

Regulación Autonómica de las Propiedades Mecánicas en Bioprótesis Valvular Porcina

Xiang Hu, Qiang Zhao, Xiaofeng Ye

Department of Cardiac Surgery, Rui Jin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200025, PRC

Resumen

Fundamento: La presencia de nervios en las válvulas cardíacas quedó demostrada por primera vez hace algunas décadas e identificadas en sub-poblaciones: simpáticas y parasimpáticas y por lo tanto, lo que se espera es que las válvulas reciban una gran afectación de los nervios autónomos. Sin embargo, pocos estudios se han concentrado en la regulación de válvulas cardíacas a través del sistema nervioso autónomo.

Objetivo: Buscamos identificar el papel del sistema nervioso autónomo en la regulación de las propiedades mecánicas de los tejidos de las válvulas mitrales porcinas.

Métodos: Las propiedades mecánicas de las capas de válvulas mitrales porcinas fueron evaluadas en respuesta a la norepinefrina (NE) y a la acetilcolina (ACH), los principales neurotransmisores. Igualmente, la fentolamina (FENT), el metoprolol (Metop), la atropina (Atrop) y la denudación endotelial también se añadieron al sistema reactivo.

Resultados: Bajo condiciones fisiológicas, la rigidez no se afectó por el denudación endotelial ($p > 0,05$). La NE aumentó significativamente la rigidez valvular con un aumento de 10 veces en la concentración (10^{-6} vs 10^{-7} , $p < 0,05$; 10^{-5} vs 10^{-6} , $p < 0,05$). Esa respuesta fue amenizada por FENT, Metop o denudación endotelial ($p < 0,05$); pero se mantuvo aumentada de manera significativa cuando se le comparó con los Controles ($p < 0,05$). La ACH causó una disminución en la rigidez acompañada por un aumento en su concentración (alteración significativa en la rigidez por el aumento en 10 veces de la concentración de ACH, 10^{-6} vs Control, $p < 0,05$; 10^{-5} vs 10^{-6} , $p < 0,05$), que fue revertida por la denudación endotelial y Atrop ($p > 0,05$ vs Control).

Conclusión: Esos hallazgos destacan el rol del sistema nervioso autónomo en la regulación de las propiedades mecánicas de las cúspides de la válvula mitral porcina, lo que refuerza la importancia del estado nervioso autónomo en el funcionamiento ideal de la válvula. (Arq Bras Cardiol 2012;98(4):321-328)

Palabras clave: Válvula mitral, vías autónomas, bioprótesis, sistema nervioso autónomo.

Introducción

La función de las válvulas cardíacas es bastante complicada, porque los movimientos pasivos de la válvula no tienen en cuenta su capacidad de adaptarse al ambiente hemodinámico y humoral. Eso se comprueba en la presencia de nervios en las válvulas cardíacas, demostrada por primera vez hace décadas e identificadas en subpoblaciones: simpáticas, parasimpáticas, sensoriales y marcadores colinérgicos nerviosos^{1,2}. La arritmia cardíaca es frecuentemente detectada en pacientes con enfermedades cardíacas, incluyendo las coronarias y valvulares. El tono autónomo inadecuado así como la supuesta etiología, se consideran prevalentes para la mayoría de las enfermedades cardíacas. Se espera por lo tanto, que las válvulas estén muy afectadas por los nervios autónomos.

Sin embargo, pocas investigaciones se han concentrado en la regulación de las válvulas cardíacas por el sistema nervioso autónomo. Los recientes estudios mostraron que la adición de norepinefrina (NE) y acetilcolina (ACH), produjo aumentos dosis dependientes en la contractilidad de la válvula mitral y en el relajamiento del tejido de la válvula aórtica, en un modelo *ex vivo*, respectivamente^{3,4}. El papel funcional de los neurotransmisores sobre las propiedades mecánicas del tejido de las cúspides permanece indeterminado. Eso podría ser vital, considerando que la válvula se somete a elevados esfuerzos mecánicos en cada ciclo cardíaco. La compresión de las propiedades mecánicas valvulares es crucial para el abordaje de una enfermedad valvular cardíaca cada vez más prevalente, principalmente cuando se considera el aumento de la expectativa de vida en la población en general y la mejoría en la supervivencia a largo plazo de pacientes con enfermedad valvular cardíaca, sometidos a la cirugía de sustitución de válvula cardíaca alogénica. Este estudio se centró, principalmente, en las válvulas mitrales, porque de las cuatro válvulas cardíacas, la mitral es la que más a menudo sufre afectación en los procesos patológicos que requieren intervención quirúrgica.

Correspondencia: Qiang Zhao •

Department of Cardiac Surgery, Rui Jin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200025, PRC
E-mail: zq11607@rjh.com.cn

Artículo recibido el 01/09/10; revisado recibido el 01/11/10; aceptado el 23/11/10.

Nuestra hipótesis se basa en que, bajo condiciones fisiológicas, la rigidez del tejido de la válvula mitral (módulo de elasticidad), varía en respuesta a agentes nerviosos autónomos a través del endotelio valvular y respectivos receptores, por ende, el tono de la capa y la función de la válvula se modulan. Los objetivos del estudio son evaluar las alteraciones neurotransmisoras dependientes en las propiedades mecánicas de la válvula mitral.

Métodos

Aislamiento del tejido

Corazones porcinos (20 a 24 meses de edad) que fueron obtenidos de un matadero (FuXing Meats, Xangai, China). Las cúspides mitrales (capa anterior o posterior, randomicamente), sin evidencias visible de lesiones, fueron colocadas inmediatamente en una solución tampón frío de Krebs y analizadas en un máximo de 24 horas después del sacrificio de los animales. Las muestras fueron inicialmente preparadas, eliminando todas las cuerdas tendíneas y divididas en tiras rectangulares idénticas de 15 x 10 mm del vientre de cada cúspide en dirección radial y circunferencial. La dirección circunferencial se definió como siendo la paralela al borde libre, y la dirección radial, como la del borde libre a la membrana basal de la válvula mitral. Las tiras radiales y circunferenciales se analizaron por separado. Los cortes fueron designados para diferentes grupos de acuerdo con los neurotransmisores utilizados al acaso: norepinefrina (NE) (10^{-7} - 10^{-4} M; n = 10; SIGMA), acetilcolina (ACH) (10^{-6} - 10^{-4} M; n = 10; SIGMA) y Controles normales (n = 10). Para identificar la localización y el mecanismo de los neuroagentes involucrados en la rigidez, se usaron tiras sometidas a la denudación endotelial obtenidas mecánicamente con la utilización de un raspador celular, (grupo con denudación endotelial, n = 10). Cada corte de tejido se expuso solamente a un solo neurotransmisor para evitar interacciones entre los diversos agentes y la solución seriada fue sustituida por una nueva cada vez, con el fin de garantizar la concentración. Los procedimientos con animales y su cuidado fueron aprobados por el Comité de Cuidados y Uso de Animales de la Facultad de Medicina de Shanghai Jiao Tong University.

Papel de los receptores de los neurotransmisores

Con el fin de evaluar el aporte de los receptores de los neurotransmisores en los cambios de las propiedades mecánicas de los tejidos, las tiras se preincubaron durante 1 hora con fentolamina (FENT, un inhibidor no selectivo α -adrenoceptor, SIGMA), prazosina (Praz, un inhibidor selectivo α_1 -adrenoceptor, SIGMA), metoprolol (Metop, un inhibidor selectivo β_1 -adrenoceptor, SIGMA), propranolol (Propr, un inhibidor no selectivo β -adrenoceptor, SIGMA) y atropina (Atrop, un inhibidor del receptor colinérgico M, SIGMA) antes del test.

Protocolo experimental

Después de ser presellados en las dos extremidades con grapas de acero inoxidable y forrados con papel abrasivo, las muestras se pusieron encima de un dispositivo de test

mecánico modificado (modelo 8511; Instron, Canton, Mass) en un baño de solución de Krebs a 37° C siendo continuamente sometidas a un 95% O₂ y a un 5% de CO₂. El pH de las soluciones se estabilizó entre 7,35 y 7,45. Los transductores de fuerza para la medida de la tensión se conectaron a lo largo de los ejes para monitorizar, en tiempo real, las alteraciones de la tensión en las direcciones radial y circunferencial, respectivamente.

Medidas de rigidez tisular (módulo de elasticidad)

Las presillas se colocaron inicialmente 1 a 2 cm más próximas para arrugar ligeramente el tejido y asegurar la ausencia de la precarga. Las muestras fueron preacondicionadas por carga y descarga continuas a 4 mm/s a una carga predeterminada (entre 200 y 400 g), a 20 ciclos para permitir que la respuesta de tensión-deformación de la válvula pudiese repetirse. Otros tres ciclos de medidas de tensión deformación se registraron para los ejes radial y circunferencial (grupo basal). El tejido se sometió a concentraciones progresivamente más altas de neurotransmisores y sus respectivos bloqueantes de receptor. Tres ciclos adicionales de tensión versus deformación fueron registrados (grupo de tratamiento). Cada muestra sirvió como su propio control y fue utilizada solamente una vez. La rigidez de las muestras se calculó a partir del gradiente de la porción lineal de la curva de tensión-deformación (Fig.1). En ese manuscrito, los términos rigidez, módulo y módulo de elasticidad, se usan de forma intercambiable.

Análisis de los datos

Los datos se expresan en promedio \pm DP. Las comparaciones de las propiedades mecánicas entre tejidos normales y tratados se hicieron a través del test *t* de Student bilateral para dos muestras independientes o test ANOVA one-way para grupos múltiples. Todos los valores de *p* < 0,05 se consideraron significativos. Los análisis estadísticos se hicieron mediante el software SPSS versión 13.0 (SPSS Institute).

Resultados

Datos basales de rigidez en los dos ejes.

La rigidez basal fue evaluada en los grupos iniciales: controles normales y capas después de la denudación endotelial. La rigidez en los controles no se vio afectada por la denudación (Control vs Denudación; Circunferencial: $5,08 \pm 0,41$ vs $4,71 \pm 0,64$, *p* > 0,05; Radial: $2,40 \pm 0,10$ vs $2,18 \pm 0,41$, *p* > 0,05). Además, no hubo diferencia significativa entre los ejes radial y circunferencial dentro del grupo de acuerdo con la anisotropía de ese tejido (Circunferencial vs Radial; Control: $5,08 \pm 0,41$ vs $2,40 \pm 0,10$, *p* < 0,05; Denudación: $4,71 \pm 0,64$ vs $2,18 \pm 0,41$, *p* < 0,05). Ver Tabla 1.

Regulación simpática de la alteración en la rigidez tisular

Cuando se sometieron a la NE en una concentración de gradiente, las válvulas presentaron un aumento en la rigidez de forma concentración dependiente (Fig. 2A). La NE aumentó la rigidez valvular con un aumento de 10 veces en la concentración (10^{-6} vs 10^{-7} : Circunferencial: $6,15 \pm 0,78$ vs

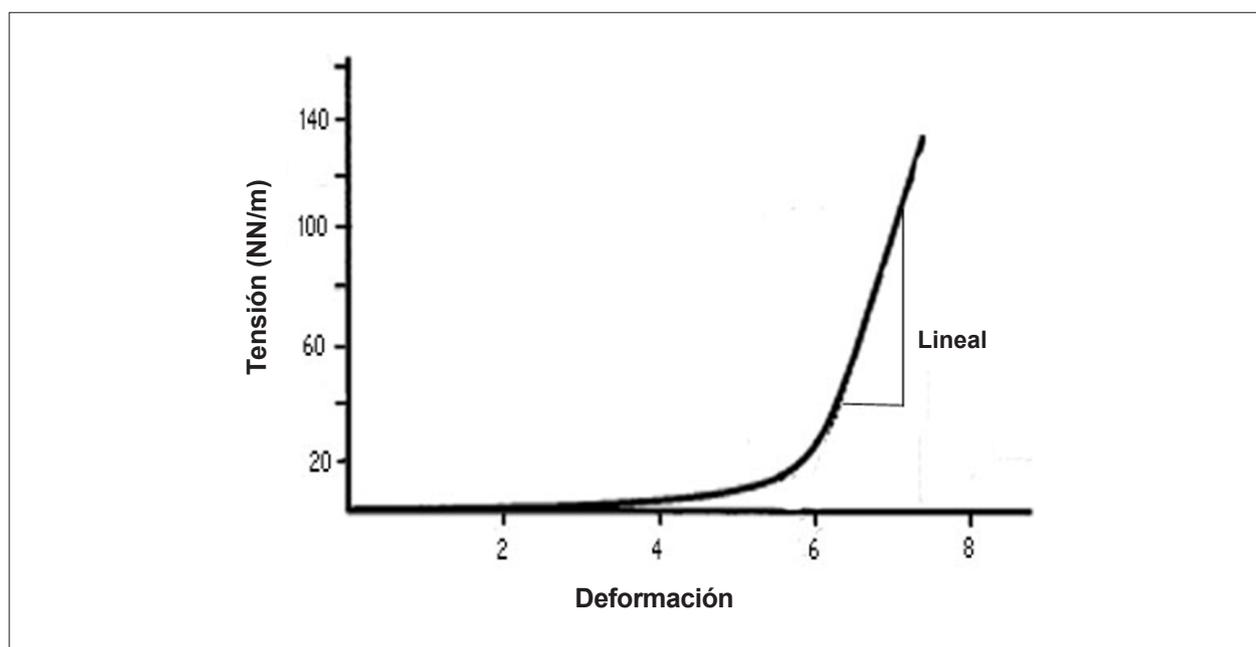


Fig. 1 - Típica curva tensión-deformación mostrando cómo las propiedades mecánicas se calculan. La rigidez se computa como la inclinación del intervalo lineal.

Tabla 1 - Datos basales de rigidez en los dos ejes

	Circunferencial	Radial
Control normal (n = 10)	5,08 ± 0,41*	2,40 ± 0,10
Sin el endotelio (n = 10)	4,71 ± 0,64#	2,18 ± 0,41

* Valor que denota la significancia con relación al eje Radial en control normal, $p < 0,05$; # valor que denota la significancia con relación al eje Radial en capas sin endotelio, $p < 0,05$.

5,34 ± 0,23, Radial: 3,28 ± 0,74 vs 2,64 ± 0,39, $p < 0,05$; 10^{-5} vs 10^{-6} : Circunferencial: 7,03 ± 0,51 vs 6,15 ± 0,78, Radial: 4,32 ± 0,99 vs 3,28 ± 0,74, $p < 0,05$, alcanzando la meseta y concentración efecto al final (10^{-4} vs 10^{-5} , $p > 0,05$).

Pero la denudación endotelial redujo la capacidad de la NE al aumentar la rigidez (Fig. 2B), manteniendo la NE de alta dosis (10^{-5}) significativa, cuando fue comparada con los grupos de menor dosis (10^{-5} vs 10^{-6} : Circunferencial: 6,20 ± 0,67 vs 5,37 ± 0,35, Radial: 3,24 ± 0,66 vs 2,59 ± 0,55, $p < 0,05$) con el efecto meseta sin alteraciones.

A semejanza de lo anterior, cuando la FENT estaba presente en el baño del órgano, había una tendencia a la disminución de la rigidez de la cúspide después de la adición de NE de respuesta máxima (FENT vs 10^{-5} ; Circunferencial: 5,96 ± 1,06 vs 7,03 ± 0,51, Radial: 3,14 ± 0,64 vs 4,32 ± 0,99, $p < 0,05$), que era significativa en comparación con los Controles (FENT vs control; Circunferencial: 5,96 ± 1,06 vs 5,08 ± 0,41, Radial: 3,14 ± 0,64 vs 2,40 ± 0,10, $p < 0,05$), ver Figura 3A. Pero esa respuesta no se dio en presencia de Praz o FENT, aisladamente.

Finalmente, y después de la incubación de las cúspides con Metop, la adición de NE trajo una diferencia significativa para la rigidez de la cúspide en comparación con NE aisladamente

(Metop vs NE; Circunferencial: 5,67 ± 0,73 vs 7,03 ± 0,51, Radial: 3,09 ± 0,68 vs 4,32 ± 0,99, $p < 0,05$). Sin embargo, comparaciones directas de alteraciones posteriores a Metop y NE versus controles, todavía permanecían estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Ver Figura 3B. La rigidez no se afectó por la adición aislada de Propr o Metop.

Aporte vagal para rigidez tisular

La rigidez de las cúspides mitrales disminuyó significativamente en respuesta al aumento de las concentraciones de ACH (significativa alteración en rigidez por aumento de 10 veces en la concentración de ACH, 10^{-5} vs 10^{-6} ; Circunferencial: 3,40 ± 1,10 vs 4,35 ± 0,76, Radial: 1,05 ± 0,38 vs 1,80 ± 0,79, $p < 0,05$). El grupo con la escala más baja (10^{-6} mol/l), todavía mostraba un efecto significativo en la disminución del módulo cuando se le comparó con los Controles (Circunferencial: 4,35 ± 0,76 vs 5,08 ± 0,41, Radial: 1,80 ± 0,79 vs 2,40 ± 0,10, $p < 0,05$ vs control), con el efecto meseta en la concentración de 10^{-5} mol/l (10^{-5} vs 10^{-4} , $p > 0,05$). Ver Figura 4.

Cuando las muestras de las válvulas se preincubaron en Atrop o sufrieron una denudación endotelial por medios mecánicos, la respuesta a la ACHO fue completamente revocada ($p > 0,05$ vs control) (Figura 5).

Discusión

Nos esforzamos al máximo para crear un ambiente interno casi natural, en el cual se encuentra la válvula mitral, y que está intermediado por el sistema nervioso autónomo (SNA). Los principales hallazgos de este estudio son los siguientes: bajo condiciones fisiológicas, los nervios autónomos (simpático y vago), modulan de forma significativa las propiedades mecánicas de las cúspides mitrales porcinas, a través de

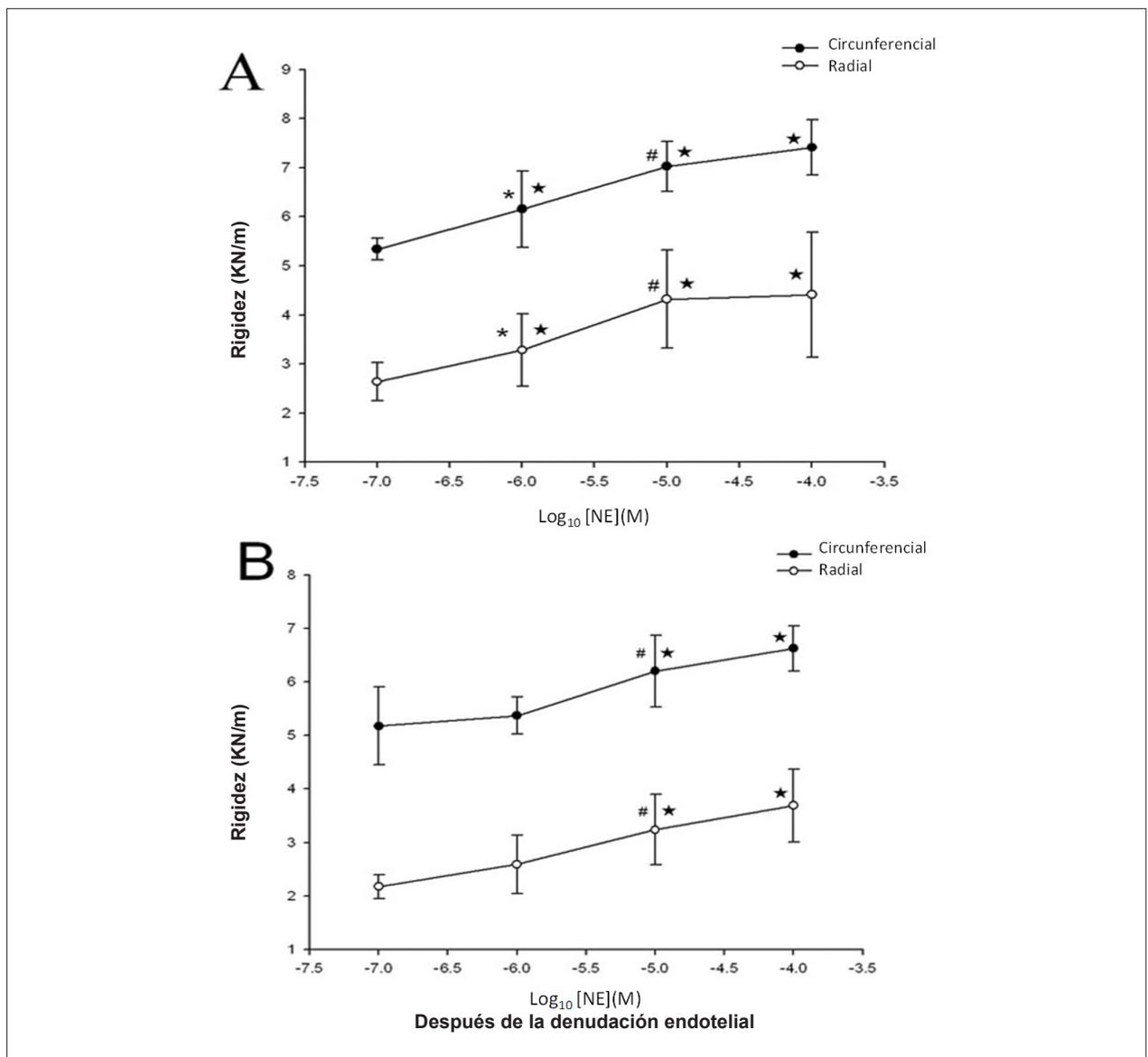


Fig. 2 - Curvas de concentración-respuesta a la NE. Alteraciones concentración dependientes en rigidez (promedio \pm DP) de especímenes de válvulas mitrales porcinas en respuesta a la (A) norepinefrina (NE) aisladamente (B) NE + denudación endotelial en las direcciones radial y circunferencial, respectivamente. * $p < 0,05$ vs Control, * $p < 0,05$ vs 10^7 , # $p < 0,05$ vs 10^6 (mol/l).

neurotransmisores liberados por las extremidades nerviosas. La rigidez de las válvulas mitrales estaba significativamente reducida como respuesta al aumento de las concentraciones de ACH de forma concentración dependiente y al contrario, elevada por la NE de forma dosis dependiente. Al mismo tiempo, observamos que el endotelio valvular, α/β adrenoceptor y el receptor colinérgico, tenían un papel fundamental en la regulación de las propiedades mecánicas.

Se ha propuesto que las disfunciones del sistema nervioso autónomo prevalecen en su gran mayoría en los pacientes con enfermedades cardíacas. Esa propuesta se basa, de manera general, en los resultados de diversos estudios de variabilidad de frecuencia cardíaca y en algunos síntomas de disautonomía, tales como síncope reflejo, ansiedad, sufrimiento psicológico, palpitaciones y otros. Foi observado que as válvulas mitrales

são moduladas pelo SNA em relação à função e responderam ativamente, diferentemente de los folhetos passivos propellidos apenas pela pressão transvalvular.

Sin embargo, se conocen pocos detalles del proceso, por tanto, ese estudio fue realizado con el objetivo de identificar el papel de los nervios autónomos en la regulación de las propiedades mecánicas de la válvula mitral porcina.

La extremidad nerviosa autonómica libera varias sustancias bioactivas *in vivo*, especialmente NE y ACH, ejerciendo reacciones muy complicadas en el tejido y el órgano objetivo. Además, la ACH es un relajante celular del músculo liso específico en tejido valvular y los receptores muscarínicos de la ACH (M2) han sido considerados como funcionales, mientras que los otros subtipos aparentemente no tienen un efecto fisiológico⁵. Se ha demostrado que la ACH induce

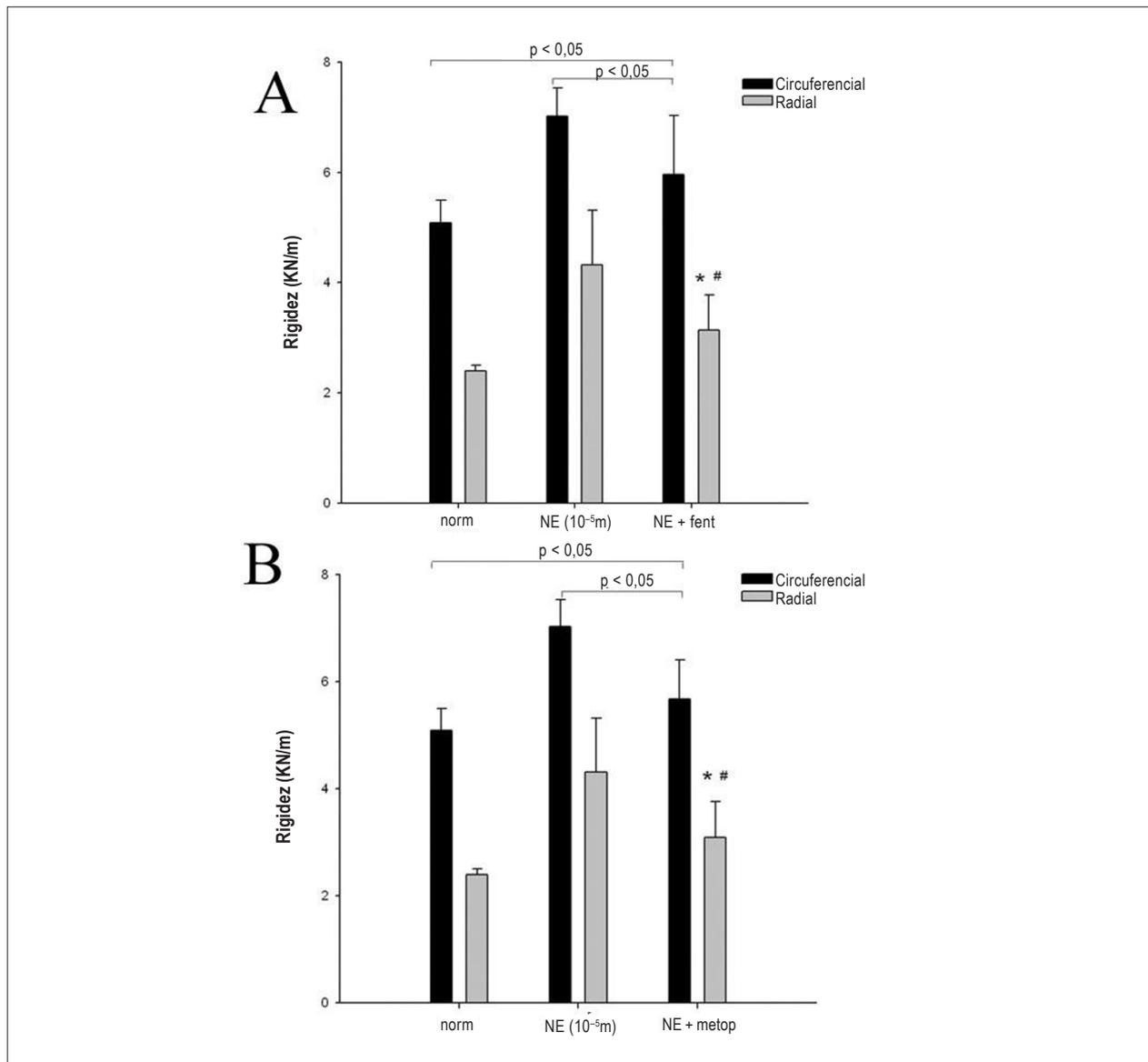


Fig. 3 - Papel de los adrenoceptores en la regulación de la rigidez. La alteración en la rigidez máxima de respuesta a la NE en presencia de (A) fentolamina (Fent) y (B) metoprolol (Metop). * $p < 0,05$ vs Control (radial), # $p < 0,05$ vs NE (10^{-5} M, radial).

al relajamiento del tejido valvular aórtico en un modelo *ex vivo*⁴. En nuestro estudio, el uso de ACH exógena sirvió para demostrar el efecto de ese péptido en la evaluación de su capacidad sobre la rigidez valvular mitral. Se observó que bajo las presentes condiciones experimentales, la ACH reduce la rigidez de forma concentración dependiente como se esperaba. Además, parece que la ACH puede inducir al relajamiento del tejido de la válvula mitral, resultando en una rigidez disminuida a través del M2, como quedó demostrado después de la adición de Atrop, cuando las respuestas de la ACH fueron completamente revocadas. Para entender específicamente el efecto de la estimulación de la ACH en las válvulas, Ohashi et al⁶ mostraron que la ACH producía una transitoria y sostenible hiperpolarización de la membrana en el endotelio valvular de la aorta de conejo,

y la no continuación de la ACH causó una despolarización transitoria. Esos mecanismos contribuyen para la liberación de factores vasoactivos endotelio-dependientes, tales como NO^{7,8} en válvulas mitrales caninas y porcinas. Ese puede ser uno de los mecanismos de la ACH para mediar la rigidez. La NE puede causar una potente contracción de las células del músculo liso, a través de la estimulación específica de subtipos de receptor en la válvula aórtica equina^{9,10}. Hay más subtipos de adrenoceptores conocidos, que se han encontrados en tejido valvular de corazón humano: adrenoceptores $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$ and $\beta 2$ ^{10,11}. Williams TH et al³ relataron que válvulas mitrales de ratones habían mostrado movimientos espontáneos similares a las contracciones, localizados en la capa en sí, e inmediatamente después de haber sido diseccionado el corazón, y que fueron aumentados con la adición de NE de forma

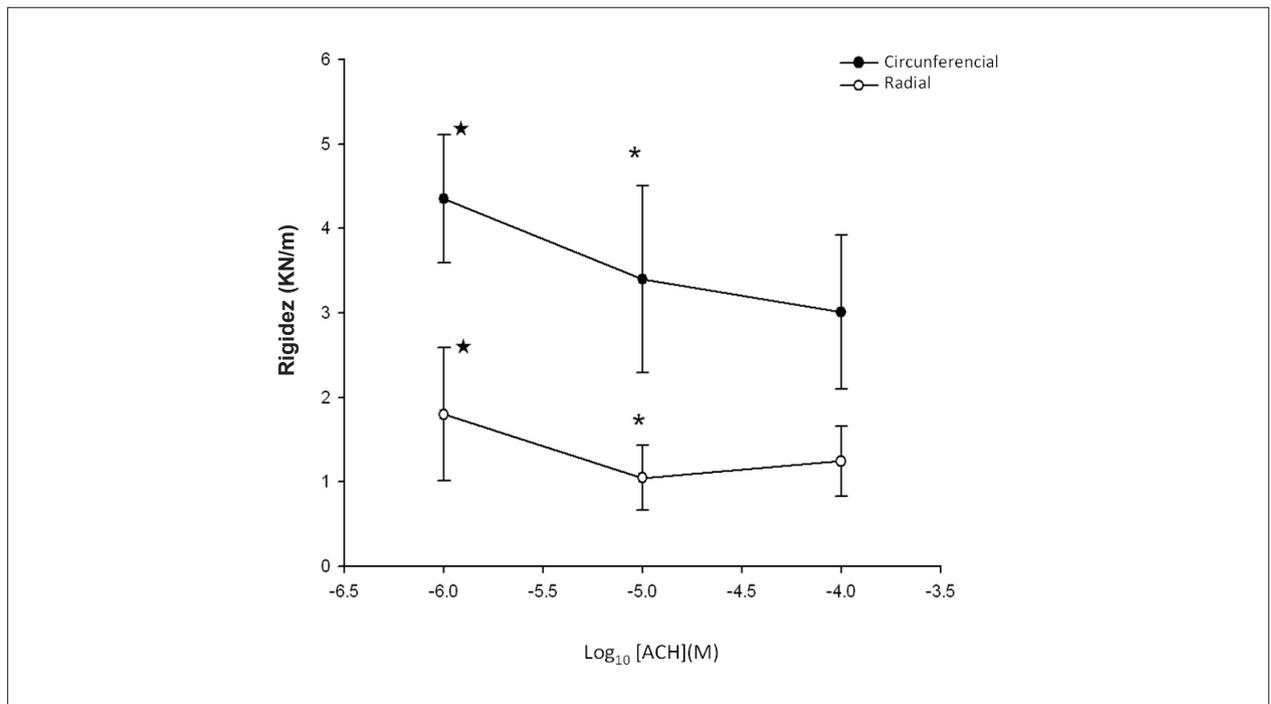


Fig. 4 - Curvas de concentración-respuesta a la ACH. Alteraciones concentración dependientes en rigidez (promedio \pm DP) de especímenes de válvula mitral porcina en respuesta a la acetilcolina (ACH), en las direcciones radial y circunferencial, respectivamente. * $p < 0,05$ vs Control, * $p < 0,05$ vs 10^{-6} .

dosis dependiente. De otra forma, y para examinar las respuestas de las cúspides a los neuromoduladores *ex vivo* y poder determinar los receptores específicos involucrados en la mediación de esos efectos, cúspides de válvulas aórticas porcinas, montadas axialmente en una cámara de órganos, se contrajeron de forma significativa en respuesta al aumento de las concentraciones de α -adrenoreceptores agonistas, como lo indica la ausencia de cualquier respuesta después de la adición de ioimbina, un $\alpha 2$ -adrenoreceptor antagonista. Lo mismo no sucedió después de la adición de la prazosina, un inhibidor de $\alpha 1$ -adrenoreceptores en válvulas aórticas equinas⁹. En nuestro experimento, observamos la respuesta valvular a la NE en la rigidez, que puede ser mitigada por el inhibidor no selectivo α -adrenoceptor FENT, no por la prazosina. Esos resultados confirmaron los relatos anteriores y nos sugirieron que el adrenoceptor $\beta 1$ puede haber tenido un papel en la modulación de la rigidez. Parece que las alteraciones en la rigidez se correlacionaron consistentemente con la respuesta de relajamiento o contracción del tejido porcino a los mediadores. De esa forma, obviamente, es probable que el estado del SNA influya en la función a largo plazo y en la flexibilidad de las válvulas debido a la rapidez de la abertura y del cierre valvular y disautonomía, particularmente doença cardíaca valvular concomitante, parece ser não-insignificativa.

Estudios recientes han indicado que las células endoteliales de las válvulas aórticas porcinas presentan características celulares y moleculares específicas, que poseen un papel fundamental en la regulación del tono valvular cardíaco^{12,13}. Ya ha sido relatado que el endotelio valvular ejerce su efecto a través de la modulación de la

rigidez de la cúspide valvular aórtica humana respecto de diferentes mediadores: ON y ET-1¹⁴. A pesar de eso, el papel fisiológico del SNA en el endotelio valvular cardíaco todavía no había sido adecuadamente definido. En base a los desenlaces del presente estudio, se observó aparentemente, que la rigidez alterada por la ACH fue completamente dependiente del endotelio valvular, mientras que la rigidez alterada por la NE fue parcialmente dependiente del endotelio valvular y otros mecanismos pueden estar involucrados. Esas respuestas pueden ser obtenidas por la distribución de los respectivos receptores. Los hallazgos de Pompilio et al⁴ en válvulas pulmonares y aórticas porcinas pueden ayudar a apreciar esa reacción. El efecto de la ACH, induciendo al relajamiento del tejido de la válvula aórtica, no apareció cuando el endotelio fue removido mecánicamente, destacando el papel esencial del endotelio y de los receptores M2 (mencionados anteriormente). Las alteraciones en las propiedades mecánicas del tejido valvular en respuesta a los diferentes mediadores pueden ser explicados por la presencia de miofibroblastos y células de músculo liso en las válvulas humanas¹⁵. El endotelio valvular porcino por sí mismo, no puede facilitar anatómicamente las poblaciones de células intersticiales en la rigidez, como queda demostrado por la ausencia de la alteración en la rigidez valvular después de la denudación endotelial por medio mecánico. Sin embargo, la reacción cruzada entre los miofibroblastos intersticiales y endoteliales, y las células del músculo liso fue sugerida por este estudio, cuando observamos que la denudación endotelial redujo la capacidad de la NE en aumentar la rigidez, solamente manteniendo la NE de alta dosis (10^{-5}) significativa cuando fue comparada con los grupos de

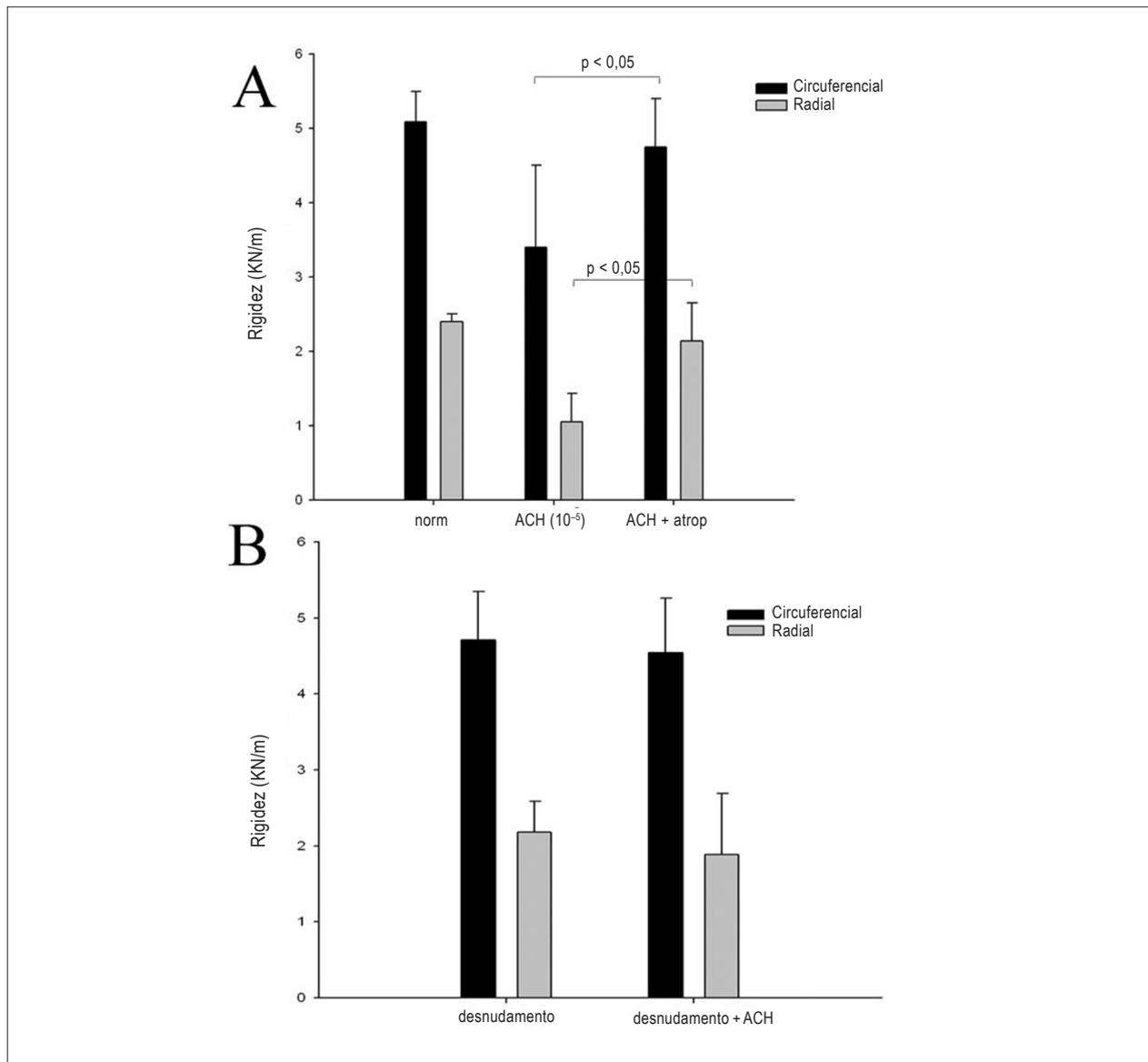


Fig. 5 - Papel del receptor colinérgico y del endotelio valvular en la regulación de la rigidez. La alteración en la rigidez máxima de respuesta a la ACH en presencia de (A) atropina (Atrop) y (B) denudación endotelial.

menor dosis. Ése puede ser el elemento por medio del cual el endotelio de la válvula mitral regula las propiedades mecánicas de las cúspides de válvulas porcinas. Siendo así, la estructura y la función únicas de las células endoteliales valvulares deberían ser enfatizadas.

Este es un estudio *ex vivo*, y los valores reales del medio ambiente general, las señales neurócrinas, endocrinas y paracrinas pueden diferir de los datos *in vivo*. La configuración experimental aguda no conlleva a una consideración sobre los efectos tróficos a largo plazo de esos neurotransmisores, o sobre su capacidad de modular la matriz extracelular en seres humanos¹⁶. Se hace necesario, por tanto, estudios adicionales para evaluar otros parámetros biológicos que estén involucrados en la respuesta a estímulos nerviosos autónomos, como también

las diferencias de respuesta entre las poblaciones de células endoteliales e intersticiales.

Implicación clínica

Es probable que alteraciones en las respuestas mecánicas de las válvulas cardíacas con vías autonómicas nervio dependientes sean significativas para al patofisiología de la enfermedad valvular. Se ha demostrado que los arcos reflejos parasimpáticos y simpáticos eran diferentes al envejecer, incluyendo el aumento en los niveles de NE circulante en la línea basal y en respuesta al estrés, disminución en la concentración de catecolamina en el corazón de rata envejecido, aumento en la síntesis y en la degradación de enzimas para catecolaminas¹⁷. Hubo un aumento en la prevalencia de la disfunción valvular

cardíaca con el envejecimiento y están generalmente asociadas a los cambios en el SNA en las estructuras valvulares y en el sistema circulatorio. Igualmente, bioválvulas cardíacas, consideradas superiores a las mecánicas con relación al desempeño hemodinámico y a la biocompatibilidad (complicaciones tromboembólicas mínimas, sin necesidad de anticoagulación), presentan, sin embargo, una durabilidad limitada, resultante de la deterioración y de la disfunción valvular desconocidas. De acuerdo con este estudio, el aumento de la prevalencia de disfunción valvular con el envejecimiento y la limitada longevidad de la bioválvula, puede tener una correlación íntima y significativa con el desequilibrio o con la falta de modulación nerviosa autónoma. Finalmente, nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas pueden aparecer como conexiones de vías anteriormente desconocidas y revelar nuevos objetos de intervención a lo largo de esos circuitos biológicos emergentes.

Conclusiones

Como conclusión, este estudio demostró que las propiedades mecánicas de las cúspides de la válvula mitral son

activamente reguladas a través de vías autonómicas nervio-dependientes. Los nervios autónomos (simpático y vago), ejercen sus efectos a través de la modulación de la rigidez de las cúspides por medio de los receptores α_2 , β_1 y M2 en el endotelio de la válvula, además de las células intersticiales.

Nos satisface saber que esos hallazgos ayudarán a comprender la patofisiología valvular y a establecer un mapa de las respuestas de adaptación de las propiedades mecánicas de las válvulas para futuras válvulas cardíacas biológicas.

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

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

Referencias

1. Voloshchenko AA. Afferent innervation of atrioventricular valve. *Fed Proc Transl Suppl.* 1965;24(4):571-4.
2. Williams TH. Mitral and tricuspid valve innervation. *Br Heart J.* 1964;26:105-15.
3. Williams TH, Jew JY. Is the mitral valve passive flap theory overstated? An active valve is hypothesized. *Med Hypotheses.* 2004;62(4):605-11.
4. Pompilio G, Rossoni G, Sala A, Polvani GL, Berti F, Dainese L, et al. Endothelial-dependent dynamic and antithrombotic properties of porcine aortic and pulmonary valves. *Ann Thorac Surg.* 1998;65(4):986-92.
5. van Zwieten PA, Doods HN. Muscarinic receptors and drugs in cardiovascular medicine. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1995;9(1):159-67.
6. Ohashi M, Satoh K, Itoh T. Acetylcholine-induced membrane potential changes in endothelial cells of rabbit aortic valve. *Br J Pharmacol.* 1999;126(1):19-26.
7. Ku DD, Nelson JM, Caulfield JB, Winn MJ. Release of endothelium-derived relaxing factors from canine cardiac valves. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1990;16(2):212-8.
8. Siney L, Lewis MJ. Nitric oxide release from porcine mitral valves. *Cardiovasc Res.* 1993;27(9):1657-61.
9. Bowen IM, Marr CM, Chester AH, Wheeler-Jones CP, Elliott J. In vitro contraction of the equine aortic valve. *J Heart Valve Dis.* 2004;13(4):593-9.
10. Chester AH, Misfeld M, Yacoub MH. Receptor-mediated contraction of aortic valve leaflets. *J Heart Valve Dis.* 2000;9(2):250-4.
11. Osman L, Chester AH, Sarathchandra P, Latif N, Meng W, Taylor PM, et al. A novel role of the sympatho-adrenergic system in regulating valve calcification. *Circulation.* 2007;116(11 Suppl):I282-7.
12. Butcher JT, Penrod AM, Garcia AJ, Nerem RM. Unique morphology and focal adhesion development of valvular endothelial cells in static and fluid flow environments. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(8):1429-34.
13. Butcher JT, Tressel S, Johnson T, Turner D, Sorescu G, Jo H, et al. Transcriptional profiles of valvular and vascular endothelial cells reveal phenotypic differences: influence of shear stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(1):69-77.
14. El-Hamamsy I, Balachandran K, Yacoub MH, Stevens LM, Sarathchandra P, Taylor PM, et al. Endothelium-dependent regulation of the mechanical properties of aortic valve cusps. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(16):1448-55.
15. Roy A, Brand NJ, Yacoub MH. Molecular characterization of interstitial cells isolated from human heart valves. *J Heart Valve Dis.* 2000;9(3):459-64.
16. Hafizi S, Taylor PM, Chester AH, Allen SP, Yacoub MH. Mitogenic and secretory responses of human valve interstitial cells to vasoactive agents. *J Heart Valve Dis.* 2000;9(3):454-8.
17. Jew JY, Williams TH. Innervation of the mitral valve is strikingly depleted with age. *Anat Rec.* 1999;255(3):252-60.