

## Avances en cardiopatía hipertensiva. Mecanismos de remodelado implicados en la transición de la hipertrofia a la insuficiencia cardiaca

Javier Beaumont<sup>a</sup>, Teresa Arias<sup>a</sup>, Begoña López<sup>a</sup>, Arantxa González<sup>a</sup>, Susana Ravassa<sup>a</sup>, Nerea Hermida<sup>a</sup>, Ramón Querejeta<sup>b</sup> y Javier Díez<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup>Área de Ciencias Cardiovasculares. Centro de Investigación Médica Aplicada. Universidad de Navarra. Pamplona. España.

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Donostia. San Sebastián. España.

<sup>c</sup>Departamento de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Clínica Universitaria de Navarra. Universidad de Navarra. Pamplona. España.

Desde el punto de vista molecular, la cardiopatía hipertensiva se caracteriza por un conjunto de cambios en la expresión de genes y proteínas del miocardio que provocan una serie de modificaciones en su composición, dando lugar a su remodelado estructural y geométrico, así como a alteraciones de su función, perfusión y actividad eléctrica. El remodelado es la consecuencia tanto de la sobrecarga mecánica hipertensiva como de la activación local de diversos factores humorales que afectan a los cardiomiocitos (facilitando su muerte por apoptosis) y a la matriz extracelular miocárdica (dando lugar a cambios en la cuantía y el depósito de las fibras de colágeno). La relevancia clínica de estas lesiones radica en que contribuyen a la transición de la hipertrofia ventricular izquierda a la insuficiencia cardiaca en los pacientes con cardiopatía hipertensiva. Hallazgos recientes señalan nuevos mecanismos de apoptosis y fibrosis (p. ej., alteraciones del receptor alfa activado por proliferadores de peroxisomas) en el ventrículo hipertenso que abren vías nuevas para la prevención de la insuficiencia cardiaca en los pacientes con cardiopatía hipertensiva.

**Palabras clave:** Apoptosis. Fibrosis. Hipertensión arterial sistémica. Hipertrofia. Insuficiencia cardiaca.

### Progress in Hypertensive Heart Disease. Remodeling Mechanisms Involved in the Transition from Hypertrophy to Heart Failure

At the molecular level, hypertensive heart disease is characterized by a combination of changes in myocardial gene and protein expression that induce a series of alterations in the structure of the myocardium, thereby giving rise to structural and geometric remodeling as well as to changes in myocardial function, perfusion and electrical activity. Remodeling results from the effects both hypertension-induced mechanical overload and local activation of various humoral factors have on cardiomyocytes (inducing cell death by apoptosis) and on the extracellular matrix (resulting in changes in the density and deposition of collagen fibers). The clinical significance of these lesions stems from their contribution to the transition from left ventricular hypertrophy to heart failure in patients with hypertensive heart disease. Recent findings indicate that ventricular hypertension may be associated with novel apoptotic and fibrotic mechanisms (e.g., alterations in peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$ ) that may lead to new approaches to the prevention of heart failure in patients with hypertensive heart disease.

**Key words:** Apoptosis. Fibrosis. Systemic arterial hypertension. Hypertrophy. Heart failure.

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en Occidente en general<sup>1</sup> y en España en particular<sup>2</sup>. Debido al envejecimiento de la población y a la mayor longevidad de los enfermos cardiovasculares, la incidencia y

la prevalencia de la IC han aumentado en las últimas décadas<sup>3</sup>, por lo que, de seguir dicha tendencia, en los próximos 20 años adquirirá proporciones de epidemia, tal como se ha indicado que ocurrirá en nuestro país<sup>4</sup>. Debido a los elevados costes médico-sanitarios que comporta, la IC es actualmente la enfermedad cardiovascular más costosa en Estados Unidos<sup>5</sup> y, presumiblemente, en otros países como España<sup>6</sup>.

A pesar de los enormes progresos efectuados durante los últimos 50 años en los campos de la fisiopatología y la farmacología de la IC, estudios recientemente

Correspondencia: Dr. J. Díez.

Área de Ciencias Cardiovasculares. Edificio CIMA.

Avda. Pío XII, 55. 31008 Pamplona. España.

Correo electrónico: jadimar@unav.es

## ABREVIATURAS

AnexA5: anexina A5.  
CH: cardiopatía hipertensiva.  
ECA: enzima de conversión de la angiotensina.  
HVI: hipertrofia ventricular izquierda.  
IC: insuficiencia cardiaca.  
MEC: matriz extracelular.  
MMP-1: metaloproteinasas de matriz-1.  
PICP: péptido carboxiterminal del procolágeno tipo I.  
PPAR: receptor activado por los proliferadores de los peroxisomas.  
TIMP-1: inhibidor tisular de las metaloproteinasas tipo I.

publicados ponen de manifiesto que todavía hay importantes limitaciones en el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes que la presentan<sup>7</sup>. Más aun, la prevención de la IC en los pacientes con una cardiopatía dista de ser todo lo eficiente que debiera<sup>8</sup>.

Las consideraciones que anteceden son especialmente importantes en el campo de la cardiopatía hipertensiva (CH) (diagnosticada cuando en un paciente hipertenso se detecta hipertrofia ventricular izquierda [HVI] en ausencia de estenosis aórtica y miocardiopatía hipertrófica) por dos razones. En primer lugar, por su elevada prevalencia, tal como lo evidencia un estudio realizado en España que demuestra que dos tercios de los pacientes hipertensos presentan criterios ecocardiográficos de HVI<sup>9</sup>. En segundo lugar, porque, como se ha demostrado en estudios efectuados en nuestro país<sup>10,11</sup>, esta cardiopatía es la primera causa de IC en la población española, especialmente en las mujeres ancianas. Por todo ello, es preciso trasladar a la actividad clínica diaria las aplicaciones emanadas de los nuevos conocimientos sobre las alteraciones propias del miocardio de los pacientes hipertensos.

## Remodelado miocárdico

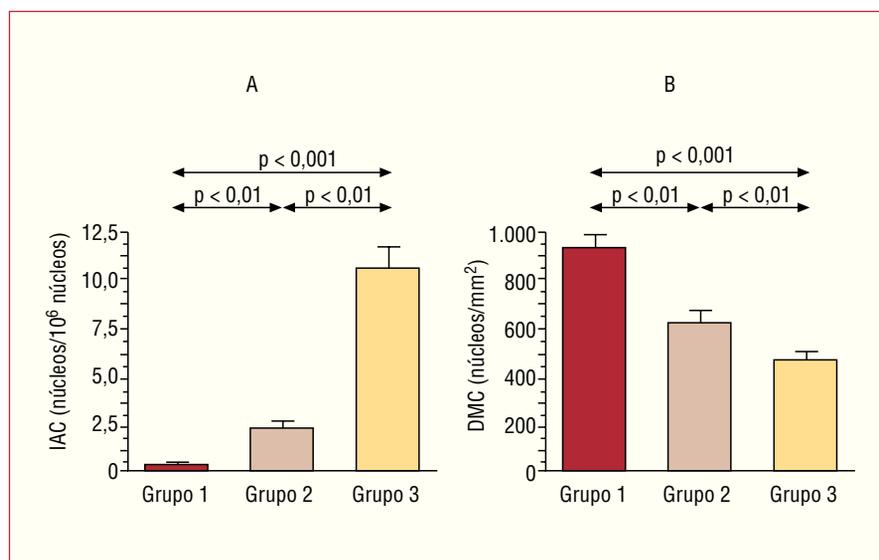
En las últimas décadas, la visión fisiopatológica de la IC ha pasado por varias etapas<sup>12</sup>. Inicialmente se consideró como un problema de retención exagerada de sal y agua, debido a alteraciones del flujo sanguíneo renal (modelo cardiorrenal). Con posterioridad, la introducción de las mediciones hemodinámicas en la práctica clínica permitió constatar que la IC se asociaba con disminución del gasto cardiaco y vasoconstricción periférica excesiva (modelo hemodinámico). La tercera etapa se caracterizó por la demostración de que, en respuesta al deterioro de la función cardiaca, se activan medidas destinadas a preservar la normalidad de la hemodinámica y el metabolismo sistémico pero que, a la larga, resultan nocivas (modelo neurohumoral e inmu-

noinflamatorio). En la actualidad, el interés está centrado en la comprensión del conjunto de cambios génicos, moleculares e histológicos que se producen en el miocardio en la IC y que alteran la estructura, la geometría y la función del ventrículo (modelo del remodelado). En esta breve revisión se considerarán aspectos novedosos relacionados con dos de los cambios histológicos más importantes del remodelado miocárdico en la CH: la apoptosis de los cardiomiocitos y las alteraciones de la matriz de colágeno del miocardio.

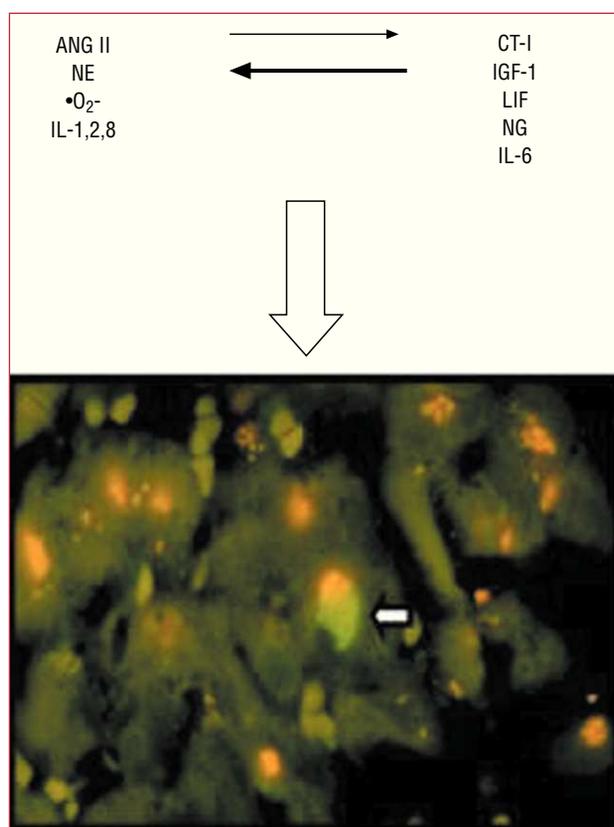
## APOPTOSIS DE LOS CARDIOMIOCITOS

Los cardiomiocitos adultos son células diferenciadas capaces de hipertrofiarse, pero no de proliferar, lo que significa que su muerte tiene un impacto desfavorable en la población celular del miocardio. Recientemente se ha descrito una excesiva muerte por apoptosis de los cardiomiocitos en la IC. Este es el caso, por ejemplo, de los pacientes con CH e IC que presentan una apoptosis de los cardiomiocitos significativamente mayor que la de los pacientes con CH sin IC (fig. 1)<sup>13</sup>. Estudios efectuados en ratones transgénicos y experimentos realizados mediante la modulación farmacológica de la apoptosis señalan que ésta está causalmente vinculada con el desarrollo de la IC a través de distintas vías<sup>14</sup>. Así, a partir de la observación de que la densidad de cardiomiocitos disminuye en la CH cuando se acompaña de IC (fig. 1)<sup>13</sup>, se ha propuesto que la apoptosis de los cardiomiocitos comporta la reducción de la masa contráctil y el compromiso de la función sistólica del miocardio<sup>15,16</sup>. Además, estudios recientes señalan que, durante el proceso de la apoptosis, se activan enzimas, como las caspasas, que dañan las proteínas contráctiles<sup>17,18</sup>, por lo que la contracción de los cardiomiocitos viables está disminuida. Finalmente, en la apoptosis se puede producir una pérdida de citocromo C desde la mitocondria al citosol, lo que disminuye la fosforilación oxidativa y, en consecuencia, la disponibilidad de ATP para la contracción<sup>19</sup>.

La apoptosis de los cardiomiocitos en la IC puede ser la consecuencia del desequilibrio resultante de la estimulación de los factores que inducen la apoptosis y de la inhibición de los mecanismos intracelulares de supervivencia que la inhiben (fig. 2). Este último es el caso de diversas sustancias que, al interactuar con receptores específicos de la membrana del cardiomiocito, activan vías de señal mediadas por la fosfoinositol 3-cinasa y la serina-treonina cinasa Akt que bloquean el proceso de la apoptosis<sup>20</sup>. Por ejemplo, la cardiotrofina-1 bloquea la apoptosis de los cardiomiocitos inducida por la angiotensina II y el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>21</sup>. La posible relevancia clínica de estos hallazgos está relacionada con la observación reciente de que la vía de la cardiotrofina-1 está inhibida en el miocardio de los pacientes con CH e IC<sup>22</sup>.



**Fig. 1.** Índice apoptótico de los cardiomiocitos (IAC) (A) y densidad miocárdica de cardiomiocitos (DMC) (B) en 3 grupos de pacientes hipertensos: sin cardiopatía hipertensiva (grupo 1), con cardiopatía hipertensiva y función cardíaca normal (grupo 2), y con cardiopatía hipertensiva e insuficiencia cardíaca (grupo 3). Adaptada de Goikoetxea MJ et al<sup>13</sup> y González A et al<sup>16</sup>.

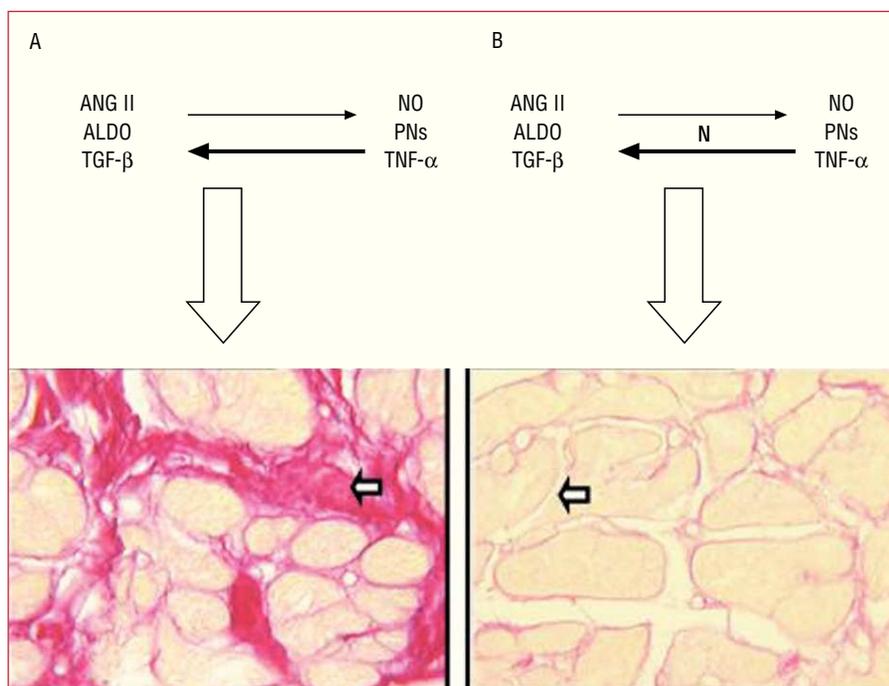


**Fig. 2.** Desequilibrio entre los principales factores inductores de la apoptosis de los cardiomiocitos (angiotensina II, norepinefrina, anión superóxido, interleucinas 1, 2 y 8) y los factores inhibidores de ésta (cardiotrofina-1, factor de crecimiento similar a la insulina tipo-1; factor inhibidor de la leucemia, neuroglina, interleucina 6) en el miocardio hipertenso. La microfotografía muestra un cardiomiocito apoptótico (señalado con la flecha).

ANG II: angiotensina II; NE: norepinefrina; •O<sub>2</sub><sup>-</sup>: anión superóxido; IL: interleucina; CT-1: cardiotrofina-1; IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina tipo-1; LIF: factor inhibidor de la leucemia; NG: neuroglina.

## Enfoque clínico

En el momento actual se están efectuando estudios encaminados a desarrollar métodos diagnósticos no invasivos de la apoptosis. Uno de ellos es el relacionado con la medida en sangre de la proteína anexina A5 (AnexA5). La apoptosis es un proceso caracterizado por la activación, dependiente de energía, de múltiples enzimas<sup>23</sup>. Entre las enzimas que se activan se hallan unas traslocasas de la membrana plasmática, que traslocan fosfolípidos, como la fosfatidilserina, desde el lado citoplasmático hasta el lado extracelular de la membrana<sup>24</sup>. La exposición de la fosfatidilserina da lugar al reconocimiento de las células apoptóticas por las células del sistema reticulo-endotelial, favoreciendo así su eliminación<sup>25</sup>. Pero, además, la fosfatidilserina expuesta es reconocida por la proteína AnexA5 que, desde el citoplasma, es secretada al medio extracelular durante la apoptosis. La AnexA5 secretada se unirá a la fosfatidilserina, formando complejos dependientes de calcio en la superficie de la célula en proceso de apoptosis<sup>26</sup>. Esta secuencia de hechos se ha confirmado en los cardiomiocitos, al demostrarse que la AnexA5 se une a su membrana plasmática cuando en ellos se induce experimentalmente el proceso de la apoptosis<sup>27</sup>. En un estudio reciente, nuestro grupo ha demostrado que la concentración plasmática de AnexA5, medida mediante ELISA, se correlaciona positivamente con su expresión miocárdica y con la cuantía de la apoptosis de los cardiomiocitos en los pacientes con CH<sup>28</sup>. Además, hemos observado que hay un gradiente entre la concentración de AnexA5 medida en la sangre del seno coronario y la medida en la sangre de la vena antecubital en favor de la primera. Estos hallazgos preliminares señalan que la AnexA5 presente en



**Fig. 3.** Desequilibrio entre los principales factores estimuladores de la síntesis y el depósito de fibras de colágeno (angiotensina, aldosterona, factor de crecimiento transformante beta) y los principales factores estimuladores de la degradación y la disrupción de las fibras de colágeno (óxido nítrico, péptidos natriuréticos, factor de necrosis tumoral alfa) en áreas de miocardio con fibrosis intersticial (señalada con la flecha en la microfotografía del panel A) o con disrupción endomisial (señalada con la flecha en la microfotografía del panel B).

ANG II: angiotensina; ALDO: aldosterona; TGF-β: factor de crecimiento transformante β; NO: óxido nítrico; PNs: péptidos natriuréticos; TNF-α: factor de necrosis tumoral α.

la circulación de los pacientes con CH puede ser de origen mayoritariamente cardíaco y que puede tener utilidad como biomarcador de la apoptosis de los cardiomiocitos en dichos pacientes.

Dado el impacto desfavorable de la pérdida o deterioro funcional de los cardiomiocitos sobre la función cardíaca, parece razonable asumir que su preservación terapéutica puede prevenir o enlentecer el desarrollo de IC en la CH<sup>29</sup>. Ésta sería la justificación de estrategias destinadas a inhibir la apoptosis (p. ej., con moléculas anticaspasas)<sup>30</sup> y/o a estimular la supervivencia de los cardiomiocitos (p. ej., con factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1)<sup>31</sup>. Otra posibilidad complementaria radica en la regeneración de los cardiomiocitos con trasplante de células exógenas y/o movilización de células progenitoras endógenas extracardiacas<sup>32</sup>. Finalmente, la regeneración también podría efectuarse mediante el estímulo de unas células madre cardíacas autorreplicativas, clonogénicas y multipotentes, capaces de generar cardiomiocitos, células musculares lisas y células endoteliales<sup>33</sup>. Es de interés señalar que en la IC se ha descrito una disminución de la densidad de dichas células, así como una menor respuesta a estímulos de crecimiento<sup>34</sup>.

### ALTERACIONES DE LA MATRIZ DE COLÁGENO

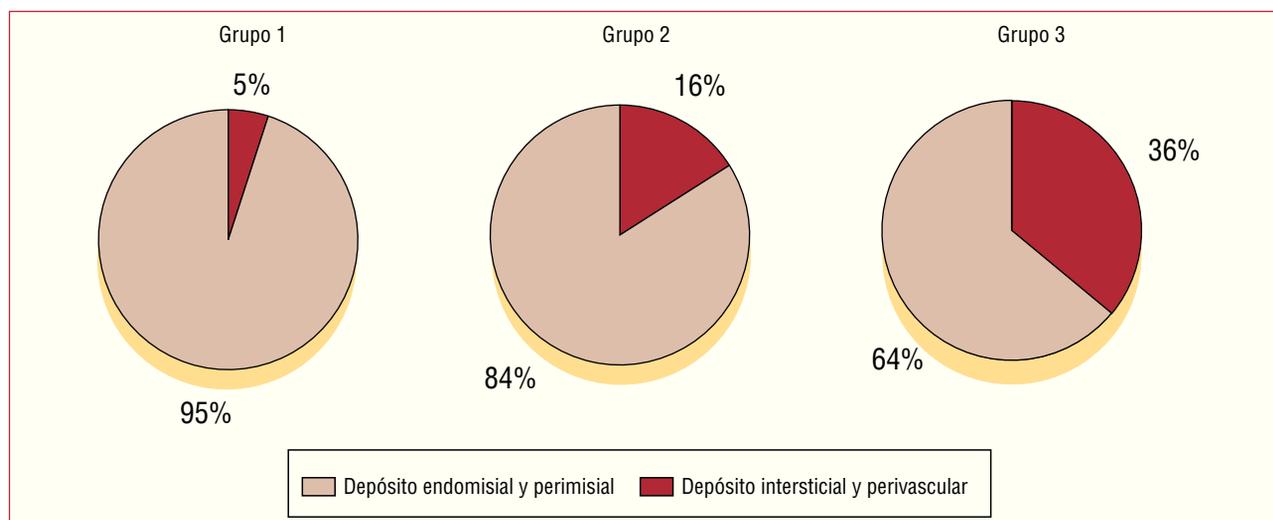
Un hallazgo constante en el miocardio de animales y pacientes con IC es la alteración del depósito de fibras de colágeno de tipo I y de tipo III. Estas alteracio-

nes reflejan la pérdida del equilibrio fisiológico entre la síntesis y la degradación de las moléculas de colágeno fibrilar, a su vez debida a que en el miocardio hipertenso está alterada la regulación tanto de los factores que estimulan la síntesis e inhiben la degradación, como de los factores con acciones opuestas<sup>35</sup>.

Desde el punto de vista histológico, las alteraciones de la matriz de colágeno presentes en la CH son de dos tipos: *a*) fibrosis difusa secundaria a la acumulación exagerada de fibras en el intersticio y en el espacio perivascular, porque en esa localización su síntesis predomina sobre su degradación<sup>36</sup>, y *b*) disrupción excesiva de la red de colágeno que rodea a cada cardiomiocito (endomiso) y a grupos de cardiomiocitos (perimiso) porque la degradación de fibras predomina sobre la síntesis en el entorno cardiomiocitario (fig. 3)<sup>37</sup>. En estudios clínicos recientes efectuados en pacientes con CH se ha observado que la fibrosis se asocia con la disfunción diastólica<sup>38,39</sup>, y la disrupción con la disfunción sistólica (fig. 4)<sup>37</sup>. Sin embargo, las relaciones entre las alteraciones del colágeno miocárdico y las alteraciones de la función cardíaca todavía no están claras y no pueden contemplarse aisladas de posibles alteraciones de otros componentes de la matriz extracelular que también influyen en la rigidez de la cámara ventricular durante la diástole (la fibronectina) o la contractilidad sistólica del miocardio (las integrinas).

### Enfoque clínico

En los últimos años se ha suscitado un notable interés por el desarrollo de marcadores no invasivos de las alteraciones del colágeno cardíaco, así como por la ex-



**Fig. 4.** Porcentaje del volumen de miocardio ocupado por depósito intersticial y perivascular, y por depósito endomisial y perimisial de fibras de colágeno, en 3 grupos de sujetos: normotensos (grupo 1), pacientes con cardiopatía hipertensiva e insuficiencia cardiaca diastólica (grupo 2), y pacientes con cardiopatía hipertensiva e insuficiencia cardiaca sistólica (grupo 3). Adaptada de Querejeta R et al<sup>36</sup> y López B et al<sup>37</sup>.

ploración de medidas terapéuticas dirigidas a restablecer el equilibrio entre su síntesis y su degradación<sup>40</sup>. En el ámbito diagnóstico, y junto con el empleo de métodos de imagen como la resonancia nuclear magnética, cabe destacar la determinación en la sangre del propéptido carboxi-terminal del procolágeno tipo I (PICP) producido en los tejidos cuando una molécula de colágeno de tipo I se forma a partir de su precursor. Un estudio clínico ha puesto de manifiesto que la concentración sérica de PICP constituye un marcador fiable y representativo de la cuantía del depósito intersticial y perivascular de fibras de colágeno de tipo I en pacientes hipertensos con IC<sup>36</sup>.

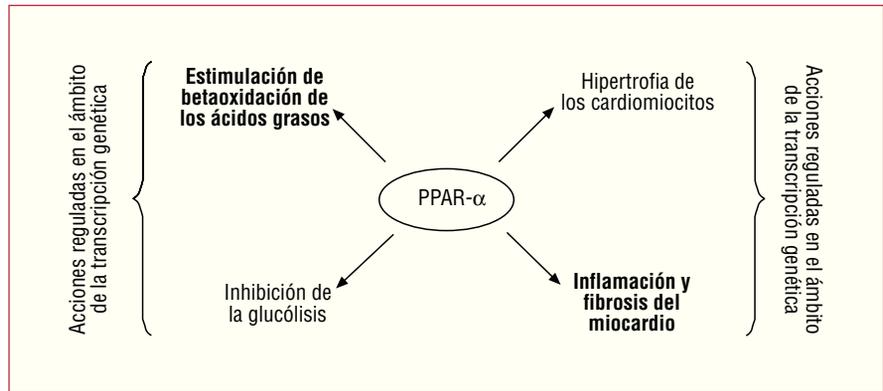
En otro estudio recientemente efectuado en pacientes con CH e IC se demuestra que el cociente entre las concentraciones séricas de la metaloproteinasa de matriz-1 (MMP-1) y su inhibidor tisular (TIMP-1) se asocia con el balance miocárdico de ambas moléculas, así como con la intensidad de la disrupción del colágeno endomisial y perimisial<sup>37</sup>. Aunque preliminares, estos datos indican que dicho cociente puede ser útil para evaluar de manera no invasiva la disrupción de la matriz miocárdica de colágeno en los pacientes con IC.

Finalmente, hay que señalar que la modificación farmacológica del metabolismo del colágeno fibrilar miocárdico puede influir en la función cardiaca, así como el estado clínico y el pronóstico de los pacientes con IC. En efecto, se ha publicado que la disminución de la cuantía de la fibrosis intersticial y perivascular se asocia con la reducción de la rigidez miocárdica ventricular y con la mejoría de los parámetros de función diastólica en pacientes con CH<sup>41</sup>. Por otra parte, se ha demostrado que los pacientes con IC tratados crónicamente con un bloqueador beta, un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o un anta-

gonista del receptor de la angiotensina y torasemida como diurético del asa presentan una disminución mayor de la concentración sérica de PICP y del depósito miocárdico de fibras de colágeno, y una mejoría mayor de la clase funcional que los pacientes tratados con un bloqueador, un inhibidor de la IECA o un antagonista del receptor de la angiotensina y furosemida como diurético del asa<sup>42</sup>. La posible importancia clínica de estas observaciones hay que encuadrarla en los hallazgos de un estudio previo que demuestra que la mortalidad a largo plazo es menor en los pacientes con IC tratados con torasemida que en los tratados con furosemida<sup>43</sup>.

### MECANISMOS EMERGENTES DE REMODELADO EN LA CARDIOPATÍA HIPERTENSIVA

Los avances producidos en los últimos años en los mecanismos moleculares implicados en la transición de la HVI a la IC han permitido elaborar una visión de su patogenia en la que el elemento central es la alteración de los mecanismos que regulan la transcripción de los grupos de genes que intervienen en el desarrollo final de las lesiones propias del remodelado miocárdico<sup>44</sup>. En este sentido, cobran un interés especial los miembros de una subfamilia de receptores nucleares: los receptores activados por proliferadores de los peroxisomas (PPAR)<sup>45</sup>. La subfamilia de los PPAR consta de 3 isoformas:  $\alpha$ ,  $\beta/\delta$  y  $\gamma$ , que ejercen acciones independientes, aunque se solapan en muchos casos, y regulan aspectos fundamentales de la fisiología del organismo, en particular, el metabolismo de la glucosa y de los lípidos. Numerosas pruebas acumuladas en los últimos años indican que los PPAR pueden participar



**Fig. 5.** Acciones transcripcionales y no transcripcionales del receptor  $\alpha$  activado por proliferadores de los peroxisomas (PPAR- $\alpha$ ) en el miocardio.

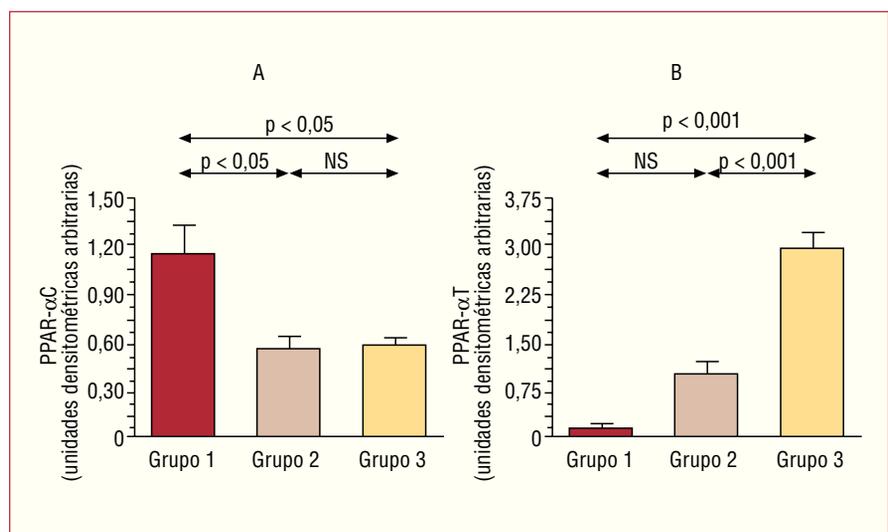
en la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular a través de acciones metabólicas y no metabólicas<sup>46,47</sup>. En concreto, los datos disponibles permiten avanzar la hipótesis de que los PPAR contribuyen al remodelado estructural del miocardio y de la pared vascular en miocardiopatías de diverso origen y en la enfermedad vascular aterosclerótica, respectivamente<sup>48</sup>.

### Papel del PPAR- $\alpha$ en el remodelado miocárdico de la cardiopatía hipertrófica

El PPAR- $\alpha$  regula la transcripción de genes que codifican para proteínas transportadoras y enzimas implicadas en el metabolismo betaoxidativo de los ácidos grasos en el miocardio (fig. 5)<sup>49</sup>. Datos recientes indican que el PPAR- $\alpha$  cardiaco también es capaz de inhibir vías proinflamatorias y profibróticas a través de mecanismos no relacionados con la transcripción génica (fig. 5)<sup>50,51</sup>. De hecho, en el corazón de ratones *knockout* para el PPAR- $\alpha$  no sólo se observa una menor expresión de transportadores y enzimas del me-

tabolismo betaoxidativo de los ácidos grasos, sino también intensos infiltrados inflamatorios y fibrosis difusa<sup>52</sup>. El interés de estas observaciones previas está relacionado con el hallazgo reciente de que la expresión de la isoforma completa del PPAR- $\alpha$  está disminuida en el miocardio de los pacientes hipertensos con CH en comparación con la de los pacientes sin CH (fig. 6)<sup>13</sup>. Además, en los pacientes con CH e IC, la disminución de la expresión de la isoforma completa del PPAR- $\alpha$  se acompaña del incremento de la inflamación y de la fibrosis del miocardio, así como de una menor expresión de enzimas del metabolismo betaoxidativo de los ácidos grasos. En conjunto, estos hallazgos indican que la disminución de la expresión y la actividad de esta isoforma del PPAR- $\alpha$  puede contribuir a la fibrosis de la CH, especialmente en la transición de la HVI a la IC.

Por otra parte, en el miocardio de los pacientes con CH e IC, pero no en el de los pacientes con CH y sin IC, se observa una expresión exagerada de una isoforma anómala (truncada) del PPAR- $\alpha$  (fig. 6)<sup>13</sup>. El exce-



**Fig. 6.** Expresión de las isoformas completa y truncada del receptor  $\alpha$  activado por proliferadores de los peroxisomas (PPAR- $\alpha$ C [A] y PPAR- $\alpha$ T [B], respectivamente) en 3 grupos de pacientes hipertensos: sin cardiopatía hipertensiva (grupo 1), con cardiopatía hipertensiva y función cardiaca normal (grupo 2), y con cardiopatía hipertensiva e insuficiencia cardiaca (grupo 3). Adaptada de Goicoetxea MG et al<sup>13</sup>.

so de dicha isoforma se asocia con la estimulación de la apoptosis de los cardiomiocitos, la disminución de la densidad miocárdica de los cardiomiocitos, la depresión de la fracción de eyección y la dilatación del ventrículo izquierdo en los pacientes con CH. Colectivamente, estos resultados señalan que la isoforma truncada del PPAR- $\alpha$  puede intervenir en la transición de la HVI a la IC facilitando la disminución de la masa contráctil vía estimulación de la apoptosis de los cardiomiocitos.

La posible implicación del PPAR- $\alpha$  en el remodelado de la CH permite considerar nuevas estrategias terapéuticas basadas en la estimulación de la isoforma completa<sup>53</sup>. La estimulación de esa isoforma se ha demostrado con fibratos<sup>54</sup> y estatinas<sup>55</sup>. En este sentido, es interesante señalar que en modelos animales de CH se ha descrito que la administración de un fibrato<sup>56</sup> o de una estatina<sup>57</sup> se asocia con reducción de la fibrosis, sin cambios de la presión arterial. Recientemente se ha propuesto que entre los mecanismos que pueden contribuir a la prevención de la IC por las estatinas se hallaría su capacidad para prevenir el remodelado miocárdico ventricular<sup>58</sup>. No hay datos disponibles en la literatura científica sobre la posible modificación farmacológica de la isoforma truncada del PPAR- $\alpha$ .

## CONCLUSIONES

La CH es un proceso más complejo de lo que inicialmente se supuso y en el que el estudio de las alteraciones de la homeostasis molecular-celular miocárdica, como las aquí revisadas, cobra un interés cada vez mayor para el desarrollo de programas de investigación traslacional en los que clínica y epidemiológicamente se testen la validez y la utilidad diagnóstica y terapéutica de los hallazgos básicos efectuados en el laboratorio. Cabe esperar que los resultados de este tipo de investigación generen avances en la prevención de la transición de la HVI a la IC en los pacientes con CH.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckus JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J*. 1997;18:208-25.
2. Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castellón P, Banegas-Banegas JR, Del Rey Calero J. Trends in hospitalization and mortality for heart failure in Spain. *Eur Heart J*. 1997;18:1771-9.
3. Starling RC. The heart failure pandemic: changing patterns, costs, and treatment strategies. *Cleve Clin J Med*. 1998;65:351-8.
4. Sáez T, Suarez C, Blanco F, Gabriel R. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en la población anciana española. *Rev Esp Cardiol*. 1998;51:864-73.
5. O'Connell JB. The economic burden of heart failure. *Clin Cardiol*. 2000;23:III6-10.

6. Masiá R, Sala J, Marrugat J, Roure J, Cosín-Aguilar J. The management of heart failure in Spain. *Eur J Heart Failure*. 2000;2:341-4.
7. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JWT, Boyd J, Finlayson A, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure. Trends in case fatality in 66547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation*. 2000;102:1126-31.
8. Konstam MA. Progress in heart failure management? Lessons from the real world. *Circulation*. 2000;102:1076-8.
9. Coca A, Gabriel R, De la Figuera M, López-Sendón JL, Fernández R, Sagastagoitia JD. The impact of different echocardiographic diagnostic criteria on the prevalence of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: the VITAE study. *Ventrículo Izquierdo Tensión Arterial España*. *J Hypertens*. 1999;17:1471-80.
10. González-Juanatey JR, Alegría E, Vidal JV, Caro JL, García Acuña M, González Maqueda I. Impacto de la hipertensión sobre las enfermedades cardíacas en España. El estudio CARDIOTENS 1999. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:139-49.
11. Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). La insuficiencia cardíaca en los departamentos de medicina interna. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:605-10.
12. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure. *Circulation*. 2005;111:2837-49.
13. Goikotxea MJ, Beaumont J, González A, López B, Querejeta R, Larman M, et al. Altered cardiac expression of peroxisome proliferator-activated receptor-isoforms in patients with hypertensive heart disease. *Cardiovasc Res*. 2006;69:899-907.
14. Foo R-Y, Mani K, Kitsis RN. Death begets failure in the heart. *J Clin Invest*. 2005;115:565-72.
15. Fortuño MA, González A, Ravassa S, López B, Díez J. Clinical implications of apoptosis in hypertensive heart disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;284:H1495-506.
16. González A, Fortuño MA, Querejeta R, Ravassa S, López B, López N, et al. Cardiomyocyte apoptosis in hypertensive cardiomyopathy. *Cardiovasc Res*. 2003;59:549-62.
17. Communal C, Sumandes M, De Tombe P, Narula J, Solaru RJ, Hajjar RJ. Functional consequences of caspase activation in cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:6252-6.
18. Lancel S, Joulin O, Favory R, Goossens JF, Kluzza J, Chopin C, et al. Ventricular myocyte caspases are directly responsible for endotoxin-induced cardiac dysfunction. *Circulation*. 2005;111: 2596-604.
19. Huss JM, Kelly DP. Mitochondrial energy metabolism in heart failure: a question of balance. *J Clin Invest*. 2005;115:547-55.
20. Matsui T, Rosenzweig A. Convergent signal transduction pathways controlling cardiomyocyte survival and function: the role of PI 3-kinase and Akt. *J Mol Cell Cardiol*. 2005;38:63-71.
21. López N, Díez J, Fortuño MA. Characterization of the protective effect of cardiotrophin-1 against non-ischemic death stimuli in adult cardiomyocytes. *Cytokine*. 2005;30:282-92.
22. González A, López B, Loperena I, Ravassa S, Querejeta R, Larman M, et al. Does an excess of cardiotrophin-1 play a role in the transition from hypertrophy to failure in the hypertensive human heart? (abstract). *Circulation*. 2006;114:III162.
23. DePre C, Taegtmeyer H. Metabolic aspects of programmed cell survival and cell death in the heart. *Cardiovasc Res*. 2000;45:538-48.
24. Díaz C, Schroit AJ. Role of translocases in the generation of phosphatidylserine asymmetry. *J Membr Biol*. 1996;151:1-9.
25. Schroit AJ, Madsen JW, Tanaka Y. In vivo recognition and clearance of red blood cells containing phosphatidylserine in their plasma membranes. *J Biol Chem*. 1985; 260:5131-8.
26. Van Heerde WL, Robert-Offerman S, Dumont E, Hofstra L, Doevendans PA, Smits JFM, et al. Markers of apoptosis in cardiovascular tissues: focus on Annexin V. *Cardiovasc Res*. 2000;45:549-59.
27. Ravassa S, Fortuño MA, González A, López B, Zalba G, Fortuño A, et al. Mechanisms of increased susceptibility to angiotensin II-induced apoptosis in ventricular cardiomyocytes of spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 2000;36:1065-71.

28. Ravassa S, López B, González A, Querejeta R, Larman M, Díez J. Annexin A5 is a marker of cardiomyocyte apoptosis and systolic dysfunction in heart failure of hypertensive origin (abstract). *Circulation*. 2006;114:II48.
29. González A, Ravassa S, López B, Loperena I, Querejeta R, Díez J. Apoptosis in hypertensive heart disease. *Curr Opin Cardiol*. 2006;21:288-94.
30. Garg S, Narula J, Chandrashekar Y. Apoptosis and heart failure: clinical relevance and therapeutic target. *J Mol Cell Cardiol*. 2005;38:73-9.
31. Morissette MR, Rosenzweig A. Targeting survival signaling in heart failure. *Curr Opin Pharmacol*. 2005;5:165-70.
32. Dimmeler S, Zeiher AM, Schneider MD. Unchain my heart: the scientific foundations of cardiac repair. *J Clin Invest*. 2005;115:572-83.
33. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, Baker M, Limana F, Chimenti S, et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell*. 2003;114:763-6.
34. Urbanek K, Torella D, Sheik F, De Angelis A, Nurzynska D, Silvestri F, et al. Myocardial regeneration by activation of multipotent cardiac stem cells in ischemic heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:8692-7.
35. Díez J, González A, López B, Querejeta R. Mechanisms of disease: pathologic structural remodeling is more than adaptive hypertrophy in hypertensive heart disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005;2:209-16.
36. Querejeta R, López B, González A, Sánchez E, Larman M, Martínez Ubago JL, et al. Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin. Relation to myocardial fibrosis. *Circulation*. 2004;110:1263-8.
37. López B, González A, Querejeta R, Larman M, Díez J. Alterations of the pattern of collagen deposition may contribute to the deterioration of systolic function in hypertensive patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:89-96.
38. Brilla CG, Rupp H, Maisch B. Effects of ACE inhibition versus non-ACE inhibitor antihypertensive treatment on myocardial fibrosis in patients with arterial hypertension. retrospective analysis of 120 patients with left ventricular endomyocardial biopsies. *Herz*. 2003;28:744-53.
39. Sugihara N, Genda A, Shimizu M, Suematsu T, Kita Y, Minamoto M, et al. Diastolic dysfunction and its relation to myocardial fibrosis in essential hypertension. *J Cardiol*. 1988;18:353-61.
40. González A, López B, Díez J. New directions in the assessment and treatment of hypertensive heart disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005;14:428-34.
41. Díez J, Querejeta R, López B, González A, Larman M, Martínez Ubago JL. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation*. 2002;105:2512-7.
42. López B, Querejeta R, González A, Sánchez E, Larman M, Díez J. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2028-35.
43. Cosín J, Díez J. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail*. 2002;4:507-13.
44. Hilfiker-Kleiner D, Landmesser U, Drexler H. Molecular mechanisms of heart failure. Focus on cardiac hypertrophy, inflammation, angiogenesis, and apoptosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:A56-66.
45. Carlberg C, Dunlop TW. An integrated biological approach to nuclear receptor signalling in physiological control and disease. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2006;16:1-22.
46. Gilde AJ, Fruchart J-C, Staels B. Peroxisome proliferators-activated receptors at the crossroads of obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:A24-32.
47. Flinck BN. The PPAR regulatory system in cardiac physiology and disease. *Cardiovasc Res*. 2006 [Epub ahead of print].
48. Schiffrin EL. Peroxisome proliferators-activated receptors and cardiovascular remodelling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288:H1037-43.
49. Finck BN, Nelly DP. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) signalling in the gene regulatory control of energy metabolism in the normal and diseased heart. *J Mol Cell Cardiol*. 2002;34:1249-57.
50. Iglarz M, Touyz RM, Viel EC, Paradis P, Amiri F, Diep QN, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and receptor-gamma activators prevent cardiac fibrosis in mineralocorticoid-dependent hypertension. *Hypertension*. 2003;42:737-43.
51. Diep QN, Benkirane K, Amiri F, Cohn SH, Endemann D, Schiffrin EL. PPAR alpha activator fenofibrate inhibits myocardial inflammation and fibrosis in angiotensin II-infused rats. *J Mol Cell Cardiol*. 2004;36:295-304.
52. Watanabe K, Fujii H, Takahashi T, Kodama M, Aizawa Y, Ohta Y, et al. Constitutive regulation of cardiac fatty acid metabolism through peroxisome proliferators-activated receptor alpha associated with age-dependent cardiac toxicity. *J Biol Chem*. 2000;275:22293-9.
53. Goikoetxea MJ, Beaumont J, Díez J. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha and hypertensive heart disease. *Drugs*. 2004;64 Suppl 2:9-18.
54. Gebel T, Arand M, Oesch F. Induction of the peroxisome proliferator activated receptor by fenofibrate in rat liver. *FEBS Lett*. 1992;309:37-40.
55. Martin G, Duez H, Blanquart C, Berezowski V, Poulain P, Fruchart JC, et al. Statin-induced inhibition of the Rho-signaling pathway activates PPAR-alpha and induces HDL apoA-I. *J Clin Invest*. 2001;107:1423-32.
56. Ogata T, Miyauchi T, Sakai S, Irukama-Tomobe Y, Goto K, Yamaguchi I, et al. Stimulation of peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  (PPAR- $\alpha$ ) attenuates cardiac fibrosis and endothelin-1 production in pressure-overloaded rat hearts. *Clin Sci*. 2002;103 Suppl 48:284-8.
57. Dechend R, Fiebeler A, Parl JK, Muller DN, Theuer J, Mervaala E, et al. Amelioration of angiotensin II-induced cardiac injury by a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. *Circulation*. 2001;104:576-81.
58. Khush KK, Waters DD. Effect of statin therapy on the development and progression of heart failure: mechanisms and clinical trials. *J Card Fail*. 2006;12:664-74.