

Fibras Musculares Cardíacas en las Cúspides de la Valva Atrioventricular Izquierda Humana

Cardiac Muscle Fibers at the Cusps of the Human Left Atrioventricular Valve

Miranda, R.^{1,2}; de Sousa-Rodrigues, C. F. ³; Molina, B.⁴ & Olave, E.⁴

MIRANDA, R.; DE SOUSA- RODRIGUES, C. F. ; MOLINA, B. & OLAVE, E. Fibras musculares cardíacas en las cúspides de la valva atrioventricular izquierda humana. *Int. J. Morphol.*, 38(3):596-601, 2020.

RESUMEN: Las valvas cardíacas y especialmente la valva atrioventricular izquierda (VAVI) ha sido considerada por largo tiempo, como una estructura pasiva. Sin embargo, han surgido nuevas teorías que reconocen a esta estructura como una “valva viva”, con un funcionamiento de mayor autonomía y dinámico. En esta línea, existen estudios en donde se ha concluido que la ausencia de tejidos contráctiles en una valva, generan ondulaciones no fisiológicas. Por el contrario, se ha señalado la presencia de tejido contráctil en la valva, lo que refleja una activación ondulatoria. Basado en lo anterior, el objetivo del presente estudio fue determinar la presencia de fibras musculares cardíacas en las cúspides de la VAVI. Se utilizaron 12 cúspides, 6 anteriores y 6 posteriores, de 7 cadáveres adultos (4) y lactantes (3) de distintas edades, sin patologías cardíacas. Las muestras pertenecían a la Facultad de Medicina de la Universidad Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas, Maceió, Brasil. Estas muestras fueron tratadas con procesamiento histológico de rutina. Los hallazgos morfológicos a un aumento de 4x mostraron células musculares que fueron visibles principalmente por el lado atrial en la totalidad de las cúspides, tanto inmersas en el tejido conectivo denso del anillo fibroso como en el tejido conectivo laxo. Al verificar la naturaleza de las fibras con un aumento mayor (100x), se detectaron estrías transversales en todas las muestras estudiadas, lo cual afirma la presencia de fibras musculares estriadas cardíacas en la VAVI. Los resultados obtenidos aportan al conocimiento de la microestructura y tejido contráctil de las cúspides de la VAVI. Por lo tanto, resulta de gran relevancia seguir profundizando en los conocimientos morfológicos de la VAVI, para sentar una base sólida sobre la microestructura contráctil en los diferentes estadios del ser humano.

PALABRAS CLAVE: Morfología; Corazón; Valva atrioventricular izquierda; Tejido contráctil.

INTRODUCCIÓN

Por un largo tiempo, las valvas cardíacas y especialmente la valva atrioventricular izquierda (VAVI) fue considerada como una estructura pasiva, cuyo funcionamiento dependía exclusivamente de otros elementos como las cuerdas tendinosas y músculos papilares para su óptimo funcionamiento. Sin embargo, en los últimos años han surgido nuevas teorías que reconocen a esta estructura como una “valva viva” (Judge *et al.*, 2011) con un funcionamiento de mayor autonomía y dinamismo. En esta línea, existen estudios basados en las interpretaciones físicas y funcionales en donde concluyen que la ausencia de tejidos contráctiles en una valva, generan ondulaciones no fisiológicas. (Prot *et al.*, 2009, 2010) y que por el contrario, la presencia de tejido contráctil en la valva refleja una activación ondulatoria que se asemeja de manera importante a la medición in vivo mediante un ecocardiograma (Skallerud *et al.*, 2011).

En la actualidad, se reconoce la presencia de 3 capas de tejido conectivo en la cúspide, i) Esponjosa (atrial), tejido conectivo laxo con fibras elásticas y colágenas, ii) Fibrosa (central), tejido conectivo denso y iii) Ventricular, tejido conectivo denso con fibras elásticas y cubierta de endotelio en continuación con cuerdas tendinosas (Ross & Pawlina, 2013). Sin embargo, aún cuando se reconoce esta gran cantidad de variables celulares inmersas en las cúspides de la VAVI, no existe un consenso respecto de los elementos contráctiles presentes en ésta (Nordrum & Skallerud, 2012). Testut & Latarjet (1972) describieron de forma breve la presencia de fascículos musculares en la VAVI, indicando que estos se extienden desde el Atrio izquierdo hacia la cúspide de manera paralela y en dirección longitudinal, con un alcance que no supera el tercio de la longitud de la valva. Con respecto a lo anterior, algunos autores han des-

¹ Departamento de Ciencias Morfológicas, Facultad de Medicina y Ciencia, Universidad San Sebastián, Lago Panguipulli 1390, Puerto Montt 5501842, Chile.

² Programa de Magíster en Ciencias, mención Morfología, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

³ Universidade de Ciências da Saude de Alagoas, Maceió, Brasil.

⁴ Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

crita la presencia de paquetes musculares lisos de manera aislada por debajo de la capa endocárdica del lado ventricular, desconociendo la presencia de fibras musculares cardíacas (FMC) (Marron *et al.*, 1996; Nordrum & Skallerud), mientras que otros, han afirmado la existencia de musculatura con estriaciones transversales en el interior de las cúspides (Montiel, 1970; Ellison & Hibbs, 1973; Williams & Jew, 2004). Esta situación, se debe a la extensión de las fibras musculares (FM) a partir de la pared atrial izquierda que sobrepasan el anillo fibroso (Itoh *et al.*, 2009) y que se extienden dos tercios de la longitud de la cúspide (Ellison & Hibbs). No obstante, también han surgido estudios que afirman discontinuidad con la musculatura atrial (Boucek *et al.*, 1978). Al parecer, el único consenso es que existen elementos contráctiles en las cúspides, dejando un vacío respecto de la presencia de fibras musculares cardíacas y las características morfológicas de éstas en la VAVI.

En este contexto, el objetivo del presente estudio fue determinar la presencia de fibras musculares cardíacas en el modelado contráctil presente en las cúspides de la VAVI, con el fin de reconocer su orientación, trayecto y alcance que eventualmente pudieran tener en la cúspide.

MATERIAL Y MÉTODO

Se utilizaron 12 cúspides, 6 anteriores y 6 posteriores de ambos sexos, de 7 cadáveres adultos (4) y lactantes de distintas edades (3), sin patologías cardíacas. Las muestras fueron extraídas del Servicio de Verificación de Óbitos (SVO) perteneciente a la Facultad de Medicina de la Universidad Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas, Maceió, Brasil. Posterior a la medición macroscópica y descripción morfológica, cada corazón fue diseccionado siguiendo un protocolo establecido para efectos del presente estudio, con el fin de acceder a la valva atrioventricular izquierda por la cara pulmonar izquierda del corazón. De esta forma, se visualizó la línea comisural derecha o posterior, la cual se tomó como punto de referencia para extraer un fragmento longitudinal de ambas cúspides (anterior y posterior) a una misma distancia (1,5 cm en adultos y 0,2 cm en niños o feto) a partir de dicho punto. Cada muestra resultante midió 0,5 cm y 0,3 cm de ancho en el adulto y niño, respectivamente, la cual incluyó musculatura atrial, anillo fibroso, cúspide propiamente tal, cuerda tendinosa y músculo papilar (Fig. 1), siendo fijadas inmediatamente en formalina tamponada en buffer Fosfato Salino (PBS) al 10 % (pH 7,4) a temperatura ambiente, envueltas en una lámina metálica longitudinal para conservar la morfología, evitando la retracción y conservando la orientación del tejido, además de la aplicación de un marcaje en la misma lámina para ubicar la cara atrial de la cúspide, por un

máximo de 3 días según la muestra para proceder al procesamiento histológico de rutina.

Las muestras fueron sometidas a un proceso rutinario de deshidratación con una batería creciente de alcohol etílico desde 50° a 10°, para luego ser incluidas en Paraplast plus® orientando el tejido longitudinalmente, con la cara atrial del órgano mirando hacia el fondo del taco. Después de 22 días del procedimiento de inclusión, se obtuvo un total de 60 cortes histológicos (5 cortes por taco) de 5 μm de grosor, separados por una distancia de 50 μm , los cuales fueron montados en portaobjetos tratados previamente con poli-L-lisina (0,1 %) y teñidos con Hematoxilina de Weigert, con el objetivo de facilitar la identificación de las estriaciones transversales de la musculatura cardíaca. El protocolo de tinción fue el de rutina, con la salvedad que el tiempo de tinción después de la aplicación de las soluciones (Hematoxilina - Cloruro de hierro) fue de 5 y 10 minutos bajo agua corriente para evitar la sobre tinción.

El análisis morfológico se realizó mediante la observación de un microscopio Leica DM 750 con cámara ICC50 HD de la misma marca. En cuanto al análisis cualitativo, se realizó mediante la observación a diferentes aumentos, comprobando la presencia de estriaciones transversales mediante un aumento de 100x.

El registro de medidas se efectuó mediante el programa ImageJ (Versión 1.51), en donde se cuantificaron las siguientes mediciones: 1. Promedio de distancia Fibra muscular estriada cardíaca (FMEC) – Margen libre de la cúspide (MLC) (μm); 2. Área de Fibras musculares inmersa en tejido conectivo de la cúspide (AFM) (μm^2); 3. Porcentaje de fibras musculares en relación a la cúspide (PFM) (%). Para el promedio de la distancia FM-MLC se tomaron las medidas desde el margen de un fascículo muscular mas cercano al margen libre de la cúspide, hasta el extremo libre del tejido endotelial en el margen libre de la cúspide. En el caso del AFM se demarcaron los márgenes de aquellas fibras musculares, formando fascículos y/o fibras musculares aisladas ubicadas en el tejido conectivo laxo de la cúspide, cuyos valores de área fueron sumados para obtener el área total de las fibras. Por último, el PFM se midió demarcando únicamente el contorno del tejido conectivo laxo, con el fin de establecer de manera objetiva la proporción entre la cúspide y FMEC presentes en ésta.

RESULTADOS

Los datos relativos al número de muestras, sexo / edad y mediciones se observa en la Tabla I.

Tabla I. Datos de muestras y mediciones realizadas.

Muestra	Sexo/Edad	Peso Corazón (g)	Área de Fibra muscular cardíaca cúspide anterior (um ²)	% de Área de Fibras musculares cardíacas en cúspide anterior	Área de fibra muscular cardíaca cúspide posterior (um ²)	% de Área de Fibras musculares cardíacas en cúspide posterior	Promedio de longitud Fibra muscular -Margen libre cúspide anterior (um)	Promedio de longitud Fibra muscular -Margen libre de cúspide Posterior (um)
1	F 67	276	0.000548	8.4	0.000284	2.1	0.011	0.096
2	M 58	296	0.000816	13.2	0.000109	1.2	0.120	0.223
3	M 78	362	0.001109	5.1	0.000690	3.2	0.038	0.055
4	M 72	350	0.006994	7.1	0.000749	5.1	0.040	0.086
5	F 3 Días	8	0.007747	48.4	-	-	0.043	-
6	F 12 Meses	65	0.014746	56.2	0.008480	36.3	0.018	0.026
7	F 2 Meses	30	-	-	0.007347	38.2	-	0.019

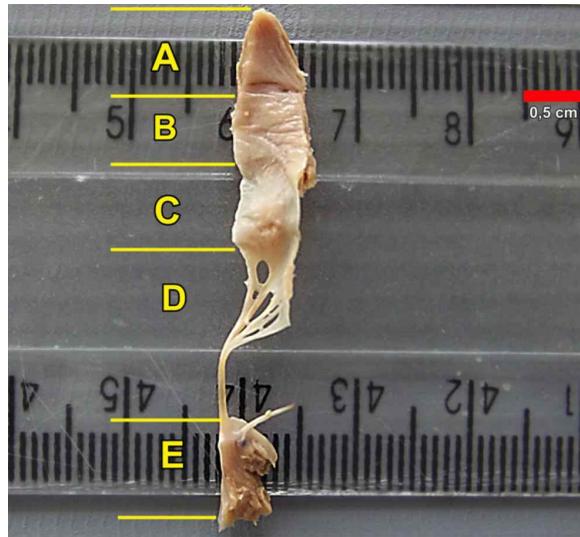


Fig. 1. Muestra macroscópica del fragmento longitudinal inmediatamente después de su extracción. Corresponde a una vista por el lado atrial que incluyó la musculatura atrial (A), anillo fibroso (B), cúspide (C), cuerdas tendinosas (D) y musculo papilar (E). Cabe mencionar que en todas las muestras se conservó la presente orientación para su fijación y posterior inclusión.

Los hallazgos morfológicos a un aumento de 4x mostraron células musculares que fueron visibles principalmente por el lado atrial en la totalidad de las cúspides, tanto inmersas en el tejido conectivo denso del anillo fibroso como en el tejido conectivo laxo (Fig. 2). Al verificar la naturaleza de las fibras con un aumento mayor (100x), se detectaron estrias transversales en todas las muestras estudiadas, lo cual afirma la presencia de fibras musculares estriadas cardíacas (FMEC, Fig. 3). La orientación de las fibras en cúspides adultas (muestras 1-4) son poco claras, las cuales presentan una disposición variada, con algunas fibras que tienden a ubicarse con una relativa perpendicularidad respecto del tejido del anillo fibroso. Esta situación, es más evidente en las FMEC que sólo alcanzan el anillo. En el caso de las muestras de neonato y lactantes (muestras 5-7), esta característica se cumple de manera evidente ya que las FMEC tienen una orientación perpendicular respecto del anillo fibroso. En las muestras de adultos, las FMEC de la cúspide se encuentran formando fascículos musculares aislados, de escasa extensión y sin una continuación verificable en relación a los fascículos musculares prominentes que son comparativamente mayor en el tejido anular. Respecto de las muestras 5-7, las fibras musculares cardíacas se extienden de forma clara, ordenadas, paralelas entre sí y en continuación con las fibras musculares atriales para alcanzar la proximidad del margen libre de la cúspide. Aparentemente existe una disminución del calibre a medida que se aproximan a dicho margen.

Al realizar una comparación cuantitativa del área de fibras musculares entre las cúspides anterior y posterior (de aquellas muestras que presentaban ambas cúspides), ésta fue mayor en la cúspide anterior en la totalidad de las muestras.

Al comparar de forma global, el área de fibras en las muestras 1-4 con las muestras 5-7, se identifica un área mayor en aquellas muestras con una edad menor de 12 meses en ambas cúspides. Respecto del porcentaje de área de FMEC inmersas en la cúspide, reflejó una proporcionalidad mayor en la cúspide anterior en 100 % de las muestras. Mientras que el menor porcentaje en cúspides anteriores fue de 5,1 % (M3, adulto), el porcentaje mayor fue de 56,2 % en la muestra del lactante de 12 meses (M6).

Respecto al promedio de distancia de la fibra muscular al margen libre de la cúspide para cada muestra, en la totalidad de los casos se reflejó una distancia menor en la cúspide anterior respecto de la posterior.

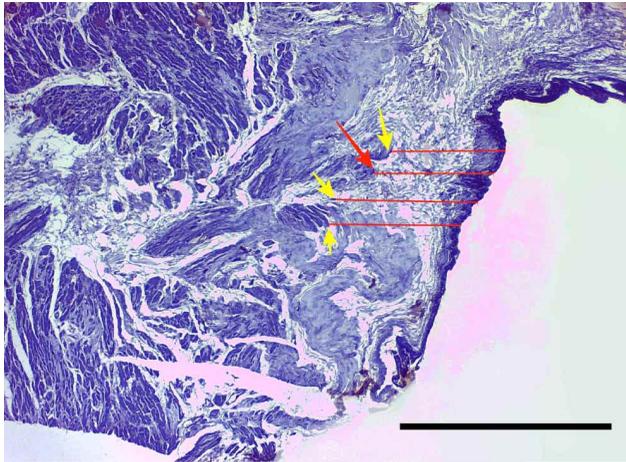


Fig. 2. Microfotografía de corte histológico en 4x (M3, cúspide anterior) que demuestra posible presencia de FMEC en el tejido conectivo laxo (flechas) que será confirmada con aumentos mayores. Las líneas rojas refieren la longitud comprendida entre las FMEC y margen libre de la cúspide que fue promediada. Barra = 0,01 μm .

DISCUSIÓN

La valva atrioventricular izquierda posee dos cúspides, conocidas como anterior y posterior, sin embargo, Ho (2002) ha indicado que éstas no ocupan esa posición, por lo cual las describe como aórtica y mural, respectivamente. También señaló que estas cúspides valvares son delgadas, flexibles, translúcidas y suaves, teniendo cada una de ellas, una superficie atrial y otra ventricular, agregando que cerca de su margen libre, la superficie atrial es irregular con engrosamientos nodulares.

Lo estudios que han podido realizar descripciones histológicas de la VAVI con una cantidad de muestras significativas no son pocos, sin embargo, son escasos los trabajos centrados en la determinación y descripción del componente contráctil en las cúspides de la VAVI.

Los resultados del presente estudio determinaron la presencia de FMEC, basándose en la morfología celular por la presencia de estriaciones transversales, cuyas fibras musculares se visualizaron inmersas en el tejido conectivo laxo por el lado atrial de la cúspide. Resultados concordantes con estudios en donde se determinó la presencia de FMEC en el lado atrial (Sonnenblick *et al.*, 1967) y con mayor cantidad de fibras en la cúspide anterior (Boucek *et al.*). Respecto del mayor alcance de FMEC en la cúspide anterior, en la literatura sólo se menciona que las fibras pueden alcanzar dos tercios superiores de la valva (Ellison & Hibbs; Itoh *et al.*), sin cuantificar las distancias específicas, la metodolo-

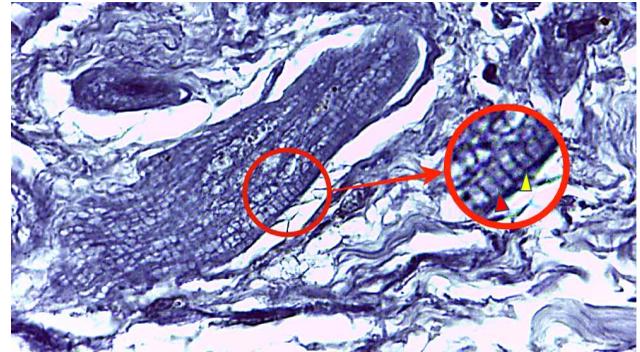


Fig. 3. Microfotografía histológica con un aumento de 100x, en donde se confirma la presencia de estriaciones transversales. Se consideró como ejemplo la FMEC de la flecha roja en la Figura 1. El triángulo amarillo representa la banda A y el triángulo rojo la banda I de las miofibrillas en la musculatura estriada cardíaca.

gía utilizada ni la comparación entre cúspides. Ahora bien, las diferencias específicas se dieron respecto de algunos hallazgos como la extensión de haces musculares que descienden de la pared atrial izquierda, en donde hay estudios que confirman esta característica (Wit *et al.*, 1979; Itoh *et al.*) y otros que afirman la no extensión de FMEC procedentes del atrio izquierdo (Boucek *et al.*). Respecto a la distancia de la fibra muscular al margen libre de la cúspide, en todos los casos del presente estudio, se observó una distancia menor en la cúspide anterior respecto a la posterior. Esto último sugiere un mayor alcance de las fibras en las cúspides anteriores. Es importante mencionar, que la utilización de un promedio de longitud se justifica por la variabilidad en la ubicación, número de los fascículos musculares e irregularidad del tejido endotelial del margen libre de la cúspide.

Otra situación que surge de este análisis es sobre las inconsistencias en la orientación de las FMEC que según algunos trabajos, describen una perpendicularidad definida de las fibras musculares antes y después de pasar por el anillo fibroso (Sonnenblick *et al.*). Una disposición que no queda del todo clara según los resultados del presente estudio.

Cabe destacar que hay trabajos en donde se ha determinado mediante metodologías diversas, la presencia de distintos tipos celulares en un contexto de tejido contractil en las cúspides. Se ha postulado sobre la presencia de fibras musculares lisas inmersas en la cúspide, indicando que las FMEC sólo alcanzan el anillo fibroso y que ambos tejidos se yuxtaponen a nivel del tejido anular (Nordrum & Skallerud), descartando la presencia de FMEC en las cúspides producto de la ausencia de estriaciones transversales en las fibras, utilizando anticuerpos. Otros han señalado la presencia de una compleja red de células valvulares intersticiales o miofibroblastos en conjunto con musculatura lisa (Taylor

et al., 2003), además de la descripción de un acoplamiento funcional entre la musculatura lisa y fibras colágenas (Stephens *et al.*, 2010). En consideración a esto, es importante recalcar que el objetivo del presente estudio se centró en determinar la presencia de FMEC en la cúspide y no afirmar o descartar elementos celulares contráctiles descritos en otra literatura, que utilizaron otro tipo de metodología para identificar dichas estructuras.

En el estudio de Montiel se analizaron histológicamente las cúspides de 40 VAVI, donde 22 valvas eran de pacientes con hipertrofia ventricular izquierda y 10 valvas presentaban estigmas reumáticos de una enfermedad reumática antigua, causando insuficiencia mitral o estenosis, o ambas; las restantes ocho valvas eran de individuos con enfermedad cardíaca, de infantes prematuros hasta 38 años y se usaron como controles. En todos los casos se encontraron haces muy bien definidos de músculo estriado, excepto en dos niños de poca edad. En lesiones cardíacas del lado izquierdo parecía haber una correlación entre el desarrollo de estos haces musculares y el grado de hipertrofia muscular. Este autor señaló que las observaciones son interpretadas como evidencia de la activa función de fibras musculares en la VAVI y que al igual que en el resto del miocardio, estas fibras responden a la tensión mediante hipertrofia.

Los resultados presentados en el presente estudio han demostrado que la cantidad de FMEC presentes en la cúspide de un neonato y dos lactantes es mayor que en las cúspides de adultos, contrastando con uno de los escasos trabajos comparativos que existen entre niños y adultos en donde se analizaron 35 valvas, concluyendo que el tejido muscular no se reduce acorde al desarrollo de la persona (Bouceck *et al.*).

Sin embargo, el estudio sólo señalaba que se utilizaron VAVI humanas con una edad entre recién nacidos hasta 100 años de edad, sin detallar las edades por muestra ni especificación respecto de las herramientas utilizadas para objetivar dicha comparación. Según nuestros resultados, se podría pensar que la cantidad de FMEC va en disminución según avanza el desarrollo, o más aún, que simplemente se van retrayendo en paralelo conforme avanza la edad. No obstante, la cantidad de muestras comparadas y la brecha de edad muy amplia entre éstas, no permiten afirmar dicha teoría. Por lo tanto, se requiere de mayores estudios comparativos y exhaustivos para poder dilucidar los cambios morfológicos y el comportamiento que sucede en el tejido contráctil de la VAVI humana.

Es importante recalcar que anatómicamente, se describen distintos segmentos en la cúspide que se denominan comúnmente como festones y se designan con una letra y número (A1-A2 en cúspide anterior y P1-P3 en cúspide pos-

terior). Un aspecto que pudiese ser relevante para objetivar y especificar la presencia de FMEC en un segmento específico de la VAVI de nuestros resultados. Sin embargo, en las cúspides analizadas macroscópicamente no siempre fue posible determinar con claridad los distintos segmentos de las cúspides.

Otro antecedente importante es que ninguna de las muestras estudiadas registró como causa de muerte un evento cardiopático. Sin embargo, no se pudo descartar la presencia de una enfermedad reumática que como se sabe, supera el 95 % de las causas de una estenosis mitral (Mautner, 2010). Una patología que cursa con una anomalía estructural del aparato mitral y que pudo haber alterado el resultado del presente estudio, sobre todo en aquellas muestras de edad avanzada.

En la actualidad, no son pocos los estudios que tratan de mejorar la comprensión regional de los mecanismos contráctiles de las cúspides, así como las vías de estímulo eléctrico necesarias para excitar a la diversidad celular con capacidad contráctil que se piensa tiene la VAVI (Krishnamurthy *et al.*, 2009). En este contexto, hay estudios que se han centrado en dilucidar el papel que puede jugar las FMEC en la valva, llegando a la conclusión que estas fibras son las responsables del endurecimiento y el posterior cierre de las cúspides durante la contracción isovolumétrica del ventrículo izquierdo (Itoh *et al.*).

Creemos que para seguir profundizando en los conocimientos biomecánicos mediante simulaciones computacionales y en la comprensión del funcionamiento valvar, es fundamental conocer los detalles de la microestructura y sus cambios morfológicos en los diversos estadios de la vida, con el propósito de entender los distintos procesos patológicos que se llevan a cabo en las valvulopatías de la VAVI.

Por esta razón, resulta de gran relevancia seguir profundizando en los conocimientos morfológicos de la VAVI para sentar una base sólida sobre la microestructura contráctil en los diferentes estadios del ser humano.

MIRANDA, R.; DE SOUSA-RODRIGUES, C. F.; MOLINA, B. & OLAVE, E. Cardiac muscle fibers at the cusps of the human left atrioventricular valve. *Int. J. Morphol.*, 38(3):596-601, 2020.

SUMMARY: Cardiac valves and particularly, the left atrioventricular valve (LAVV) have long been considered passive structures. Nonetheless, there are more recent hypothesis that recognize this structure as a "living valve", with greater autonomy and dynamic function. Along these lines, some studies have concluded that the absence of contractile tissues in a valve, generates

non-physiological undulations. In contrast, the presence of contractile tissue in the valve has been reported, reflecting a waving activation. Based on the above, the objective of the present study was to determine the presence of cardiac muscle fibers in the cusps of the LAVV. 12 cusps, 6 anterior and 6 posterior. Therefore, 7 adult (4) and lactating (3) bodies of different ages without cardiac pathologies were used. The samples belonged to the Faculty of Medicine of the Universidade de Ciências da Saúde de Alagoas, Maceió, Brazil. The samples were treated with routine histological processing. Morphological findings at an increase of 4x showed muscle cells that were visible mainly from the atrial side in all the cusps, both immersed in the dense connective tissue of the fibrous ring and in loose connective tissue. Transverse striations were detected in all samples studied, when verifying the nature of the fibers with greater increase (100x), confirming the presence of cardiac striated muscle fibers in the LAVV. The results obtained contribute to the knowledge of the microstructure and contractile tissue of the LAVV cusps. Therefore it is relevant to further morphological knowledge of this valve, in order to build a solid foundation on the contractile microstructure in the different stages of the human development.

KEY WORDS: Morphology; Heart; Left atrioventricular valve; Contractile tissue.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Boucek, R. J.; Boucková, B. & Levy, S. Anatomical arrangement of muscle tissue in the anterior mitral leaflet in man. *Cardiovasc. Res.*, 12(11):675-80, 1978.
- Ellison, J. P. & Hibbs, R. G. The atrioventricular valves of the guinea-pig. I. A light microscopic study. *Am. J. Anat.*, 138(3):331-45, 1973.
- Ho, S. Anatomy of the mitral valve. *Heart*, 88(Suppl. 4):iv5-iv10, 2002.
- Itoh, A.; Krishnamurthy, G.; Swanson, J. C.; Ennis, D. B.; Bothe, W.; Kuhl, E.; Karlsson, M.; Davis, L. R.; Miller, D. C. & Ingels Jr., N. B. Active stiffening of mitral valve leaflets in the beating heart. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 296(6):H1766-H1773, 2009.
- Judge, D. P.; Markwald, R. R.; Hagège, A. A. & Levine, R. A. Translational research on the mitral valve: from developmental mechanisms to new therapies. *J. Cardiovasc. Transl. Res.*, 4(6):699-701, 2011.
- Krishnamurthy, G.; Itoh, A.; Swanson, J. C.; Bothe, W.; Karlsson, M.; Kuhl, E.; Craig Miller, D. & Ingels Jr., N. B. Regional stiffening of the mitral valve anterior leaflet in the beating ovine heart. *J. Biomech.*, 42(16):2697-701, 2009.
- Marron, K.; Yacoub, M. H.; Polak, J. M.; Sheppard, M. N.; Fagan, D.; Whitehead, B. F.; de Leval, M. R.; Anderson, R. H. & Wharton, J. Innervation of human atrioventricular and arterial valves. *Circulation*, 94(3):368-75, 1996.
- Mautner, B. *Cardiología: Basada en la Evidencia y la Experiencia de la Fundación Favaloro*. 2ª ed. Buenos Aires, Mediterráneo, 2010.
- Montiel, M. M. Muscular apparatus of the mitral valve in man and its involvement in left-sided cardiac hypertrophy. *Am. J. Cardiol.*, 26(4):341-4, 1970.
- Nordrum, I. S. & Skallerud, B. Smooth muscle in the human mitral valve: extent and implications for dynamic modelling. *A. P. M. I. S.*, 120(6): 484-94, 2012.
- Prot, V.; Haaverstad, R. & Skallerud, B. Finite element analysis of the mitral apparatus: annulus shape effect and chordal force distribution. *Biomech. Model Mechanobiol.*, 8(1):32-55, 2009.
- Prot, V.; Skallerud, B.; Sommer, G. & Holzapfel, G. A. On modelling and analysis of healthy and pathological human mitral valves: two case studies. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 3(2):167-77, 2010.
- Ross, M. H. & Pawlina, W. *Histología. Texto y Atlas Color con Biología Celular y Molecular*. 6ª ed. Buenos Aires, Médica Panamericana, 2013.
- Skallerud, B.; Prot, V. & Nordrum, I. S. Modeling active muscle contraction in mitral valve leaflets during systole: a first approach. *Biomech. Model Mechanobiol.*, 10(1):11-26, 2011.
- Sonnenblick, E. H.; Napolitano, L. M.; Daggett, W. M. & Cooper, T. An intrinsic neuromuscular basis for mitral valve motion in the dog. *Circ. Res.*, 21(2):9-15, 1967.
- Stephens, E. H.; Durst, C. A.; Swanson, J. C.; Grande-Allen, K. J.; Ingels Jr., N. B. & Miller, D. C. Functional coupling of valvular interstitial cells and collagen via $\alpha 2\beta 1$ integrins in the mitral leaflet. *Cell. Mol. Bioeng.*, 3(4):428-37, 2010.
- Taylor, P. M.; Batten, P.; Brand, N. J.; Thomas, P. S. & Yacoub, M. H. The cardiac valve interstitial cell. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 35(2):113-8, 2003.
- Testut, L. & Latarjet, A. *Tratado de Anatomía Humana*. Lyon, Salvat, 1972.
- Williams, T. H. & Jew, J. Y. Is the mitral valve passive flap theory overstated? An active valve is hypothesized. *Med. Hypotheses*, 62(4):605-11, 2004.
- Wit, A. L.; Fenoglio Jr., J. J.; Hordof, A. J. & Reemtsma, K. Ultrastructure and transmembrane potentials of cardiac muscle in the human anterior mitral valve leaflet. *Circulation*, 59(6):1284-92, 1979.

Dirección para correspondencia:

Prof. Dr. Enrique Olave
Facultad de Medicina
Universidad de La Frontera
Av. Fco. Salazar 01145
Temuco
CHILE

Email: enrique.olave@ufrontera.cl

Recibido : 24-12-2019

Aceptado: 20-01-2020