

## Artículo original

## Micropartículas de pequeño tamaño como indicadores del estado agudo en la insuficiencia cardíaca sistólica

Silvia Montoro-García<sup>a,b</sup>, Eduard Shantsila<sup>a</sup>, Benjamin J. Wrigley<sup>a</sup>, Luke D. Tapp<sup>a</sup>, José Abellán Alemán<sup>b</sup> y Gregory Y.H. Lip<sup>a,\*</sup><sup>a</sup> University of Birmingham Centre for Cardiovascular Sciences, City Hospital, Birmingham, Reino Unido<sup>b</sup> Departamento de Riesgo Cardiovascular, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM), Guadalupe, Murcia, España

## Historia del artículo:

Recibido el 2 de septiembre de 2014

Aceptado el 14 de noviembre de 2014

On-line el 26 de marzo de 2015

## Palabras clave:

Micropartículas de pequeño tamaño

Insuficiencia cardíaca

Monocito

Receptores barredores

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Las micropartículas son marcadores de la activación celular y la apoptosis y podrían aportar una información muy valiosa e inasequible con los datos clínicos. En este estudio se evalúa la relación clínica y biológica entre las micropartículas de pequeño tamaño presentes en diferentes formas de la insuficiencia cardíaca sistólica isquémica y los marcadores de la inflamación y la reparación.

**Métodos:** Se compararon 49 pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, 39 con insuficiencia cardíaca estable y 25 pacientes con enfermedad coronaria estable. Se cuantificaron las micropartículas de pequeño tamaño mediante citometría de flujo de alta resolución. Se analizaron también tres subpoblaciones monocitarias diferentes y su expresión de receptores barredores de la inflamación y la adhesión empleando un citómetro de flujo convencional.

**Resultados:** El recuento de micropartículas CD144+ de origen endotelial mostró reducción en los grupos con insuficiencia cardíaca ( $p = 0,008$ ). Se observó que el recuento de micropartículas unidas a anexina V aumentaban en la insuficiencia cardíaca ( $p = 0,024$ ) y en los pacientes con peor clase funcional ( $p = 0,013$ ). El recuento de micropartículas CD42b+ de origen plaquetario presentaron una correlación positiva con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo ( $p = 0,006$ ), y los de micropartículas unidas a anexina V presentaron correlación positiva con la concentración de interleucina 6 en la insuficiencia cardíaca estable ( $p = 0,034$ ). En el estado agudo, el recuento de micropartículas unidas a anexina V mostró intensa correlación con la expresión del receptor *toll-like-4* en todos los subgrupos de monocitos ( $p < 0,01$  en todos los casos). Tres meses después del ingreso por insuficiencia cardíaca aguda, el recuento de micropartículas unidas a anexina V tenía correlación positiva con los receptores de interleucina 6, CD163 y CD204 ( $p < 0,05$  en todos los casos).

**Conclusiones:** El recuento de micropartículas unidas a anexina V es una valiosa característica distintiva del estado agudo descompensado en la insuficiencia cardíaca sistólica. La relación observada entre las micropartículas de pequeño tamaño unidas a anexina V y los receptores barredores respalda su intervención en la progresión de la respuesta aguda a la lesión y, por lo tanto, su contribución en la patogenia de la insuficiencia cardíaca aguda descompensada.

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Small-size Microparticles as Indicators of Acute Decompensated State in Ischemic Heart Failure

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Microparticles are markers for cell activation and apoptosis and could provide valuable information that is not available from clinical data. This study assesses the clinical and biological relationship of small-sized microparticles in different forms of ischemic systolic heart failure and their relation to markers of inflammation and repair.

**Methods:** We compared 49 patients with acute heart failure, 39 with stable heart failure and 25 patients with stable coronary artery disease. Small-size microparticles counts were determined by high-resolution flow cytometry. Moreover, 3 different monocyte subpopulations and their expression of inflammatory and adhesive scavenger receptors were analyzed using a conventional flow cytometer.

**Results:** Endothelial CD144+ microparticle counts were decreased in heart failure groups ( $P = .008$ ). Annexin V-binding microparticle counts were found increased in heart failure ( $P = .024$ ) and in patients with lower functional class ( $P = .013$ ). Platelet CD42b+ microparticle counts positively correlated with left ventricular ejection fraction ( $P = .006$ ), and annexin V-binding microparticle counts with interleukin-6 levels in stable heart failure ( $P = .034$ ). Annexin V-binding microparticle counts in the acute status strongly

## Keywords:

Small-size microparticles

Heart failure

Monocyte

Scavenger receptors

\* Autor para correspondencia: University of Birmingham Centre for Cardiovascular Sciences, City Hospital, Birmingham B15 7QH, Reino Unido.  
Correo electrónico: [g.y.h.lip@bham.ac.uk](mailto:g.y.h.lip@bham.ac.uk) (Gregory Y.H. Lip).

correlated with Toll-like receptor-4 expression on all monocyte subsets (all  $P < .01$ ). Three months after admission with acute heart failure, annexin V-binding microparticle counts were positively correlated with receptors for interleukin-6, CD163 and CD204 (all  $P < .05$ ).

**Conclusions:** Annexin V-binding microparticle counts constitute valuable hallmarks of acute decompensated state in systolic heart failure. The observed relationship between small-size annexin V-binding microparticles and scavenger receptors supports their involvement in the progression of the acute response to injury, and thus their contribution to the pathogenesis of acute decompensated heart failure.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

EC: enfermedad coronaria  
ICA: insuficiencia cardiaca aguda  
ICE: insuficiencia cardiaca estable  
sAMP: micropartículas de pequeño tamaño unidas a anexina V  
sEMP: micropartículas de pequeño tamaño de origen endotelial  
sPMP: micropartículas de pequeño tamaño de origen plaquetario

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) sistólica sigue siendo un trastorno debilitante y que pone en peligro la vida de los pacientes pese a los considerables logros en su tratamiento<sup>1,2</sup>. Hay múltiples vías importantes que conducen a alteraciones protrombóticas y proaterogénas y a una lesión endotelial, que convergen en el corazón isquémico o hipertenso, y los procesos moleculares que se producen constituyen una compleja red de vías en interacción<sup>3</sup>.

Las micropartículas son valiosos marcadores de la activación celular y la apoptosis<sup>4</sup>. En un estudio previo se ha descrito que el recuento de micropartículas de origen endotelial predice de manera fiable futuros eventos cardiovasculares en pacientes con IC, lo cual indica que las micropartículas podrían intervenir en la patogenia de varios trastornos cardiovasculares aparte de las complicaciones aterotrombóticas<sup>5</sup>. Además, las micropartículas circulantes están aumentadas en los individuos con factores de riesgo cardiovascular y enfermedad coronaria (EC)<sup>6,7</sup>; recientemente se han relacionado con índices de lesión y reparación en los pacientes con síndrome coronario agudo y con predictores independientes de futura IC en pacientes con infarto de miocardio sin elevación del segmento ST<sup>8</sup>. Además, no está claro el papel de los monocitos en los trastornos isquémicos. Estas funciones incluyen la respuesta inflamatoria, la regulación del estado trombogénico (p. ej., a través de la expresión de factores tisulares y la modulación de la fibrinólisis), pero también propiedades beneficiosas relacionadas con la eliminación de sustancias sobrantes/peligrosas, la angiogénesis y la reparación<sup>9,10</sup>. Teniendo en cuenta las interrelaciones entre la disfunción vascular, la inflamación o la apoptosis y la función cardiaca, es concebible que las micropartículas pudieran ser un marcador diagnóstico relacionado con la fisiopatología de la cardiopatía aguda<sup>11</sup>.

El objetivo del presente estudio era investigar la relevancia de las micropartículas en la IC mediante un abordaje que permitiera la discriminación y cuantificación de una amplia variedad de micropartículas de un tamaño de microesferas polistireno  $\geq 0,1 \mu\text{m}$  (p. ej., las micropartículas de «pequeño tamaño»)<sup>12</sup>. Este tamaño corresponde a la definición aceptada para las micropartículas<sup>13</sup>. La hipótesis era que la generación y el origen de las micropartículas de pequeño tamaño están relacionados con mecanismos patológicos diferenciados que se evalúan mediante

índices de activación monocitaria y, en última instancia, con el daño y la gravedad de la enfermedad. En consecuencia, se examinó la relación de la concentración de micropartículas de pequeño tamaño circulantes en pacientes con IC aguda (ICA) o estable (ICE) de origen isquémico, comparándolos con pacientes de «control de la enfermedad» que tenían EC estable y función ventricular izquierda preservada. Además, investigamos las relaciones de las cifras de micropartículas de pequeño tamaño con la expresión de receptores barredores en los monocitos como marcadores de inflamación y reparación, con objeto de obtener una perspectiva respecto al estado fisiopatológico de la enfermedad.

## MÉTODOS

### Población en estudio

En el siguiente estudio prospectivo, se reclutó consecutivamente a 49 pacientes con ICA y 39 con ICE. El grupo de ICA (todos los pacientes en clase funcional de la *New York Heart Association* [NYHA] IV) se definió según la guía de la *European Society of Cardiology* como el inicio/progresión rápidos de signos y síntomas de IC de manera secundaria a una función cardiaca anormal, con necesidad de ingreso hospitalario<sup>14</sup>. Se reclutó a los pacientes con ICE (NYHA I-III) en clínicas ambulatorias; presentaban IC crónica sin deterioro de su estado clínico. Todos los pacientes con IC tenían fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)  $\leq 40\%$  en la determinación por ecocardiografía o ventriculografía izquierda. Con objeto de evaluar la repercusión de la IC, se reclutó solo a pacientes con EC subyacente como etiología de la IC. Se excluyó a los pacientes con síndrome coronario agudo (dolor torácico con alteraciones de la onda ST/T en el electrocardiograma  $\pm$  troponina positiva). El tiempo transcurrido entre el último episodio agudo y la hospitalización fue  $> 6$  meses.

Esto debía permitir la realización de comparaciones con un adecuado grupo de control con EC ( $n = 25$ ), función ventricular preservada y sin IC, pero con un patrón similar de comorbilidades, factores de riesgo (como diabetes o hipertensión) y medicación de base. Los «controles con enfermedad» que tenían una EC estable se definieron por infarto de miocardio más de 6 meses antes y/o una estenosis  $> 50\%$  documentada angiográficamente en al menos una arteria coronaria y FEVI  $\geq 55\%$ . En todos los grupos de estudio, los criterios de exclusión incluyeron los factores que podían afectar al recuento de micropartículas de pequeño tamaño y al fenotipo monocitario (trastornos infecciosos e inflamatorios, cáncer, creatinina  $> 200 \mu\text{mol/l}$ , corticoides y terapia hormonal sustitutiva), la fibrilación auricular y la valvulopatía moderada o grave.

### Muestras de sangre y momentos de obtención

Para los análisis de laboratorio, se extrajeron muestras de sangre venosa periférica sin estar en ayunas de todos los participantes y se analizaron mediante citometría de flujo en un plazo de 60 min, para la evaluación de las características de los monocitos (sangre total en fresco). Se congelaron y conservaron muestras de plasma con depleción de plaquetas para un posterior

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3012780>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3012780>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)