

Fibrosis Miocárdica y Remodelación Ventricular en la Insuficiencia Aórtica Crónica Severa

Nelson Elias, Flávio Tarasoutchi, Guilherme Sobreira Spina, Roney O. Sampaio, Pablo M. A. Pomerantzeff, Francisco Rafael Laurindo, Max Grinberg

Instituto do Coração – Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo (InCor-HCFMUSP), São Paulo, SP - Brasil

Resumen

Fundamento: La insuficiencia aórtica crónica severa sintomática (IAo crónica severa) ocasiona una gran remodelación ventricular izquierda, por cuenta de hipertrofia de miocitos y remodelación de la matriz extracelular. Se desconoce la relevancia de la concentración de fibrosis intersticial en los pacientes acometidos. Analizamos el grado de fibrosis en el ventrículo izquierdo (VI) en pacientes sintomáticos con IAo crónica severa sometidos a tratamiento quirúrgico y su relación con características funcionales y anatómicas.

Objetivo: Evaluar la fibrosis miocárdica en la insuficiencia aórtica crónica severa.

Métodos: Se seleccionaron a 28 pacientes con IAo crónica severa (16 con función VI normal y 12 con disfunción del VI), los que se analizaron en el pre y el postoperatorio por ecocardiografía Doppler. Se midió la capacidad funcional por la prueba de esfuerzo cardiopulmonar. Para comparación de los resultados histopatológicos, se constituyó a un Grupo Control de 9 pacientes.

Resultados: El promedio de edad fue de 39 ± 12 años, el 75% del sexo masculino con el 84% de etiología reumática. El total de 25 pacientes permanecieron en clases funcionales I e II al fin del estudio y presentaron reducción significativa de los diámetros del VI entre los momentos pre y postoperatorios. Hubo tres óbitos no relacionados a la disfunción VI. Los parámetros de la prueba cardiopulmonar no se modificaron entre el pre y el postoperatorio. El volumen de fibrosis intersticial en pacientes con IAo crónica severa fue significativo cuando mayor, comparado al Grupo control ($3,47 \pm 1,9\%$ vs. $0,82 \pm 0,96\%$, respectivamente, $p = 0,001$). No hubo correlación entre el grado de fibrosis del VI, parámetros ecocardiográficos y funcionales.

Conclusión: En pacientes con IAo crónica severa, la presencia de fibrosis miocárdica no se asoció a las alteraciones clínicas, ecocardiográficas o funcionales. (Arq Bras Cardiol 2009;92(2):62-65)

Palabras clave: Fibrosis endomiocárdica, insuficiencia de la válvula aórtica, función ventricular izquierda.

Siglas

IAo crónica severa – Insuficiencia aórtica crónica severa
VFM – Volumen de fibrosis miocárdica.
CF- Clase Funcional
VI – Ventrículo izquierdo
DDVI – Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo.
DSVI – Diámetros sistólico del ventrículo izquierdo.
FEVI – Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
MVO₂ – Consumo máximo de oxígeno
NYHA – New York Heart Association
RVAo – Reemplazo de la válvula aórtica.

Introducción

La historia natural de la insuficiencia aórtica crónica severa (IAo crónica severa) está caracterizada por un largo período asintomático, durante el que hay el desarrollo de hipertrofia excéntrica significativa y la remodelación en respuesta a la sobrecarga de volumen-presión¹.

Los síntomas surgen generalmente como un agotamiento de los mecanismos denominados adaptación del ventrículo izquierdo (VI) y pueden eventualmente provocar daño permanente a la estructura y la función de los cardiomiocitos, además de causar cambios en la matriz extracelular². La extensión del daño puede ser tan grave que la función VI puede no volver al normal, aun tras el reemplazo de la válvula aórtica^{3,4}.

Durante las dos últimas décadas^{5,6}, estudios clínicos tomaron como base primaria las dimensiones del VI y la función sistólica como indicación del momento ideal para el reemplazo de la válvula aórtica. Ese procedimiento interrumpe la historia natural de la IAo crónica severa, pero expone al paciente a riesgos quirúrgicos y al implante de la prótesis valvular. Hasta hoy, hay controversias sobre el momento ideal

Correspondencia: Guilherme Sobreira Spina •

Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44 - Unidade Clínica de Valvopatía, Cerqueira César, 05403-000, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: guilherme.spina@incor.usp.br
Artículo recibido el 07/01/08; revisado recibido el 21/02/08; aceptado el 01/04/08.

para la interrupción de la historia natural.

Muchos de los índices disponibles se basan en medidas de la función ventricular izquierda que dependen mucho más de la pre y postcarga que de la contractilidad del VI propiamente dicha. Sin embargo, la matriz extracelular es un componente significativo del mecanismo de adaptación del VI a la sobrecarga de volumen-presión. Se desconoce el impacto de como interpretar la acumulación de fibrosis en parámetros clínicos, estructurales y funcionales⁷. Dicha información puede ayudar a mejorar y estratificar índices pronósticos. Nuestro objetivo fue estudiar el grado de fibrosis del VI en pacientes con IAo crónica severa y su correlación con parámetros funcionales y anatómicos.

Métodos

Población estudiada

Se seleccionaron de forma prospectiva a portadores de IAo crónica severa con indicación quirúrgica, de acuerdo con los criterios de Spagnuolo et al⁸.

Se excluyeron a pacientes con < 18 ó > 60 años, con fibrilación atrial y otros problemas cardíacos que no la IAo crónica severa. Todos los pacientes firmaron el formulario de consentimiento informado y la investigación fue aprobada por los consejos científico y de ética de la institución.

A los pacientes se los evaluaron clínica y laboratorialmente y mediante la prueba de esfuerzo cardiopulmonar.

Evaluación clínica

Esa evaluación consistió de tres momentos básicos para cada paciente: 1. Evaluación pre operatoria (basal), 2. Postoperatorio inmediato (un mes tras la cirugía) y 3. Postoperatorio tardío (de 8 a 12 meses tras la cirugía).

En cada momento, se realizaron evaluaciones ecocardiográficas y laboratoriales. La mayoría de los pacientes recibía digital, diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina en el período pre operatorio. Se hizo una evaluación criteriosa de la etiopatogenia y de los síntomas, como angina, síncope, vértigo y clase funcional de NYHA.

Ecocardiografía

Las interpretaciones tomaron como base las recomendaciones de *American Society of Echocardiography*⁹. Se evaluaron el diámetro diastólico (DD) del VI, el diámetro sistólico (DS) del VI y la fracción de eyección del VI (FEVI) mediante el método de Simpson. A los pacientes se los dividieron en dos grupos: FEVI > 0,55 (normal) y FEVI < 0,55 (disfunción ventricular izquierda).

Prueba de esfuerzo cardiopulmonar

Esa prueba se realizó en bicicleta ergométrica modelo Cardio O₂ (Medical Graphics Corporation) con válvula Hans-Rudolf # 2.600, con 100 ml de espacio muerto. Se realizó el protocolo de ejercicio en rampa con carga ajustada para la capacidad física de cada paciente de modo a obtenerse una duración aproximada de 10 minutos de trabajo. Así, se obtuvo un consumo máximo de oxígeno (MVO₂)¹⁰.

Análisis histológico y morfometría del colágeno

Se sometieron a los pacientes, cuando del período intraoperatorio, a la biopsia endomiocárdica en la región lateral del VI. La opción por dicha región se la tomó en consideración en función del grado de seguridad que esa localización ofrece, ya que en ella no hay haz de conducción.

Se realizó la incisión con cuidado para obtener la profundidad de 3 mm y la extensión de 6 mm, siempre por el mismo cirujano, con bisturí de lámina 11.

Los fragmentos se fijaron en formol al 10% y posteriormente se los incluyeron en parafina. Cortes seriados de 5 mm se montaron en láminas, y fueron señalizados y coloreados por el tricómico de Masson para detección y cuantificación del colágeno, y por la hematoxilina-eosina para análisis histológico. Se cuantificaron las fracciones de los volúmenes de fibrosis miocárdica (VFM) mediante videomorfometría, utilizándose un sistema de análisis de imágenes (Quantimet 520 Image Analysis System-Cambridge Instruments, Cambridge, UK). La cuantificación de la fracción del VFM se calculó por medio de la razón entre el área coloreada cuando positiva para fibrosis y el área total del miocardio. No se tomó en consideración el endocardio. Las medidas se las tomaron en los cortes seriados, en todos los campos observados en la microscopía óptica con aumento de 10x. Para la comparación de los resultados histopatológicos, se constituyó un Grupo Control de nueve pacientes con edad promedio de 27 ± 16 años, los que murieron por causas no cardíacas y porque no presentaban un corazón de aspecto normal. Se realizaron biopsias del VI en el miocardio en la parte lateral del corazón. Se realizó el cálculo del volumen de fibrosis miocárdica (VFM) mediante la técnica del tricómico de Masson y de la videomorfología mencionados anteriormente.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se hizo con el programa SAS. La significancia estadística se la definió alrededor de 0,05. Las variables continuas se expresaron en promedio ± desviación estándar (DE) y como frecuencia absoluta y relativa para variables categóricas. Se utilizaron las pruebas t pareada y no pareada. Datos cualitativos se analizaron utilizándose la hipótesis de equivalencia de proporciones, la prueba Chi-cuadrado o, en caso de que el número fuera limitado, la prueba exacta de Fisher. Se utilizó el análisis multivariado de perfil para analizar los cambios ecocardiográficos durante el seguimiento.

Resultados

Analizamos a 28 pacientes que realizaron reemplazo de la válvula aórtica. El promedio de edad fue de 39±12 años, el 75% del sexo masculino, con el 84% de etiología reumática. El total de 25 pacientes estaban en clases funcionales I e II al final del estudio. Hubo tres óbitos: un paciente murió al quinto mes de postoperatorio, en razón de una ruptura de aorta; los otros dos fallecieron al cuarto y al noveno mes de postoperatorio, en resultado de una endocarditis infecciosa.

Hubo reducción significativa de los diámetros ventriculares izquierdos entre los períodos preoperatorio y postoperatorio tardío (Tab. 1). La FEVI y los datos de la prueba de esfuerzo

cardiopulmonar fueron similares en los dos momentos (preoperatorio y postoperatorio tardío).

Todos los pacientes con IAO crónica severa presentaron un elevado contenido de fibrosis en relación con el Grupo Control. El VFM en pacientes con IAO crónica severa fue del $3,47 \pm 1,9\%$ en comparación al $0,82 \pm 0,96\%$ en el Grupo Control ($p = 0,001$).

Las figuras 1, 2 y 3 muestran que no hubo correlación entre el grado de fibrosis y diámetros ventriculares izquierdos, función ventricular izquierda y MVO_2 .

Hubo 16 pacientes con FEVI $> 0,55$ y 12 pacientes con FEVI $< 0,55$. El promedio de edad de los pacientes con FEVI normal (35 ± 11 años) fue menor que el del grupo con disfunción del VI (45 ± 11 años, $p = 0,02$). No hubo diferencia significativa de VFM entre los grupos con y sin disfunción del VI ($3,52 \pm 1,82\%$ vs. $3,33 \pm 2,10\%$, respectivamente, $p = 0,799$).

Discusión

Pacientes con IAO crónica severa pueden tener un seguimiento difícil, ya que los frecuentes cambios morfológicos no se correlacionan con los síntomas clínicos^{4,11}. En las dos últimas décadas, han surgido algunos parámetros como DDVI > 70 mm, DSVI > 55 mm y fracción de acortamiento $\leq 0,25$ que indicaban un peor resultado postoperatorio. Sin embargo, correlaciones entre la reducción de la fracción de eyección, el aumento de los diámetros ventriculares izquierdos y la fibrosis miocárdica son poco estudiadas en la IAO crónica severa.

La fibrosis es un elemento restrictivo en la remodelación del VI. El paciente puede beneficiarse de la cirugía por medio de la disminución de la sobrecarga de volumen-presión y la consecuente mejora de la contractilidad. Sin embargo, el grado de fibrosis instalada puede determinar una regresión incompleta de la remodelación, principalmente del punto de vista viscoelástico. Durante la fase de hipertrofia adaptativa, hay un aumento de formas más elásticas de colágeno, que mantiene el VI relativamente complaciente pese al aumento de tamaño de la masa muscular¹². La fibrosis miocárdica es un marcador importante de pronóstico en insuficiencia cardíaca. No obstante, en nuestro estudio, no logramos observar una correlación entre la fibrosis miocárdica y la función ventricular izquierda, probablemente a causa del grado expresivo de

hipertrofia ventricular izquierda aun en la presencia de disfunción ventricular.

La magnitud del volumen de fibrosis en nuestros pacientes fue del $3,47\%$, menor que el valor del $4,97\%$ encontrado en los casos de cardiomiopatía dilatada idiopática¹³. En la

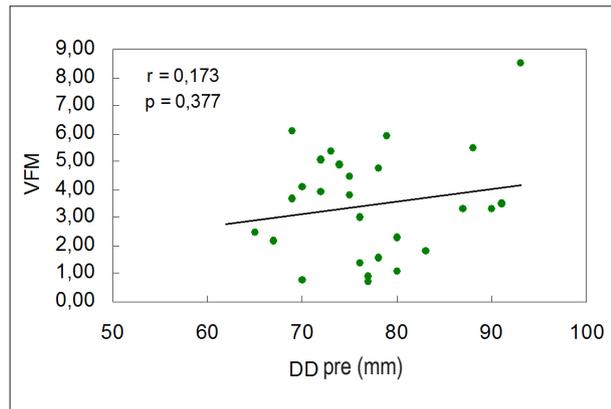


Figura 1 - Correlación entre el volumen de fibrosis del miocardio (VFM%) y el diámetro diastólico (DD).

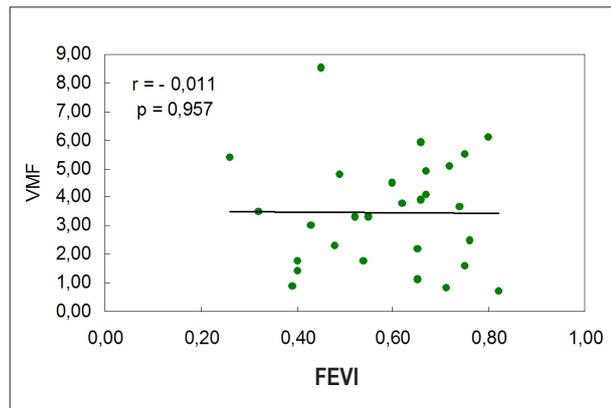


Figura 2 - Correlación entre la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y el volumen de fibrosis del miocardio (VFM%).

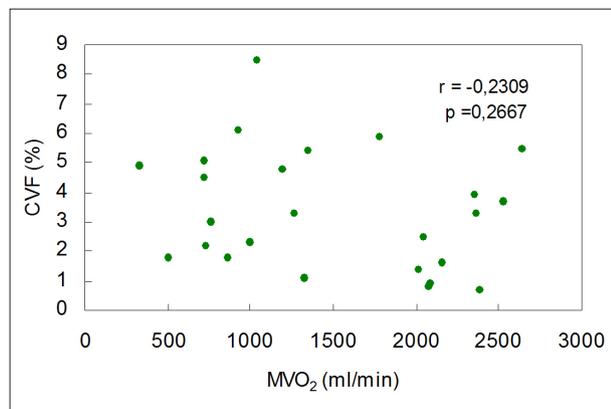


Figura 3 - Correlación entre el volumen de fibrosis del miocardio (VFM%) y el consumo de oxígeno máximo (MVO_2 , ml/min).

Tabla 1 - Comportamiento preoperatorio vs. postoperatorio tardío de los exámenes laboratoriales

Variables	Preoperatorio 28 pacientes	Postoperatorio 26 pacientes	P
Diámetro diastólico (mm)	$76,85 \pm 7,20$	$64,42 \pm 12,15$	0,0001
Diámetro sistólico (mm)	$55,92 \pm 10,07$	$48,19 \pm 13,99$	0,0034
Fracción de eyección VI	$0,60 \pm 0,15$	$0,58 \pm 0,14$	0,4000
Fracción de acortamiento	$0,30 \pm 0,16$	$0,28 \pm 0,16$	0,4364
Consumo de O_2 (ml/min)	1458 ± 754	1507 ± 660	0,5182
Consumo de O_2 predicho (%)	62 ± 22	64 ± 19	0,5740
Potencia máxima predicha (%)	$11,69 \pm 3,32$	$12,62 \pm 2,60$	0,0560

cardiomiopatía hipertensiva, el valor reportado fue aún mayor, alrededor del 8,50%¹³, similar al encontrado en la cardiomiopatía alcohólica del 10,77%¹⁴. En nuestro estudio, el VFM normal en el Grupo Control fue del 0,82%. Como una paradoja, se reportó que, en los grupos mencionados anteriormente, el peor pronóstico ocurrió en los casos de miocardiopatía dilatada idiopática, justamente el grupo con menor cantidad de fibrosis miocárdica. Nuestros resultados y los datos anteriormente presentados indican que la fibrosis no parece ser un factor determinante en el pronóstico en enfermedades miocárdicas.

Mediante nuestro estudio, se puede conjeturar que el intersticio no necesariamente revela el grado de disfunción ventricular izquierda, hecho corroborado por algunos autores^{12,15} en otras series de pacientes con IAO crónica severa. Un dato importante en nuestra casuística es la predominancia de jóvenes (promedio de edad de 39 años) reumáticos (84%), lo que distingue el presente estudio de los demás datos de la literatura, en que la franja etaria fue mayor (alrededor de los 55 años) y con etiología no reumática predominante^{1,11}. Otra posible explicación para esa discrepancia es que el grado de compromiso ventricular no se constituye solamente de colágeno, sino también de otros elementos no colágenos de la matriz extracelular como la fibronectina¹⁶.

La magnitud similar de la fibrosis en los dos grupos estudiados (el $3,52 \pm 1,82\%$ en el grupo sin disfunción de VI vs. El $3,33 \pm 2,10\%$ en el grupo con disfunción de VI, $p = 0,799$) sugiere que la fibrosis no es un determinante esencial

en la historia natural de la IAO crónica severa. Asimismo, dicha teoría ratifica la ausencia de correlación entre la fibrosis y el MVO_2 .

Conclusión

Concluimos que, en pacientes con insuficiencia aórtica crónica severa y sintomática sometidos a la cirugía, la fibrosis miocárdica no se correlacionó con parámetros clínicos, funcionales o remodelación del ventrículo izquierdo.

De igual manera, a causa de la complejidad de la fisiopatología, seguimos rastreando la remodelación ventricular por medio de estudios clínicos, laboratoriales e histopatológicos, ya que no verificamos en la literatura un parámetro laboratorial fidedigno que anticipe el pronóstico.

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

Este artículo forma parte de tesis de Doctorado de Nelson Elias, por la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo.

Referencias

1. Bonow RO, Lakatos RO, Maron BJ, Epstein SE. Serial long-term assessment of natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. *Circulation*. 1991; 84: 1625-35.
2. Baandrup U, Olsen EGJ. Critical analysis of endomyocardial Biopsias from patients suspected of having cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1981; 45: 475-7.
3. Zile MR. Chronic aortic and mitral regurgitation: choosing the optimal time for surgical correction. *Cardiol Clin*. 1991; 9: 239-53.
4. Tarasoutchi F, Grinberg M, Spina GS, Sampaio RO, Cardoso LF, Rossi EG, et al. Ten-year clinical laboratory follow-up after application of a symptom-based therapeutic strategy to patients with severe chronic aortic regurgitation of predominant rheumatic etiology. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 1316-24.
5. Rahimtoola SH. Valve replacement should not be performed in all asymptomatic patients with severe aortic incompetence. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1980; 79 (2): 163-72.
6. Fioretti P, Roelandt J, Bos RJ, Meltzer RS, van Hooghuize D, Serruys PW, et al. Echocardiography in chronic aortic insufficiency. Is valve replacement too late when left ventricular end-systolic dimension reaches 55 mm? *Circulation*. 1983; 67: 216-21.
7. Liu SK, Magid NR, Fox PR, Goldfine SM, Borer JS. Fibrosis, myocyte degeneration and heart failure in chronic experimental aortic regurgitation. *Cardiology*. 1998; 90: 101-9.
8. Spagnuolo M, Kloth H, Taranta A, Doyle A, Pasternak B. Natural history of rheumatic aortic regurgitation: criteria predictive of death, congestive heart failure, and angina in young patients. *Circulation*. 1971; 44: 368-80.
9. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R. Recommendations for quantification of the ventricle by two dimensional echocardiography: American Society of Echocardiography Committee on Standards Subcommittee. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989; 2: 358-67.
10. Hansen JE, Sue DY, Wasserman K. Predicted values for clinical exercise testing. *Am Rev Respir Dis*. 1984; 129: S49-S55.
11. Borer JS, Hochreiter C, Herrold E, Supino P, Aschermann M, Wencker D, et al. Prediction of indications for valve replacement among asymptomatic or minimally symptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular performance. *Circulation*. 1998; 97: 525-34.
12. Krayenbuehl HP, Hess OM, Schneider J, Turina M. Left ventricular function and myocardial structure in aortic valve disease before and after surgery. *Herz*. 1984; 9: 270-8.
13. Weber KT, Janicki JS, Pick R, Abrahms C, Shroff SG, Bashey RI, et al. Collagen in the hypertrophied, pressure overloaded myocardium. *Circulation*. 1987; 75 (1): 140-7.
14. Soufen HN. Análise histológica e molecular da fibrose miocárdica em pacientes portadores de miocardiopatia dilatada de diferentes etiologias. *J Insuf Card*. 2002; 3 (2): 39-40.
15. Taniguchi K, Kawamaoto T, Kuki S, Masai JMitsuno M, Nakano S, et al. Left ventricular myocardial remodeling and contractile state in chronic aortic regurgitation. *Clin Cardiol*. 2000; 23: 608-14.
16. Shekhonin BV, Domogatsky SP, Idelson GL, Kateliansky VE. Participation of fibronectin and various collagen types in the formation of fibrous extracellular matrix in cardio sclerosis. *J Mol Cell Cardiol*. 1988; 20: 501-8.