

## Artículo especial

## La fibrosis intersticial miocárdica en la era de la medicina de precisión. El fenotipado basado en biomarcadores para un tratamiento personalizado

Susana Ravassa<sup>a,b,c,◇</sup>, Arantxa González<sup>a,b,c,◇</sup>, Antoni Bayés-Genís<sup>b,d,e,f</sup>, Josep Lupón<sup>b,d,e</sup> y Javier Díez<sup>a,b,c,g,\*</sup><sup>a</sup> Program of Cardiovascular Diseases, CIMA Universidad de Navarra, Pamplona, España<sup>b</sup> CIBERCV, Carlos III Institute of Health, Madrid, España<sup>c</sup> IdiSNA, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra, Pamplona, España<sup>d</sup> Unitat d'Insuficiència Cardíaca, Servei de Cardiologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España<sup>e</sup> Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España<sup>f</sup> ICREC Research Program, Germans Trias i Pujol Health Science Research Institute, Badalona, España<sup>g</sup> Departments of Cardiology and Cardiac Surgery, and Nephrology, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

## Historia del artículo:

Recibido el 29 de julio de 2019

Aceptado el 4 de septiembre de 2019

On-line el 11 de enero de 2020

## Palabras clave:

Insuficiencia cardíaca  
Medicina de precisión  
Fibrosis miocárdica  
Biomarcadores

## RESUMEN

La fibrosis intersticial miocárdica es un hallazgo constante en las cardiopatías estructurales que desarrollan insuficiencia cardíaca. Aunque la fibrosis facilita la progresión de la insuficiencia cardíaca, aún no se dispone de una estrategia terapéutica que la revierta. Probablemente, ello se deba al error de considerar la fibrosis intersticial miocárdica como una lesión homogénea y no como una lesión heterogénea en la que coexisten diferentes fenotipos. Hay que tener presente también que la heterogeneidad de la fibrosis intersticial miocárdica puede variar entre distintas cardiopatías. Por ello, el diagnóstico y el tratamiento de la fibrosis intersticial miocárdica suponen un verdadero desafío para la transición de un manejo convencional de la insuficiencia cardíaca a un manejo basado en los principios de la medicina de precisión. Como prueba de concepto, en este artículo revisamos cómo el fenotipado de pacientes con insuficiencia cardíaca atribuible a cardiopatía hipertensiva basado en las alteraciones histomoleculares principales de la fibrosis intersticial miocárdica permite identificar subgrupos de pacientes con características fisiopatológicas, clínicas y pronósticas diferentes. Además, discutimos la información disponible sobre el empleo de determinados biomarcadores circulantes y ciertos fármacos útiles para el diagnóstico no invasivo y el tratamiento personalizado, respectivamente, de dichos subgrupos de pacientes.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Myocardial interstitial fibrosis in the era of precision medicine. Biomarker-based phenotyping for a personalized treatment

## ABSTRACT

Myocardial interstitial fibrosis is a constant pathological finding in structural heart diseases of various etiologies that evolve with heart failure. Although fibrosis facilitates heart failure progression, until now no therapeutic strategy has been developed that ensures its reversal. A possible explanation for this may lie in the vision of myocardial interstitial fibrosis as a homogeneous lesion instead of a heterogeneous lesion in which different phenotypes can be distinguished using appropriate criteria. In addition, the notion that the heterogeneity of myocardial interstitial fibrosis may be cardiac disease-specific must be also considered when approaching this entity. Therefore, we propose that myocardial interstitial fibrosis represents a true challenge for transitioning from usual care to biomarker-based personalized treatment and precision medicine in heart failure. As a proof-of-concept, in this review we discuss the phenotyping of myocardial interstitial fibrosis in patients with heart failure attributable to hypertensive heart disease based on its histomolecular alterations and provide evidence of the prognostic relevance of the resulting stratification. Furthermore, we discuss the available information on some circulating biomarkers and certain pharmacological agents useful for noninvasive identification and personalized treatment, respectively, of those phenotypes.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Keywords:

Heart failure  
Precision medicine  
Myocardial fibrosis  
Biomarkers

\* Autor para correspondencia: Program of Cardiovascular Diseases, CIMA Universidad de Navarra, Pamplona, España.

Correo electrónico: jadimar@unav.es (J. Díez).

◇ Ambos autores han contribuido por igual a este artículo.

## Abreviaturas

CITP: telopéptido carboxiterminal del colágeno de tipo I  
 DC: depósito de colágeno  
 ECC: entrecruzamiento del colágeno  
 FIM: fibrosis intersticial miocárdica  
 IC: insuficiencia cardiaca  
 MMP-1: metaloproteinasas de matriz 1  
 PICP: propéptido carboxiterminal del procólágeno de tipo I

## INTRODUCCIÓN

Un principio de la medicina de precisión en cardiología es establecer el fenotipo preciso de cualquier trastorno cardiaco dado mediante, entre otros métodos, la identificación de biomarcadores que caracterizan la heterogeneidad fenotípica para ayudar al diagnóstico y el pronóstico y determinar el tratamiento óptimo en necesidades clínicas específicas no satisfechas<sup>1</sup>. En este doble marco conceptual y metodológico, se ha propuesto que el desarrollo y la implementación de la medicina de precisión basada en biomarcadores para la insuficiencia cardiaca (IC) ofrece la posibilidad de reducir de manera considerable las cargas clínicas y económicas asociadas con este síndrome<sup>2</sup>. Por consiguiente, existe actualmente un programa de investigación cuyo objetivo es identificar con biomarcadores los fenotipos diana de la IC<sup>3,4</sup>. En particular, emerge una nueva perspectiva que va más allá de los biomarcadores clásicos de estrés miocárdico/lesión miocárdica, de la activación neurohormonal y la comorbilidad: los biomarcadores que identifican los fenotipos diana del remodelado estructural patológico del miocardio que pueden ser útiles para mejorar los métodos tradicionales de evaluación de los pacientes con IC<sup>5</sup>, entendiéndose que las características del remodelado miocárdico pueden variar en función de la etiología de la IC.

Por ejemplo, en condiciones de hipertensión crónica causante de cardiopatía hipertensiva, los componentes histológicos del miocardio sufren una serie de lesiones (p. ej., crecimiento de los cardiomiocitos y muerte, inflamación intersticial y fibrosis, reducción del área transversal máxima de las prearteriolas y arteriolas, reducción de la densidad de los capilares y rarefacción de los vasos linfáticos) que se regulan por una compleja interacción de mecanismos<sup>6</sup>. En particular, la fibrosis intersticial miocárdica (FIM) difusa no solo contribuye a la alteración progresiva de la función cardiaca, lo que propicia la IC, sino que también influye de manera adversa en los resultados clínicos de pacientes con IC debida a cardiopatía hipertensiva<sup>7</sup>. Cabe destacar la regresión farmacológica de la FIM y la mejora en la función cardiaca en roedores hipertensos de distinta etiología y en humanos hipertensos<sup>8</sup>, lo cual respalda que la reversión de esta lesión es realmente factible. Así pues, se ha propuesto que el fenotipado de la FIM podría mejorar el pronóstico en pacientes con IC mediante el diagnóstico y el tratamiento personalizado de la FIM específica de la enfermedad cardiaca<sup>9</sup>.

En este artículo se comentan nuevos datos que respaldan la idea de que la heterogeneidad histomolecular de la FIM produce distintos fenotipos con un impacto clínico variable en los pacientes con IC atribuible a cardiopatía hipertensiva. Además, también se aborda cómo puede caracterizarse la heterogeneidad fenotípica histomolecular de la FIM en estos pacientes utilizando biomarcadores no invasivos, lo que permite un enfoque terapéutico personalizado ante la FIM.

## HETEROGENEIDAD HISTOMOLECULAR DE LA FIM

En pocas palabras, la FIM se produce cuando varios factores profibróticos que actúan sobre distintos tipos celulares presentes

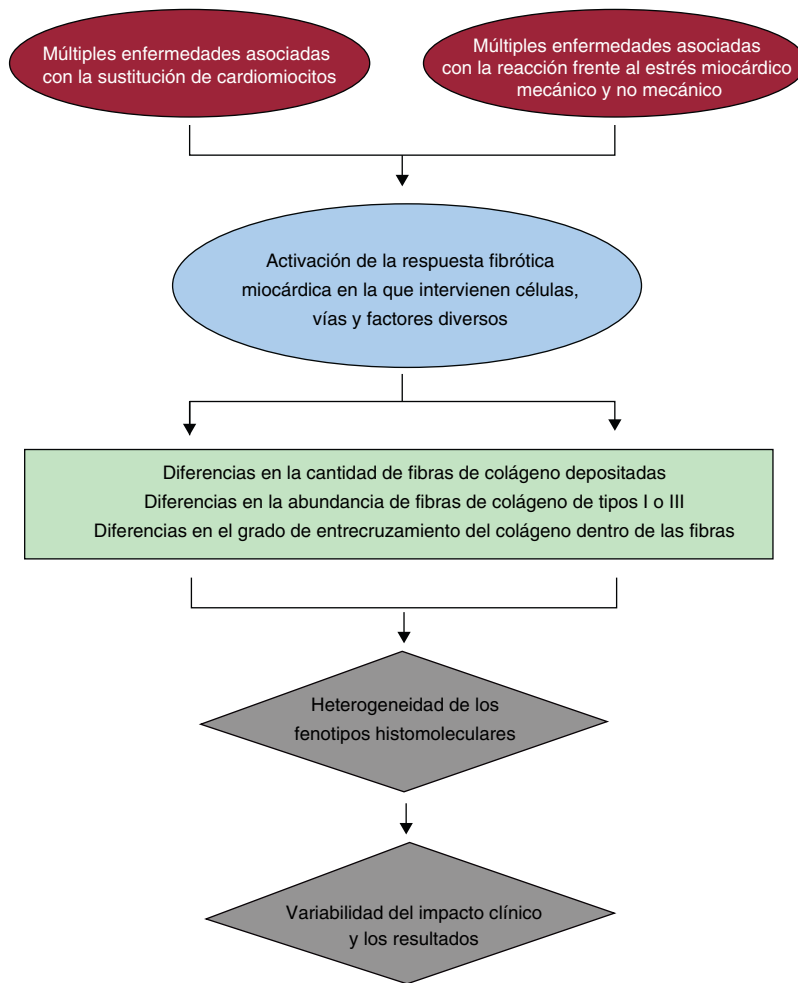
en el corazón, concretamente los fibroblastos cardiacos, favorecen su transformación a miofibroblastos, cuyo secretoma incluye factores que llevan a un predominio de la síntesis de fibras de colágeno sobre su degradación<sup>10</sup>. Los factores profibróticos pueden activarse como parte de la respuesta posterior a la pérdida de cardiomiocitos (es decir, fibrosis reparadora) o por estrés mecánico y no mecánico (neurohormonal, inflamatorio o metabólico) en el corazón (es decir, fibrosis reactiva). Un número creciente de pruebas indica que hay que tener en cuenta la cantidad y la calidad de las fibras de colágeno depositadas para comprender mejor de qué modo la heterogeneidad histomolecular de la FIM produce distinto impacto clínico en pacientes con IC causada por cardiopatía hipertensiva (figura 1).

Cuantitativamente, la FIM se caracteriza por un depósito difuso y excesivo de fibras de colágeno en relación con la masa de cardiomiocitos. Los depósitos de colágeno pueden aparecer como microfibrillas y grandes filamentos dentro del espacio intersticial que rodea cada uno de los cardiomiocitos y fascículos de cardiomiocitos o alrededor de los vasos intramiocárdicos. El depósito de colágeno (DC) excesivo se detecta por un aumento del porcentaje de tejido miocárdico total ocupado por fibras de colágeno en muestras de miocardio teñidas con tinción específica para colágeno y analizadas con sistemas automatizados de análisis de imágenes. Curiosamente, se ha observado una fuerte correlación ( $r > 0,95$ ) entre el DC y la cantidad de fibras de colágeno de tipo I, pero no con las de tipo III, en el miocardio en pacientes con IC debida a cardiopatía hipertensiva<sup>11,12</sup>, lo que indica que la FIM resulta de un DC de tipo I excesivo.

Los cambios cualitativos relacionados con la organización molecular de las fibras de colágeno también son importantes con respecto a la influencia de la FIM en la función cardiaca<sup>13</sup>. Por ejemplo, el grado de enlaces covalentes intramoleculares e intermoleculares entre las moléculas de colágeno que constituyen la fibra de colágeno (es decir, entrecruzamiento del colágeno [ECC])<sup>14</sup> puede variar y, por lo tanto, también las propiedades físico-químicas de la fibra pueden cambiar (p. ej., cuanto mayor es el ECC, menor la solubilidad de la fibra y mayores su rigidez y su resistencia a la degradación)<sup>15</sup>, lo cual influye en las propiedades mecánicas del miocardio<sup>16</sup>. En el ECC intervienen mecanismos enzimáticos (lisil-oxidasas [LOX-1 y enzimas tipo LOX] y transglutaminasas) y no enzimáticos (productos finales de glicación avanzada)<sup>17,18</sup>. Curiosamente, se ha observado aumento del ECC, determinado como el cociente entre el colágeno insoluble y el soluble en muestras de miocardio de pacientes con IC debida a cardiopatía hipertensiva que muestran FIM y aumento de la rigidez del ventrículo izquierdo (VI)<sup>12,19</sup>. Además, se ha hallado aumento de la LOX-1 miocárdica en estos pacientes, con expresión localizada en áreas de fibrosis y asociada con el grado de ECC, la cantidad de colágeno insoluble y de fibras de colágeno de tipo I y la rigidez del VI<sup>19,20</sup>. Cabe destacar que estas observaciones se hicieron en pacientes hipertensos con IC tanto con fracción de eyección conservada como reducida.

## FENOTIPADO DE LA HETEROGENEIDAD HISTOMOLECULAR DE LA FIM

La relevancia clínica de la heterogeneidad histomolecular de la FIM es mayor por los hallazgos de estudios observacionales que demuestran que el aumento del DC en pacientes con IC se relaciona con mortalidad por cualquier causa a largo plazo<sup>21</sup>, y el aumento en el ECC se relaciona con hospitalización prolongada por IC<sup>22</sup>. En consecuencia, como enfoque de prueba de concepto, recientemente se investigó si el análisis de la DC y el ECC permite identificar diversos fenotipos de FIM en pacientes con IC atribuible a cardiopatía hipertensiva que presentan características clínicas y



**Figura 1.** Representación de la complejidad de los mecanismos que determinan la heterogeneidad histomolecular de la fibrosis intersticial miocárdica que determinará la variabilidad de su expresión clínica y su impacto en pacientes con insuficiencia cardiaca.

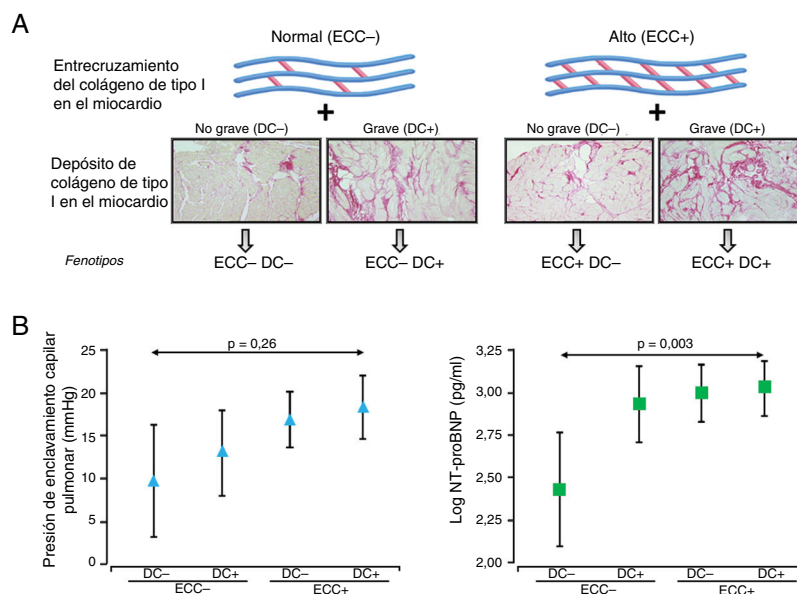
resultados diferentes<sup>23</sup>. Por eso se clasificó a los pacientes en primer lugar, según valores inferiores o superiores a los valores de referencia del ECC, como pacientes con ECC normal (o ECC–) o con ECC elevado (o ECC+) respectivamente. Asimismo, se clasificó a los pacientes, en función de si los valores eran inferiores o superiores a los de referencia del DC, como pacientes con DC no grave (o DC–) o DC grave (o DC+) respectivamente. A continuación, se clasificó a los pacientes en 4 subgrupos: ECC– DC–, ECC– DC+, ECC+ DC– y ECC+ DC+(figura 2A) y se compararon las características histopatológicas y clínicas de los 4 subgrupos. La cantidad de colágeno miocárdico de tipo I, pero no de colágeno de tipo III, aumentó considerablemente y de manera progresiva desde el subgrupo ECC– DC– al grupo ECC+ DC+. La presión de enclavamiento de los capilares pulmonares y la prohormona aminoterminal del péptido natriurético cerebral también aumentaron considerablemente y mostraron diferencias ajustadas significativas entre los subgrupos ECC+ DC+ y ECC– DC– (figura 2B). No se observaron diferencias significativas en la frecuencia de comorbilidad o IC con fracción de eyección conservada o reducida entre los 4 subgrupos. Tras un seguimiento medio de 8,15 años, el primer evento combinado de primera hospitalización por IC después de entrar en el estudio o mortalidad por causas cardiovasculares y el segundo evento o resultado compuesto de primera hospitalización por IC tras entrar en el estudio o mortalidad por cualquier causa aumentaron considerablemente y de manera progresiva en los subgrupos; el bioperfil ECC+ DC+ mostró el riesgo más alto<sup>23</sup>.

Estos hallazgos muestran que la heterogeneidad histomolecular de la FIM en pacientes con IC de etiología hipertensiva se traduce en diversidad de fenotipos con distintas implicaciones clínicas, tales como un fenotipo de alto riesgo en aproximadamente el 30% de los pacientes en quienes la concurrencia de DC grave y alto ECC se relaciona con disfunción grave del VI y con mayor vulnerabilidad tanto a la hospitalización por IC como a la mortalidad. Si estos fenotipos también pueden observarse en pacientes con IC debida a otras etiologías distintas de la cardiopatía hipertensiva, es algo que requiere más estudios.

#### IDENTIFICACIÓN BASADA EN BIOMARCADORES DE LOS FENOTIPOS HISTOMOLECULARES DE LA FIM

El uso de biomarcadores que reflejan la concomitancia de DC grave y ECC elevado en un paciente determinado puede ayudar a identificar a los pacientes con IC y alto riesgo de fenotipo histomolecular de FIM y, por lo tanto, susceptibles de recibir tratamiento personalizado para prevenir alteraciones en el colágeno subyacente y mejorar su pronóstico.

Se ha propuesto que la determinación de la fracción de volumen extracelular (FVE) miocárdica mediante cardi resonancia magnética o tomografía computarizada permite la detección de FIM difusa<sup>24</sup>. No obstante, esta FVE reflejaría la cantidad de depósitos de fibras de colágeno (DC) pero no su calidad (ECC)<sup>25</sup>. De hecho, un



**Figura 2.** A: clasificación de los pacientes con insuficiencia cardíaca de etiología hipertensiva en cuatro fenotipos histomoleculares distintos de fibrosis intersticial miocárdica, según valores de referencia de depósito de colágeno (DC) y el entrecruzamiento del colágeno (ECC), como pacientes con DC no grave (DC-) o grave (DC+) y con ECC normal (ECC-) o alto (ECC+). B: los símbolos representan medias ajustadas por edad y sexo e intervalos de confianza del 95% de la presión de enclavamiento de los capilares pulmonares (triángulos) y fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP) (log) (cuadrados) en pacientes con insuficiencia cardíaca atribuible a cardiopatía hipertensiva clasificada según los fenotipos histomoleculares de fibrosis intersticial miocárdica mencionados anteriormente. Adaptado con permiso de Ravassa et al.<sup>23</sup>.

estudio reciente realizado a partir de las biopsias intraoperatorias del tabique interventricular de 133 pacientes con estenosis aórtica indica que la FVE miocárdica no puede registrar al mismo tiempo ambos aspectos cuantitativo y cualitativo de la fibrosis<sup>26</sup>. Por lo tanto, se requiere un enfoque complementario basado en biomarcadores para identificar la heterogeneidad histomolecular de la FIM en la IC.

Aunque para la evaluación no invasiva de la FIM<sup>27,28</sup> se ha propuesto la evaluación de un número de moléculas circulantes, solo unas cuantas satisfacen los criterios para considerarlas verdaderos biomarcadores de FIM<sup>29</sup>. En este sentido, según hallazgos de laboratorio, 2 biomarcadores circulantes relacionados con el procesamiento del colágeno extracelular de tipo I pueden ser útiles para evaluar los fenotipos histomoleculares del DC y el ECC en pacientes con IC atribuible a cardiopatía hipertensiva. Se ha demostrado que las concentraciones séricas del propéptido carboxiterminal del procolágeno de tipo I (PICP), formado durante la conversión de procolágeno de tipo I a colágeno maduro de tipo I formador de fibrillas por la enzima procolágeno proteinasa C o la proteína morfogenética ósea 1 (PCP/BMP-1) (figura 3A), se relacionan directamente con el DC en el miocardio en pacientes con IC (figura 3B)<sup>11,12,30</sup>. Por otro lado, como ya se ha mencionado, el grado de ECC determina la resistencia de las fibras de colágeno de tipo I a la degradación por parte de la metaloproteína de matriz 1 (MMP-1), cuyo resultado es la menor escisión del telopeptido carboxiterminal del colágeno de tipo I (CITP) (figura 3C). Recientemente se ha visto que el cociente CITP:MMP-1 séricos se correlaciona inversamente con el ECC miocárdico en pacientes con IC (figura 3D)<sup>22</sup>. Hay que tener en cuenta que ni el PICP ni el cociente CITP:MMP-1 son biomarcadores cardíacos específicos a pesar de su asociación con el DC y el ECC miocárdicos, respectivamente, y que la IC se caracteriza por la presencia de comorbilidades que también afectan al metabolismo del colágeno (p. ej., enfermedad renal crónica)<sup>31</sup>.

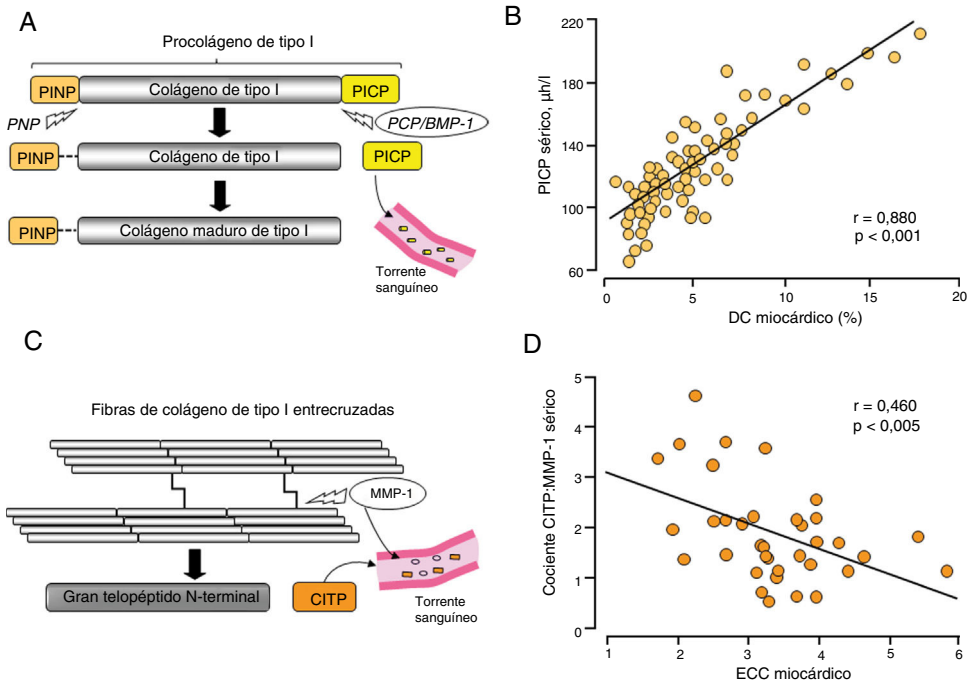
Teniendo en cuenta estas limitaciones, se ha investigado si la combinación de PICP sérico y el cociente CITP:MMP-1 plasma el resultado de la variable clínica de los distintos patrones histomoleculares del DC más el ECC en pacientes con IC atribuible

a cardiopatía hipertensiva<sup>23</sup>. Con anterioridad, en biopsias endomiocárdicas y muestras sanguíneas de pacientes con IC, se identificó el valor límite del PICP para identificar a pacientes con DC grave (DC+), y los valores límite del cociente CITP:MMP-1 para identificar a pacientes con ECC elevado (ECC+) utilizando curvas ROC (figura 4A). Con estos valores, se clasificó a los pacientes con IC en 4 bioperfiles basados en biomarcadores tales como: fenotipo de bajo riesgo (ECC- DC-), fenotipos de riesgo intermedio (ECC- DC+ y ECC+ DC-) y fenotipo de alto riesgo (ECC+ DC+) (figura 4A), y se compararon los resultados clínicos de los 4 bioperfiles. Tras un seguimiento medio de 5,31 años, los resultados compuestos de cardiopatía hipertensiva o muerte cardiovascular y cardiopatía hipertensiva o mortalidad por cualquier causa aumentaron considerablemente en los distintos grupos, con diferencias significativas entre los bioperfiles ECC+ DC+ y ECC- DC- (figura 4B). Además, esta clasificación mejoró el rendimiento pronóstico de importantes factores de riesgo. Utilizando el mismo enfoque basado en la misma combinación de biomarcadores, recientemente se ha observado que el bioperfil ECC+ DC+ se relaciona con una mayor prevalencia de fibrilación auricular (FA), incidencia de FA de nuevo inicio y recurrencia de FA tras ablación de la vena pulmonar que el resto de fenotipos de pacientes con IC atribuible a cardiopatía hipertensiva<sup>30</sup>. Además, mejoró el valor predictivo de importantes factores de riesgo de FA<sup>32</sup>.

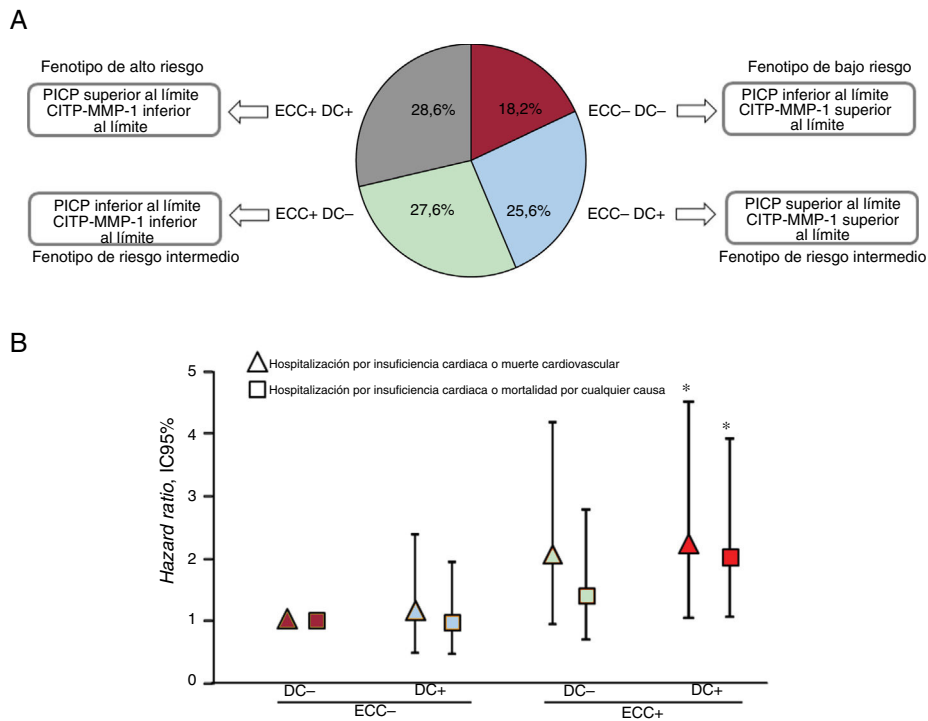
En consecuencia, la combinación del PICP sérico y el cociente CITP:MMP-1 es un buen reflejo del impacto clínico de la variable de los fenotipos histomoleculares de la FIM en pacientes con IC debida a cardiopatía hipertensiva. Además, el bioperfil definido por la combinación de PICP sérico alto y CITP:MMP-1 bajo identifica a los pacientes con el fenotipo de alto riesgo (ECC+ DC+) caracterizado por riesgo aumentado de FA, cardiopatía hipertensiva y mortalidad.

## TRATAMIENTO PERSONALIZADO DE LA FIM BASADO EN LOS FENOTIPOS HISTOMOLECULARES

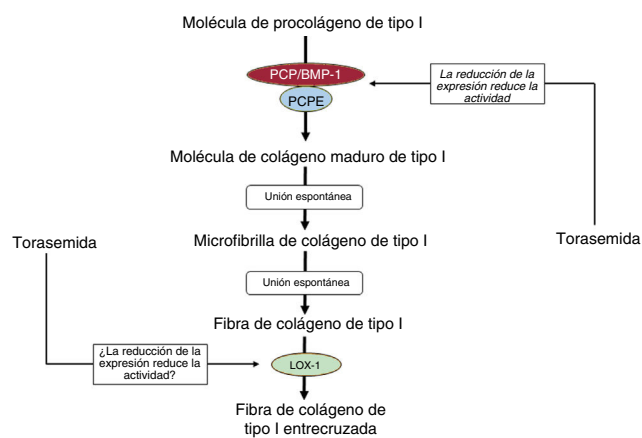
Desde un punto de vista mecánico, puede establecerse la hipótesis de que, en pacientes con fenotipo de alto riesgo de FIM



**Figura 3.** A: representación esquemática del origen y destino extracelular de los péptidos derivados del colágeno fibrilar propéptido carboxiterminal del procolágeno de tipo I (PICP). B: correlación directa entre la depósito de colágeno (DC) miocárdico y el PICP en pacientes con insuficiencia cardiaca atribuible a cardiopatía hipertensiva. Adaptado con permiso de López et al.<sup>30</sup>. C: representación esquemática del telopéptido carboxiterminal del colágeno de tipo I (CTP). D: correlación inversa entre el entrecruzamiento de colágeno (ECC) miocárdico y la ratio sérica entre el CTP y la metaloproteinasas de matriz 1 total (CITP:MMP-1) en pacientes con insuficiencia cardiaca atribuible a cardiopatía hipertensiva. Adaptado de López et al.<sup>22</sup>. PCP/BMP-1: procolágeno C-proteinasas/proteína morfogenética ósea 1; PINP: propéptido aminoterminal del procolágeno de tipo I; PNP: procolágeno N-proteinasas.



**Figura 4.** A: distribución de frecuencias de los fenotipos histomoleculares de fibrosis intersticial miocárdica en pacientes con insuficiencia cardiaca atribuible a cardiopatía hipertensiva clasificados como pacientes con depósito de colágeno no grave (DC-) o grave (DC+) y con entrecruzamiento del colágeno normal (ECC-) o alto (ECC+), determinado por los valores séricos del propéptido carboxiterminal del procolágeno de tipo I (PICP) y del cociente entre el telopéptido carboxiterminal entrecruzado con colágeno de tipo I (CTP) y la metaloproteinasas de matriz 1 (MMP-1) (CITP:MMP-1). B: los símbolos representan las *hazard ratio* ajustadas y los intervalos de confianza del 95% (IC95%) para la hospitalización por insuficiencia cardiaca o muerte cardiovascular (triángulos) y hospitalización por insuficiencia cardiaca o mortalidad por cualquier causa (cuadrados) en pacientes con insuficiencia cardiaca atribuible a cardiopatía hipertensiva clasificada según los fenotipos bioquímicos mencionados anteriormente de fibrosis intersticial miocárdica. \*  $p < 0,05$  comparado con los pacientes DC- ECC-. Adaptado con permiso de Ravassa et al.<sup>23</sup>.



**Figura 5.** Efectos inhibitorios propuestos para la torasemida en los pasos en los que intervienen enzimas del proceso extracelular que lleva a la generación de fibras de colágeno de tipo I. LOX-1: lisil oxidasa 1; PCP/BMP-1: procolágeno C-proteína/proteína morfogenética ósea 1; PCPE-1: potenciador del procolágeno C-proteína 1.

(DC+ ECC+), el eje fibrogénico PCP/BMP-1-LOX-1 predomina sobre el eje fibrolítico MMP-1, lo que ofrece por tanto una oportunidad para personalizar los tratamientos antifibróticos en estos pacientes en función de la inhibición del eje PCP/BMP-1-LOX-1. En este sentido, independientemente de que algunos hallazgos clínicos destaquen la posibilidad de incidir en PCP/BMP-1 y LOX-1 con sustancias farmacológicas que actualmente se usan para tratar a los pacientes con IC, la identificación de fármacos nuevos que incidan en estas moléculas se halla actualmente en curso.

En pacientes con IC debida a cardiopatía hipertensiva, la administración de torasemida junto con el tratamiento estándar de la IC se relacionó con reducción del DC y el ECC miocárdicos junto con menor activación de PCP/BMP-1, expresión reducida de su potenciador-1 (PCPE-1) y expresión disminuida de LOX-1<sup>19,30,33</sup>. Además, el tratamiento con torasemida se acompañaba de la normalización de la rigidez del VI y la mejora de la función en el 80% de los pacientes, sin agrandamiento del VI<sup>18</sup>. Ninguno de estos efectos se observó en pacientes tratados con furosemida<sup>19,30,33</sup>.

En consecuencia, más allá de sus acciones en el túbulo renal causantes de una natriuresis y diuresis aumentadas, la torasemida puede ejercer acciones cardíacas antifibróticas que interfieran con el eje fibrogénico PCP/BMP-1-LOX-1 (figura 5). Si los pacientes con IC y fenotipo ECC+ DC+ con alto riesgo de FIM se beneficiarían más de las propiedades antifibróticas de la torasemida, es una hipótesis que aún hay que probar en ensayos adecuadamente diseñados con pacientes estratificados según el bioperfil de PICP y del CITP:MMP-1.

Los nuevos compuestos antifibróticos basados en la modulación de la formación de colágeno maduro mediada por PCP/BMP-1 y de ECC mediada por LOX-1 se hallan actualmente en desarrollo, pero todavía no se ha investigado su seguridad y su eficacia en células en cultivo y en modelos experimentales *in vivo*. Es interesante la información según la cual el EXP3179, un metabolito aldehído del losartán y no antagonista del receptor AT<sub>1</sub>, evita por completo el aumento de LOX-1, de ECC y de DC sin normalizar la presión arterial en ratas con hipertensión y FIM inducidas de forma experimental<sup>34</sup>. En cambio, la administración del metabolito ácido del losartán y antagonista del receptor AT<sub>1</sub>, el EXP3174, normalizó la presión sanguínea y atenuó la fibrosis, pero no modificó la LOX-1 ni el ECC<sup>34</sup>. La posible traducción de estos efectos puede anticiparse teniendo en cuenta que la administración de losartán se relaciona con regresión de la FIM independiente de la presión arterial y reducción de la rigidez del VI en pacientes hipertensos<sup>35</sup>.

## CONCLUSIONES Y DIRECCIONES FUTURAS

La FIM es muy heterogénea, ya que existen varias etapas del proceso fibrótico, cada una con distintos componentes fisiopatológicos que producen una expresión histomolecular y un comportamiento clínico diversos. La detección y el tratamiento de la FIM carecen de precisión y en consecuencia se requieren estrategias que permitan la diferenciación de fenotipos de la FIM específicos de la enfermedad, preferiblemente que combinen bioimagen y biomarcadores circulantes. En este marco conceptual, el presente estudio ha revisado un ejemplo de bioperfil basado en biomarcadores de la heterogeneidad histomolecular de la FIM en pacientes con IC atribuible a cardiopatía hipertensiva. Este enfoque permite estratificar el riesgo del paciente y establece el marco idóneo para un tratamiento personalizado, en particular de los pacientes con mayor riesgo. Es urgente que el mundo académico, la industria y los reguladores colaboren para desarrollar una amplia agenda de investigación (que incluya un ensayo aleatorizado) que estudie si este y otros enfoques antifibróticos similares garantizan unos mejores tratamiento y cuidado de los pacientes con IC debida a cardiopatía hipertensiva o de etiologías distintas.

## FINANCIACIÓN

Este proyecto fue financiado por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, España (Instituto de Salud Carlos III subvenciones CB16/11/00483 y PI18/01469 cofinanciadas por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional [FEDER]), el Programa FP7 de la Comisión Europea (proyecto FIBRO-TARGETS 2013-602904 y proyecto HOMAGE 2012-305507) y la Convocatoria Transnacional Conjunta ERA-CVD 2016 LYMIT-DIS (AC16/00020) y LIPCAR-HF (AC16/00016).

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

- Antman EM, Loscalzo J. Precision medicine in cardiology. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13:591–602.
- Bayes-Genis A, Voors AA, Zannad F, Januzzi JL, Richards AM, Díez J. Transitioning from usual care to biomarker-based personalized and precision medicine in heart failure: call for action. *Eur Heart J*. 2018;39:2793–2798.
- Ibrahim NE, Januzzi Jr JL. Established and emerging roles of biomarkers in heart failure. *Circ Res*. 2018;123:614–629.
- Sarhene M, Wang Y, Wei J, et al. Biomarkers in heart failure: the past, current and future. *Heart Fail Rev*. 2019. <http://dx.doi.org/10.1007/s10741-019-09807-z>.
- Chow SL, Maisel AS, Anand I, et al. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e1054–e1091.
- González A, Ravassa S, López B, et al. Myocardial remodeling in hypertension. *Hypertension*. 2018;72:549–558.
- González A, Schelbert EB, Díez J, Butler J. Myocardial interstitial fibrosis in heart failure. Biological and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1696–1706.
- Weber KT, Sun Y, Gerling IC, Guntaka RV. Regression of established cardiac fibrosis in hypertensive heart disease. *Am J Hypertens*. 2017;30:1049–1052.
- De Boer RA, De Keulenaer G, Bauersachs J, et al. Towards better definition, quantification and treatment of fibrosis in heart failure. A scientific roadmap by the Committee of Translational Research of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:272–285.
- Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis: Cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities. *Mol Aspects Med*. 2019;65:70–99.
- Querejeta R, López B, González A, et al. Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin: relation to myocardial fibrosis. *Circulation*. 2004;110:1263–1268.
- López B, Querejeta R, González A, Larman M, Díez J. Collagen cross-linking but not collagen amount associates with elevated filling pressures in hypertensive patients with stage C heart failure: potential role of lysyl oxidase. *Hypertension*. 2012;60:677–683.

13. Brower GL, Gardner JD, Forman MF, et al. The relationship between myocardial extracellular matrix remodeling and ventricular function. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30:604–610.
14. Yamauchi M, Sricholpech M. Lysine post-translational modifications of collagen. *Essays Biochem.* 2012;52:113–133.
15. Shoulders MD, Raines RT. Collagen structure and stability. *Annu Rev Biochem.* 2009;78:929–958.
16. González A, López B, Ravassa S, San José G, Díez J. The complex dynamics of myocardial interstitial fibrosis in heart failure. *Focus on collagen cross-linking Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2019;1866:1421–1432.
17. Bailey AJ, Paul RG, Knott L. Mechanisms of maturation and ageing of collagen. *Mech Ageing Dev.* 1998;106:1–56.
18. Trackman PC. Lysyl oxidase isoforms and potential therapeutic opportunities for fibrosis and cancer. *Expert Opin Ther Targets.* 2016;20:935–945.
19. López B, Querejeta R, González A, Beaumont J, Larman M, Díez J. Impact of treatment on myocardial lysyl oxidase expression and collagen cross-linking in patients with heart failure. *Hypertension.* 2009;53:236–242.
20. López B, González A, Lindner D, et al. Osteopontin-mediated myocardial fibrosis in heart failure: a role for lysyl oxidase? *Cardiovasc Res.* 2013;99:111–120.
21. Azevedo CF, Nigri M, Higuchi ML, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:278–287.
22. López B, Ravassa S, González A, et al. Myocardial collagen cross-linking is associated with heart failure hospitalization in patients with hypertensive heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:251–260.
23. Ravassa S, López B, Querejeta R, et al. Phenotyping of myocardial fibrosis in hypertensive patients with heart failure. *Influence on clinical outcome J Hypertens.* 2017;35:853–861.
24. Scully PR, Bastarrika G, Moon JC, Treibel TA. Myocardial extracellular volume quantification by cardiovascular magnetic resonance and computed tomography. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20:15.
25. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2\* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson.* 2017;19:75.
26. Treibel TA, López B, González A, et al. Reappraising myocardial fibrosis in severe aortic stenosis: an invasive and non-invasive study in 133 patients. *Eur Heart J.* 2018;39:699–709.
27. Zannad F, Rossignol P, Iraqi W. Extracellular matrix fibrotic markers in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2010;15:319–329.
28. De Jong S, Van Veen TA, De Bakker JM, Vos MA, Van Rijen HV. Biomarkers of myocardial fibrosis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011;57:522–535.
29. López B, González A, Ravassa S, et al. Circulating biomarkers of myocardial fibrosis: The need for a reappraisal. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:2449–2456.
30. 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;43:2028–2035.
31. Mutsaers HA, Stribos EG, Glorieux G, Vanholder R, Olinga P. Chronic kidney disease and fibrosis: The role of uremic retention solutes. *Front Med (Lausanne).* 2015;2:60.
32. Ravassa S, Ballesteros G, López B, et al. A combination of collagen type I-related circulating biomarkers is associated with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:1398–1410.
33. López B, González A, Beaumont J, Querejeta R, Larman M, Díez J. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:859–867.
34. Miguel-Carrasco JL, Beaumont J, San José G, et al. Mechanisms underlying the cardiac antifibrotic effects of losartan metabolites. *Sci Rep.* 2017;7:41865.
35. 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;105:2512–2517.