raynaud a nivel de las arterias coronarias.

**Palabras clave:** diltiazem, esclerosis sistémica, enfermedad de Raynaud, prueba del frío, vasoespasmio coronario

La afección cardíaca en la esclerosis sistémica (ES) ha sido reconocida como una complicación de esta enfermedad desde su descripción original por Weiss en 1943<sup>1</sup>. Las manifestaciones clínicas del compromiso miocárdico incluyen trastornos de conducción, arritmias e insuficiencia cardíaca<sup>2, 3, 4</sup>. En pacientes fallecidos súbitamente se observó fibrosis miocárdica con arterias

coronarias normales<sup>5</sup> y existen distintos trabajos que señalan la posibilidad de un trastorno funcional a nivel de la microcirculación coronaria («Raynaud coronario») que podrían explicar los hallazgos anatomopatológicos<sup>6, 7</sup>. El diltiazem (DTZ) produce disminución del vasoespasmio coronario<sup>8</sup> y ha sido utilizado con éxito en el tratamiento del síndrome de Raynaud<sup>9</sup>. Considerando que, en pacientes con ES, la disfunción ventricular inducida por la exposición al frío podría estar vinculada a un fenómeno de Raynaud coronario se desarrolló la siguiente investigación. En el presente estudio se ha evaluado el efecto del diltiazem sobre la disfunción ventricular iz-

Recibido: 2-IV-1996

Aceptado: 15-X-1996

**Dirección postal:** Dr. Ricardo H. Rey, Departamento de Investigación Clínica, Fundación Favaloro, Solís 453, 1078 Buenos Aires, Argentina



quierta inducida por frío en pacientes con ES sin alteraciones cardíacas clínicamente evidentes.

## Material y métodos

### Población

Se incluyeron 12 pacientes, 11 mujeres y 1 hombre cuya edad promedio era de  $49,9 \pm 3,8$  años con una ES de  $9,3 \pm 4,8$  años de evolución de la enfermedad (definida por la presencia de 1 criterio mayor ó 2 ó más criterios menores para esclerodermia según la American Rheumatism Association)<sup>11</sup>, en quienes se verificó una caída de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (Fey VI) con el enfriamiento corporal (ver métodos) mayor al 10% de su valor basal. Se excluyeron a los enfermos que presentaban en el examen de ingreso insuficiencia cardíaca, angina de pecho, infarto de miocardio, hipertensión arterial, diabetes mellitus, insuficiencia renal o compromiso pulmonar severo (capacidad vital forzada < 50% teórica).

### Métodos

**Ventriculograma radioisotópico:** se realizó marcando glóbulos rojos in vivo con Sn, luego de 20 minutos se inyectaron 0,3 m Cu/kg de Tc99 pertechnetato, asegurando una eficiencia de marcación entre el 85% y 95% de los glóbulos rojos en equilibrio. El equipamiento utilizado fue una cámara gamma SPECT Siemens Digitrac 75 adosada a una computadora Siemens Microdelta. Se obtuvieron imágenes en posición anterior y oblicua anterior izquierda 45 grados (buscando una correcta separación de ventrículo derecho e izquierdo). El cálculo de la fracción de eyección fue realizado utilizando un programa semi automático, donde el operador define el área de interés sobre los ventrículos y el programa delimita los bordes ventriculares en cada cuadro y sustrae el fondo. La motilidad parietal fue analizada en el cine de las imágenes obtenidas en las distintas etapas del estudio en las incidencias OAI 45 y Anteroposterior. Estos estudios fueron evaluados en forma independiente por dos de los autores (A. C y G. M).

**Enfriamiento corporal:** se realizó por medio de una manta térmica (Aquamatic-K Thermia Gorman-Rupp, Bellville Ohio) a 5 grados centígrados.

**Control de la presión arterial:** Se utilizó un tensiómetro aneroides. La presión arterial media (PAM) se calculó con la fórmula:  $[PAD \times 2 + PAS]/3$ . PAS = Presión arterial sistólica, PAD = Presión arterial diastólica.

**Monitoreo electrocardiográfico:** se efectuó con un equipo Zuccolo con tres derivaciones D2, V1 y V6.

**Control de temperatura corporal:** se realizó controlando la temperatura bucal al iniciar cada etapa y luego cada 10 minutos.

### Desarrollo del protocolo

Todos los participantes fueron citados 48 hs antes de iniciar el protocolo. Se les informó sobre las características de la investigación y se les realizó un examen físico completo. El estudio comenzó a las 8.30 horas; a los pacientes se les efectuó un radiocardiograma basal (Basal). Se cubrió a los sujetos con una manta térmica a una temperatura de 5 grados centígrados. Se controló la temperatura bucal cada 5 minutos (en caso de observarse un descenso en la temperatura corporal mayor de medio grado se suspendía el experimento). Al cumplirse los 20 minutos se repitió un radiocardiograma (Frío). Durante todo el procedimiento se empleó monitoreo electrocardiográfico continuo y control de la presión arterial al finalizar cada una de las etapas del estudio.

Finalizado el estudio a todos los pacientes se les indicó DTZ 90 mg vía oral cada 8 horas durante 48 hs y se repitió el procedimiento ya descrito.

**Análisis estadístico:** El método estadístico empleado para el análisis de los datos fue la prueba de Student para muestras apareadas. Los valores son expresados en media y error standard. La comparación se realizó entre los datos basales y posfrío de los pacientes antes

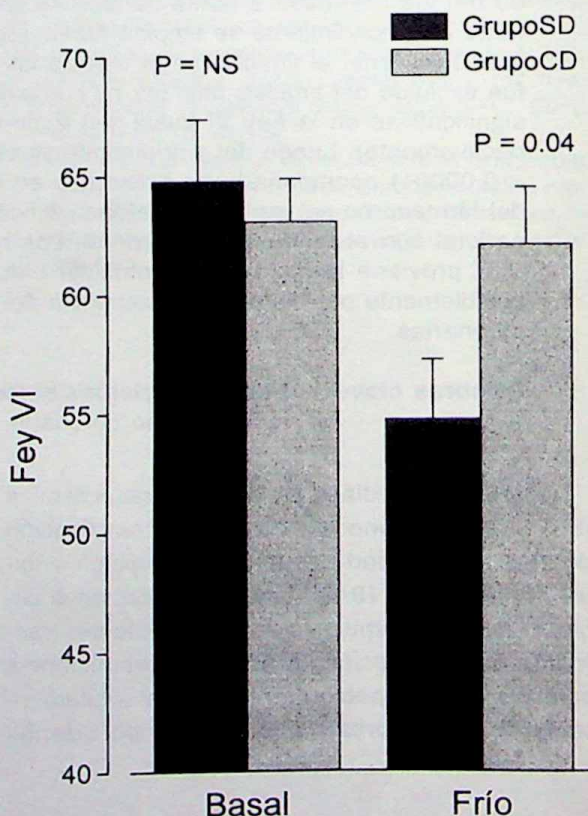


Fig. 1.— Comparación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FeyVI) basal y frío. SD sin diltiazem, CD con diltiazem



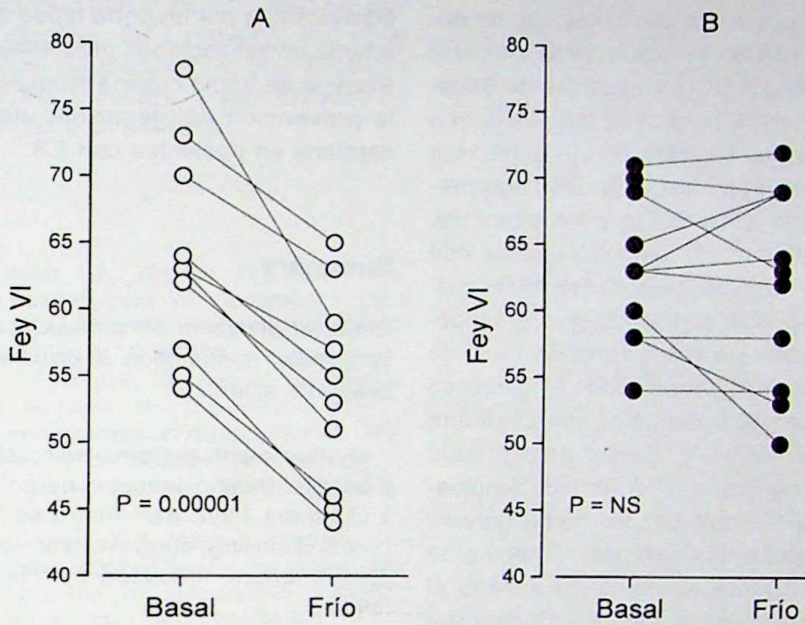


Fig. 2.— Comportamiento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FeyVI) al enfriamiento corporal. A pacientes sin diltiazem, B pacientes con diltiazem

de recibir DTZ (SD) y luego de la administración del fármaco (CD).

## Resultados:

El enfriamiento no fue suspendido en ningún paciente por hipotermia, Raynaud periférico, angor o alteraciones electrocardiográficas (cambios en el segmento ST o arritmias graves). Un paciente no realizó la última etapa del estudio y fue excluido del análisis. No se encontraron diferencias significativas en los valores de presión arterial media basales ni luego del enfriamiento. La frecuencia cardíaca luego del enfriamiento fue menor con DTZ. (SD  $76,4 \pm 1,6$  - CD  $69 \pm 1,63$   $p < 0,05$ ).

La Fey VI basal con o sin DTZ no tuvo diferencias significativas (SD  $64,8 \pm 2,6$  - CD  $63,1 \pm 1,8$ ). SD se observó una disminución significativa de la Fey VI con el enfriamiento corporal ( $64,8 \pm 2,6$  a  $54,8 \pm 2,5$   $p < 0,00001$ ), esta caída en la fracción de eyección se acompañó de trastornos en la motilidad parietal. Luego de recibir DTZ no se observó diferencia significativa entre la Fey VI basal y frío ( $63,8 \pm 1,8$  -  $62,1 \pm 2,4$  respectivamente) ni alteraciones en la motilidad parietal. Al comparar la Fey VI frío con y sin DTZ, ( $62,1 \pm 2,4$  y  $54,8 \pm 2,5$   $p < 0,005$ ) se observa que la disminución es significativa sin la utilización del fármaco (Figuras 1 y 2).

## Discusión

La presencia de disfunción ventricular asociada a la exposición al frío en pacientes con ES ha sido verificada por varios grupos de investigadores<sup>11, 12</sup>. Los trastornos cardíacos han sido vinculados a la presencia de vasoespasmo con compromiso de la microcirculación coronaria<sup>13, 14</sup>. Diversas investigaciones han demostrado la presencia de alteraciones regionales de la motilidad parietal<sup>11-14</sup> o defectos transitorios en estudios de perfusión miocárdica con talio 201 inducidos por frío en pacientes con ES aún sin evidencias clínicas de enfermedad cardíaca<sup>15</sup>, también ha sido documentado en pacientes con ES angor e infarto de miocardio con arterias coronarias normales. Además, en estudios anatomopatológicos, se ha observado en el miocardio de pacientes con ES una alta prevalencia de necrosis en banda de contracción, hallazgo característico de las lesiones por reperfusión. Estos hallazgos apoyan la posibilidad que reiterados episodios de vasoespasmo a nivel de la microcirculación «Raynaud coronario» podrían ser el origen de la necrosis miocárdica observadas en esta enfermedad<sup>5</sup>. En



nuestro grupo de pacientes con la técnica de enfriamiento empleada no se observaron cambios electrocardiográficos (ECGc) sugestivos de isquemia ni dolor precordial, pero sí se evidenció una disminución de la Fey VI. Esto podría deberse a que los cambios en la motilidad parietal son precoces con respecto a los ECGc y los síntomas. La presencia de hiperreactividad vascular ha sido documentada en otros órganos como riñón, pulmón y arterias digitales sugiriendo que el defecto miocárdico podría ser una expresión local de un trastorno vascular generalizado. El diltiazem ha sido efectivo en el tratamiento del síndrome de Raynaud periférico y de la enfermedad coronaria. En pacientes con ES ha sido empleado por Follansbee<sup>16</sup> con resultados no concluyentes. En nuestro grupo de pacientes el empleo de 270 mg diarios durante 48 horas ha evitado el desarrollo de disfunción ventricular inducida por frío. La diferencia entre nuestros hallazgos con respecto a los de otros autores podría deberse a diferente grado o tipo de lesiones coronarias en reposo, al método de enfriamiento empleado o a las características de la población incluida. En la presente investigación todos los pacientes seleccionados presentaron Raynaud periférico, evidenciaron una disminución de la Fey VI > al 10% con el frío respecto de su valor basal y no tuvieron manifestaciones clínicas ni electrocardiográficas de enfermedad isquémica. Estos hechos pudieron influir en el resultado obtenido por tratarse de un subgrupo de enfermos con importante Raynaud coronario, en quienes el empleo de bloqueantes cálcicos podría ser más efectivo. La administración de diltiazem por un período corto de tiempo no se acompañó de efectos adversos ni se verificó una disminución significativa de la presión arterial. En cambio, se observó una disminución de la frecuencia cardíaca; este hecho a pesar de tener una significación estadística, no es de mayor relevancia clínica. El efecto del fármaco empleado podría estar más relacionado con su efecto sobre el tono coronario que con su acción en la disminución de la demanda de oxígeno dada por un menor doble producto. Los hallazgos del presente estudio y de investigaciones previas realizadas con otros bloqueantes cálcicos como nifedipina, nicardipina o nitrendipina<sup>17, 18, 19</sup> jerarquizan la importancia del «Raynaud coronario» en el desarrollo de enfermedad cardíaca en pacientes con ES. Considerando que el DTZ ha sido

administrado por un corto lapso serán necesarias futuras investigaciones para evaluar la utilidad de emplear en forma crónica bloqueantes cálcicos en la prevención del desarrollo de la enfermedad cardíaca en pacientes con ES.

## Summary

### *Effect of diltiazem on cold-induced left ventricular dysfunction in patients with systemic sclerosis*

Patients with systemic sclerosis (SS) have cardiac dysfunction induced by cold exposure. We and others have demonstrated this finding after corporal chilling, suggesting a «coronary Raynaud phenomenon» mediated by intermittent vascular spasm.

In this study we evaluated the effect of diltiazem (DTZ) in cardiac dysfunction induced by cold test in patients with SS without clinical evidence of heart disease.

Twelve patients with SS were studied. One patient was excluded because he did not fulfill the prescribed treatment. Eleven patients (age of  $49.9 \pm 3.8$  years and illness duration of  $9.3 \pm 4.8$  years) were included. Gated equilibrium radionuclide ventriculography was recorded after red blood cells were labeled in vivo using an intravenous injection of stannous pyrophosphate followed by 20 mc of  $^{99}\text{Tc}$  (gamma camera with electrocardiographic R wave gating was used). Left ventricular injection fraction (LVEF) was calculated using computer analysis and wall motion abnormalities by visual interpretation. Patients were cooled using a thermic blanket set at  $5^\circ$  centigrades. They were evaluated before and after a period of cooling. After corporal chilling LVEF decreased more than 10% in all of them. DTZ 270 mg a day was administered to the same patients during 48 hs. Basal and cold LVEF were repeated in all patients. The results with and without DTZ were compared by Student's t Test.

The basal LVEF with and without DTZ was not different ( $64.8 \pm 2.6$  and  $63.1 \pm 1.8$ ). After corporal chilling LVEF decreased ( $64.8 \pm 2.6$  to  $54.8 \pm 2.5$   $p < 0.00001$ ) and reversible abnormalities in wall motion were noticed in patients without DTZ. When they received DTZ neither difference in LVEF ( $63.1 \pm 1.8$  to  $62.1 \pm 2.4$ ) nor wall motion abnormalities were observed. We compared the LVEF after chilling ( $62.1 \pm 2.4$  and  $54.8 \pm 2.5$ ) and we found an important difference with the use of DTZ ( $p < 0.005$ ).



It can be concluded that in patients with SS and no overt heart disease, DTZ prevents the early cardiac dysfunction induced by cold test. Probably this drug blunts the coronary spasm induced by cold test in this group of patients.

## Bibliografía

1. Weiss S, Stead EA, Warren JV, Bailey DT. Scleroderma heart disease. With a consideration of certain other visceral manifestations of scleroderma. *Arch Intern Med* 1943; 71: 749-76.
2. Clements PJ, Furst DE, Cabeen W, Tashkin D, Paulus HE, Roberts N. The relationship of arrhythmias and conduction disturbance to other manifestations of cardiopulmonary disease in progressive systemic sclerosis (PSS). *Am J Med* 1981; 71: 38-46.
3. Roberts NK, Cabeen WR, Moss J, Clements PJ, Furst D. The prevalence of conduction defects and cardiac arrhythmias in progressive systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1981; 94: 38-40.
4. Megsder T, Masi A, Rodnan G, Benedek T, Robinson D. Survival with systemic sclerosis (Scleroderma). A life table analysis of clinical and demographic factors in 309 patients. *Ann Intern Med* 1971; 75: 369-76.
5. Bulkley BH, Ridolfi R, Salyer W, Hutchins G. Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis: a cause of cardiac dysfunction. *Circulation* 1976; 53: 483-90.
6. James T. De subitaneis mortibus. VIII. Coronary arteries and conduction system in scleroderma heart disease. *Circulation* 1974; 50: 844-56.
7. Gustafsson R, Kazzam E, Mannting F, Waldeström A, Hallgren C. Cold induced reversible myocardial ischemia in systemic sclerosis. *Lancet* 1989; 475-9.
8. Opie LH, Frishman WH, Thadani V. Calcium channel antagonists (calcium entry blockers). In: *Drugs for the heart*. Opie L.H. (ed) 4th Edition. Philadelphia: WB Saunders, 1995; 50-85.
9. Vayssairat M, Capron L, Fiessinger JN, Mathieu JF, Housset E. Calcium channel blockers and Raynaud's disease. *Ann Intern Med* 1981; 94: 546.
10. Masi A, Rodnan G, Megsder T, et al: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (Scleroderma). *Arthr Rheum* 1980; 23: 581-90.
11. Rey RH, Marrero G, Chwojnik A. et al: Alteraciones cardíacas inducidas por el frío en la esclerosis sistémica. *Medicina (Buenos Aires)* 1995; 55: 289-94.
12. Ellis WW, Baer AN, Robertson RM, Pincus T, Kronenberg MW. Left ventricular dysfunction induced cold exposure in patients with systemic sclerosis. *Am Med* 1986; 80: 385-92.
13. Kahan A, Devaux JY, Amor B, et al. Nifedipine and thallium 201 Myocardial perfusion in progressive systemic sclerosis. *N Engl J Med* 1986; 314: 1397-402.
14. Alexandre EL, Firestein GS, Weiss JL, et al. Reversible cold-induced abnormalities in Myocardial perfusion and function in systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1986; 105: 661-8.
15. Long A, Duffy G, Bresnahan B. Reversible myocardial perfusion defects during cold challenge in scleroderma. *Br J Rheum* 1986; 25: 158-61.
16. Follansbee WP, Kienan JM, Curtiss EI, Medsger TA. Cold-induced thallium perfusion abnormalities in diffuse scleroderma and Raynaud's disease: response to diltiazem therapy. *Arthr Rheum* 1987; 30 (suppl): S 117.
17. Kahan A, Devaux JY, Amor B, et al. Nicardipine Improve myocardial perfusion in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1988; 15: 1395-1400.
18. Duboc D, Kahan A, Maziere B, et al: The effect of nifedipine on myocardial perfusion and metabolism in systemic sclerosis. A positron emission tomographic study. *Arthr Rheum* 1991; 34: 198-203.
19. Kahan A, Devaux JY, Amor B, et al: Pharmacodynamic effect of nicardipine on left ventricular function in systemic sclerosis. *J Cardiovasc Pharm.* 1990; 15: 249-53.

-----

Las honras consisten, no en tenerlas, sino sólo en arribar a merecerlas.

Alonso de Ercilla (1533-1594)