

Artículo original

Papel del colágeno miocárdico en la estenosis aórtica grave con fracción de eyección conservada y síntomas de insuficiencia cardiaca

Kattalin Echegaray^{a,◇}, Ion Andreu^{b,◇}, Ane Lazkano^c, Iñaki Villanueva^a, Alberto Sáenz^d, María Reyes Elizalde^b, Tomás Echeverría^a, Begoña López^{e,f,g}, Asier Garro^c, Arantxa González^{e,f,g}, Elena Zubillaga^h, Itziar Solla^a, Iñaki Sanz^a, Jesús González^a, Alberto Elósegui-Artolaⁱ, Pere Roca-Cusachs^{i,j}, Javier Díez^{e,f,g,k}, Susana Ravassa^{e,f,g} y Ramón Querejeta^{a,c,*}

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario Donostia, Universidad del País Vasco, San Sebastián, Guipúzcoa, España

^bDepartamento de Materiales, CEIT y TECNUN, Universidad de Navarra, San Sebastián, Guipúzcoa, España

^cÁrea de Enfermedades Sistémicas, Instituto de Investigación Biodonostia, San Sebastián, Guipúzcoa, España

^dServicio de Cirugía Cardiaca, Policlínica Guipúzcoa, San Sebastián, Guipúzcoa, España

^ePrograma de Enfermedades Cardiovasculares, Centro de Investigación Médica Aplicada, Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^fÁrea de Enfermedades Cardiovasculares, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona, Navarra, España

^gCIBERCV, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^hServicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Donostia, Universidad del País Vasco, San Sebastián, Guipúzcoa, España

ⁱÁrea de Mecanobiología Celular y Molecular, Instituto de Bioingeniería de Cataluña, Barcelona, España

^jUnidad de Biofísica y Bioingeniería, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^kServicio de Cardiología y de Cirugía Cardiaca, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

Historia del artículo:

Recibido el 10 de agosto de 2016

Aceptado el 13 de diciembre de 2016

Palabras clave:

Estenosis aórtica
Fibrosis miocárdica
Rigidez
Insuficiencia cardiaca
Disfunción diastólica
Colágeno miasial y no miasial

RESUMEN

Introducción y objetivos: Se ha estudiado la localización anatómica, las propiedades biomecánicas y el fenotipo molecular del colágeno miocárdico tisular en 40 pacientes con estenosis aórtica grave, fracción de eyección conservada y síntomas de insuficiencia cardiaca.

Métodos: Se obtuvieron 2 biopsias transmurales de la pared libre del ventrículo izquierdo. La fracción del volumen de colágeno (FVC) se cuantificó mediante rojo picrosirio y la rigidez, mediante el módulo elástico de Young (YEM) evaluado con microscopía de fuerza atómica en regiones miasiales y no miasiales. Las FVC de tipos I y III se cuantificaron mediante microscopía confocal en áreas con determinación del YEM.

Resultados: Comparados con sujetos de control, la FVC miasial y no miasial y el cociente FVC no miasial:miasial ($p < 0,05$) estaban incrementados en los pacientes. El cociente entre la velocidad pico de la onda E mitral y la velocidad E del anillo lateral mitral de los pacientes se correlacionaba con la FVC no miasial ($r = 0,330$; $p = 0,046$) y con el cociente FVC no miasial:miasial ($r = 0,419$; $p = 0,012$). El cociente FVC_I:FVC_{III} y el YEM aumentaban ($p \leq 0,001$) en regiones no miasiales respecto de las miasiales, con correlación entre ellos ($r = 0,895$; $p < 0,001$).

Conclusiones: En la estenosis aórtica grave con fracción de eyección conservada y síntomas de insuficiencia cardiaca, la disfunción diastólica se asocia con un depósito no miasial de colágeno aumentado, predominantemente de tipo I y con mayor rigidez. Las características del colágeno tisular pueden contribuir a la disfunción diastólica en estos pacientes.

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Role of Myocardial Collagen in Severe Aortic Stenosis With Preserved Ejection Fraction and Symptoms of Heart Failure

ABSTRACT

Introduction and objectives: We investigated the anatomical localization, biomechanical properties, and molecular phenotype of myocardial collagen tissue in 40 patients with severe aortic stenosis with preserved ejection fraction and symptoms of heart failure.

Methods: Two transmural biopsies were taken from the left ventricular free wall. Miasial and nonmiasial regions of the collagen network were analyzed. Myocardial collagen volume fraction (CVF) was measured by picrosirius red staining. Young's elastic modulus (YEM) was measured by atomic force microscopy in decellularized slices to assess stiffness. Collagen types I and III were measured as C_IVF and C_{III}VF, respectively, by confocal microscopy in areas with YEM evaluation.

Keywords:

Aortic stenosis
Myocardial fibrosis
Stiffness
Heart failure
Diastolic dysfunction
Miasial and nonmiasial collagen

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Donostia, Universidad del País Vasco, San Sebastián, Guipúzcoa, España.
Correo electrónico: sravassa@unav.es, ramon@querejeta.info (R. Querejeta).

◇ Ambos autores han contribuido por igual a este trabajo.

Results: Compared with controls, patients exhibited increased myxial and nonmyxial CVF and nonmyxial:myxial CVF ratio ($P < .05$). In patients, nonmyxial CVF ($r = 0.330$; $P = .046$) and the nonmyxial:myxial CVF ratio ($r = 0.419$; $P = .012$) were directly correlated with the ratio of maximal early transmitral flow velocity in diastole to early mitral annulus velocity in diastole. Both the $C_{1VF}:C_{11VF}$ ratio and YEM were increased ($P \leq .001$) in nonmyxial regions compared with myxial regions in patients, with a direct correlation ($r = 0.895$; $P < .001$) between them.

Conclusions: These findings suggest that, in patients with severe aortic stenosis with preserved ejection fraction and symptoms of heart failure, diastolic dysfunction is associated with increased nonmyxial deposition of collagen, predominantly type I, resulting in increased extracellular matrix stiffness. Therefore, the characteristics of collagen tissue may contribute to diastolic dysfunction in these patients.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

EA: estenosis de válvula aórtica
FEc: fracción de eyección conservada
FVC: fracción de volumen de colágeno
IC: insuficiencia cardiaca
VI: ventrículo izquierdo
YEM: módulo elástico de Young

INTRODUCCIÓN

La estenosis de válvula aórtica (EA) es una enfermedad frecuente, en la que la falta de apertura completa de la válvula aórtica conlleva una carga de presión anormalmente alta en el ventrículo izquierdo (VI), lo cual conduce, a su vez, a hipertrofia miocardiocitaria y fibrosis del miocardio¹. Se ha descrito que la fibrosis miocárdica se asocia a aumento de la rigidez del VI, aumento de la presión telediastólica del VI y deterioro del llenado diastólico (una disfunción diastólica)²⁻⁵. La fibrosis miocárdica progresiva, que contribuye al agravamiento de la disfunción diastólica, puede facilitar en última instancia la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca (IC) en los pacientes con EA y fracción de eyección conservada (FEc)^{2,3,6}.

En un estudio pionero, Villari et al.⁷ demostraron que un aumento de la cantidad de colágeno tisular en sí no modifica la función diastólica del VI de los pacientes con EA, lo que indica que las consecuencias de la fibrosis miocárdica en la función del VI no dependen simplemente de la cantidad de colágeno, sino también de su calidad. La hipótesis del presente trabajo era que, en los pacientes con EA grave, FEc y síntomas de IC, un depósito excesivo de colágeno en el miocardio, junto con las alteraciones de la localización anatómica, las propiedades biomecánicas y el fenotipo molecular de estos depósitos, pueden asociarse con disfunción diastólica. Para verificar esta hipótesis, se analizó la localización misial (asociada con grupos de miocardiocitos y rodeando e interconectando distintos miocardiocitos) o no misial (intersticial y perivascular intensa de los depósitos de colágeno), la rigidez del tejido descelularizado y la abundancia relativa de fibras de colágeno de tipos I y III en relación con la rigidez del miocardio de los pacientes con EA grave, FEc y síntomas de IC sometidos a reemplazo quirúrgico de válvula aórtica. Se analizó, además, la asociación de estas características con las presiones de llenado del VI.

MÉTODOS

Población del estudio

Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio, y el protocolo del estudio

fue aprobado por el comité de ética de investigación del centro. El estudio se atuvo a los principios de la Declaración de Helsinki.

Se incluyó a 40 pacientes con EA grave, en estadio D1⁸, para los que se había programado reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica. Todos los pacientes tenían un diagnóstico clínico previo de IC crónica basado en la presencia de como mínimo 1 criterio mayor de Framingham y 2 menores⁹. No se incluyó a los pacientes con angina o síncope pero sin signos de IC previa. Todos los pacientes habían tenido como mínimo 1 hospitalización previa por disnea de clase IV secundaria a IC. Todos los pacientes se encontraban en clases funcionales II-IV de la *New York Heart Association* y tenían una fracción de eyección del VI $\geq 55\%$. Se excluyó a los pacientes con una enfermedad coronaria significativa (estenosis $\geq 70\%$ en alguna arteria coronaria epicárdica o $\geq 50\%$ en el tronco coronario izquierdo), antecedentes de síndrome coronario agudo o de intervención de revascularización o enfermedad renal crónica en estadio 4-5. Se obtuvieron de cada paciente 2 biopsias transmural de la pared libre del VI entre la arteria coronaria descendente izquierda y la circunfleja, mediante una aguja *tru-cut* durante la intervención de reemplazo de la válvula aórtica.

Se obtuvieron muestras cardiacas de 10 participantes emparejados por edad y sexo que habían fallecido por enfermedades no relacionadas con causas cardiovasculares, y se procesaron para el estudio histomorfológico, para utilizarlas como controles. Ninguno tenía antecedentes previos de enfermedad cardiovascular y la evaluación de los informes de autopsia determinó la ausencia de lesiones cardiacas macroscópicas y microscópicas.

Estudio ecocardiográfico

Menos de 1 semana antes de la operación, 2 operadores experimentados llevaron a cabo estudios ecocardiográficos estándares de todos los pacientes con un ecógrafo digital iE33 (Philips). Se obtuvieron imágenes en la espiración, para tener en cuenta las ligeras variaciones del flujo sanguíneo durante la respiración. Las determinaciones se basaron en la media obtenida en 3 ciclos cardiacos (5 en caso de fibrilación auricular). No se observó valvulopatía mitral significativa ni insuficiencia aórtica en los pacientes. Treinta y cinco pacientes estaban en ritmo sinusal y 5, en fibrilación auricular. No se suspendió la medicación antes del estudio ecocardiográfico. Las dimensiones del VI y la aurícula izquierda se midieron según las recomendaciones de la *American Society of Echocardiography*¹⁰. Se calculó la masa del VI con la fórmula de Devereux, y se indexó según el área de superficie corporal (índice de masa del VI). La hipertrofia ventricular izquierda se definió como un índice de masa del VI $> 115 \text{ g/m}^2$ en los varones y $> 95 \text{ g/m}^2$ en las mujeres¹⁰. Aplicando esta definición, todos los pacientes presentaban hipertrofia del VI. La fracción de eyección del VI se midió con el método de Simpson. La función diastólica se evaluó mediante el análisis de las velocidades máximas de flujo transmitral temprano (E) y tardío (A) en la diástole, el flujo venoso pulmonar, la velocidad de propagación del flujo mitral y los índices Doppler

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5620550>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5620550>

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