



8. DESARROLLO DE UN MODELO DE INSUFICIENCIA DE LA VÁLVULA TRICÚSPIDE ENCAMINADO A LA BÚSQUEDA DE NUEVOS MARCADORES Y DIANAS TERAPÉUTICAS PARA LA PREVENCIÓN DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA Y ALTERACIONES DEL RITMO CARDIACO

Rafael Ramírez Carracedo¹, Claudia González Cucharero², Ignacio Hernández Navarro¹, Laura Tesoro Santos¹, Javier Díez Mata², Beatriz Jiménez Guirado², Nunzio Alcharani de Simone¹, Laura Botana Veguillas¹, José Luis Zamorano Gómez³ y Carlos Zaragoza Sánchez¹

¹Unidad Mixta de Investigación Cardiovascular UFV/HRyC. Universidad Francisco de Vitoria, Madrid, España, ²Unidad Mixta de Investigación Cardiovascular UFV/HRyC. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España y ³Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.

Resumen

Introducción y objetivos: La insuficiencia de la válvula tricúspide (IT) es un trastorno asociado a otras afecciones cardíacas como alteraciones del ritmo cardíaco y/o dilatación auricular. Debido a la falta de modelos animales, no es posible estudiar las bases moleculares subyacentes a la patología ni al comportamiento arrítmico, o testar nuevos compuestos encaminados a su tratamiento o prevención.

Métodos: Hemos implantado de forma percutánea un filtro de vena cava inferior (IVC) entre la aurícula y el ventrículo derechos para impedir de manera efectiva el cierre valvular, analizando semanalmente mediante ecocardiografía y *doppler* color las cámaras cardíacas y alteraciones hemodinámicas, así como la frecuencia cardíaca (FC) o la ocurrencia de alteraciones del ritmo cardíaco mediante electrocardiografía. A lo largo de los dos meses posteriores al implante, los animales fueron sacrificados para extraer muestras de tejido cardíaco, con el objeto de analizar la posible existencia de fibrosis miocárdica y la expresión de dos factores moleculares del sistema de conducción: HCN4 y CNTN2, para así poder evaluar posibles alteraciones moleculares o morfológicas del mismo.

Resultados: Tras la implantación del filtro IVC confirmamos la generación de IT al detectar una marcada regurgitación tricúspidea y un aumento significativo de la FC, acompañado de una dilatación de la aurícula y ventrículo derechos. Además, tras el primer mes comenzamos a detectar alteraciones del ritmo consistentes en intervalos R-R irregulares y taquiarritmias ventriculares no sostenidas. En el tejido cardíaco hallamos la presencia de fibrosis en la aurícula derecha (AD) y el nodo sinusal (NS), así como alteraciones en la expresión de HCN4 y CNTN2, concretamente un aumento de HCN4 en grupos de células de la AD que quedaban aisladas por fibras de colágeno, así como la pérdida de colocalización de ambas proteínas en la AD y el NS, indicativo de cambios en la expresión molecular del sistema de conducción.

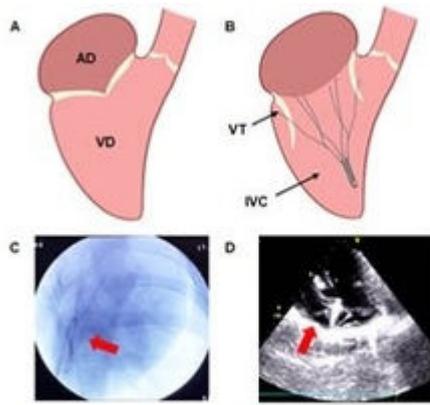


Figura 1.- Colocación de filtro IVC transvalvular. A-B) Representación gráfica de colocación de filtro IVC entre la aurícula y ventrículo derechos (AD, VD), impidiendo el cierre de la válvula tricúspide (VT). C) Filtro IVC visualizado por fluoroscopia y D) ecocardiografía, indicado con flechas rojas.

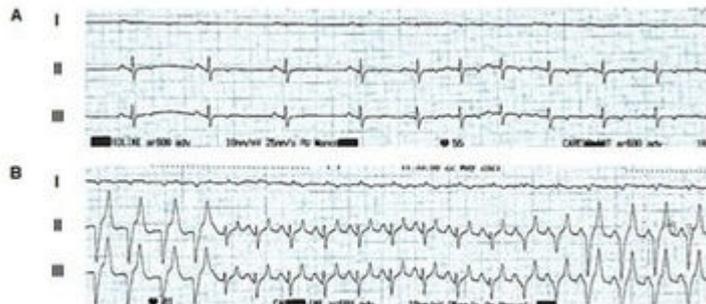


Figura 3.- Detección de arritmias por electrocardiografía. Representación de dos eventos detectados en tras dos meses desde la implantación del filtro IVC. A) Intervalos R-R irregulares y B) Taquicardia ventricular.

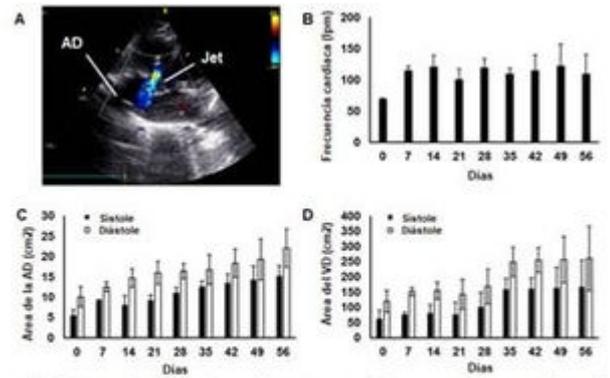


Figura 2.- Determinación de parámetros cardíacos por ecocardiografía. A) Visualización de jet con doppler color asociado a regurgitación tricúspide. B) Datos de frecuencia cardíaca, C) área de la aurícula derecha y D) del ventrículo derecho en sístole y diástole.

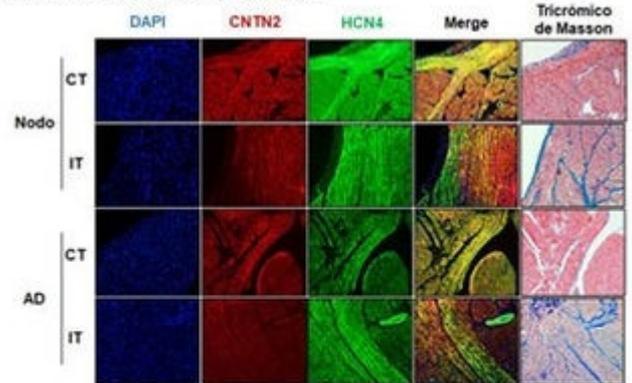


Figura 4.- Análisis de expresión de proteínas del sistema de conducción cardíaco y fibrosis. Inmunohistofluorescencia mostrando los núcleos celulares (azul), Contactina-2 (rojo), HCN4 (verde), en amarillo la superposición de CNTN2 y HCN4 y en la columna derecha tricrómico de Masson de los mismos cortes (cardiomiocitos en rojo y colágeno en azul).

Conclusiones: Hemos generado un nuevo modelo con el que poder estudiar nuevos marcadores y dianas terapéuticas al presentar un comportamiento semejante a los pacientes de IT, con dilatación, fibrosis y cambios en la expresión de proteínas del sistema de conducción cardíaco en NS y AD.