

El gradiente regional en los patrones de distribución y acumulación espacial de fibrosis en el miocardio ventricular correlaciona con el remodelado molecular y funcional en el síndrome metabólico: estudio experimental

Antonio Lucía-García(1), Eduardo Cativiela(1), Francisco J. Chorro Gascó(1), Alexandra Bizy(2), Oscar Arias(1), Luis Such-Miquel(1), Patricia Genovés Martínez(3), Antonio Alberola Aguilar(3), Manuel Zarzoso Muñoz(1) y Conrado J. Calvo(1) de (1)Electrofisiología Cardíaca, Facultat de Medicina, Centro de Investigación Biomédica CIBERcv Enfermedades Cardiovasculares. Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia - España, (2)Biomedical Sciences, CEU Cardenal Herrera, Valencia - España y (3)Electrofisiología Cardíaca, Facultat de Medicina, Centro de Investigación Biomédica CIBERcv Enfermedades Cardiovasculares. . Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia - España

Introducción: El síndrome metabólico (SM) provoca un remodelado estructural, fibrótico y funcional en el corazón que contribuye a la progresión de la enfermedad. Sin embargo, no se ha descrito ni se entiende bien el papel y relación de la distribución espacial de fibrosis en el miocardio, y su implicación a nivel funcional en el SM. Nuestra hipótesis es que el incremento y patrones de acumulación de fibrosis de forma heterogénea y específica en las cámaras del corazón es responsable en parte de la complejidad del remodelado funcional observado en el SM.

Métodos: Se empleó un modelo experimental de SM, inducido por una dieta rica en grasas y azúcares durante 28 semanas (SM, N=5), en conejos blancos de la raza Nueva Zelanda, y controles siguiendo una dieta estándar (Ctrl, N=5). Se extrajeron los corazones para el estudio ex-vivo. Se realizó un estudio electrofisiológico de mapeo óptico en corazón aislado en preparación Langendorff, dónde la FV se indujo mediante estimulación, y en presencia de ISO (100nM). La segmentación histológica y detección de biomarcadores de fibrosis se realizó de forma automática determinando el contenido total de colágeno y su distribuciónen secciones del miocardio ventricular teñidas con rojo Picrosirius en VD (n=25) y VI (n=25). Se emplearon la entropía y el método de Fourier para la estimación de la complejidad y direccionalidad de los haces de colágeno.

Resultados: La fibrosis miocárdica aumentó selectivamente en el miocardio ventricular. En corazones aislados, observamos una mayor incidencia de arritmias y complejidad de la activación tras la perfusión de isoproterenol en animales con SM. Durante FV, se observaron más dominios de frecuencia dominante, con mayor efecto en el VD, respecto al control. El análisis de las imágenes histológicas reveló una redistribución en los patrones normales de fibrosis. La fracción dominante de colágeno en el miocardio ventricular, fue mayor en SM tanto en VI como VD (p=0,032 y p=0,0002). En el VD, aparecieron menos cúmulos (p=0,022) pero de mayor tamaño (P=0,005), observando también una tendencia en el VI.

Conclusiones: Se ha observado un incremento y acumulación de fibrosis en el miocardio ventricular, con patrones

de distribución cámara-específicos. La fracción dominante de deposición de colágeno, es mayor en SM, siendo el VD quién presenta mayores acumulaciones de colágeno, lo cuál es consistente con el incremento de complejidad de la FV.