

# Estudio de la función ventricular y su correlación con la morfometría en pacientes con estenosis aórtica grave sintomática

## Relationship of Ventricular Function and Morphometry in Patients with Symptomatic Aortic Stenosis

ALEJANDRO HITAM<sup>1</sup>, MARTÍN DONATO<sup>2</sup>, SERGIO BARATTA<sup>1</sup>, DEMIÁN CHEJTMAN<sup>1</sup>, RICARDO A. COSTANTINI<sup>1</sup>, JUAN M. TELAYNA<sup>1</sup>, MIRIAN MATOSO<sup>2</sup>, CELINA MORALES<sup>2</sup>, RICARDO J. GELP<sup>2</sup>, JOSÉ NAVIA<sup>1</sup>

Recibido: 25/10/2010

Aceptado: 15/12/2010

### Dirección para separatas:

Dr. Alejandro Hita  
Servicio de Cardiología, Hospital  
Universitario Austral  
Av. Juan Domingo Perón 1500  
(B1629AHJ) Pilar - Pcia. de Bs. As.  
e-mail: ahita@cas.austral.edu.ar

## RESUMEN

### Introducción

En la estenosis aórtica, el mecanismo de adaptación miocárdica a la sobrecarga de presión es la hipertrofia ventricular. Diferentes trabajos han planteado la correlación entre estructura y función en la sobrecarga de presión por estenosis aórtica y su posible asociación con la evolución de la patología ventricular. Sin embargo, son escasos los trabajos en los que se evalúan estas variables en corazones con hipertrofia ventricular compensada (sin incremento significativo del estrés parietal) y con fracción de eyección conservada.

### Objetivos

Evaluar la función ventricular sistólica y diastólica en pacientes con estenosis aórtica grave sintomática con fracción de eyección conservada y correlacionarla con el volumen de colágeno y el área miocitaria.

### Material y métodos

Se estudiaron 12 pacientes, edad  $65 \pm 13$  años, sexo masculino 58%, con estenosis aórtica grave sintomática y 6 pacientes sin patología valvular. En todos se realizaron Doppler tisular y cateterismo cardíaco; asimismo, se efectuaron biopsias intraoperatorias para determinar el volumen de colágeno y el área miocitaria ( $\mu\text{m}^2$ ).

### Resultados

La media  $\pm$  error estándar del volumen de colágeno fue del  $6,1\% \pm 0,7\%$ , la del área miocitaria fue de  $388,4 \pm 15,8 \mu\text{m}^2$  y la mediana del *strain* tisular del *septum* basal fue del 14% (IIC 6,9-19). Se observó una correlación significativa entre el *strain* tisular del *septum* y el volumen de colágeno (coeficiente de correlación de -0,79;  $p = 0,03$ ). No se observó correlación entre el *strain* tisular del *septum* y el área miocitaria ( $R^2 = 0,15$ ;  $p = 0,8$ ). La  $+dP/dt_{\text{máx}}$  normalizada por presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo obtenida en estudio hemodinámico se correlacionó en forma negativa con el área miocitaria ( $R -0,94$ ;  $p = 0,005$ ). La constante de caída de la presión (tau) se incrementó el  $55\% \pm 3,5\%$  ( $p < 0,05$ ) y se correlacionó positivamente con el área miocitaria ( $R = 0,81$ ;  $p = 0,04$ ).

### Conclusión

El presente trabajo demuestra que en los pacientes con estenosis aórtica grave sintomática y fracción de eyección conservada existen alteraciones de la función sistólica y diastólica que se correlacionan con cambios estructurales del ventrículo izquierdo, representados por un incremento del volumen de colágeno intersticial y del área miocitaria.

REV ARGENT CARDIOL 2011;79:329-336.

**Palabras clave** > Estenosis de la válvula aórtica - Función ventricular - Morfometría miocitaria - Intersticio y colágeno

Abreviaturas >			
DT	Doppler tisular	IC	Insuficiencia cardíaca
EAOGS	Estenosis valvular aórtica grave sintomática	IMVI	Índice de masa ventricular izquierda
EPS	Índice de estrés de pico sistólico	MVI	Masa ventricular izquierda
FA	Fracción de acortamiento	PFDVI	Presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo
FAM	Fracción de acortamiento mesoparietal	PSVI	Presión sistólica del ventrículo izquierdo
Fey	Fracción de eyección	VI	Ventrículo izquierdo
HVI	Hipertrofia ventricular izquierda		

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

<sup>1</sup> Hospital Universitario Austral (Servicio de Cirugía Cardiovascular y Servicio de Cardiología - Sección Ecocardiografía y Hemodinamia)

<sup>2</sup> Instituto de Fisiopatología Cardiovascular (Universidad de Buenos Aires)

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad valvular continúa siendo una causa mayor de morbimortalidad. En los Estados Unidos, las valvulopatías representan el 10% a 20% de todos los casos de cirugía cardíaca y un porcentaje alto de pacientes cardiológicos de manejo clínico. Datos demográficos demuestran que la admisión por insuficiencia cardíaca (IC) de etiología coronaria está en descenso con incremento de la etiología valvular. (1) Deberíamos destacar que con exclusión de la insuficiencia mitral secundaria a enfermedad miocárdica, la estenosis valvular aórtica es la lesión valvular mortal más frecuente; (2) por ello resulta trascendente la selección del momento quirúrgico para el reemplazo valvular.

El mecanismo de adaptación miocárdica a la sobrecarga de presión en la estenosis aórtica es la hipertrofia ventricular (HVI), la cual representa un complejo proceso de remodelación (3) y adaptación biológica en respuesta al incremento del estrés parietal, que afecta a todos los constituyentes de la pared miocárdica, y que si se sostiene en el tiempo culmina en un proceso de mala adaptación con evolución a la falla miocárdica. (4) El estudio de la correlación entre las modificaciones de la estructura y la función tanto sistólica como diastólica del ventrículo izquierdo (VI) en esta valvulopatía, así como su relación con la transición a la IC ha sido motivo de numerosos trabajos. (5-8) Sin embargo, son escasos los estudios en los que se evalúan estas variables en corazones con HVI compensada (sin incremento significativo del estrés parietal) y con fracción de eyección (Fey) conservada.

En los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas ecocardiográficas que han permitido estudiar la función y la estructura de la pared ventricular y obtener información no sólo de la función de bomba del ventrículo, sino también de la función de la fibra y por su intermedio del estado contráctil del miocardio. (9) Uno de los índices que se obtiene mediante Doppler tisular (DT) y que permite un análisis más riguroso de la función ventricular regional es la deformación miocárdica (*strain*) y su variación en el tiempo (*strain rate*). (10) Estos índices han demostrado una correlación significativa con parámetros de estado contráctil.

El objetivo del estudio fue evaluar en un grupo de pacientes con estenosis valvular aórtica grave sintomática (EAoGS) y Fey conservada el comportamiento de la función ventricular sistólica y diastólica y correlacionar los hallazgos funcionales con las modificaciones estructurales observadas en muestras de biopsia.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron prospectivamente 12 pacientes (edad  $65 \pm 13$  años), el 58% de sexo masculino, con EAoGS por ecocardiografía Doppler (área valvular  $< 1 \text{ cm}^2$ ) e HVI (considerando hipertrofia como aumento del grosor de la pared del VI  $> 2$  DE de acuerdo con la edad y la superficie corporal), con una Fey  $> 50\%$ . Se seleccionaron como grupo control 6 pacientes en los que se había realizado un estudio hemodinámico, sin

evidencias de enfermedad coronaria con ecocardiograma Doppler normal, y se efectuó un estudio anatomopatológico en 6 pacientes con muerte traumática sin antecedentes cardiovasculares conocidos.

Se excluyeron del estudio los pacientes con miocardiopatías. Todos los pacientes fueron informados y aceptaron la participación en el estudio mediante la firma de un consentimiento escrito, de acuerdo con las guías del Comité de Ética del Hospital Universitario Austral.

## Estudio ecocardiográfico

Se realizó ecocardiografía y DT con un equipo Vingmed System five (GE Vingmed, Horten, Norway) transductor de 2,5-3,5 MHz. Seis individuos (edad  $53 \pm 12$  años) sin signos de HVI ni de enfermedad coronaria se incluyeron como grupo control ecocardiográfico.

Las mediciones se realizaron siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía. El análisis de las variables fue realizado por dos operadores independientes. (11)

La fracción de acortamiento (FA) del VI se calculó como:  $(DDVI - DSVI) / DDVI \times 100$  (DDVI: diámetro diastólico del VI, DSVI: diámetro sistólico del VI). El volumen VI y la Fey se calcularon por el método de Simpson mediante la siguiente fórmula:  $(VFD - VFS / VFD) \times 100$  (VFD: volumen de fin de diástole, VFS: volumen de fin de sístole). (12) Se calculó la FA mesoparietal. (13)

Se efectuó DT color bidimensional (*frame rate*  $> 100$ ), con realización de DT pulsado *off line* para evaluar el comportamiento sistólico regional. Se midió la velocidad tisular en  $\text{cm/seg}$  de la onda sistólica (onda S) y de la onda presistólica (onda s'), llenado rápido (e tisular) y contracción auricular (onda a tisular). Además, se hicieron evaluaciones con técnica de *strain*. Se evaluó el *strain* sistólico del segmento basal del *septum*, para lo cual se colocó manualmente el ROI (región de interés) a dicho nivel y se determinó el pico negativo de la curva luego del QRS. Se analizó la variabilidad intraobservador e interobservador de la medición del *strain* mediante el análisis del error porcentual de la media, que alcanzó el 8% y el 8,6%, respectivamente. La masa VI (MVI) se calculó según Devereaux y Reichek con corrección por superficie corporal ( $\text{g/m}^2$ ) (IMVI, índice de masa ventricular izquierda). Masa ( $\text{g}$ ) =  $1,04 [(SIVD + PPD + DDVI)^3 - DDVI^3] - 13,6$  (SIVD: *septum* interventricular en diástole; PPD: pared posterior en diástole). (14)

El índice de estrés de pico sistólico (EPS) en mm Hg se calculó como PAS + gradiente pico  $\times (DDVI / 2) / PPD$  (PAS: presión arterial sistólica, DSVI: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo, PPS: pared posterior en diástole). (15)

Para la caracterización tisular, las imágenes se almacenaron con *frame rate* mayor de 100 c/segundo y un rango de intensidad de sonido de  $-80$  a 0 dB. Se determinó el valor de *backscatter* integrado y su respectiva variación cíclica por medio de un ajuste semiautomático de la región de interés.

## Estudio hemodinámico

Se realizó estudio hemodinámico previo a la cirugía. Seis individuos (edad  $57 \pm 8$  años) sin signos de HVI ni enfermedad coronaria se incluyeron como grupo control.

Se realizó punción de la arteria y la vena femorales. Se avanzó primero un catéter de Swan-Ganz hasta posicionarlo a nivel de la arteria pulmonar, donde se efectuaron mediciones de presiones y de volumen minuto cardíaco por termodilución. Luego se avanzó con un catéter preformado de coronaria izquierda, con el cual se efectuó una angiografía de dicho vaso. Posteriormente se retiró y se introdujo un catéter preformado

de coronaria derecha, con el que se realizó una angiografía de dicho vaso. Finalmente, se efectuó un cateterismo del VI para registrar la presión intraventricular izquierda y el gradiente aorta/VI. Las presiones se grabaron en un sistema computarizado (Polígrafo Philips XPER (XIM) Xper Information System (XIMs) Version 1.2.0.1474) conectado a un transductor de presión Edwards Life Science. Se midieron las siguientes variables: la presión en la arteria aorta, la presión sistólica del VI (PSVI, mm Hg) y la presión de fin de diástole del VI (PDFVI, mm Hg). Además, se calcularon: la velocidad máxima de ascenso de la presión intraventricular izquierda ( $+dP/dt_{\text{máx}}$ , mm Hg/seg), la inversa de la pendiente de la recta que surge de aplicar el Ln a la ecuación de caída exponencial de la presión ventricular durante el período de relajación isovolumétrica (tau lin, msec) y el tiempo que transcurre desde que la presión VI cae a un 50% de su valor inicial ( $t_{50}$ ), tomando como valor inicial de presión ventricular el correspondiente al momento de la  $-dP/dt_{\text{máx}}$ .

### Determinación de colágeno y morfometría

Durante la cirugía de reemplazo valvular se tomaron muestras para biopsia de la cara anterior del VI (1-2 mg). Las muestras se fijaron de inmediato en formol *buffer* PBS y luego se incluyeron en parafina. Los cortes se tiñeron con Picrosirius red para cuantificar el colágeno intersticial y con rodamina para calcular el área de los miocitos. Todas las determinaciones se realizaron con un microscopio Olympus, Modelo CX 31TSE, con una cámara digital acoplada para tomar imágenes de los miocitos que son medidos con un analizador de imágenes (Image Pro Plus 6.0) y con una magnificación de 400 $\times$ . Como control se utilizaron muestras obtenidas de autopsias de individuos fallecidos por causa accidental.

### Análisis estadístico

Las variables discretas se expresaron como frecuencias y porcentajes. Las variables ecocardiográficas continuas se expresaron como la mediana (M) e intervalo intercuartil (IIC). El resto de las variables continuas hemodinámicas se expresaron como la media  $\pm$  error estándar (EE). Los datos se analizaron por análisis de la varianza. Para determinar correlación entre variables continuas se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman. Se consideró una diferencia significativa cuando el valor de  $p$  fue menor de 0,05.

## RESULTADOS

En la Tabla 1 se muestran las características ecocardiográficas de la población estudiada. Los pacientes con EAoGS presentaron un incremento significativo de los espesores de la pared del VI y de la masa ventricular, cuya mediana fue de 199 g/m<sup>2</sup> (IIC 166-268) y de 93 g/m<sup>2</sup> (IIC 89-09) en los controles ( $p < 0,05$ ). Además, el gradiente medio valvular aorta/VI (Doppler) fue de 52 mm Hg (IIC 42-67) y el área valvular aórtica estuvo significativamente disminuida (M 0,8 cm<sup>2</sup>; IIC 0,6-1), compatible con estenosis aórtica grave.

### Función ventricular sistólica

Las medianas de la Fey y de la FA fueron del 73% (IIC 68%-78%) y del 35% (IIC 31%-40%) en el grupo control y del 72% (IIC 63-77%) y del 43% (IIC 32%-46%), respectivamente, en los pacientes con estenosis aórtica

( $p = ns$ ). Así, se observa que la función de bomba del VI estuvo conservada en los pacientes con patología valvular.

La fracción de acortamiento mesoparietal (FAM) fue del 20% (M) con un IIC del 14,2-20,9% en el grupo control y del 22,4% (M) con un IIC del 18,3-24,9% en el grupo con estenosis aórtica ( $p = ns$ ). Asimismo y coincidente con los parámetros eyectivos, la M del *strain* longitudinal del VI calculado mediante DT fue del 20% (IIC 18-23%) en los controles y del 14% (IIC 6,9-19%) en los pacientes con estenosis aórtica ( $p < 0,01$ ). En el análisis de la función sistólica por ecocardiografía, este fue el único hallazgo con correlación con cambios estructurales que mostró diferencias significativas entre grupos.

En la Tabla 2 se muestran los valores de las variables hemodinámicas. La presión sistólica del VI fue de 139 mm Hg (IIC 131-145) en el grupo control y de 205 mm Hg (IIC 192-215) ( $p < 0,05$ ) en los pacientes con estenosis aórtica. No hubo diferencias significativas en los valores de la  $+dP/dt_{\text{máx}}$  entre los grupos estudiados, 1.585 (IIC 1466-2231) vs. 1.959 (IIC 1.283-2.597) mm Hg/seg.

### Función ventricular diastólica

El análisis de la función diastólica no mostró diferencias significativas en los valores de PDFVI (véase Tabla 2) ni en los diámetros diastólicos [47 mm (IIC 43-51 mm) vs. 49 mm (IIC 45-54)] entre los grupos control y estenosis aórtica. Estos resultados evidenciarían un estadio de hipertrofia compensada sin dilatación ni estiramiento. Sin embargo, en los pacientes con estenosis aórtica se observó un incremento en los valores del tiempo de relajación ventricular, que fue de 86 msec (IIC 80-96) en los controles y de 113 msec (IIC 95-120) en los pacientes con estenosis aórtica ( $p < 0,05$ ). Estos resultados son coincidentes con la medición, en el estudio hemodinámico, del  $t_{50}$  y del tau lin, dos índices que evalúan el comportamiento de la relajación isovolumétrica. Estas variables se incrementaron en los pacientes con estenosis aórtica, desde un valor de  $19,1 \pm 1,9$  y  $24,1 \pm 4$  msec hasta  $30,1 \pm 2,4$  y  $43,1 \pm 7,1$  msec ( $p < 0,05$ ), respectivamente (Figura 1). Los índices ecocardiográficos dependientes del flujograma transmitral (velocidad de la onda A y relación E/A), así como los parámetros titulares (velocidad de las ondas e y a y relación e/a titular) mostraron una diferencia con significación estadística entre el grupo control y el grupo de estenosis aórtica (véase Tabla 1).

### Colágeno y morfometría

La evaluación de la concentración de colágeno (Figura 2) mostró que existe un incremento significativo de la concentración de este componente de la matriz extracelular en los pacientes con EAoGS ( $3,53 \pm 0,1\%$  vs.  $6,1 \pm 0,7\%$ ;  $p < 0,05$ ). Por otro lado, y tal como era de esperar, el área de los miocitos (Figura 3) estuvo incrementada significativamente en los pacientes con

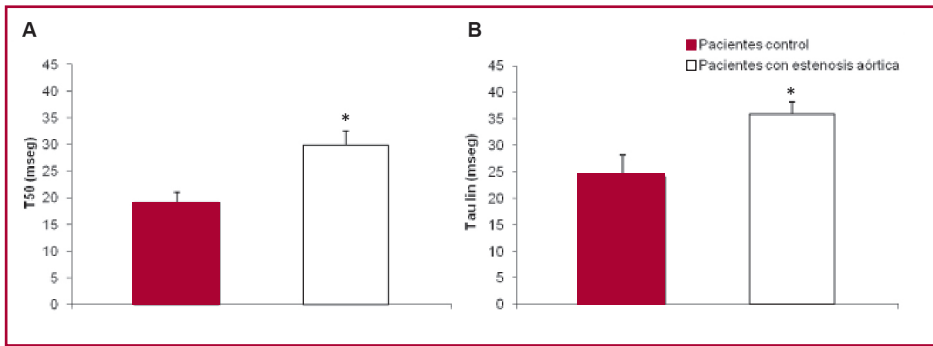
estenosis aórtica ( $206,7 \pm 15,8 \mu\text{m}^2$  vs.  $388,4 \pm 15,8 \mu\text{m}^2$ ;  $p < 0,05$ ).

**Correlación estructura-función**

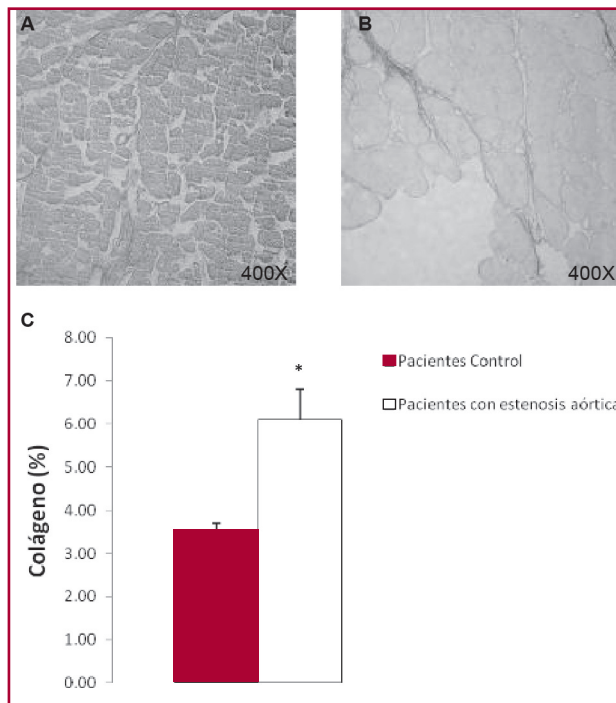
Se correlacionaron diferentes variables de función ventricular con concentración de colágeno y área de los miocitos. Hemos observado una correlación inversa entre el *strain* calculado por DT y la concentración de colágeno medida en las muestras de biopsia de los pacientes con estenosis aórtica (coeficiente de correlación:  $-0,79$ ;  $p = 0,03$ ) (Figura 4). Además, la  $+dP/dt_{\text{máx}}$  normalizada por la PDFVI ( $+dP/dt_{\text{máx}} / \text{PDFVI}$ ) se correlacionó en forma negativa con el área de los

miocitos (coeficiente de correlación:  $-0,94$ ;  $p = 0,005$ ). Esto sugiere que cambios en la estructura (fibrosis e hipertrofia) podrían provocar una caída del estado del estado contráctil, aun con función de bomba preservada (Figura 5 A); dichos cambios no fueron detectados con la utilización de un índice ecocardiográfico más preciso para la evaluación de la función sistólica en presencia de HVI como lo es la FAM, que tampoco demostró correlación con el área miocitaria, a diferencia del comportamiento descrito para los parámetros hemodinámicos.

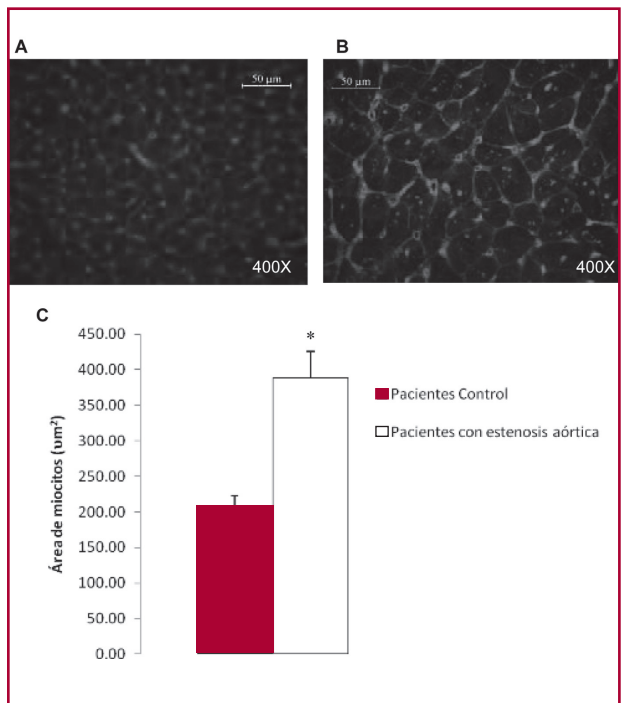
Por otro lado, al evaluar la función diastólica se halló que el  $t_{50}$  se correlacionaba en forma positiva con el área de los miocitos (coeficiente de correlación:



**Fig. 1.** Representación del comportamiento de dos índices de relajación ventricular  $t_{50}$  (panel A) y tau lineal (panel B). Se observó un incremento significativo de ambos índices en los pacientes con estenosis aórtica, evidenciando un enlentecimiento de la relajación ventricular. \*  $p < 0.05$  vs. control.



**Fig. 2.** Microfotografías de muestras para biopsia teñidas con Picosirius red de individuos control (panel A) y de pacientes con estenosis aórtica (panel B). El gráfico representa la concentración de colágeno que fue significativamente mayor en los pacientes con estenosis aórtica. \*  $p < 0,05$  vs. control.



**Fig. 3.** Microfotografías de muestras para biopsia teñidas con rodamina de individuos control (panel A) y de pacientes con estenosis aórtica (panel B). El gráfico representa el área de los miocitos que fue significativamente mayor en los pacientes con estenosis aórtica. \*  $p < 0,05$  vs. control.

	Control (n = 6)		Estenosis aórtica (n = 12)	
	Mediana	Intervalo IC	Mediana	Intervalo IC
Diámetro diastólico (mm)	47	43-51	49	45-54
Diámetro sistólico (mm)	30	26-34	29	23-32
Volumen fin de diástole (ml)	99	77-106	102	74-110
Volumen de fin de sístole (ml)	29	18-38	28	16-37
Septum interventricular (mm)	9	8-9,75	15,3*	12,5-18
Pared posterior (mm)	8	7-9,75	12,5*	11-14,8
Masa (g/m <sup>2</sup> )	93	89-109	199*	166-268
Fracción de eyección (%)	73	68-78	72	63-77
Fracción de acortamiento (%)	35	31-40	43	32-46
Fracción de acortamiento mesoparietal (FAM)	20	14,2-20,9	22,4	18,3-24,9
Estrés sistólico (ES)	168	140-185	197*	170-312
Velocidad de onda E mitral (cm/seg)	76	75-82	75	72-83
Velocidad de onda A mitral (cm/seg)	60	54-60	112*	89-129
Relación E/A	1,1	0,8-1,2	0,66*	0,53-0,87
Tiempo de desaceleración de la onda E (mseg)	190	178-202	279*	246-304
Tiempo de relajación del ventrículo izquierdo	86	80-96	113*	95-120
Velocidad onda S tisular septum basal (cm/seg)	5,5	4,7-6,1	3,5*	2,95-4,58
Velocidad onda S tisular septum medial (cm/seg)	3,8	3,1-4,3	2,66*	2,22-2,94
Gradiente tisular septal basal-medial	1,8	1,1-1,5	0,87*	0,46-1,43
Onda s tisular en contracción isovolumétrica	2,1	0,75-3,4	2,25*	1,4-3,3
Relación onda S/S'	2,56	1,8-6,25	1,30*	0,92-2,71
Velocidad onda E tisular	7,8	5,6-9,8	4,27*	3,82-4,72
Velocidad onda A tisular	4,8	3,2-8,7	5,4*	3,92-5,9
Backscattering estático (Db)	29	26-38	36*	32-40
Backscattering dinámico (Db)	7	6,25-7,9	7	6-7,25
Gradiente pico (mm Hg)	8	4-10	89*	70-105
Gradiente medio (mm Hg)	2,4	2-5	52*	42-67
Área valvular aórtica (cm <sup>2</sup> )	3,1	2,7-3,4	0,8*	0,62-1
Strain Doppler tisular longitudinal (%)	20	18-23	14*	6,9-19

\* p < 0,05 vs. control.

**Tabla 1.** Variables ecocardiográficas

	Control (n = 6)		Estenosis aórtica (n = 12)	
	Mediana	Intervalo IC	Mediana	Intervalo IC
Diámetro diastólico (mm)	47	43-51	49	45-54
Presión sistólica VI (mm Hg)	139	131-145	205*	192-215
Presión desarrollada VI (mm Hg)	124	121-130	189*	171-201
Presión de fin de diástole VI (mm Hg)	14	9-16	15,6	11,1-22,9
+dP/dt <sub>máx</sub> (mm Hg/seg)	1585	1466-2231	1959	1283-2597
Presión arterial sistólica (mm Hg)	142	126-147	147	125-147
Presión arterial diastólica (mm Hg)	74	67-77	77	63-94
Frecuencia cardíaca (lpm)	70	62-77	69	64-85
Gradiente ventrículo/aorta	3,8	3-4,1	53,7*	41-67

VI: Ventrículo izquierdo. \* p < 0,05 vs. control.

**Tabla 2.** Variables hemodinámicas

0,81;  $p = 0,04$ ), lo cual sugiere que la mayor hipertrofia sería responsable de las alteraciones en la relajación ventricular (Figura 5 B). Además, se observó correlación entre la relación PFDVI normalizada por diámetro diastólico del VI y el volumen de colágeno (coeficiente de correlación: 0,56;  $p = 0,048$ ), lo cual sugiere alteración de la rigidez ventricular. Las modificaciones de la función diastólica detectadas por ecocardiografía y Doppler no presentaron correlación con el porcentaje de volumen de colágeno.

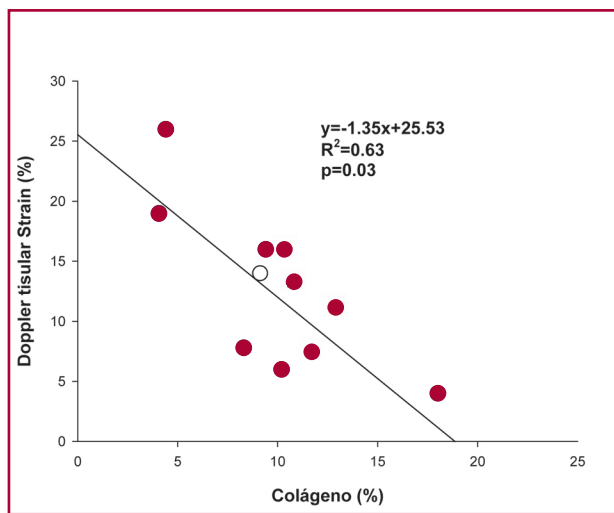
**DISCUSIÓN**

El presente estudio demuestra que en pacientes con EAoGS, HVI compensada y función de bomba preservada existen alteraciones sistólicas y diastólicas relacionadas con los cambios en la estructura miocárdica.

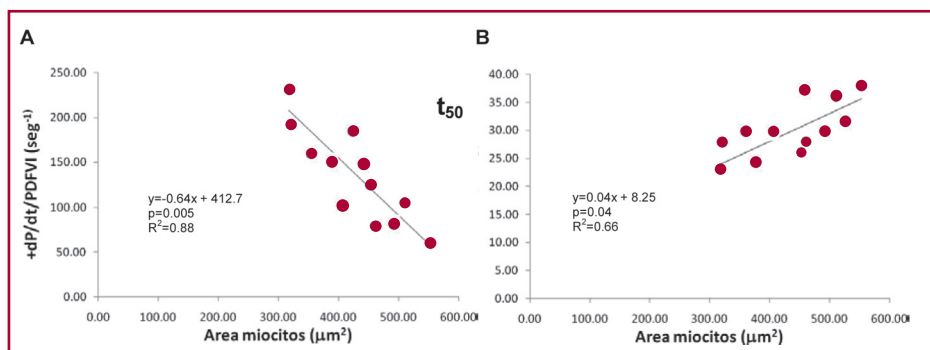
En la evolución de la estenosis valvular aórtica, un punto crítico es la selección precisa del momento quirúrgico para el recambio valvular, ya que la complicación más importante en la evolución de la pato-

logía valvular en general y de la estenosis aórtica en particular se relaciona con la aparición de disfunción ventricular, la cual determina un incremento de la mortalidad perioperatoria, (16) así como de la posoperatoria alejada. (17)

Desde el punto de vista clínico, las guías de práctica contemporáneas establecen, en lo relativo al momento quirúrgico y a la condición valvular, el reemplazo valvular cuando el paciente presenta síntomas o existe deterioro de la función ventricular expresado por una  $Fey < 50\%$ . (18) Este punto de corte, tomado como expresión de deterioro de la función del VI, presenta limitaciones importantes, ya que sólo se considera como expresión de función ventricular un índice de cámara eyectivo global, como es la  $Fey$ , el cual puede ser modificado por numerosas variables, en particular la presencia de HVI. (19) En este sentido, Schaper y colaboradores (5) estudiaron pacientes con HVI debida a estenosis aórtica y su correlación con la estructura miocárdica y demostraron una relación entre la concentración de colágeno, la degeneración de los miocitos y la transición a la IC. Sin embargo, estos autores separaron sus grupos de estudio utilizando exclusivamente la  $Fey$ . Tal como hemos mencionado, en presencia de HVI, la evaluación del estado contráctil del VI se logra con mayor precisión con el empleo de índices que analizan el comportamiento de la fibra miocárdica. (19) Se ha demostrado la mejor sensibilidad y especificidad de un índice como la FAM para la detección temprana de la disfunción ventricular en presencia de HVI; sin embargo, en nuestro trabajo no se pudo objetivar la alteración de dicho índice, mientras que un índice más sensible y específico en la detección de falla contráctil, como la  $+dP/dt$  normalizada por parámetros de precarga (PFDVI), nos mostraba un resultado alterado en el grupo de pacientes con estenosis aórtica. Otros trabajos han utilizado el análisis de *strain* con ecocardiografía Doppler en el estudio de pacientes con EAo grave y  $Fey$  conservada, que demostró alteraciones de este índice, (20) pero sin ningún correlato estructural. En nuestro trabajo hemos evaluado la función sistólica mediante la determinación de *strain* tomado con DT, que demostró una reducción de la deformación (*strain*) en relación con el grupo control y una correlación de este parámetro con el incremento del colágeno; esto sugiere que el incremento del colágeno es un compo-



**Fig. 4.** Representación gráfica de la correlación negativa entre el volumen de colágeno expresado en porcentaje y la deformación miocárdica, *strain*, determinada por Doppler tisular. Se observa que a mayor porcentaje de volumen de colágeno, menor deformación miocárdica. Coeficiente de correlación:  $-0,76$ ;  $p = 0,049$ .



**Fig. 5.** En el panel A se observa la correlación negativa entre la  $+dP/dt_{máx}/PDFVI$  y el área de los miocitos (Coeficiente de correlación:  $-0,94$ ;  $p = 0,005$ ). En el panel B se observa la correlación positiva entre el  $t_{50}$  y el área de los miocitos (coeficiente de correlación:  $0,81$ ;  $p = 0,04$ ).

nente importante en el compromiso de la deformación miocárdica. En este sentido, Weber y colaboradores (21) refirieron que un incremento del volumen de colágeno al doble suele asociarse con falla diastólica del VI y un incremento al cuádruple induce alteraciones de la función sistólica. Como se expresara previamente, esta alteración de la función sistólica no se pudo detectar, incluso utilizando la FAM.

Hemos mostrado además que existe una correlación entre el grado de hipertrofia de los miocitos y la  $+dP/dt_{\text{máx}}/PDFVI$ , utilizada como índice de estado contráctil. Esto sugiere fuertemente que en estos pacientes la función de bomba está preservada ( $Fey > 50\%$ ), pero que existe una disminución del estado contráctil relacionada directamente con la hipertrofia.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la evolución a la falla miocárdica tiene sus bases en las modificaciones que sufre el miocardio en su estructura y su función a lo largo de este proceso de adaptación de HVI. Así, la presencia sostenida en el tiempo del estímulo que originó la hipertrofia condicionará una evolución hacia un proceso de mala adaptación, tal como expresaran Meerson y colaboradores, (4) para convertirse, de esta forma, en uno de los mecanismos de falla miocárdica permanente, con su correlato de expresión clínica, la IC.

Otro aspecto de gran importancia en la evolución clínica de la estenosis aórtica, así como del comportamiento de su clase funcional y su pronóstico, es la función diastólica. Los cambios diastólicos se observan en forma precoz en la evolución de la estenosis aórtica y son responsables directos de una parte importante de la sintomatología de esta entidad. Frecuentemente acompañadas de una función sistólica conservada, estas anormalidades de la función diastólica se han descrito en los pacientes tanto antes (22, 23) como después de la cirugía de reemplazo valvular. Hess y colaboradores han correlacionado las alteraciones diastólicas (24) con el volumen, el tipo de colágeno y las alteraciones de la rigidez miocárdica.

Otro aspecto importante del estudio de la función diastólica lo constituye la relajación isovolúmica. Estas alteraciones se han estudiado extensamente tanto en pacientes como en animales de laboratorio. (25) En nuestro trabajo hemos demostrado que existe una correlación entre la alteración de la relajación y el tamaño de los miocitos, observando que a mayor hipertrofia de las células se incrementa la alteración en relajación ventricular.

### Limitaciones

Este trabajo presenta algunas limitaciones que es conveniente señalar. En primer lugar, se trata de una muestra pequeña de 12 pacientes portadores de la patología y de 6 pacientes en el grupo control. Todos los pacientes eran sintomáticos, por lo que en principio las conclusiones están referidas a este grupo en particular, pero interesante todos presentan fracción de eyección conservada y presión de fin de diástole dentro de parámetros normales, lo que nos sugiere hipertrofia compensada.

En cuanto a las biopsias quirúrgicas, las muestras se tomaron a nivel apical y el estudio de la deformación miocárdica se realizó en los segmentos basales, limitación que consideramos relativa, ya que se trata de una patología de distribución uniforme y por otra parte nuestras biopsias son transmurales, con lo que se obtiene información de todas las capas miocárdicas.

Los estudios anatomopatológicos del grupo control corresponden a pacientes fallecidos de causa accidental, libres de patología cardiovascular, a los que se les realizó autopsia; ya que no es posible ni ético plantear la realización de biopsias endomiocárdicas en pacientes normales.

Finalmente, en el momento del diseño del trabajo no teníamos disponibilidad para realizar *strain 2D* (*speckle tracking*), que nos hubiera permitido evaluar todos los segmentos del miocardio.

### CONCLUSIÓN

Hemos demostrado así que en pacientes con EAoGS, hipertrofia ventricular compensada y función de bomba preservada, existen alteraciones sistólicas y diastólicas relacionadas con los cambios en la estructura miocárdica (colágeno e hipertrofia de los miocitos). La detección de estos cambios se debería investigar con más detalle, ya que podrían condicionar la evolución de los pacientes con esta patología y quizás en un futuro modificar el tiempo quirúrgico en pacientes con estenosis aórtica e índices de función de cámara conservados.

### SUMMARY

#### Relationship of Ventricular Function and Morphometry in Patients with Symptomatic Severe Aortic Stenosis

#### Background

Ventricular hypertrophy is an adaptive mechanism of the myocardium to pressure overload in aortic stenosis. Different studies have postulated a correlation between structure and function in pressure overload due to aortic stenosis and the possible association with the development of pathological ventricular growth. However, there are a few studies evaluating these variables in hearts with compensated ventricular hypertrophy (without a significant increase in wall stress) and preserved ejection fraction.

#### Objectives

To evaluate systolic and diastolic ventricular function in patients with symptomatic severe aortic stenosis with preserved ejection fraction and its correlation with collagen volume fraction and myocyte cross-sectional area.

#### Material and Methods

A total of 12 patients with symptomatic severe aortic stenosis were evaluated and compared with 6 patients without valvular heart disease; mean age was  $65 \pm 13$  years and 58% were men. All patients underwent tissue Doppler imaging and cardiac catheterization. Endomyocardial biopsies were obtained to determine collagen volume fraction and myocyte cross-sectional area ( $\mu\text{m}^2$ ).

## Results

Mean collagen volume was  $6.1 \pm 0.7\%$ ; mean myocyte cross-sectional area was  $388.4 \pm 15.8 \mu\text{m}^2$  and median strain in the basal septum was  $14\%$  (IIC 6.9-19). There was a significant correlation between septal strain measured by tissue Doppler imaging and collagen volume fraction (correlation coefficient  $-0.79$ ;  $p = 0.03$ ). We found no correlation between septal strain and myocyte cross-sectional area ( $R^2 = 0.15$ ;  $p = 0.8$ ). The max positive  $dP/dt$  normalized for left ventricular end-diastolic pressure obtained during cardiac catheterization had a negative correlation with the myocyte cross-sectional area ( $R = -0.94$ ;  $p = 0.005$ ). The time constant of pressure decay ( $\tau$ ) increased by  $55\% \pm 3.5\%$  ( $p < 0.05$ ) and had a positive correlation with the myocyte cross-sectional area ( $R = 0.81$ ;  $p = 0.04$ ).

## Conclusion

This study demonstrates the presence of anomalies in diastolic and systolic function in patients with symptomatic severe aortic stenosis and preserved ejection fraction that correlate with structural changes in the left ventricle, represented by increased interstitial collagen volume fraction and myocyte cross-sectional area.

**Key words >** Aortic Stenosis - Ventricular Function - Myocyte Morphometry - Interstitial Collagen

## BIBLIOGRAFÍA

- Supino PG, Borer JS, Yin A. The epidemiology of valvular heart disease: an emerging public health problem. *Adv Cardiol* 2002;39:1-6.
- Roberts WC. Aortic valve stenosis and the congenitally malformed aortic valve. En: Roberts WC, editor. *Congenital Heart Disease in Adults*. Philadelphia: FA Davis; 1979. p. 416-26.
- Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling— concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:569-82.
- Meerson FZ. The failing heart. En: Katz AM, editor. *Adaptation and Deadaptation*. New York: Raven; 1983. p. 223-5.
- Hein S, Arnon E, Kostin S, Schönburg M, Elsässer A, Polyakova V, et al. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation* 2003;107:984-91.
- Bradshaw AD, Baicu CF, Rentz TJ, Van Laer AO, Boggs J, Lacy JM, et al. Pressure overload-induced alterations in fibrillar collagen content and myocardial diastolic function: role of secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) in post-synthetic procollagen processing. *Circulation* 2009;119:269-80.
- Norton GR, Woodiwiss AJ, Gaasch WH, Mela T, Chung ES, Aurigemma GP, et al. Heart failure in pressure overload hypertrophy. The relative roles of ventricular remodeling and myocardial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:664-71.
- Heymans S, Schroen B, Vermeersch P, Milting H, Gao F, Kassner A, et al. Increased cardiac expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 is related to cardiac fibrosis and dysfunction in the chronic pressure-overloaded human heart. *Circulation* 2005;112:1136-44.
- Marwick TH. Should we be evaluating the ventricle or the myocardium? Advances in tissue characterization. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:168-72.
- D'Hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr* 2000;1:154-70.
- Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-83.
- Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:426-40.
- Shimizu G, Zile MR, Blaustein AS, Gaasch WH. Left ventricular chamber filling and midwall fiber lengthening in patients with left ventricular hypertrophy: overestimation of fiber velocities by conventional midwall measurements. *Circulation* 1985;71:266-72.
- Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613-8.
- Gaasch WH, Carroll JD, Levine HJ, Criscitiello MG. Chronic aortic regurgitation: prognostic value of left ventricular end-systolic dimension and end-diastolic radius/thickness ratio. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:775-82.
- Verheul HA, van den Brink RB, Bouma BJ, Hoedemaker G, Moolijn AC, Dekker E, et al. Analysis of risk factors for excess mortality after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1280-6.
- Kvidal P, Bergström R, Hörte LG, Ståhle E. Observed and relative survival after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:747-56.
- American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons, Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease); developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists; endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2006;114:e84-231.
- Aurigemma GP, Silver KH, Priest MA, Gaasch WH. Geometric changes allow normal ejection fraction despite depressed myocardial shortening in hypertensive left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:195-202.
- Delgado V, Tops LF, van Bommel RJ, van der Kleij F, Marsan NA, Klautz RJ, et al. Strain analysis in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction undergoing surgical valve replacement. *Eur Heart J* 2009;30:3037-47.
- Weber KT. Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1637-52.
- Villari B, Campbell SE, Hess OM, Mall G, Vassalli G, Weber KT, et al. Influence of collagen network on left ventricular systolic and diastolic function in aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1477-84.
- Villari B, Hess OM, Kaufmann P, Krogmann ON, Grimm J, Krayenbuehl HP. Effect of aortic valve stenosis (pressure overload) and regurgitation (volume overload) on left ventricular systolic and diastolic function. *Am J Cardiol* 1992;69:927-34.
- Hess OM, Ritter M, Schneider J, Grimm J, Turina M, Krayenbuehl HP. Diastolic stiffness and myocardial structure in aortic valve disease before and after valve replacement. *Circulation* 1984;69:855-65.
- Lecarpentier Y, Waldenström A, Clergue M, Chemla D, Oliviero P, Martin JL, et al. Major alterations in relaxation during cardiac hypertrophy induced by aortic stenosis in guinea pig. *Circ Res* 1987;61:107-16.