

Caracterización de marcadores bioquímicos de remodelado miocárdico en distintos tipos de cardiopatía

J. Díez^{1,2}, J. Barba¹, J. Herreros¹

Departamento de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Clínica Universitaria¹. División de Fisiopatología Cardiovascular, Facultad de Medicina². Universidad de Navarra

RESUMEN: En las distintas cardiopatías, sea cual sea su origen, se producen una serie de alteraciones fenotípicas que configuran el llamado remodelado miocárdico y que pueden determinar la evolución hacia la insuficiencia cardíaca. La insuficiencia cardíaca es una de las principales causas de morbilidad y de mortalidad en el momento actual, especialmente entre la población anciana, por lo que en los próximos años conocerá un crecimiento que le conferirá carácter epidémico. Para su prevención y su control es preciso conocer en cada paciente las alteraciones fenotípicas que constituyen la base del remodelado de su miocardio. Hoy en día apenas se dispone de parámetros fiables para la detección no invasiva del remodelado miocárdico, por ello en el Departamento de Cardiología y Cirugía Cardiovascular de la Clínica Universitaria de Navarra se ha iniciado un estudio piloto para el desarrollo de patrones de diagnóstico bioquímico cardíaco y su aplicación a la prevención y el tratamiento individualizado de la insuficiencia cardíaca. En este artículo se exponen brevemente los aspectos principales de dicho programa.

SUMMARY: Most types of cardiomyopathies evolving to heart failure exhibit a number of pathological features collectively named as myocardial remodeling. Heart failure is a leading cause of morbidity and mortality worldwide, namely in elderly people. It is thought that the prevalence of heart failure will increase in the next years, thus reaching an epidemic magnitude. The prevention and management of heart failure requires the characterization of those phenotypic changes responsible for the remodeling of the myocardium in each patient. Nevertheless, the non-invasive assessment of myocardial remodeling remains yet undeveloped. We, thus, have designed a research program

aimed to identify biochemical markers of myocardial remodeling that can be applied to the diagnosis, prevention and treatment of heart failure. This article will review in brief some aspects of the program.

Palabras clave

Apoptosis; Fibrosis; Hipertrofia; Remodelado miocárdico.

Key words

Apoptosis; Fibrosis; Hypertrophy; Myocardial remodeling.

Correspondencia

Dr. Javier Díez
División de Fisiopatología Cardiovascular
Facultad de Medicina
C/ Irunlarrea s/n
31080 Pamplona
Tel.: 948 425 600
Fax: 948 425 649
E-mail: jadimar@unav.es

Introducción

La insuficiencia cardíaca es una de las principales causas de morbilidad y de mortalidad en occidente en general (1) y en España en particular (2). Debido al envejecimiento de la población y a la mayor longevidad de los enfermos cardiovasculares, la incidencia y la prevalencia de la insuficiencia cardíaca están aumentando desde hace tres décadas (3), por lo que de seguir dicha tendencia en los próximos 20 años adquirirá proporciones de epidemia, tal como se ha sugerido que ocurrirá en nuestro país (4). Debido a los elevados costos médico-sanitarios que comporta, actualmente la insuficiencia cardíaca es la enfermedad

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

cardiovascular más costosa en USA (5) y, presumiblemente, en otros países como España (6).

A pesar de los enormes progresos efectuados durante los últimos 50 años en los campos de la fisiopatología y la farmacología de la insuficiencia cardíaca, estudios recientemente publicados ponen de manifiesto que *todavía existen importantes limitaciones* en el manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes que la presentan (7). Más aún, la prevención de la insuficiencia cardíaca en los pacientes con una cardiopatía dista de ser todo lo eficiente que debiera (8). Por todo ello, Braunwald y Bristow han propuesto recientemente que la insuficiencia cardíaca se aborde desde una *perspectiva renovada cuyo hilo conductor sea el de trasladar a la actividad clínica diaria las aplicaciones emanadas de los nuevos conocimientos sobre las alteraciones moleculares-celulares-tisulares que subyacen al deterioro de la función cardíaca en los pacientes con una miocardiopatía* (9). Precisamente este será el contexto en el que se pretende integrar el presente programa de investigación.

Bases teóricas

La sobrecarga de presión debida a hipertensión arterial o a estenosis aórtica, la hipoxia secundaria a enfermedad coronaria, la disfunción del citoesqueleto de los cardiomiocitos en la miocardiopatía dilatada idiopática, la lesión inmunológica producida por una infección viral o un rechazo y cualesquiera otras formas de daño miocárdico generan una situación de estrés biomecánico, o sea hacen que estén aumentadas las demandas de trabajo del parénquima miocárdico intacto (10). Como consecuencia del estrés biomecánico se producen diversas respuestas por parte de todas las células miocárdicas, cuyo resultado final son distintas alteraciones fenotípicas (hipertrofia y apoptosis de los cardiomiocitos y fibrosis del intersticio) que configuran el llamado remodelado miocárdico y que pueden determinar la evolución hacia la insuficiencia cardíaca (11-13) (Figura 1).

Es importante señalar que ante un mismo tipo de injuria, el miocardio de distintos pacientes responde de manera diferente, pudiendo predominar un tipo de alteración fenotípica sobre las otras, lo que sugiere que el sustrato genómico individual puede ser determinante de esa diversidad (14). Ello también puede tener su impacto clínico diferencial, pues teóricamente la hipertrofia de los cardiomiocitos puede ser mejor tolerada (en términos de función cardíaca)

que la apoptosis de los mismos o la fibrosis del intersticio (15).

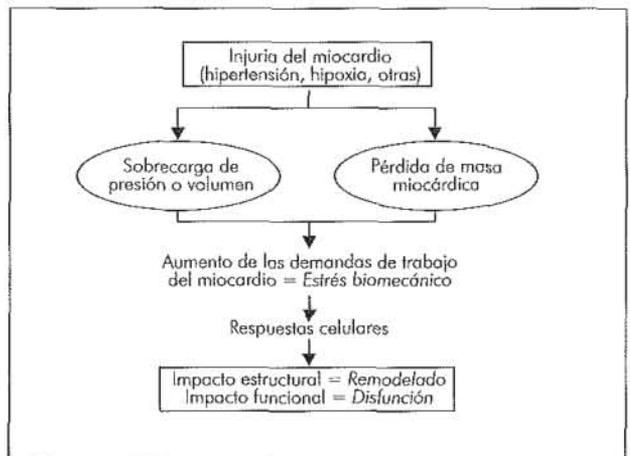
El conocimiento de que el remodelado miocárdico desempeña un papel crítico en la evolución de las cardiopatías hacia la insuficiencia cardíaca ha dado lugar a la elaboración de los conceptos de *cardioreparación* y *cardioprotección* (16,17). La base de los mismos es que el tratamiento de las cardiopatías ha de procurar la reparación de las lesiones propias del remodelado miocárdico, con el fin de proteger al corazón del desarrollo de insuficiencia cardíaca.

De todo lo anterior se desprende que es necesario disponer de métodos diagnósticos fiables para identificar el remodelado miocárdico de manera incruenta y eficiente, pues de ello dependerán tanto la prevención de la insuficiencia cardíaca, como la individualización de su tratamiento en aras de incrementar su eficacia (Figura 2).

Aplicación clínica

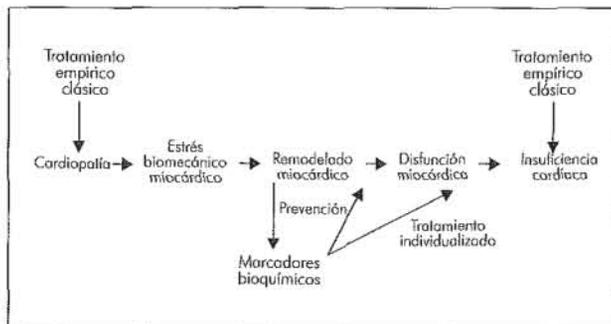
La experiencia disponible sobre métodos no invasivos (distintos de la biopsia endomiocárdica) válidos para identificar el remodelado miocárdico en términos moleculares-celulares-tisulares es muy escasa. Se ha propuesto que algunos métodos de diagnóstico por la imagen podrían servir como aproximación indirecta a la identificación de las alteraciones propias del remodelado miocárdico: Ecocardiografía modo M (18) o resonancia magnética (19) para la hipertro-

Figura 1



Esquema representativo del desarrollo del estrés biomecánico del miocardio

Figura 2



El diagnóstico bioquímico del proceso de la insuficiencia cardíaca y su tratamiento

fia, ecocardiografía con caracterización tisular para la fibrosis (20) y estudios isotópicos para identificar el miocárdico apoptótico (21). Sin embargo, la reproducibilidad de la información proporcionada por esos métodos es muy cuestionable. Además, su uso en la práctica clínica habitual estaría restringido a los centros en los que dichos métodos están disponibles.

En los últimos años se está trabajando en el desarrollo de métodos no invasivos, fiables y de fácil aplicación para el diagnóstico del remodelado miocárdico; por ejemplo, métodos bioquímicos basados en algunos de los eventos moleculares que se producen durante el remodelado del miocardio. La hipertrofia de los cardiomiocitos es el resultado de la activación de la transcripción de numerosos genes, lo que da lugar a la síntesis exagerada de distintas proteínas, como la β -miosina de cadena pesada (β -MCP) (22). Inicialmente, estas proteínas se acumulan en el citoplasma aumentando el volumen del cardiomiocito, pero cuando su cuantía es muy grande son secretadas al espacio extracelular y desde allí pasan a la sangre (23). La apoptosis de los cardiomiocitos es un proceso caracterizado por la activación, dependiente de energía, de múltiples enzimas (24). Entre las enzimas que se activan están unas translocasas de la membrana plasmática, que translocan fosfolípidos como la fosfatidilserina desde el lado citoplasmático de la membrana hacia el lado extracelular (25). La exposición de la fosfatidilserina estimula la proteína Ancxina V (AnV) presente en el medio extracelular y que se unirá a aquella formando complejos en la superficie de la célula en proceso de apoptosis (26). Los fibroblastos cardíacos estimulados por factores

fibrogénicos secretan al espacio intersticial elevadas cantidades de moléculas precursoras del colágeno fibrilar, como procolágeno tipo I (27). Dicho precursor es convertido en la molécula final formadora de fibra, colágeno tipo I, merced a la acción de proteinasas específicas que hidrolizan los péptidos terminales del precursor (28). Así, una carboxi-peptidasa específica hidroliza el péptido carboxi-terminal del procolágeno tipo I (PIP) (28). Interesantemente, por cada molécula de procolágeno tipo I que se transforma en la molécula fibrosante colágeno tipo I aparece una molécula de PIP en la sangre (29).

En la actualidad ya se dispone de información preliminar sobre la utilidad de determinar la presencia y la cuantía de esas moléculas en la sangre como marcadores bioquímicos de remodelado miocárdico. En un trabajo reciente de nuestro laboratorio hemos observado que en el miocardio de los pacientes con hipertrofia ventricular izquierda se expresa excesivamente una isoforma de la β -MCP que se normaliza cuando desaparece la hipertrofia y cuya detección también sería factible en la sangre (30). Un grupo japonés ha demostrado que los niveles sanguíneos de AnV se elevan cuando en el miocardio está inducida la apoptosis de las células miocárdicas (31). Del mismo modo, nuestro grupo ha demostrado que los niveles circulantes de PIP se correlacionan directa y significativamente con la cuantía del depósito miocárdico de fibras de colágeno (32).

Programa de investigación

A partir de los datos precedentes en el Departamento de Cardiología y Cirugía Cardiovascular de la Clínica Universitaria de Navarra se ha iniciado un programa de investigación planteado a partir de la hipótesis de que la determinación de los parámetros bioquímicos que sirven como marcadores de las lesiones del remodelado miocárdico puede ser de utilidad para 1) identificar precozmente aquellos pacientes cuyo miocardio sufre estrés biomecánico y puede estar evolucionando hacia la disfunción-insuficiencia cardíaca y 2) para establecer medidas terapéuticas específicas destinadas en cada caso a reparar el miocardio y proteger al paciente del desarrollo o la agravación de la insuficiencia cardíaca.

Por ello, el objetivo primario del programa es el de analizar la validez para la detección incruenta de las lesiones que componen el remodelado miocárdico de tres moléculas circulantes: La β -MCP para la hiper-

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

trofia de los cardiomiocitos, la AnV para la apoptosis de los cardiomiocitos y el PIP para la fibrosis del intersticio miocárdico en pacientes con distintas cardiopatías. Para ello se analizarán las relaciones existentes entre las concentraciones circulantes de dichas moléculas y los parámetros histológicos y de imagen que cuantifican la intensidad de las lesiones y los parámetros funcionales que cuantifican el impacto de estas sobre la función cardíaca.

Además, el programa tiene como objetivo secundario evaluar si la β -MCP, la AnV y el PIP son de utilidad en la valoración de la respuesta al tratamiento del miocardio de los pacientes. Para ello se analizarán las relaciones existentes entre los cambios en las concentraciones circulantes de dichas sustancias y las variaciones de los parámetros histológicos, de imagen y funcionales que se produzcan con el tratamiento.

El programa consta de tres proyectos: 1) cardiopatía hipertensiva, 2) cardiopatía isquémica y 3) valvulopatía aórtica y miocardiopatía dilatada idiopática. En el programa se incluirán pacientes con estos cuatro tipos distintos de cardiopatía y con distinto grado de función cardíaca (desde la normalidad, hasta la insuficiencia terminal, pasando por los 4 grados de insuficiencia cardíaca de la NYHA). Se excluirán pacientes con enfermedades extracardíacas no relacionables con su cardiopatía.

En cada paciente se efectuarán los estudios detallados en la Tabla I. Todos estos estudios son factibles actualmente tanto en el Departamento de Cardiología y Cirugía Cardiovascular y otros Departamentos de la Clínica Universitaria, como en la División de Fisiopatología Cardiovascular de la Facultad de Medicina.

Tabla I

Estudios a efectuar en cada paciente
Estudios generales
Estudios bioquímicos sanguíneos
Estudios de función cardíaca
Estudios de morfología cardíaca
Estudios histológicos
Estudios genómicos
Estudios proteómicos

Por tratarse de un programa descriptivo y de intervención, en cada proyecto habrá dos fases: la de inclusión y la de tratamiento. El tratamiento variará en cada caso individual, dependiendo del tipo de cardiopatía subyacente y de las características individuales de la misma. No obstante, con el fin de agrupar a los pacientes en protocolos homogéneos que permitan un adecuado análisis estadístico se aplicarán las pautas terapéuticas derivadas de las guías terapéuticas del Departamento de Cardiología y Cirugía Cardiovascular de la Clínica Universitaria de Navarra y en las que se incluyen tanto medidas farmacológicas, como quirúrgicas (Tabla II).

La duración del programa será de 4 años, dedicándose los tres primeros años a obtener la información y el cuarto año al análisis definitivo de la misma. Lógicamente, a lo largo de los 4 años, se efectuarán análisis parciales de la información disponible en cada momento.

Tabla II

Cardiopatía	tratamiento médico		tratamiento médico	
	Antihipertensivo	Insuficiencia cardíaca	Vascularización	Transplante
	Antiisquémico		Implante	Recambio v.
Hipertensiva	*	(*)		
Isquémica		(*)	*	(*)
Valvular		(*)		*
Dilatada idiopática		*		*

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

BIBLIOGRAFÍA

1. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckus JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 208-225.
2. Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castellón P, Banegas-Banegas JR, del Rey Calero J. Trends in hospitalization and mortality for heart failure in Spain. *Eur Heart J* 1997; 18: 1771-1779.
3. Starling RC. The heart failure pandemic: changing patterns, costs, and treatment strategies. *Cleve Clin J Med* 1998; 65: 351-358.
4. Sáez T, Suárez C, Blanco P, Gabriel R. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en la población anciana española. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 864-873.
5. O'Connell JB. The economic burden of heart failure. *Clin Cardiol* 2000; 23: III-6-III-10.
6. Masiá R, Sala J, Marrugat J, Roure J, Cosín-Aguilar J. The management of heart failure in Spain. *Eur J Heart Failure* 2000; 2: 341-344.
7. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JWT, Boyd J, Finlayson A, Redpath A, Pell JP, McMurray JVV. Evidence of improving prognosis in heart failure. Trends in case fatality in 66547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation* 2000; 102: 1126-1131.
8. Konstam MA. Progress in heart failure management? Lessons from the real world. *Circulation* 2000; 102: 1076-1078.
9. Braunwald E, Bristow MR. Congestive heart failure: fifty years of progress. *Circulation* 2000; 102: IV-14-IV-23.
10. Chien KR. Stress pathways and heart failure. *Cell* 1999; 98: 555-558.
11. Hunter JJ, Chien KR. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 1276-1283.
12. Narula J, Kolodgie FD, Virmani R. Apoptosis and cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2000; 15: 183-188.
13. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev* 1999; 79: 215-262.
14. Chien KR. Genomic circuits and the integrative biology of cardiac diseases. *Nature Med* 2000; 407: 227-232.
15. Díez J, López B, González A, Ardanaz N, Fortuño MA. Respuestas del miocardio al estrés biomecánico. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 507-515.
16. Mann DL. Mechanisms and models in heart failure. A combinatorial approach. *Circulation* 1999; 100: 999-1008.
17. Weber KT. Targeting pathological remodeling. Concepts of cardioprotection and repair. *Circulation* 2000; 102: 1342-1345.
18. de Simone G, Ganau A, Verdecchia P, Devereux RB. Echocardiography in arterial hypertension: when, why and how? *J Hypertens* 1994; 12: 1129-1136.
19. Missouris CG, Forbat SM, Singer DRJ, Markandu ND, Underwood R, MacGregor GA. Echocardiography overestimates left ventricular mass: a comparative study with magnetic resonance imaging in patients with hypertension. *J Hypertens* 1996; 14: 1005-1010.
20. Ciulla M, Paliotti R, Hess DB, Tjahja E, Campbell SE, Magrini F, Weber KT. Echocardiographic patterns of myocardial fibrosis in hypertensive patients: endomyocardial biopsy versus ultrasonic tissue characterization. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10: 657-664.
21. Hofstra I, Liem IH, Dumont EA, Boersma HH, van Heerde WL, Doevendans PA, De Muinck E, Wellens HJ, Kemerink GJ, Reutelingsperger CP, Heidendal GA. Visualization of cell death in vivo in patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 2000; 356: 209-212.
22. Chien KR, Knowlton KU, Zhu H, Chien S. Regulation of cardiac gene expression during myocardial growth and hypertrophy: Molecular studies of an adaptive physiologic response. *FASEB J* 1991; 5: 3037-3046.
23. Sadoshima J, Izumo S. The cellular and molecular responses of cardiac myocytes to mechanical stress. *Annu Rev Physiol* 1997; 59: 551-571.
24. Depre C, Taegtmeyer H. Metabolic aspects of programmed cell survival and cell death in the heart. *Cardiovasc Res* 2000; 45: 538-548.
25. Díaz C, Schroit AJ. Role of translocases in the generation of phosphatidylserine asymmetry. *J Membr Biol* 1996; 151: 1-9.
26. Van Heerde WL, Robert-Offerman S, Dumont E, Hofstra I, Doevendans PA, Smits JFM, Daemen MJAP, Reutelingsperger CPM. Markers of apoptosis in cardiovascular tissues: focus on Annexin V. *Cardiovasc Res* 2000; 45: 549-559.
27. Nimni ME. Fibrillar collagens: their biosynthesis, molecular structure,

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

and mode of assembly. En: Zern MA, Reid LA, eds. *Extracellular Matrix*. New York, Marcel Dekker, 1993; 121-148.

28. Miyahara M, Mjeha FK, Prockop DJ. Formation of collagen fibrils in vitro by cleavage of procollagen with procollagen proteinases. *J Biol Chem* 1982; 257: 8442-8448.

29. Díez J, Laviades C. Monitoring fibrillar collagen turnover in hyperten-

sive heart disease. *Cardiovasc Res* 1997;35:202-205.

30. González A, Corrales F, Sánchez del Pino M, López B, Querejeta R, Mato JM, Díez J. Patterns of β -myosin heavy chain expression and echocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Hypertension (en preparación)*.

31. Kaneko N, Matsuda R, Hosoda S, Kajita T, Ohta Y. Measurement of

plasma annexin V by ELISA in the early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chim Acta* 1996; 251: 65-80.

32. Querejeta R, Varo N, López B, Larman M, Artiñano E, Etayo JC, Martínez Ubago JL, Gutierrez-Stampa M, Emparanza JI, Gil MJ, Monreal I, Pardo Mindán J, Díez J. Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circulation* 2000; 101: 1729-1735.