

Alteraciones del metabolismo del colágeno fibrilar en la cardiopatía hipertensiva. Situación actual y perspectivas

Begoña López Salazar^a, Susana Ravassa Albéniz^a, Teresa Arias Guedón^a, Arantxa González Miqueo^a, Ramón Querejeta^b y Javier Díez Martínez^{a,c}

^aÁrea de Ciencias Cardiovasculares. Centro para la Investigación Médica Aplicada. Universidad de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

^bServicio de Cardiología. Hospital Universitario Donostia. San Sebastián. Guipúzcoa. España.

^cDepartamento de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Clínica Universitaria. Universidad de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

La hipertensión arterial causa una serie de cambios en la composición del tejido cardíaco que dan lugar al remodelado estructural del miocardio. Dicho remodelado es la consecuencia de diversos procesos patológicos mediados por factores mecánicos, factores neurohormonales y citocinas que afectan al compartimento cardiomiocitario y no cardiomiocitario del miocardio. Uno de esos procesos está relacionado con la disrupción del equilibrio entre la síntesis y la degradación de las moléculas de colágeno tipo I y tipo III, que da lugar a una excesiva acumulación de fibras de colágeno tipo I y tipo III en el espacio intersticial y perivascular del miocardio. La relevancia clínica de la fibrosis miocárdica radica en que contribuye al desarrollo de complicaciones cardíacas en los pacientes hipertensos. Esta breve revisión está centrada en los mecanismos de la fibrosis miocárdica, así como en sus consecuencias clínicas. Además, se considerarán los métodos para su diagnóstico y las principales estrategias terapéuticas que facilitan su reducción.

Palabras clave: Colágeno. Fibrosis. Hipertensión arterial sistémica. Péptidos.

Altered Fibrillar Collagen Metabolism in Hypertensive Heart Failure. Current Understanding and Future Prospects

Arterial hypertension induces numerous alterations in the composition of cardiac tissue, which, in turn, result in structural remodeling of the myocardium. This remodeling is due to a range of pathologic mechanisms associated with mechanical, neurohormonal and cytokine processes that affect both cardiomyocyte and non-cardiomyocyte compartments of the myocardium. One of these processes involves disruption of the equilibrium between the synthesis and degradation of type-I and type-III collagen molecules. The result is excess accumulation of type-I and type-III collagen fibers in interstitial and perivascular spaces in the myocardium. The clinical significance of myocardial fibrosis lies in its contribution to the development of cardiac complications in hypertensive patients. This brief review focuses on the mechanisms of myocardial fibrosis and their clinical consequences. In addition, the techniques used for diagnosing myocardial fibrosis and the main therapeutic strategies for reducing fibrosis are also discussed.

Key words: Collagen. Fibrosis. Systemic arterial hypertension. Peptides.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La elevación sostenida de la presión arterial (PA) se asocia con un incremento significativo de la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes hipertensos. Ello es debido a que la hipertensión arterial (HTA) puede dañar la estructura y alterar la función de las arterias, el corazón, el cerebro y el riñón. Concreta-

mente, los pacientes con HTA están expuestos a desarrollar una serie de alteraciones estructurales y funcionales del corazón que constituyen la llamada cardiopatía hipertensiva (CH). La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) constituye la lesión macroscópica propia de la CH, pero en esta lesión subyacen una serie de cambios microscópicos que configuran un cuadro denominado remodelado miocárdico. La hipertrofia y la apoptosis de los cardiomiocitos, la fibrosis del miocardio y la hipertrofia de la pared de las arterias y las arteriolas intramiocárdicas constituyen los elementos estructurales definitorios del remodelado miocárdico presente en la CH.

Correspondencia: Dr. J. Díez Martínez.
Área de Ciencias Cardiovasculares. Edificio CIMA. Facultad de Medicina.
Pío XII, 55. 31008 Pamplona. Navarra. España.
Correo electrónico: jadimar@unav.es

ABREVIATURAS

ANG II: angiotensina II.
CH: cardiopatía hipertensiva.
ECA: enzima de conversión de la angiotensina.
ELISA: inmunoensayo enzimático de absorción.
FE: fracción de eyección.
FVC: fracción de volumen miocárdico ocupado por colágeno.
HTA: hipertensión arterial.
HVI: hipertrofia ventricular izquierda.
NF- κ B: factor nuclear de transcripción-kappa B.
PA: presión arterial.
PICP: propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo I.
PPAR- α : receptor activado por el proliferador de los peroxisomas alfa.
r-AT₁: receptor de tipo 1 de la angiotensina II.
RIA: radioinmunoanálisis.
SHR: ratas espontáneamente hipertensas.
SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.
TGF- β : factor de crecimiento transformante beta.

BASES MOLECULARES Y CELULARES

Como otros órganos, el corazón está compuesto por células parenquimatosas altamente diferenciadas, los cardiomiocitos, y por estroma constituido por la matriz extracelular, el fluido tisular y células mesenquimales indiferenciadas pluripotenciales. La matriz extracelular cardiaca está integrada principalmente por colágeno fibrilar y no fibrilar, así como por fibras de laminina y elastina, proteoglicanos e integrinas. Las moléculas de colágeno fibrilar de tipo I y de tipo III son las más abundantes en el corazón adulto y exhiben su típica conformación de triple hélice merced a la disposición espacial de sus 3 cadenas polipeptídicas α . El colágeno fibrilar sirve de andamiaje estructural para los cardiomiocitos y la vasculatura intramiocárdica, a la par que confiere al tejido miocárdico la rigidez que lo hace resistente a la deformación durante el ciclo cardiaco. Además, el colágeno fibrilar conecta los elementos contráctiles de los cardiomiocitos adyacentes, actuando así como un transductor de la contracción del músculo cardiaco hacia la cámara ventricular. Aunque en determinadas situaciones patológicas del corazón hay un déficit de colágeno fibrilar, la mayoría de las cardiopatías crónicas se caracterizan por la acumulación exagerada focal (cicatriz) o difusa (fibrosis) de éste¹.

Estudios realizados en corazones humanos post mortem² y en biopsias endomiocárdicas³ muestran que la fracción de volumen de colágeno miocárdica (FVC, una medida de la cantidad de fibras de colágeno que

están depositadas en el miocardio) es significativamente mayor en pacientes con CH que en sujetos normotensos de control. Desde el punto de vista histológico, la fibrosis miocárdica hipertensiva presenta las siguientes características definitorias⁴⁻⁶: está constituida por el depósito exagerado de fibras de colágeno de tipo III inicialmente, y de tipo I a medida que el proceso progresa; las fibras se disponen como haces que surcan el intersticio y en torno a los vasos intramiocárdicos; la acumulación de fibras no se limita al ventrículo izquierdo y también está presente en las otras cámaras cardiacas; y la cuantía del depósito de fibras se relaciona inversamente con el número de cardiomiocitos y directamente con el grado de hipertrofia de éstos.

La prevalencia de la fibrosis miocárdica en la CH está poco estudiada. En un estudio en el que se establecían grados de fibrosis a partir de la comparación de los valores de la FVC entre sujetos normotensos sin HVI y pacientes hipertensos con HVI se comprobó que el 11% de los pacientes presentaba una fibrosis nula-mínima, el 58% presentaba una fibrosis ligera-moderada y el 31% presentaba fibrosis severa (fig. 1)³. Por lo tanto, la fibrosis es una lesión prácticamente constante en el miocardio de los pacientes con CH.

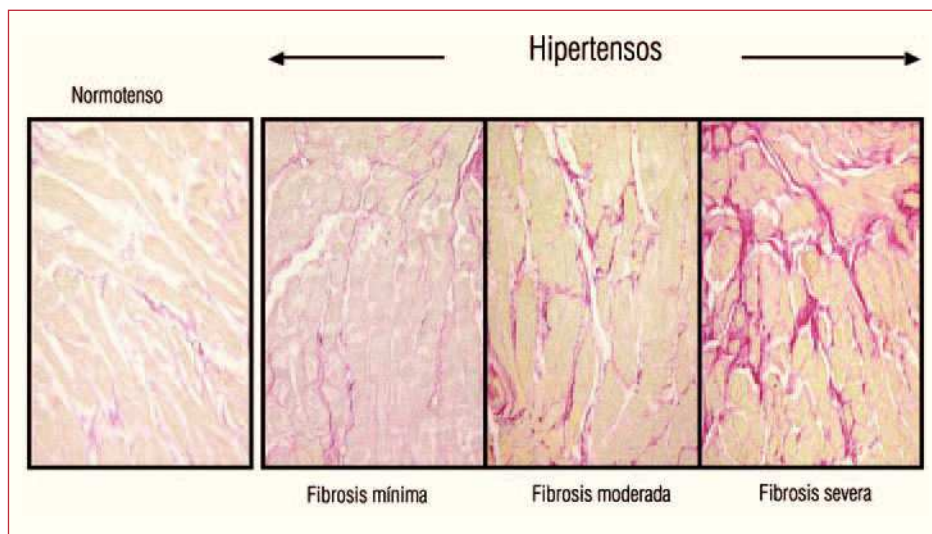
MECANISMOS CAUSALES

El exceso de fibras de colágeno miocárdico presente en la CH es el resultado de la combinación de un incremento en la síntesis de colágeno, por los fibroblastos y los miofibroblastos, y una disminución o ausencia de cambio en la degradación de éste, por las metaloproteinasas de matriz⁷. Esta hipótesis se apoya en hallazgos experimentales que muestran una sobreexpresión de los genes⁸ del procolágeno de tipo I (precursor del colágeno de tipo I)⁸ y una disminución de la actividad de la colagenasa (enzima encargada de la degradación del colágeno de tipo I)⁹ en el ventrículo izquierdo hipertrofiado de las ratas espontáneamente hipertensas (SHR). La combinación de distintos factores (hemodinámicos, humorales, genéticos y ambientales) puede inducir el citado desequilibrio.

Factores hemodinámicos

Experimentos in vivo han demostrado que la sobrecarga crónica de presión estimula tanto la expresión de genes como la síntesis de proteínas de colágeno en el miocardio, lo que favorece un exagerado depósito de fibras de colágeno y la consiguiente fibrosis¹⁰. Además, estudios in vitro han demostrado que la síntesis de procolágeno de tipo I está estimulada en los fibroblastos cardiacos con una sobrecarga mecánica cíclica¹⁰, como la que se produce en condiciones de HTA. Por tanto, la sobrecarga hemodinámica del ventrículo izquierdo debida a HTA puede favorecer la fibrosis miocárdica.

Fig. 1. Contenido de colágeno presente en el corazón de un sujeto normotenso y de 3 pacientes con cardiopatía hipertensiva. Los pacientes están clasificados según el grado de fibrosis miocárdica: mínima (izquierda), moderada (centro) y severa (derecha). Las secciones están teñidas con rojo picosirio y las fibras de colágeno aparecen teñidas de color rojo.



Varias observaciones clínicas sustentan esta posibilidad. Tanaka et al¹¹ objetivaron que la FVC aumentaba desde el exterior hasta el interior de la pared libre del ventrículo izquierdo en corazones humanos hipertensos, lo que probablemente refleja el gradiente transmural del estrés parietal. Rossi² describió que cuando los corazones de pacientes hipertensos se agrupaban según el peso del corazón, la FVC aumentaba progresivamente con el peso cardiaco. Además, había una asociación entre la severidad de la fibrosis intersticial y la de la HVI. Por último, nuestro grupo ha descrito que la PA sistólica y la presión de pulso eran superiores en los pacientes con fibrosis severa que en los pacientes con fibrosis mínima y moderada³.

Factores no hemodinámicos

Dos tipos de hallazgos indican que, además de los factores hemodinámicos, los factores no hemodinámicos también pueden contribuir al desarrollo de la fibrosis miocárdica en la HTA. El primero hace referencia, tal como se ha mencionado anteriormente, a la presencia de fibrosis miocárdica no sólo en el ventrículo izquierdo, sino también en el ventrículo derecho^{4,12}, en el septo interventricular¹³ y en la aurícula izquierda¹⁴, como se ha descrito en estudios post mortem de corazones de pacientes con CH. En segundo lugar, estudios recientes han demostrado que la capacidad del tratamiento antihipertensivo para revertir la fibrosis miocárdica en los pacientes hipertensos es independiente de su eficacia antihipertensiva^{15,16}. Por tanto, la visión actual es que el desarrollo de la fibrosis miocárdica puede ser consecuencia también del predominio de los factores humorales que estimulan sobre los factores humorales que inhiben el metabolismo del colágeno fibrilar (tabla 1)⁷. Entre aquellos destacan los agonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

En efecto, en estudios clínicos en los que se inhibía la enzima de conversión de la angiotensina (ECA)^{15,17} o se bloqueaba el receptor de la angiotensina II (ANG II) de tipo 1 (r-AT₁)^{16,18} se ha puesto de manifiesto la importancia de la ANG II en el desarrollo de la fibrosis miocárdica en los pacientes con CH. De hecho, abundantes estudios experimentales demuestran que la interacción de este péptido con el r-AT₁ ejerce múltiples efectos profibróticos en el corazón, incluidas la inducción de hiperplasia de los fibroblastos y la diferenciación de los cardiomiocitos a miofibroblastos, la activación de la síntesis de colágeno fibrilar y la inhibición de la degradación de las fibras de colágeno¹⁹. Por otro lado, diversos hallazgos indican que las interacciones

TABLA 1. Factores humorales estimuladores e inhibidores del metabolismo del colágeno fibrilar en el miocardio

Factores estimuladores
Angiotensina II
Factor de crecimiento transformante β
Otros factores de crecimiento (PDGF, bFGF, IGF-1)
Aldosterona
Desoxicorticosterona
Endotelina
Catecolaminas
Moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1)
Osteopontina
Factores inhibidores
Bradicinina
Prostaglandinas
Oxido nítrico
Péptidos natriuréticos
Glucocorticoides
N-acetil-seril-aspartil-lisil-prolina (Ac-SDKP)

bFGF: factor de crecimiento fibroblástico básico; ICAM: moléculas de adhesión intercelular; IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina, tipo 1; PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas; VCAM: moléculas de adhesión endotelial.

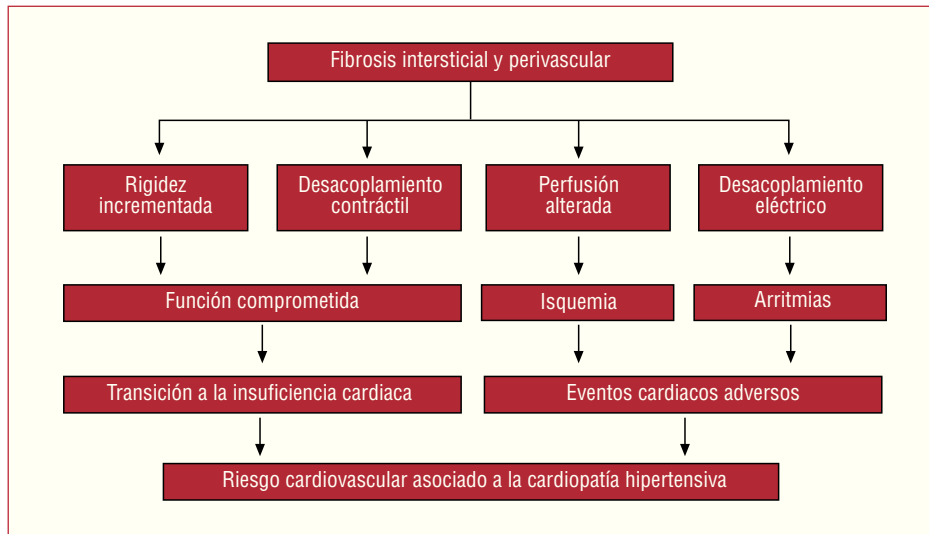


Fig. 2. Mecanismos por los que la fibrosis miocárdica contribuye a las complicaciones de la cardiopatía hipertensiva.

entre factores producidos por los cardiomiocitos (p. ej., osteoponina), los macrófagos (p. ej., inhibidor del activador del plasminógeno 1) y los fibroblastos (p. ej., factor de crecimiento transformante beta) mediarían los efectos profibróticos de la ANG II²⁰. Además, la fibrosis podría formar parte de una respuesta reparadora ante la inflamación y el estrés oxidativo inducidos por la ANG II a través de la interacción con el r-AT₁ localizado en las células de la microvasculatura cardíaca²¹.

Otro factor humoral que puede ser importante en el desarrollo de fibrosis miocárdica es la aldosterona. La infusión crónica de aldosterona a ratas uninefrectomizadas y alimentadas con una dieta rica en sodio se asocia con una marcada acumulación de fibras de colágeno en ambos ventrículos cardíacos²². La fibrosis cardíaca en este modelo se previene con espironolactona, un bloqueador del receptor mineralocorticoide²³, por lo que el mecanismo fibrótico de la aldosterona comportaría su interacción con dicho receptor presente en los fibroblastos cardíacos y en los miofibroblastos²⁴. Además, la activación del receptor mineralocorticoide puede facilitar las acciones profibróticas de la ANG II a través de la regulación al alza de la expresión de los r-AT₁²⁵. Es interesante señalar que las acciones profibróticas de la aldosterona parecen ser independientes de la PA, puesto que el bloqueo del receptor mineralocorticoide con eplerenona reduce la fibrosis miocárdica que se produce en ratones con una sobrecarga crónica de presión en ausencia de cambios significativos de la PA sistémica²⁶.

Factores genéticos y ambientales

Algunos hallazgos señalan que los factores genéticos tienen un papel en la modulación de la fibrosis miocárdica hipertensiva. Se ha identificado un marcador microsatélite para el gen de la ECA en la rata, que permite diferenciar los alelos de dicho gen y su asociación con diferentes grados de actividad de la enzima

en el plasma²⁷. En las ratas que portan el alelo B se han observado grados más altos de actividad del ECA en el ventrículo izquierdo y un desarrollo de fibrosis ventricular más extenso en respuesta al isoproterenol que en las ratas que portan el alelo L tratadas con el mismo compuesto²⁸. Por otro lado, en un estudio reciente²⁹, nuestro grupo analizó la influencia del polimorfismo A1166C del gen del r-AT₁ sobre la capacidad del losartán para inhibir la síntesis del colágeno de tipo I y para revertir la fibrosis miocárdica en pacientes con CH. Los pacientes fueron genotipificados para este polimorfismo y divididos en 2 subgrupos: AA y AC/CC. La síntesis de colágeno era significativamente mayor y disminuía más con el tratamiento con losartán en los pacientes AA que en los pacientes AC/CC. Aunque las bases moleculares de esta asociación no están muy claras, es posible que estén relacionadas con cambios en la actividad cardíaca del SRAA.

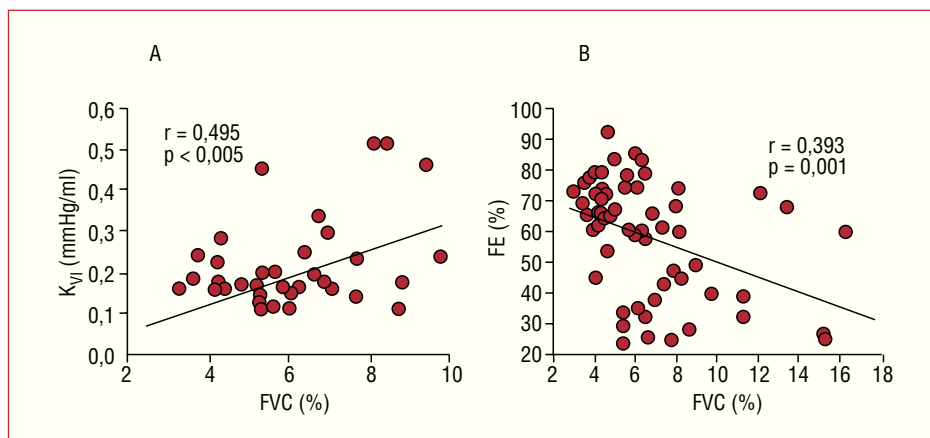
Del mismo modo que se sabe que la ingesta exagerada de sodio facilita el desarrollo de la HVI en los animales y los humanos con HTA, independientemente de sus efectos sobre la PA, hallazgos experimentales recientes indican que ello podría ser aplicable también a la fibrosis miocárdica. En efecto, en un estudio reciente se observó que el incremento en la ingesta de sodio se acompañaba del desarrollo de fibrosis miocárdica biventricular en las ratas SHR, pero no en las ratas normotensas Wistar-Kyoto; además, no había asociación entre la elevación de la PA y el aumento de la FVC en las ratas SHR³⁰. Estas observaciones ponen de manifiesto el potencial fibrótico miocárdico de la interacción entre el sustrato genético hipertensivo y los factores exógenos comúnmente ligados a la HTA.

CONSECUENCIAS CLÍNICAS

Como se muestra en la figura 2, la fibrosis miocárdica puede contribuir a la disfunción ventricular, a la

Fig. 3. A. Correlación directa de la fracción de volumen de colágeno (FVC) con la rigidez de la cámara ventricular izquierda (K_{VI}), en los pacientes con cardiopatía hipertensiva. B. Correlación inversa de la fracción de volumen de colágeno (FVC) con la fracción de eyección (FE) en los pacientes con cardiopatía hipertensiva.

Panel A tomado de Díez et al¹⁸. Panel B tomado de Querejeta et al³⁵.



disminución de la reserva coronaria y a las arritmias ventriculares que afectan adversamente al pronóstico cardiovascular de los pacientes con CH³¹.

Disfunción ventricular

El contenido de colágeno del miocardio le confiere una resistencia al estiramiento (rigidez) durante la diástole³². Asimismo, la elastancia del miocardio durante la contracción depende inversamente del contenido de colágeno³². Diversos estudios clínicos y experimentales han demostrado que la fibrosis incrementa la rigidez y reduce la elastancia del tejido miocárdico³³. En concreto, se admite que un incremento del doble o del triple en la FVC influye de manera adversa en la rigidez diastólica (favoreciendo la disfunción diastólica), mientras que un aumento de 4 veces o más de la FVC se asocia con un aumento adicional de la rigidez diastólica y una disminución de la elastancia sistólica (favoreciendo la disfunción sistólica).

Varios hallazgos clínicos apoyan este planteamiento. Recientemente, nuestro grupo ha demostrado que hay una asociación directa entre el contenido de colágeno miocárdico y la rigidez de la cámara ventricular izquierda en pacientes con CH (fig. 3A), y que la regresión de la fibrosis severa inducida por el losartán en estos pacientes se acompaña de la disminución de la rigidez miocárdica¹⁸. Sugihara et al³⁴ hallaron que la FVC era el factor que más significativamente se relacionaba con la disfunción diastólica en los pacientes hipertensos, y Brilla et al¹⁵ observaron que la disminución de la FVC tras el tratamiento crónico con el inhibidor de la ECA lisinopril se acompañada de la mejoría en la función diastólica ventricular izquierda en pacientes con HTA. Tanto nuestro grupo³⁵ (fig. 3B) como el de McLenachan y Dargie³⁶ han descrito una asociación inversa entre la FVC y la fracción de eyección (FE) en los pacientes con CH. Finalmente, en estudios efectuados en pacientes con insuficiencia cardíaca atribuible a la CH se ha observado que hay una

asociación entre la reducción de la fibrosis miocárdica y la mejoría de la función cardíaca de los pacientes³⁷.

Disminución de la reserva coronaria

Los pacientes con CH pueden presentar síntomas y signos de isquemia miocárdica, aunque angiográficamente las arterias coronarias sean normales³⁸. La reducción de la reserva coronaria es, probablemente, la causa de la isquemia miocárdica en esos casos³⁹.

En la CH se han descrito alteraciones funcionales y estructurales de la microcirculación coronaria que pueden estar relacionadas con la disminución de la reserva coronaria, incluidas la disfunción endotelial, el engrosamiento de la capa media con reducción de la luz y la acumulación de fibras de colágeno en la región periarteriolar⁴⁰. Se ha publicado que el tratamiento crónico con el inhibidor de la ECA perindopril induce en los pacientes hipertensos un incremento de la reserva coronaria que se asocia con una regresión significativa de la fibrosis periarteriolar y con una ligera, aunque no significativa, reducción de la hipertrofia de la capa media arteriolar¹⁸.

La importancia del colágeno periarteriolar en el compromiso de la reserva coronaria queda demostrado por los estudios experimentales de Isoyama et al⁴¹, en los que se observó que la normalización de la PA después de desclampar la aorta indujo la regresión de la hipertrofia de la capa media arteriolar, pero la normalización de la reserva coronaria sólo se consiguió tras la inhibición de la acumulación de colágeno en la adventicia con β -aminopropinitrilo. Por tanto, se puede asumir que la fibrosis perivascular es un factor limitante de la distensibilidad de los vasos intramiocárdicos en los pacientes con CH.

Arritmias ventriculares

Estudios epidemiológicos, como el de Framingham⁴², han puesto de manifiesto una alta incidencia de

arritmias ventriculares en los pacientes con CH. Las arritmias se asocian con una mayor mortalidad en estos pacientes, incluida la muerte súbita.

McLenachan y Dargie³⁶ analizaron las posibles correlaciones de las arritmias ventriculares en pacientes con CH y encontraron que los pacientes con arritmias tenían valores superiores de masa ventricular izquierda y FVC que los pacientes sin arritmias. La FE y el número de vasos coronarios con estenosis significativa (> 50%) eran similares en los 2 grupos de pacientes. Por tanto, la alta incidencia de arritmias en pacientes con CH no puede atribuirse exclusivamente a la coexistencia de enfermedad arterial coronaria, o a la disfunción ventricular, y puede estar relacionada con la fibrosis y con los cambios fenotípicos adaptativos de los cardiomiocitos asociados con la HVI.

La fibrosis podría causar arritmias tanto a través de un desacoplamiento anatómico debido a la heterogeneidad miocárdica como a través de un mecanismo de reentrada generado por la propagación en zigzag de la onda transversa⁴³.

ENFOQUE DIAGNÓSTICO

Debido a los efectos adversos cardiacos que la fibrosis miocárdica puede tener para los pacientes con CH, su evaluación puede ser de ayuda en el diagnóstico del remodelado miocárdico de estos pacientes, así como en el establecimiento de su pronóstico. Además, poder evaluar la fibrosis puede ser útil al valorar los efectos del tratamiento antihipertensivo sobre el remodelado.

Diagnóstico histológico

Dado que la fibrosis miocárdica es una lesión histopatológica, el método diagnóstico más fiable sería la biopsia endomiocárdica. En términos generales, el procedimiento de la biopsia endomiocárdica no presenta complejidad técnica y es clínicamente seguro para el paciente⁴⁴. Esta afirmación es especialmente relevante si tenemos en cuenta que se ha demostrado que la fibrosis existente en el tabique interventricular es representativa de la que hay en la pared libre del ventrículo izquierdo¹³, por lo que biopsiar el tabique desde el ventrículo derecho tras acceder a él por vía venosa disminuye aún más el riesgo de complicaciones. No obstante, hay que reconocer que la biopsia endomiocárdica es una metodología invasiva que, por sus exigencias técnicas, presenta limitaciones obvias para su aplicación a gran escala.

Diagnóstico por métodos de imagen

La caracterización ultrasónica del tejido miocárdico permite la identificación y la caracterización del estado físico de éste a través del análisis de las interacciones entre los ultrasonidos y el propio tejido. Esta técnica

está basada en el principio de que la interacción de las ondas de ultrasonido con el tejido normal da lugar al reflejo de unas señales ultrasónicas que presentan unas determinadas características que se pueden cuantificar (p. ej., mediante el *tissue-integrated backscatter*), lo que permite definir la estructura y las cualidades funcionales del miocardio. Estas características difieren de las que se observan cuando los ultrasonidos interactúan con tejido anormal, como el fibroso⁴⁵. En este contexto, recientemente se ha mostrado una asociación entre las alteraciones en la ecorreflectividad, en forma de disminución de la variación cíclica de la señal de *backscatter*, y el incremento de la FVC en el corazón de los pacientes con CH^{46,47}. Sin embargo, la reproducibilidad de la información proporcionada por esos métodos es cuestionable. Además, debido a su alto coste, su uso en la práctica clínica habitual estaría restringido a los centros en los que dichos métodos estuvieran disponibles.

La resonancia magnética (RM) es otra técnica prometedora para la caracterización de la composición del miocardio, especialmente la caracterización obtenida con gadolinio, que se ha validado y parece ser útil para la cuantificación de la fibrosis no isquémica. En un estudio realizado en pacientes con miocardiopatía arritmogénica ventricular derecha se ha observado una correlación entre los parámetros medidos con esta técnica y la fibrosis miocárdica, determinada histológicamente⁴⁸. También se ha demostrado la utilidad de la RM para detectar la fibrosis presente en la enfermedad endomiocárdica⁴⁹.

Diagnóstico bioquímico

En los últimos años se han desarrollado métodos alternativos a los anteriores basados en la determinación inmunoquímica de los péptidos derivados del metabolismo del colágeno de tipo I y de tipo III presentes en la sangre (tabla 2). De todos los péptidos estudiados, sólo uno, el propéptido carboxiterminal del procolágeno de tipo I (PICP), reúne los requisitos para considerarlo tanto un índice circulante de la síntesis cardiaca de colágeno de tipo I como un biomarcador de la fibrosis miocárdica⁵⁰.

TABLA 2. Péptidos derivados del metabolismo del colágeno de tipo I y de tipo III que pueden determinarse en sangre

	Péptidos producidos durante	
	La síntesis	La degradación
Molécula de referencia		
Colágeno de tipo I	PICP, PINP	CITP
Colágeno de tipo III	PIIINP	PIIINP

CITP: telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I; PICP: propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo I; PIIINP: propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo I; PINP: propéptido aminoxiterminal del procolágeno tipo I.

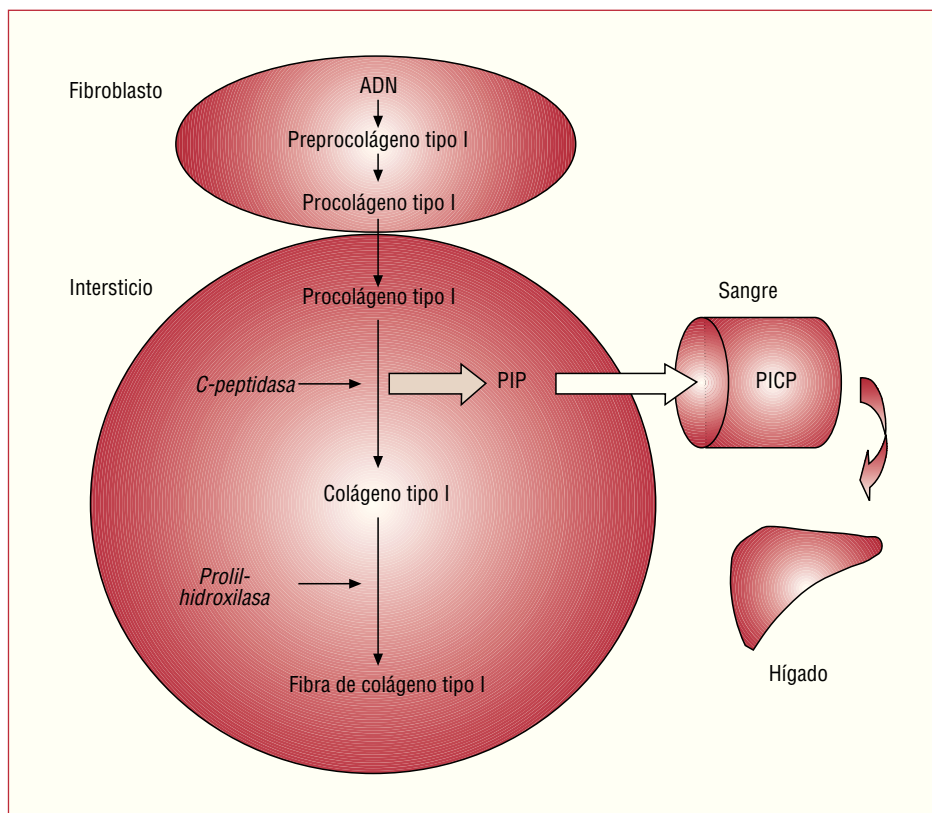


Fig. 4. Formación y paso a la sangre del propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo I (PICP) liberado durante la conversión del procolágeno de tipo I en colágeno de tipo I. Tomada de López et al⁵⁰. PICP: propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo I.

El fundamento de este método es el siguiente (fig. 4): los fibroblastos y los miofibroblastos cardiacos secretan al espacio intersticial la molécula precursora procolágeno de tipo I. Dicho precursor es convertido en la molécula final formadora de fibra, colágeno de tipo I, merced a la acción de proteinasas específicas que hidrolizan los péptidos terminales del precursor. En concreto, una carboxipeptidasa específica hidroliza el PICP que, a través del sistema venoso y el sistema linfático cardiacos, es vertido a la circulación sistémica. Por cada molécula de procolágeno de tipo I que se transforma en una molécula de colágeno de tipo I aparece una molécula de PICP en la sangre, donde se puede detectar mediante un RIA o un ELISA específicos.

En estudios piloto realizados por nuestro grupo se ha demostrado que la concentración sérica de PICP se encuentra anormalmente incrementada en pacientes con CH³ y en las ratas SHR⁵¹, y que en ambos casos la concentración sérica de dicho péptido se correlaciona directamente con la FVC (fig. 5A). Recientemente hemos demostrado que la concentración de PICP aumenta de manera progresiva con la evolución de la CH, alcanzándose la concentración más elevada en los pacientes con IC y existiendo una correlación directa con el contenido miocárdico de colágeno de tipo I³⁵. Además, en este mismo estudio hemos probado el origen cardiaco del PICP, dado que en los pacientes hipertensos hay un gradiente entre los valores de PICP

medidos en sangre coronaria y los determinados en sangre periférica (fig. 5B), así como una correlación directa y altamente significativa entre ambos. Finalmente, en otros estudios hemos descrito que los valores de PICP y la cuantía de la fibrosis miocárdica se modifican paralelamente con el tratamiento antihipertensivo, tanto en ratas SHR⁷ como en pacientes con CH y función cardiaca normal^{16,18}, y en pacientes con CH e IC³⁷. Aunque preliminares, estos datos indican que el PICP presente en la sangre periférica de los pacientes con CH es esencialmente de origen cardiaco y que se trata de un índice fiable de la cuantía de fibras de colágeno de tipo I presentes en el miocardio, así como de los cambios inducidos por el tratamiento en la cuantía de la fibrosis.

Del mismo modo que los péptidos natriuréticos cerebral y atrial se consideran biomarcadores de disfunción sistólica en los pacientes con insuficiencia cardiaca, sería interesante explorar si el PICP puede tener valor como biomarcador de daño estructural miocárdico en esos mismos pacientes. Así se infiere de la observación de que la concentración sérica de PICP es significativamente superior en los pacientes con CH e insuficiencia cardiaca y FE deprimida que en los pacientes con FE preservada⁵². Sin embargo, dicha diferenciación no sería válida para pacientes con insuficiencia cardiaca de otras etiologías, principalmente cardiopatía isquémica⁵³.

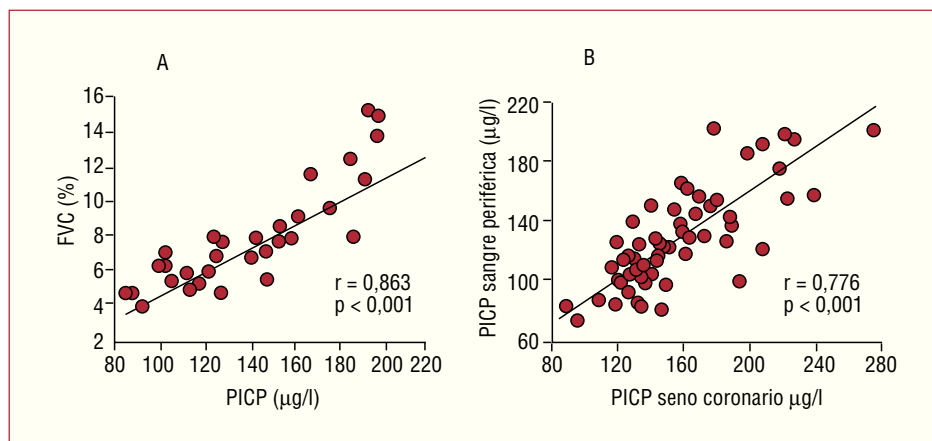


Fig. 5. A. Correlación directa de la fracción de volumen de colágeno (FVC) con la concentración sérica del propéptido carboxiterminal del procolágeno de tipo I (PICP) medido en sangre periférica. B. Correlación directa de la concentración sérica del PICP medido en seno coronario y en sangre periférica. Panel A tomado de Querejeta et al⁹. Panel B tomado de Querejeta et al⁹⁵.

ASPECTOS TERAPÉUTICOS

Es posible que haya llegado el momento de proponer que el tratamiento de los pacientes hipertensos no se centre exclusivamente en la normalización de la PA, si no que tenga también como objetivo prevenir o corregir las alteraciones estructurales y funcionales de los órganos diana de la HTA. En relación con la CH, la Sociedad Europea de Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología establecen en sus guías para el tratamiento de la hipertensión que «los estudios futuros deberían investigar los efectos inducidos por tratamiento sobre el contenido de colágeno y la fibrosis en la pared del ventrículo izquierdo, en lugar de centrarse sólo en la masa»⁵⁴. Desde esta perspectiva, los fármacos con capacidad para reparar la fibrosis miocárdica serán, fundamentalmente, los que restablezcan el equilibrio entre los factores que estimulan y los factores que inhiben el metabolismo de las moléculas de colágeno de tipo I y de tipo III⁵⁵.

Hallazgos con fármacos antihipertensivos

Este concepto cardiorreparativo se ha probado clínicamente en varios estudios prospectivos de tamaño limitado en los que se han utilizado biopsias para cuantificar la fibrosis miocárdica. Brilla et al¹⁵ demostraron que el tratamiento de pacientes con CH con lisinopril reduce la fibrosis miocárdica independientemente del control de la PA y la regresión de la HVI, mientras que el tratamiento con hidroclorotiacida no tiene tal efecto. La disminución de la fibrosis se asocia con la mejoría de la función diastólica del ventrículo izquierdo. Nuestro grupo ha demostrado que un año de tratamiento con losartán se asocia con la disminución de la concentración sérica de PICP y con la reducción de la FVC en los pacientes con CH¹⁸. Sin embargo, los pacientes tratados con amlodipino no muestran cambios significativos en ninguno de los 2 parámetros, a pesar de una eficacia antihipertensiva similar¹⁶. En un estu-

dio posterior hemos observado que la capacidad del losartán para inducir la regresión de la fibrosis severa en los pacientes con CH es independiente de su capacidad para reducir la PA o la masa ventricular izquierda, y se asocia con la disminución de la rigidez de la cámara ventricular¹⁸. En conjunto, estos datos confirman lo observado en las ratas SHR, en las cuales se ha comprobado que la interferencia farmacológica de las acciones y la producción de ANG II es efectiva en la regresión de la fibrosis cardiaca, con independencia de su efecto antihipertensivo^{8,56}.

Recientemente, hemos descrito que los pacientes con CH e IC tratados de manera crónica con torasemida presentan una disminución mayor de la concentración sérica de PICP y de la FVC, y una mejoría mayor de la clase funcional que los pacientes tratados con furosemida (fig. 6)³⁷. Es interesante señalar que, a diferencia de la furosemida, la torasemida posee la capacidad de inhibir la secreción adrenal de aldosterona⁵⁷ y su unión al receptor mineralocorticoide⁵⁸, así como de disminuir la extracción cardiaca de aldosterona en los pacientes con insuficiencia cardiaca⁵⁹. A partir ello podría hipotetizarse que sus efectos sobre la fibrosis cardiaca se ejercen a través de una cierta inhibición de las acciones profibróticas de la aldosterona.

Hallazgos con otros compuestos

En diversos trabajos experimentales se han examinado estrategias terapéuticas alternativas para reducir la fibrosis miocárdica. Así, se ha demostrado que el tranilast (ácido *N*-[3,4-dimetiltotoxicinamoi] antranílico)⁶⁰ y el Ac-SDKP (*N*-acetil-seril-aspartil-lisil-prolina)⁶¹ reducen la inflamación y la fibrosis cardiacas en ratas con hipertensión experimental, a través de mecanismos probablemente relacionados con la inhibición del TGF- β . También se ha observado que los fenofibratos, activadores del PPAR- α , reducen la fibrosis miocárdica en ratas con hipertensión inducida por mineralocorticoides, probablemente a través de la inhibi-

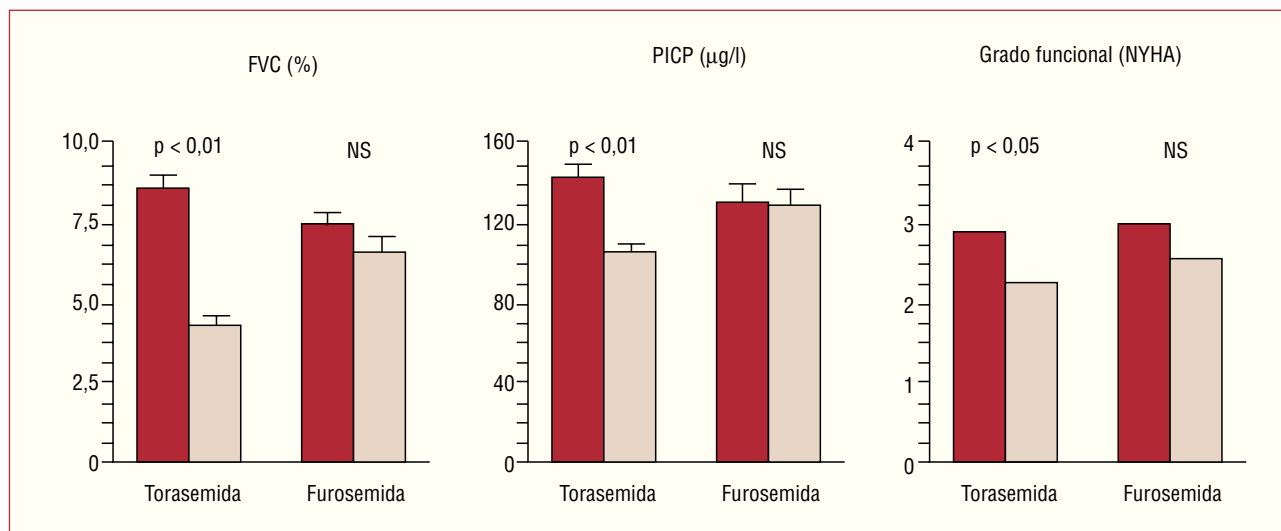


Fig. 6. Efectos del tratamiento crónico con torasemida o con furosemida sobre la fracción de volumen de colágeno (FVC), la concentración sérica del propéptido carboxiterminal del procolágeno de tipo I (PICP), y la clase funcional (según la clasificación de la New York Heart Association) en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Los datos se presentan como media \pm error estándar de la media. Las columnas oscuras y las claras representan los valores antes y después del tratamiento, respectivamente. Adaptada de López et al.³⁷.

ción de la liberación de mediadores inflamatorios asociados con la vía de señalización del NF- κ B⁶². Finalmente, se ha demostrado que el MG132, un inhibidor del proteasoma, suprime la expresión de moléculas de colágeno en fibroblastos aislados y reduce la fibrosis miocárdica en ratas SHR⁶³. Aunque el conjunto de estos hallazgos abre nuevas perspectivas para el tratamiento de la fibrosis miocárdica, hacen falta estudios adicionales para proponer su uso terapéutico en la CH.

Hallazgos con otros procedimientos

Recientemente, se ha descrito que la resincronización cardíaca reduce la FVC en pacientes con IC de etiología diversa⁶⁴. En otro estudio recién publicado se describe que los efectos beneficiosos de la resincronización sobre la morfología, la función y el rendimiento cardíacos se asocian con la disminución de la concentración sérica de PICP en los pacientes con IC⁶⁵. Quedan por aclarar los mecanismos precisos por los que la resincronización reduce la síntesis y el depósito de colágeno de tipo I en el miocardio de estos pacientes.

Por otra parte, en estudios experimentales se ha demostrado que la inyección intracardiaca de células madre mesenquimales humanas reduce la fibrosis en animales con infarto de miocardio⁶⁶, probablemente a través de la liberación de factores que inhiben el metabolismo del colágeno fibrilar⁶⁷.

CONCLUSIONES

La fibrosis del miocardio forma parte del sustrato histomorfológico de la CH. Los datos disponibles indi-

can que el SRAA interviene de forma determinante en el desarrollo de la fibrosis miocárdica en la CH. La fibrosis puede contribuir a la transición de la HVI a la insuficiencia cardíaca en los pacientes hipertensos, así como al desarrollo de otras complicaciones propias de la CH. Desde esta perspectiva, en el tratamiento clínico de dichos pacientes debe plantearse algo más que el diagnóstico y la normalización de la HTA y la HVI. Una aproximación más completa sería la de plantear medidas dirigidas también a detectar y tratar la fibrosis miocárdica. Algunas evidencias preliminares indican que la medida del PICP sérico puede ser útil para diagnosticar la fibrosis miocárdica en los pacientes con CH. Por otra parte, ya hay evidencias que demuestran que el objetivo de reducir la fibrosis miocárdica es alcanzable en los pacientes con CH, principalmente mediante el uso de fármacos que interfieren con el SRAA. En conjunto, toda esta información sienta las bases para la realización de ensayos clínicos amplios y de larga duración dirigidos a aclarar si el diagnóstico y la regresión de la fibrosis miocárdica contribuyen a mejorar el pronóstico y la evolución de los pacientes con CH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jiménez Navarro MF, Díez Martínez J, Delgado Jiménez JF, Crespo Leiro MG. La insuficiencia cardíaca en 2005. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59 Supl 1:55-65.
2. Rossi MA. Pathologic fibrosis and connective tissue matrix in left ventricular hypertrophy due to chronic arterial hypertension in humans. *J Hypertens.* 1998;16:1031-41.

3. Querejeta R, Varo N, López B, Larman M, Artiñano 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.
4. Olivetti G, Melissari M, Balbi T. Myocyte cellular hypertrophy is responsible for ventricular remodeling in the hypertrophied heart of middle aged individuals in the absence of cardiac failure. *Cardiovasc Res*. 1994;28:1199-208.
5. Weber KT, Sun Y, Dhalla AK, Guntaka RV. Extracellular matrix and fibrosis in cardiac hypertrophy. En: Sheridan DJ, editor. *Left ventricular hypertrophy*. London: Churchill Livingstone; 1998. p. 37-44.
6. Pardo Mindán FJ, Panizo A. Alterations in the extracellular matrix of the myocardium in essential hypertension. *Eur Heart J*. 1993;14:J12-4.
7. Weber KT. Fibrosis and hypertensive heart disease. *Curr Opin Cardiol*. 2000;15:264-72.
8. Varo N, Etayo JC, Zalba G, Beaumont J, Iraburu MJ, Montiel C, et al. Losartan inhibits the post-transcriptional synthesis of collagen type I and reverses left ventricular fibrosis in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*. 1999;17:107-14.
9. Varo N, Iraburu MJ, Varela M, López B, Etayo JC, Díez J. Chronic AT(1) blockade stimulates extracellular collagen type I degradation and reverses myocardial fibrosis in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 2000;35:1197-202.
10. Bishop JE, Lindahl G. Regulation of cardiovascular collagen synthesis by mechanical load. *Cardiovasc Res*. 1999;42:27-44.
11. Tanaka M, Fujiwara H, Onodera T, Wu DJ, Hamashima Y, Kawai C. Quantitative analysis of myocardial fibrosis in normals, hypertensive hearts, and hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1986;55:575-81.
12. Amanuma S, Sekiguchi M, Ogasawara S, Honda M, Hosoda S. Biventricular endomyocardial biopsy findings in essential hypertension of graded severity. *Postgrad Med J*. 1994;70 Suppl 1:S67-71.
13. Pearlman ES, Weber KT, Janicki JS, Pietra GG, Fishman AP. Muscle fiber orientation and connective tissue content in the hypertrophied human heart. *Lab Invest*. 1982;46:158-64.
14. Boldt A, Wetzel U, Lauschke J, Weigl J, Gummert J, Hindricks G, et al. Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Heart*. 2004;90:400-5.
15. Brilla CG, Funck RC, Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation*. 2000;102:1388-93.
16. López B, Querejeta R, Varo N, González A, Larman M, Martínez Ubago JL, et al. Usefulness of serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I to assess the cardioreparative ability of antihypertensive treatment in hypertensive patients. *Circulation*. 2001;104:286-91.
17. Schwartzkopff B, Brehm M, Mundhenke M, Strauer B. Repair of coronary arterioles after treatment with perindopril in hypertensive heart disease. *Hypertension*. 2000;36:220-5.
18. 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.
19. González A, López B, Querejeta R, Díez J. Regulation of myocardial fibrillar collagen by angiotensin II. A role in hypertensive heart disease? *J Mol Cell Cardiol*. 2002;34:1585-93.
20. Díez J. Profibrotic effects of angiotensin II in the heart: a matter of mediators. *Hypertension*. 2004;43:1164-5.
21. Tokuda K, Kai H, Kuwahara F, Yasukawa H, Tahara N, Kudo H, et al. Pressure-independent effects of angiotensin II on hypertensive myocardial fibrosis. *Hypertension*. 2004;43:499-503.
22. Lijnen P and Petrov V. Induction of cardiac fibrosis by aldosterone. *J Mol Cell Cardiol*. 2000;32:865-79.
23. Brilla CG, Matsubara LS, Weber KT. Antifibrotic effect of spironolactone in preventing myocardial fibrosis in systemic arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 1993;71:A12-6.
24. Brilla CG, Zhou G, Matsubara L, Weber KT. Collagen metabolism in cultured adult rat cardiac fibroblasts: response to angiotensin II and aldosterone. *J Mol Cell Cardiol*. 1994;26:809-20.
25. Rocha R, Martin-Berger CL, Yang P, Scherrer R, Delyani J, McMahon E. Selective aldosterone blockade prevents angiotensin II/salt-induced vascular inflammation in the rat heart. *Endocrinology*. 2002;143:4828-36.
26. Kuster GM, Kotlyar E, Rude MK, Siwik DA, Liao R, Colucci WS, et al. Mineralocorticoid receptor inhibition ameliorates the transition to myocardial failure and decreases oxidative stress and inflammation in mice with chronic pressure overload. *Circulation*. 2005;111:420-7.
27. Challah M, Villard E, Philippe M, Ribadeau-Dumas A, Giraudeau B, Janiak P, et al. Angiotensin I-converting enzyme genotype influences arterial response to injury in normotensive rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:235-43.
28. Ocaranza MP, Diaz-Araya G, Carreno JE, Muñoz D, Riveros JP, Jalil JE, et al. Polymorphism in gene coding for ACE determines different development of myocardial fibrosis in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;286:H498-506.
29. Díez J, Laviades C, Orbe J, Zalba G, López B, González A, et al. The A1166C polymorphism of the AT₁ receptor gene is associated with collagen type I synthesis and myocardial stiffness in hypertensives. *J Hypertens*. 2003;21:2085-92.
30. Varagic J, Frohlich ED, Díez J, Susic D, Ahn J, González A, et al. Myocardial fibrosis, impaired coronary hemodynamics, and biventricular dysfunction in salt-loaded SHR. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290:H1503-9.
31. Díez J, López B, González A, Querejeta R. Clinical aspects of hypertensive myocardial fibrosis. *Curr Opin Cardiol*. 2001;16:328-35.
32. Weber KT. Cardiac interstitium. En: Poole-Wilson PA, Colucci WS, Massie BM, Chatterjee K, Coats AJS, editors. *Heart failure. Scientific principles and clinical practice*. New York: Churchill Livingstone; 1997. p. 13-31.
33. Weber KT, Brilla CG, Janicki JS. Myocardial fibrosis. Functional significance and regulatory factors. *Cardiovasc Res*. 1993;27:13-31.
34. 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.
35. 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.
36. McLenachan JM, Dargie HJ. Ventricular arrhythmias in hypertensive left ventricular hypertrophy. Relationship to coronary artery disease, left ventricular dysfunction, and myocardial fibrosis. *Am J Hypertens*. 1990;3:735-40.
37. 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.
38. Houghton JL, Frank MJ, Carr VD, Prisant LM. Relations among impaired coronary flow reserve, left ventricular hypertrophy and thallium perfusion defects in hypertensive patients without obstructive artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:43-51.
39. Vogt M, Strauer BE. Systolic ventricular dysfunction and heart failure due to coronary microangiopathy in hypertensive heart disease. *Am J Cardiol*. 1995;76:D48-53.
40. Schwartzkopff B, Motz W, Frenzel H, Vogt M, Knauer S, Strauer BE. Structural and functional alterations of the intramyocardial coronary arterioles in patients with arterial hypertension. *Circulation*. 1993;88:993-1003.
41. Isoyama S, Ito N, Satoh U, Takishima T. Collagen deposition and the reversal of coronary reserve in cardiac hypertrophy. *Hypertension*. 1992;20:491-500.
42. Levy D, Anderson KM, Savage DD, Balkus SA, Kannel WB, Castelli WP. Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol*. 1987;60:560-5.

43. Assayag P, Carré F, Chevalier B, Delcayre C, Mansier P, Swynghedouw B. Compensated cardiac hypertrophy: arrhythmogenicity and the new myocardial phenotype. I. Fibrosis. *Cardiovasc Res*. 1997; 34:439-44.
44. Davidson CJ, Bonow RO. Cardiac catheterization. En: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001. p. 359-66.
45. Kerut EK, Given M, Giles TD. Review of methods for texture analysis of myocardium from echocardiographic images: a means of tissue characterization. *Echocardiography*. 2003;20:727-30.
46. Ciulla M, Paliotti R, Hess DB, Tjahja E, Campbell SE, Magrini F, et al. Echocardiographic patterns of myocardial fibrosis in hypertensive patients: endomyocardial biopsy versus ultrasonic tissue characterization. *J Am Soc Echocardiogr*. 1997;10:657-64.
47. Picano E, Pelosi G, Marzilli M, Lattanzi F, Benassi A, Landini L, et al. *In vivo* quantitative ultrasonic evaluation of myocardial fibrosis in humans. *Circulation*. 1990;81:58-64.
48. Tandri H, Saranathan M, Rodríguez ER, Martínez C, Bomma C, Nasir K, et al. Non invasive detection of myocardial fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:98-103.
49. Estornell J, López MP, Dicenta F, Igual B, Martínez V, Sonllea A. Utilidad de la resonancia magnética en el estudio de la enfermedad endomiocárdica. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:321-4.
50. López B, González A, Querejeta R, Díez J. The use of collagen-derived serum peptides for the clinical assessment of hypertensive heart disease. *J Hypertens*. 2005;23:1445-51.
51. Díez J, Panizo A, Gil MJ, Monreal I, Hernández M, Pardo Mindán J. Serum markers of collagen type I metabolism in spontaneously hypertensive rats: relation to myocardial fibrosis. *Circulation*. 1996;93:1026-32.
52. 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.
53. Jiménez-Navarro MF, Gómez-Doblas JJ, Cabrera-Bueno F, Cruz-Ocaña E, Rodríguez-Bailón I, Ruiz-Galdón M, et al. Síntesis de colágeno e insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:975-8.
54. Guidelines Committee of the European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1011-53.
55. Weber KT. Targeting pathological remodeling: concepts of cardioprotection and reparation. *Circulation*. 2000;102:1342-5.
56. Brilla CG, Janicki JS, Weber KT. Cardioreparative effects of lisinopril in rats with genetic hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1991;83:1771-9.
57. Goodfriend TL, Ball DL, Oelkers W, Bahr V. Torasemide inhibits aldosterone secretion in vitro. *Life Sci*. 1998;63:45-50.
58. Uchida T, Yamanaga K, Nishikawa M, Ohtaki Y, Kido H, Watanabe M. Anti-aldosteronic effect of torasemide. *Eur J Pharmacol*. 1991;205:145-50.
59. Tsutamoto T, Sakai H, Wada A, Ishikawa C, Ohno K, Fujii M, et al. Torasemide inhibits transcardiac extraction of aldosterone in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:2252-3.
60. Kagitani S, Ueno H, Hirade S, Takahashi T, Takata M, Inoue H. Tranilast attenuates myocardial fibrosis in association with suppression of monocyte/macrophage infiltration in DOCA/salt hypertensive rats. *J Hypertens*. 2004;22:1007-15.
61. Rasoul S, Carretero OA, Peng H, Cavasin MA, Zhuo J, Sánchez-Maendoza A, et al. Antifibrotic effect of Ac-SDKP and angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertension. *J Hypertens*. 2004;22:593-603.
62. Ogata T, Miyauchi T, Irukayama-Tomobe Y, Takanashi M, Goto K, Yamaguchi I. Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats is ameliorated by the peroxisome proliferators-activated receptor- α activator fenofibrate, partly by suppressing inflammatory responses associated with the nuclear factor- κ B. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1481-8.
63. Meiners S, Hocher B, Weller A, Laule M, Stangl V, Guenther C, et al. Downregulation of matrix metalloproteinases and collagens and suppression of cardiac fibrosis by inhibition of the proteasome. *Hypertension*. 2004;44:471-7.
64. D'Ascia C, Cittadini A, Monti MG, Riccio G, Saccà L. Effects of biventricular pacing on interstitial remodelling, tumor necrosis factor- α expression, and apoptotic death in failing human myocardium. *Eur Heart J*. 2006;27:201-6.
65. García-Bolao I, Macías A, López B, González A, Gavira JJ, Azcárate P, et al. A biomarker of myocardial fibrosis predicts long-term response to cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2335-7.
66. Berry MF, Engler AJ, Woo YJ, Pirolli TJ, Bish LT, Jayasankar V, et al. Mesenchymal stem cell injection after myocardial infarction improves myocardial compliance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290:H2196-203.
67. Caplan AI, Dennis JE. Mesenchymal stem cells as trophic mediators. *J Cell Biochem*. En prensa 2006.