

Síntesis de colágeno e insuficiencia cardíaca

Manuel F. Jiménez-Navarro^a, Juan J. Gómez-Doblas^a, Fernando Cabrera-Bueno^a, Encarnación Cruz-Ocaña^a, Isabel Rodríguez-Bailón^a, Maximiliano Ruiz-Galdón^b, Miguel Morell^b, Encarnación Molero^a y Eduardo de Teresa-Galván^a

^aServicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España.

^bDepartamento de Bioquímica. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga. Málaga. España.

Se desconoce el metabolismo del colágeno en la insuficiencia cardíaca con y sin disfunción sistólica ventricular izquierda. Estudiamos las concentraciones de los marcadores de síntesis de colágeno tipo I (péptido C-terminal del procólgeno tipo I [PIP]) y de degradación (telopeptido del colágeno tipo I [CITP]) en un grupo de 70 pacientes tras un ingreso por insuficiencia cardíaca (35 con función ventricular izquierda deprimida y 35 con función ventricular conservada), así como en 30 individuos sanos. Excluimos a los pacientes con insuficiencia renal, enfermedad hepática, enfermedad autoinmunitaria o del metabolismo óseo, traumatismo mayor y cirugía reciente (< 3 meses) y heridas extensas. Encontramos mayores concentraciones del marcador de síntesis colágena (PIP) en los pacientes con insuficiencia cardíaca respecto al grupo control ($140 \pm 56,38$ frente a $113,66 \pm 36,6$ $\mu\text{g/l}$; $p = 0,01$), sin que se apreciaran diferencias en el marcador de degradación (CITP) ($2,89 \pm 2,37$ frente a $2,26 \pm 1,7$ $\mu\text{g/l}$). No observamos diferencias significativas entre los valores medios de PIP y CITP en pacientes con insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada frente a deprimida.

Palabras clave: Fibrosis. Insuficiencia cardíaca. Mecanismos. Miocardio. Hipertrofia.

Collagen Synthesis and Heart Failure

Little is known about collagen metabolism in heart failure, with or without left ventricular systolic dysfunction. We studied serum concentrations of the carboxy-terminal propeptide of procollagen type I (PIP), a marker of collagen type-I synthesis, and of the carboxy-terminal telopeptide of collagen type I (ICTP), a marker of collagen type-I degradation, in 70 patients admitted for heart failure (35 with depressed left ventricular systolic function and 35 with preserved left ventricular systolic function) and in 30 control subjects. Patients with kidney failure, liver disease, metabolic bone disease, rheumatic disease, recent (within 3 months) major trauma or surgery, or serious wounds were excluded. The concentration of the collagen synthesis marker, PIP, was higher in heart failure patients than control subjects, at 140 ± 56.38 mg/L vs 113.66 ± 36.6 $\mu\text{g/L}$, respectively ($P = .01$). However, there was no difference in the concentration of the collagen degradation marker, ICTP, between heart failure patients and control subjects, at 2.89 ± 2.37 mg/L vs 2.26 ± 1.7 $\mu\text{g/L}$, respectively. In heart failure patients, left ventricular systolic function had no significant effect on the PIP or ICTP concentration.

Key words: Fibrosis. Heart failure. Mechanisms. Myocardium. Hypertrophy.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es un problema sanitario de magnitud creciente en el mundo occidental, tanto por su alta prevalencia¹ asociada con la mayor

esperanza de vida como por su alta mortalidad, equiparable a la del cáncer². Un alto porcentaje de los pacientes ingresados por IC presenta una función ventricular conservada³. Un mejor conocimiento de los mecanismos que intervienen en el inicio y el desarrollo de la IC permitiría establecer las estrategias terapéuticas óptimas para controlar esta «epidemia» del siglo XXI¹.

La síntesis y degradación del colágeno en el corazón sano es un proceso continuo y equilibrado⁴ que puede alterarse ante determinadas situaciones clínicas, como la hipertrofia ventricular de origen hipertensivo⁵ o tras un infarto agudo de miocardio⁶. Se ha demostrado la estrecha relación entre el diagnóstico histológico

Este estudio ha sido realizado con una ayuda para investigación de Schering-Plough.

Correspondencia: Dr. M.F. Jiménez Navarro.
Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria.
Campus de Teatinos, s/n 29010 Málaga. España.
Correo electrónico: jimeneznavarro@secardiologia.es

Recibido el 3 de marzo de 2004.

Aceptado para su publicación el 12 de enero de 2005.

de fibrosis miocárdica hipertensiva en animales⁷ y pacientes hipertensos⁶ con los marcadores bioquímicos no invasivos de fibrosis miocárdica⁴, como el péptido del extremo C-terminal del procolágeno de tipo I (PIP) que se origina en el procolágeno de tipo I a través de una endopeptidasa C-terminal en su conversión a colágeno tipo I, y el telopéptido del colágeno de tipo I (CITP) que contiene el extremo C-terminal originado en la degradación del colágeno de tipo I por una colagenasa. Aunque hay diversos tipos de colágeno, el colágeno de tipo I es más abundante en la fibrosis miocárdica que el colágeno de tipo III⁸. Además, el colágeno de tipo I es el que se ha correlacionado de manera más estrecha con la fibrosis miocárdica histológica y con la normalización de sus valores y el grado histológico de fibrosis tras diversas actuaciones terapéuticas⁹.

El objetivo del presente trabajo ha sido estudiar la relación entre estos marcadores de síntesis y degradación del colágeno de tipo I (PIP y CITP) en un grupo de pacientes ingresados por IC con y sin disfunción sistólica ventricular izquierda respecto a un grupo control.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudiamos a 70 pacientes que ingresaron en nuestro hospital entre septiembre de 2000 y abril de 2001 por IC, 35 con función sistólica ventricular izquierda deprimida (grupo A) y 35 con función sistólica ventricular conservada (grupo B). El diagnóstico de IC se estableció según los criterios de la Sociedad Europea de Cardiología y se basó en la presencia de síntomas y signos de IC con evidencia objetiva de alguna anomalía cardíaca estructural o funcional valorada por ecocardiografía. Excluimos a los pacientes con insuficiencia renal (creatinina plasmática > 2 mg/dl), enfermedad hepática, autoinmunitaria o del metabolismo óseo, traumatismo mayor o cirugía reciente (3 meses) y heridas extensas. Se utilizó como grupo control a un total de 30 sujetos sin enfermedad cardíaca de base. Eran personas de similar edad, sin antecedentes cardiológicos, que acudieron para la realización de un electrocardiograma en nuestra consulta (básicamente preoperatorios).

Se consideró la etiología de la IC como isquémica si presentaban en la coronariografía alguna estenosis coronaria > 70%. La función ventricular se determinó a partir del quinto mes tras el último ingreso hospitalario por IC (media de 165 días), junto con la toma de muestras sanguíneas para la determinación de los marcadores de fibrosis miocárdica con el fin de evitar una posible influencia de factores precipitantes de IC y de cambios recientes de tratamiento. La fracción de eyección fue calculada de forma cuantitativa, mediante los métodos de Teicholz o de Simpson, en los casos en los que había alteraciones en la contractilidad segmentaria. Se consideró que la función ventricular estaba deprimida si la fracción de eyección era < 45%¹⁰. Las determinaciones de

PIP y CITP se realizaron por radioinmunoanálisis (Orion Diagnostica) por duplicado, tomando como valor final el valor medio de las dos determinaciones en el laboratorio de bioquímica de la Facultad de Medicina de Málaga. Todos los datos cuantitativos se expresan como media $\pm$ desviación estándar y los datos cualitativos como porcentajes. Realizamos el análisis univariable de las diferencias entre grupos con el test de la t de Student para variables continuas y el test de la χ^2 o el test de Fisher para las variables categóricas. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$. Se utilizó el paquete estadístico SPSS 8.0.

RESULTADOS

Los pacientes con IC del grupo B presentaban una mayor edad media (70,3 frente a 63,8 años), había un mayor porcentaje de mujeres (el 68 frente al 45%) y de pacientes con hipertensión arterial (el 91 frente al 48%) que en los pacientes del grupo A (tabla 1). La etiología de la disfunción ventricular era isquémica en el 62% de los pacientes que la presentaban. El tiempo de evolución previo a la IC era similar en ambos grupos (media de 1,8 años).

Marcadores de síntesis y degradación colágeno de tipo I

Los valores medios del PIP de los pacientes con IC

TABLA 1. Características basales de los pacientes estudiados

	IC $\leq$ 45% (grupo A) n = 35 p	IC > 45% (grupo B) n = 35 p	p
Edad (años)	63,8 $\pm$ 8,8	70,3 $\pm$ 9,3	0,004
Mujeres (%)	45,7	68,5	0,045
Factores de riesgo			
Hipertensión arterial	48,6	91,4	0,001
Dislipemia	20	22,8	0,5
Tabaquismo	40	20	0,06
Diabetes mellitus	42,8	48,5	0,3
Cardiopatía isquémica	62,9	14,3	0,001
Tratamiento			
Bloqueadores beta	42,8	28	0,25
Antagonistas del calcio	12,8	28,2	0,10
IECA/ARA-II	82,8	74,3	0,06
Diuréticos	68,5	68,5	0,5
Digoxina	22,8	28,6	0,4
Sintrom	20	22,8	0,5
Estatinas	14,2	17,1	0,5
Fibrilación auricular	37,1	45,7	0,17
FE (%)	33 $\pm$ 11,5	61,9 $\pm$ 7,2	0,001

IC: insuficiencia cardíaca; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; FE: fracción de eyección.

Las variables cualitativas están expresadas en porcentajes.

Las variables cuantitativas están expresadas en media $\pm$ desviación estándar.

fueron estadísticamente más elevados que los controles ($140 \pm 56,38$ frente a $113,66 \pm 36,6 \mu\text{g/l}$; $p = 0,01$) (fig. 1). Sin embargo, las diferencias en los valores de PIP entre los grupos A y B o entre dichos grupos y los controles no alcanzaron significación estadística ($141,85 \pm 68,8$; $138,17 \pm 40,83$ y $113,66 \pm 36,66 \mu\text{g/l}$, respectivamente).

No encontramos diferencias entre los valores medios del CITP entre los pacientes con IC frente al grupo control ($2,89 \pm 2,37$ frente a $2,26 \pm 1,7 \mu\text{g/l}$). No había diferencias entre los valores del CITP en los pacientes con IC con/sin disfunción sistólica ventricular.

DISCUSIÓN

Numerosas observaciones indican que la transición de la hipertrofia compensadora a la IC se relaciona con diversos cambios celulares y tisulares: pérdida del número de cardiomiocitos debido tanto a apoptosis como a necrosis, cambios en la unidad motriz y el citoesqueleto de los cardiomiocitos y alteraciones en el metabolismo de la matriz extracelular que conducen a la fibrosis del miocardio¹¹. En condiciones de estrés biomecánico secundario a una sobrecarga de presión o isquemia, los fibroblastos cardíacos se estimulan e incrementan la síntesis de precursores de las moléculas de colágeno de tipo I y III, por lo se produce una acumulación de fibras de colágeno que caracteriza a la fibrosis debido también a una menor degradación de éste tras la inhibición de la colagenasa miocárdica por hipertensión o isquemia. Incluso en biopsias de pacientes con miocardiopatía dilatada se ha descrito una mayor síntesis de colágeno de tipo I en pacientes con disfunción ventricular frente a los que no la presentan, así como una mayor proporción de colágeno de tipo I frente a colágeno de tipo III, que presenta una mayor rigidez¹². También en la miocardiopatía hipertrófica se aprecia un predominio de la síntesis sobre la degradación de colágeno de tipo I¹³.

Hasta donde nosotros sabemos, este trabajo es el primero que ha estudiado la relación entre los marcadores bioquímicos de síntesis y degradación del colágeno de tipo I (PIP y CITP) en pacientes con IC. De los resultados de nuestro trabajo parece concluirse que hay diferencias en el marcador de síntesis de colágeno de tipo I en el grupo total de pacientes con IC respecto al control, aunque no en el marcador de degradación del colágeno de tipo I, lo que sugiere un aumento de la fibrosis miocárdica en ambos tipos de IC al estar aumentada la síntesis, sin que varíe la degradación del colágeno de tipo I.

Por otra parte, está bien establecido que la fibrosis miocárdica en hipertensos es debida a un aumento de los valores de PIP con concentraciones normales de CITP, lo que favorecía la fibrosis miocárdica¹⁴. Diver-

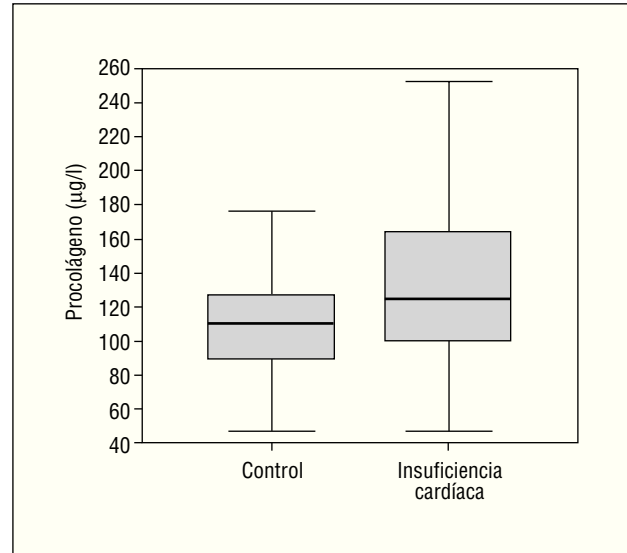


Fig. 1. Valores del péptido del extremo C-terminal del procolágeno tipo I (PIP) en los pacientes con insuficiencia cardíaca y en el grupo control.

sas actuaciones terapéuticas con fármacos que controlan los mayores estímulos fisiológicos sobre la fibrosis miocárdica –la angiotensina II y la aldosterona–, como son los inhibidores del receptor de la angiotensina¹⁴, los antagonistas de los receptores de la angiotensina II¹⁵ o la espironolactona¹⁶, consiguen disminuir los valores de los marcadores de síntesis colágena.

En la IC parece producirse una situación similar a la descrita en los pacientes con hipertensión arterial. Se observan concentraciones elevadas de marcadores de síntesis colágena (PIP) frente a unos valores normales de marcadores de degradación (CITP), lo que favorecería el depósito de colágeno en el miocardio y la fibrosis miocárdica.

LIMITACIONES

El reducido número de pacientes estudiados podría haber limitado el poder estadístico para encontrar diferencias entre los grupos. Desconocemos la eventual influencia del momento para determinar los marcadores de fibrosis miocárdica tras un ingreso hospitalario por IC, así como la relación temporal con el comienzo del proceso, aunque no se apreciaron diferencias entre los grupos de pacientes con IC. El tratamiento previo de muchos de los pacientes con fármacos que pueden alterar el proceso de fibrosis constituye otra potencial limitación de este estudio. Los grupos con y sin disfunción sistólica difieren, aparte de en la fracción de eyección, en otras variables, como la edad, el porcentaje de etiología isquémica y la hipertensión arterial que, de alguna manera, también podrían afectar a los resultados, incluidos los marcadores de fibrosis.

CONCLUSIONES

En pacientes diagnosticados de IC se observan unas concentraciones mayores de marcadores de síntesis y degradación del colágeno de tipo I respecto a las de un grupo control de voluntarios sanos.

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Javier Díez por sus valiosas críticas y sugerencias en la redacción del manuscrito y a la Dra. Begoña López por su colaboración técnica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Redfield MM. Heart failure: an epidemic of uncertain proportions. *N Engl J Med*. 2002;347:1442-4.
2. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More «malignant» than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001;3:315-22.
3. Ojeda S, Anguita M, Muñoz JF, Rodríguez MT, Mesa D, Franco M, et al. Características clínicas y pronóstico a medio plazo de la insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada. ¿Es diferente de la insuficiencia cardíaca sistólica? *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:1050-6.
4. Querejeta R, Varo N, López B, Larman M, Artinano E, Etayo JC, et al. Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circulation*. 2000;101:1729-35.
5. Takino T, Nakamura M, Hirimori K. Circulating levels of carboxyterminal propeptide of type I procollagen and left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Cardiology*. 1999;91:81-6.
6. Díez J, Panizo A, Gil MJ, Monreal I, Hernández M, Pardo Min-dan J. Serum markers of collagen type I metabolism in spontaneously hypertensive rats. Relation to myocardial fibrosis. *Circulation*. 1996;93:1026-32.
7. Díez J, Laviades C, Varo N, Querejeta R, López B. Diagnóstico bioquímico de la fibrosis miocárdica hipertensiva. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53 Supl 1:8-13.
8. Panizo A, Pardo J, Hernández M, Galindo MF, Cenarruzabeitia E, Díez J. Quinapril decreases myocardial accumulation of extracellular matrix components in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens*. 1995;8:815-22.
9. López B, González B, Varo N, Laviades C, Querejeta R, Díez J. Biochemical assessment of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Hypertension*. 2001;38:1222-6.
10. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J*. 1998;19:990-1003.
11. Díez J, López B, González A, Ardanaz N, Fortuño M. Respuestas del miocardio al estrés biomecánico. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:507-15.
12. Puschinger M, Knopf D, Petschauer S, Doermer A, Poller W, Schwimmbeck P, et al. Dilated cardiomyopathy is associated with significant changes in collagen type I/III ratio. *Circulation*. 1999;99:2750-66.
13. Lombardi R, Betocchi S, Losi MA, Tochetti C, Anversa M, Miranda M, et al. Myocardial collagen turnover in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2003;108:1455-60.
14. Laviades C, Varo N, Fernández J, Mayor G, Gil MJ, Monreal I, et al. Abnormalities of extracellular degradation of collagen type I in essential hypertension. *Circulation*. 1998;98:535-40.
15. Díez J, Querejeta R, López B, González A, Larman M, Martínez JL. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation*. 2002;105:2512-7.
16. Zannad F, Dousset B, Alla F. Treatment of congestive heart failure: interfering the aldosterone-cardiac extracellular matrix relationship. *Hypertension*. 2001;38:1227-32.