

Correlación del Colágeno Intersticial Miocárdico del Septo del Ventrículo Derecho con la función ventricular en pacientes con Cardiomiopatía Isquémica

Marcelo Westerlund Montera^{1,2,3}, Cantídio Drumond⁵, Cristina Takiya⁶, Cláudio Tinoco Mesquita³, Hans Fernando R. Dohmann⁴, Charles Mady¹

Universidade de São Paulo, Instituto do Coração (InCor), São Paulo, SP¹, Hospital Pró-Cardíaco - Centro de Insuficiência Cardíaca² - Laboratório de Medicina Nuclear³ y Laboratorio de Cateterismo Cardíaco⁴, Rio de Janeiro, RJ; Santa Casa de Misericórdia - Departamento de Cardiología, Rio de Janeiro, RJ⁵, Universidad Federal del Rio de Janeiro - Departamento de Histología, Rio de Janeiro, RJ⁶ - Brasil

Resumen

Fundamento: El contenido de colágeno intersticial (CI) en el miocardio ejerce influencia en la relajación y en la contracción ventricular. Su relación con la función ventricular en pacientes (pcts) con cardiomiopatía isquémica (CMPI) no está plenamente estudiada en humanos.

Objetivo: Evaluar la relación de la cantidad de CI en las áreas no infartadas en el septo del ventrículo derecho con la función ventricular en la CMPI.

Métodos: Se clasificaron a 31 pcts con enfermedad arterial coronaria en cuatro grupos: Grupo C (Control): 7 pcts con fracción de eyección de los ventrículos izquierdo (FEVI) y derecho (FEVD) normales; Grupo 1: 5 pcts con FEVD < 40%; Grupo 2: 9 pcts con FEVI < 40%; Grupo 3: 10 pcts con disfunción de ambos los ventrículos. La FEVD y la FEVI se calcularon por medio de la angiocardiógrafa con radionúclidos. Las muestras para análisis del porcentaje de colágeno intersticial (%CI) se obtuvieron mediante biopsia endomiocárdica del ventrículo derecho y se colorearon con la técnica del *picrosirius red*.

Resultados: El promedio del %CI fue significativamente mayor en el grupo 3 cuando comparado al grupo-c y a los grupos 1 y 2 ($30,2 \pm 7,9\%$ vs. $6,8 \pm 3,3\%$ vs. $15,8 \pm 4,1\%$ vs. $17,5 \pm 7,7\%$, respectivamente; $p = 0,0001$). El %CI fue asimismo significativamente mayor en los pacientes del grupo 2 cuando comparado al control ($17,5 \pm 7,7\%$ vs. $6,8 \pm 3,3\%$, $p = 0,0001$). El %CI presentó correlación inversa con la FEVD ($r = -0,50$, $p = 0,003$) y la FEVI ($r = -0,70$, $p = 0,0001$).

Conclusión: En la CMPI, el %CI se encuentra elevado en las áreas no infartadas en el septo del ventrículo derecho y presenta correlación inversa con la función ventricular derecha e izquierda. (Arq Bras Cardiol 2009;92(2):53-61)

Palabras clave: Isquemia miocárdica, bajo débito cardíaco, función ventricular derecha, función ventricular izquierda, colágeno.

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome de alta prevalencia que acomete alrededor del 1% al 1,5% de la población adulta. En los días actuales, se estima que 4,7 millones de americanos presenten IC, con un promedio de 400 mil nuevos casos a cada año¹⁻³. La mayoría de los casos de IC se establece por enfermedad del músculo cardíaco, reconocida como cardiomiopatías. La cardiomiopatía de origen isquémica (CMPI) es la más frecuente, representando alrededor del 40% al 80% de todas las cardiomiopatías^{1,4}. La CMPI presenta peor pronóstico evolutivo cuando comparada a la cardiomiopatía dilatada de origen idiopática⁴⁻⁷. Los posibles factores responsables de ese peor pronóstico serían la presencia de áreas de isquemia miocárdica y de fibrosis

de infarto previo, que predispondrían a eventos de arritmia y al extenso proceso de remodelación ventricular.

La activación del proceso de remodelación ventricular está relacionada con la extensión del área de necrosis, fibrosis y de isquemia en la región del infarto. Sin embargo, se ha evidenciado que los cambios morfológicos en las áreas distantes del área infartada juegan un importante rol en el desarrollo de la remodelación ventricular^{8,9}. En esas áreas, encontramos fibrosis difusa perivascular, fibrosis intersticial y atrofia difusa de los miocitos¹⁰. Los cambios en la matriz miocárdica en las zonas distantes de la cicatrización del infarto representan alrededor de dos tercios de todo el tejido fibroso del corazón y se los consideran como el mayor componente de la remodelación ventricular en la CMPI^{11,12}.

La relación de los cambios morfológicos y morfométricos del miocardio en el post infarto, con el desarrollo de disfunciones sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo (VI), está bien descrita en diversos estudios de la literatura^{8,13-16}. No obstante, la relación de los cambios en la matriz del miocardio no infartado con la función sistólica de los ventrículos derecho

Correspondência: Marcelo Westerlund Montera •
Rua Conde de Irajá, 513 – Ipanema - 22271-020 – Rio de Janeiro, RJ - Brasil
E-mail: mmontera@uol.com.br, mmontera@cardiol.br
Artículo recibido el 29/11/07; revisado recibido el 18/02/08;
aceptado el 05/03/08.

(VD) e izquierdo no está bien aclarada en la CMPI.

En este estudio, tenemos el objetivo de evaluar la relación del contenido de colágeno intersticial obtenido por medio de biopsia del septo del ventrículo derecho, con la función sistólica de los ventrículos derecho e izquierdo, en pacientes portadores de CMPI con grados variables de disfunción ventricular.

Métodos

En el período de enero a diciembre de 2003, se incluyeron en el estudio, de forma consecutiva, a 31 pacientes con enfermedad arterial coronaria, evidenciada en la cineangiografía, para investigación diagnóstica de dolor precordial o disfunción ventricular izquierda. Los pacientes se distribuyeron en cuatro grupos por la evaluación de la fracción de eyección de los ventrículos izquierdo (FEVI) y derecho (FEVD) y por la angiografía con radionúclidos:

- Grupo control (grupo C): siete pacientes con las funciones sistólicas del VI y VD preservadas.
- Grupo 1: cinco pacientes con disfunción sistólica aislada del VD (FEVD < 40%).
- Grupo 2: nueve pacientes con disfunción sistólica aislada del VI (FEVI < 40%).
- Grupo 3: diez pacientes con disfunción sistólica de VI y VD.

Se excluyeron a los pacientes con hipertensión arterial pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades infiltrativas o restrictivas del miocardio, enfermedades del colágeno, sospecha de miocarditis, infarto de miocardio con compromiso septal y con sospecha de disfunción ventricular derecha por cardiomiopatía del ventrículo derecho. El protocolo de investigación fue aprobado por el Consejo de Ética de nuestro hospital y descrito tras la obtención del formulario de consentimiento informado por los pacientes.

Todos los pacientes realizaron evaluación laboratorial de bioquímica y función renal, electrocardiograma (ECG) y ecocardiograma transtorácico (ECO). Los criterios de exclusión fueron la presencia de infarto de miocardio de la región septal, evidenciado por el ECG y el ECO; enfermedad valvular significativa; hipertensión arterial sistémica (presión arterial > 140 x 90 mmHg); creatinina sérica superior a 1,4 mg/dl; fibrilación atrial, inestabilidad clínica con menos de dos semanas y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Cateterismo cardíaco

Todos los pacientes realizaron cineangiografía mediante la técnica de Sones, y por medio de punción femoral. Se tomó en consideración como criterio para el diagnóstico de enfermedad arterial coronaria la presencia de estenosis coronaria epicárdica mayor que el 50% en al menos una coronaria principal. Se realizó aún la ventriculografía en todos los pacientes.

Análisis de la función ventricular

Las funciones ventriculares derecha e izquierda se evaluaron mediante la angiografía con radionúclidos de

equilibrio y de primer paso. La fracción de eyección de los ventrículos izquierdo y derecho se calculó a través del método estándar recomendado por la Sociedad Americana de Cardiología Nuclear¹⁷, con los límites inferiores de la normalidad fijados en un 40% para ambos los ventrículos. La FEVD se obtuvo por medio de la angiografía con radionúclidos de primer paso. Se utilizó una Gammacámara Siemens, modelo DIACAM, acoplada a una computadora ICON, para los exámenes de primer paso. El protocolo utilizado fue validado por Cardiovascular Nuclear Imaging Laboratory, Yale University School of Medicine¹⁸. El Tc-99m se inyectó en todos los pacientes que se encontraban en reposo, para análisis de la función ventricular. Se obtuvieron las imágenes en la posición supina, con el detector de la Gammacámara en la posición oblicua anterior derecha (20° a 30°). El procesamiento del estudio de primer paso fue realizado por dos médicos nucleares de modo independiente, utilizándose dos zonas de interés. Los resultados promedios del análisis de la función de los ventrículos derecho e izquierdo se emplearon para el análisis estadístico. Se excluyeron los latidos con recuentos diastólicos inferiores al 50% del recuento diastólico máximo, así como las ectopias ventriculares y los latidos post ectopicos. Para fines de análisis estadístico, la fracción de eyección del ventrículo derecho normal se la consideró como igual o superior al 40%.

La FEVI se obtuvo por medio de la angiografía con radionúclidos planar de equilibrio con la técnica modificada de marcación *in vivo*, utilizándose de 2 a 3 mg de pirofosfato estañoso, 15 minutos antes de la inyección de los 20 mCi de Tc-99m pertecnetato¹⁹. Se obtuvieron las imágenes con el paciente en supino y con el detector a 45 grados en posición oblicua anterior izquierda. Se consideró disfunción ventricular izquierda ante FEVI < 40%.

Biopsia endomiocárdica

La biopsia endomiocárdica se realizó por vía percutánea, de acuerdo con la técnica descrita por Mason²⁰, con la utilización del biotomo Cordis, con la retirada de cuatro fragmentos del septo interventricular del ventrículo derecho de cada paciente.

Análisis histológico y cuantificación del colágeno intersticial

Los fragmentos se fijaron en formol taponado al 10% y posteriormente se los incluyeron en parafina. Cortes seriados de 5 μ m se recolectaron en láminas y se los colorearon con hematoxilina-eosina, mediante el Tricómico de Masson y a través de la técnica Sirius Red (el 0.1% Sirius Red F3BA disuelto en ácido pícrico saturado, PH 2,0). Se analizaron diez campos de cada muestra con lentes objetivas de 320. El volumen de colágeno se determinó por medio de análisis morfológico cuantitativo de las sesiones coloreadas por el *sirus-red* y por el analizador automático de imágenes (ImagePro Plus, versión 4.5.1, Media Cybernetics, Silver Spring, MD, USA). Las imágenes para análisis se obtuvieron mediante cámara digital (Coolpix 990, Nikon, Japón) acoplada a microscopio de luz Eclipse (E400, Nikon). Se analizó cada sesión con lente objetiva de 40x. Las fibras de colágeno se marcaron

con color azul en luz directa, y se digitalizaron las imágenes. El porcentaje de colágeno intersticial (%CI) de cada campo analizado se obtuvo por la división del total de toda el área de tejido conectivo y por el total de toda el área del tejido conectivo con la del cardiomiocito, como fue evidenciado anteriormente en diversos estudios²¹⁻²⁴.

Análisis estadístico

Para comparación de los datos cuantitativos entre los cuatro grupos, se realizó el análisis de variancia de Kruskal-Wallis. La prueba de comparaciones múltiples de Kruskal-Wallis es complementaria al análisis de variancia y, por ello, se la utilizó, ya que algunas variables no presentaron distribución normal (distribución gaussiana). A causa del número pequeño de casos y para comparación de proporciones (datos cualitativos) entre los grupos, se aplicó la prueba exacta de Fisher.

Para comparación de promedios entre dos grupos, se aplicó la prueba de Mann-Whitney. La correlación entre el porcentaje de colágeno con las variables numéricas se evaluó por medio del coeficiente de correlación de Spearman. La curva ROC (*receiver operator characteristic*) se la utilizó para establecer el mejor punto de corte del %CI, que predice la disfunción ventricular derecha e izquierda. El criterio de determinación de significancia adoptado fue el nivel del 5%. El análisis estadístico se procesó por medio del software estadístico SAS® System.

Resultados

Características de los pacientes

Las características clínicas de los pacientes están presentadas en la Tabla 1. Ninguna diferencia significativa se observó entre los cuatro grupos con relación a las variables clínicas y demográficas, a excepción de la menor incidencia de tabaquismo en el Grupo 3. La mayoría de los pacientes estaba utilizando inhibidores de la enzima de conversión y betabloqueantes, sin demostrar diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la posología de los medicamentos.

Enfermedad arterial coronaria

La mayor parte de los pacientes (84%) presentaba lesiones de dos o tres vasos. La coronaria descendente anterior fue la más acometida. No se observó ninguna diferencia entre los cuatro grupos respecto a la presencia de lesión proximal de la coronaria descendente anterior y la coronaria derecha ($p = 0,91$) Tabla 2.

Análisis de la función ventricular

La FEVI promedio en los cuatro grupos fue de $51,5 \pm 8,5$ en el Grupo Control, $50,6 \pm 8,8$, $27,9 \pm 5,1$ y $21,7 \pm 4,7\%$ en los grupos 1 a 3, respectivamente. La FEVD promedio en los cuatro grupos fue, respectivamente, de $42,4 \pm 4,7$, $28,2 \pm 2,7$, $50,3 \pm 5,1$ y $22,0 \pm 6,5\%$. No se observó diferencia significativa de la FEVI entre los grupos con disfunción biventricular y con disfunción aislada del ventrículo izquierdo ($21,7 \pm 4,7\%$ vs. $27,9 \pm 5,1$, $p = 0,10$). De igual manera, no se observó diferencia significativa respecto a la FEVD entre los grupos con disfunción biventricular y con disfunción aislada del ventrículo derecho ($28,2 \pm 2,7$ vs. $22,0 \pm 6,5\%$, $p = 0,10$).

Análisis de la fracción del colágeno intersticial

El valor promedio del %CI está presentado en la Figura 1. El grupo de pacientes con disfunción biventricular presentó mayor %CI en comparación a los grupos control y la disfunción aislada de los ventrículos derecho e izquierdo ($30,2 \pm 7,9$ vs. $6,8 \pm 3,3$, $15,8 \pm 4,1$ e $17,5 \pm 7,7\%$, respectivamente; $p = 0,0001$). Los pacientes con disfunción ventricular izquierda aislada presentaron un mayor %CI que el Grupo Control ($17,5 \pm 7,7$ vs. $6,8 \pm 3,3\%$, $p = 0,0001$), pero sin diferencia cuando comparado al grupo con disfunción aislada del ventrículo derecho ($17,5 \pm 7,7$ vs. $15,8 \pm 4,1$, $p = 0,58$). El grupo con disfunción aislada del ventrículo derecho presentó una tendencia a un mayor %CI en relación al observado en el grupo control ($15,8 \pm 4,1$ vs. $6,8 \pm 3,3$, $p = 0,08$) (Fig. 2).

Correlación entre el %CI y la función ventricular

Observamos una correlación lineal inversa significativa entre el porcentaje de colágeno y la FEVD ($r = -0,50$; $p = 0,003$, $n = 31$) y la FEVI ($r = -0,70$; $p = 0,0001$, $n = 27$). Ello significa que cuanto mayor sea el porcentaje de colágeno, menores serán la FEVD y la FEVI, lo que se puede observar en las Figuras 3 y 4.

Análisis de la curva ROC

El mejor punto de corte del %CI para la asociación con FEVI $\leq 40\%$ fue del 18,3%, con una sensibilidad del 70,5% y especificidad del 90,0%, y área de curva ROC de 0,87 (IC95%:0,7-0,9; $p = 0,0001$) (Figura 5 a). Para la asociación con FEVD $\leq 40\%$, el punto de corte del %CI fue del 12,9%, con una sensibilidad del 82,0% y especificidad del 64,2%, y área de curva ROC de 0,77 (IC95%:0,59-0,9; $p = 0,0009$) (Fig. 5 b).

Discusión

Este es el primer estudio en la literatura, realizado en humanos, que evidenció una correlación directa entre los niveles de colágeno intersticial en el ventrículo derecho, con la función ventricular derecha e izquierda, en pacientes con cardiomiopatía isquémica. Observamos una correlación lineal entre el %CI en la región no infartada y el grado de disfunción ventricular de los ventrículos derecho e izquierdo. El %CI se presentaba elevado en 4,4 veces en los pacientes con disfunción biventricular; en 2,5 veces en los con disfunción aislada del ventrículo izquierdo; y en 2,3 veces en los individuos con disfunción ventricular derecha aislada, cuando comparados a los pacientes con función ventricular preservada, lo que evidencia la correlación inversa del %CI con la FEVI y FEVD. La asociación de la disfunción ventricular con el grado de proliferación de colágeno intersticial fue reforzada en la demostración de una relación lineal inversa entre el porcentaje de proliferación del colágeno y la FEVD y FEVI (Fig. 3 y 4). Tomando en cuenta el análisis de la relación de los diversos porcentajes de colágeno intersticial con la función ventricular, fue posible determinar un punto de corte de porcentaje de colágeno intersticial para el pronóstico de desarrollo de disfunción ventricular derecha y de disfunción ventricular izquierda del 12,9% y del 18%, respectivamente; con alta sensibilidad (82,0% y 70,5%, respectivamente) y

Tabla 1 – Características clínicas basais dos pacientes

| | Control n = 7 | Grupo 1 n = 5 | Grupo 2 n = 9 | Grupo 3 n = 10 | p valor |
|--|------------------|------------------|------------------|-------------------|----------|
| Edad (años) | 63,7 ± 6,26 | 65,4 ± 4,3 | 59,4 ± 11,4 | 60,8 ± 11,40 | 0,49 |
| Masculino | 5 (71,4%) | 3 (60%) | 7 (77,7%) | 10 (100%) | 0,16 |
| Classe funcional (NYHA) | | | | | |
| I – II | 5 (71,4%) | 4 (80%) | 7 (77,7%) | 8 (80%) | 0,99 |
| III – IV | 2 (28,5%) | 1 (20%) | 2 (22,2%) | 2 (20%) | |
| Duración de la IC: (meses) | | | | | |
| <12 | 1 (14,3%) | 0 (0%) | 1 (11,1%) | 0 (0%) | p > 0,05 |
| 12-36 | 0 (0%) | 1 (20%) | 1 (11,1%) | 2 (20%) | |
| 37-60 | 2 (28,6) | 1 (20%) | 3 (33,3%) | 0 (0%) | |
| >60 | 1 (14,3%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 5 (50%) | |
| IM prévio | 3 (42,8%) | 1 (20%) | 4 (44,4%) | 7 (70%) | 0,26 |
| Historia de angina | 5 (71,4%) | 4 (40%) | 2 (22%) | 2 (20%) | 0,16 |
| Hipertensión arterial | 7 (100%) | 5 (100%) | 6 (66,5%) | 5 (50%) | 0,06 |
| Dislipidemia | 4 (57,1%) | 3 (60%) | 4 (44,4%) | 5 (50%) | 0,99 |
| Diabetes mellitus | 4 (57,1%) | 2 (40%) | 2 (22%) | 2 (20%) | 0,40 |
| Tabaquismo | 3 (42,8%) | 4 (80%) | 7 (77,7%) | 2 (20%) | 0,04 |
| Medicamentos: | | | | | |
| Digoxina | 3 (42,8%) | 3 (60%) | 2 (22%) | 7 (70%) | 0,44 |
| IECA | 5 (71,4%) | 4 (80%) | 8 (89%) | 8 (80%) | 0,92 |
| Betabloqueadores | 5 (71,4%) | 4 (80%) | 6 (66%) | 6 (60%) | 0,95 |
| Espirinolactona | 2 (28,6%) | 3 (60%) | 2 (22%) | 7 (70%) | 0,27 |
| Nitratos | 7 (100%) | 3 (60%) | 4 (44,5%) | 4 (40%) | 0,05 |
| Posología diaria de los medicamentos (mg): | | | | | |
| Captopril | 108 ± 38 | 87,5 ± 88 | 72,9 ± 46,9 | 37,5 ± 0 | |
| Enalapril | 10 ± 0 | 10 ± 0 | 13,1 ± 8,5 | 16,6 ± 13,3 | |
| Carvedilol | 12,5 ± 0 | 25 ± 0 | 16,6 ± 16,1 | 18,7 ± 7,2 | |
| Atenolol | 200 ± 0 | 50 ± 0 | 0 | 50 ± 0 | |
| Propranolol | 110 ± 70 | 120 ± 0 | 0 | 0 | |
| Mononitrato | 58 ± 20,3 | 43,5 ± 5,7 | 48,5 ± 22,6 | 45 ± 10 | |

IECA – Inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; IC – insuficiencia cardiaca; IM – Infarto de miocardio; NYHA – clasificación de New York Heart Association.

especificidad (64,2% y 90,0%, respectivamente), y con las áreas de la curva ROC de 0,87 y 0,77, respectivamente. Ello, por tanto, señala la fuerte correlación de esos valores de corte del %IC para la discriminación de la presencia de disfunción ventricular (Fig. 5 a y b).

Estudios en animales y humanos han demostrado que las alteraciones en la trama de colágeno intersticial del miocardio en la cardiomiopatía isquémica y no isquémica juegan un importante rol en el desarrollo de la disfunción ventricular. Sobre todo, la posibilidad de la deposición de colágeno en el intersticio ser un factor primario para el desarrollo de la disfunción miocárdica y no solamente un marcador^{8,9,12-16,25,26}. Esa posibilidad es enfatizada por estudios que evidencian que la remodelación post infarto de miocardio está asociada

al incremento de la fibrosis intersticial en el miocardio no infartado; además de ésta última correlacionarse con la progresiva rigidez miocárdica y la consecuente disfunción sistólica y diastólica^{12,13,26-28}. Otra evidencia que fortalece nuestros hallazgos de mayor proliferación de CI en la disfunción biventricular es el hecho de haber una mayor producción de angiotensina en el miocardio de pacientes con disfunción ventricular derecha por hipertensión arterial pulmonar²⁹. La dificultad en confirmarse la asociación del grado de disfunción ventricular derecha o izquierda al nivel de proliferación del CI reside en la ausencia de estudios en la literatura que abarcan el análisis del colágeno en seres humanos vivos, con grado de disfunción ventricular y, sobre todo, con la función ventricular derecha. Uno de los factores

Tabla 2 – Distribución entre los grupos de las estenosis coronarias

| | Control n = 7 | Grupo 1 n = 5 | Grupo 2 n = 9 | Grupo 3 n = 10 | p valor |
|-------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|---------|
| 1 vaso | 1 (14,3%) | 0 (0%) | 2 (22,2%) | 2 (20%) | 0,44 |
| 2 vasos | 4 (57,2%) | 2 (40%) | 4 (60%) | 3 (30%) | 0,44 |
| 3 vasos | 2 (28,6%) | 3 (60%) | 3 (40%) | 5 (50%) | 0,44 |
| DA | 7 (100%) | 5 (100%) | 8 (89%) | 9 (90%) | 0,99 |
| DA proximal | 3 (42,0%) | 2 (40,0%) | 4 (44,5%) | 5 (50,0%) | 0,99 |
| DA > 90% | 7 (100,0%) | 4 (80,0%) | 3 (33,0%) | 5 (50,0%) | 0,91 |
| CD | 3 (42,0%) | 5 (100,0%) | 3 (33,0%) | 5 (50,0%) | 0,20 |
| CD proximal | 1 (14,0%) | 2 (40,0%) | 3 (33,0%) | 3 (30,0%) | 0,26 |
| CD > 90% | 2 (28,6%) | 2 (40,0%) | 2 (40,0%) | 5 (50,0%) | 0,20 |
| DA y CD | 3 (42,0%) | 1 (20,0%) | 3 (33,0%) | 3 (30,0%) | 0,22 |

DA - descendente anterior; CD - coronaria derecha.

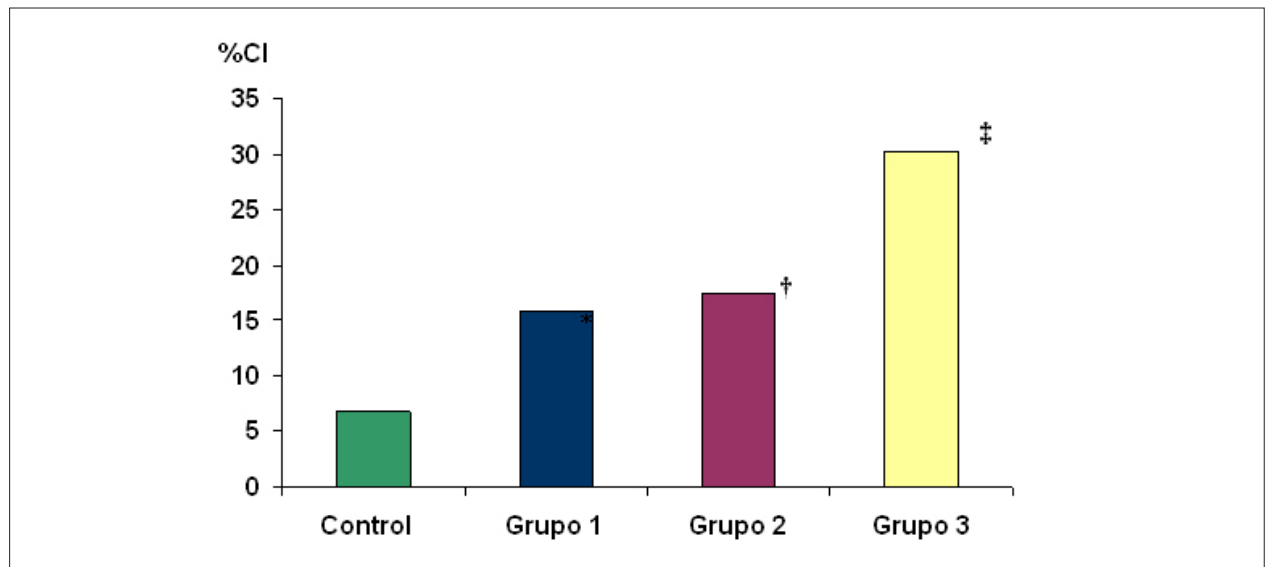


Figura 1 - Porcentaje de colágeno intersticial (%CI) en los grupos. * $p = 0,08$ vs. control; † $p = 0,0001$ vs. control; ‡ $p = 0,0001$ vs. todos los grupos.

que puede justificar esa falta de evidencias es la dificultad presentada por los métodos diagnósticos de evaluar con una exactitud las funciones sistólica y diastólica del ventrículo derecho.

Pauschinger et al.²⁵ evidenciaron, en pacientes con cardiomiopatía dilatada, una mayor proliferación de colágeno intersticial en los individuos con FEVI < 50%, cuando comparados a los pacientes con FEVI > 50% ($4,3 \pm 0,1\%$ vs. $2,7 \pm 0,9\%$, $p < 0,0035$), lo que estaba asociado al aumento de la relación entre los colágenos de los tipos I e III.

En la cardiomiopatía dilatada no isquémica también se observa una mayor proliferación del colágeno intersticial³⁰, pero en un nivel inferior al de la cardiomiopatía isquémica^{12,13}. Ese nivel más acentuado de proliferación del colágeno en la cardiomiopatía isquémica resultaría tanto del proceso

de remodelación ventricular, inducido por el infarto de miocardio, como también del estímulo trófico de la isquemia miocárdica^{31,32}. La proliferación excesiva del colágeno intersticial provoca fibrosis miocárdica con consecuente rigidez miocárdica y disfunción diastólica, y subsiguiente compromiso de la función sistólica^{8,33-36}. Weber y Brilla¹⁴ sugieren que la deposición de colágeno intersticial es el principal determinante de la reducción de la capacidad de relajación ventricular. La acumulación de colágeno está también relacionada a la gravedad clínica de la insuficiencia cardíaca, grado de compromiso hemodinámico, hiponatremia y necesidad de trasplante cardíaco³⁷. En cambio, los pacientes hipertensos tratados con inhibidores de la enzima de conversión o bloqueantes del receptor de la angiotensina evidenciaron una reducción de la fibrosis e hipertrofia ventricular,

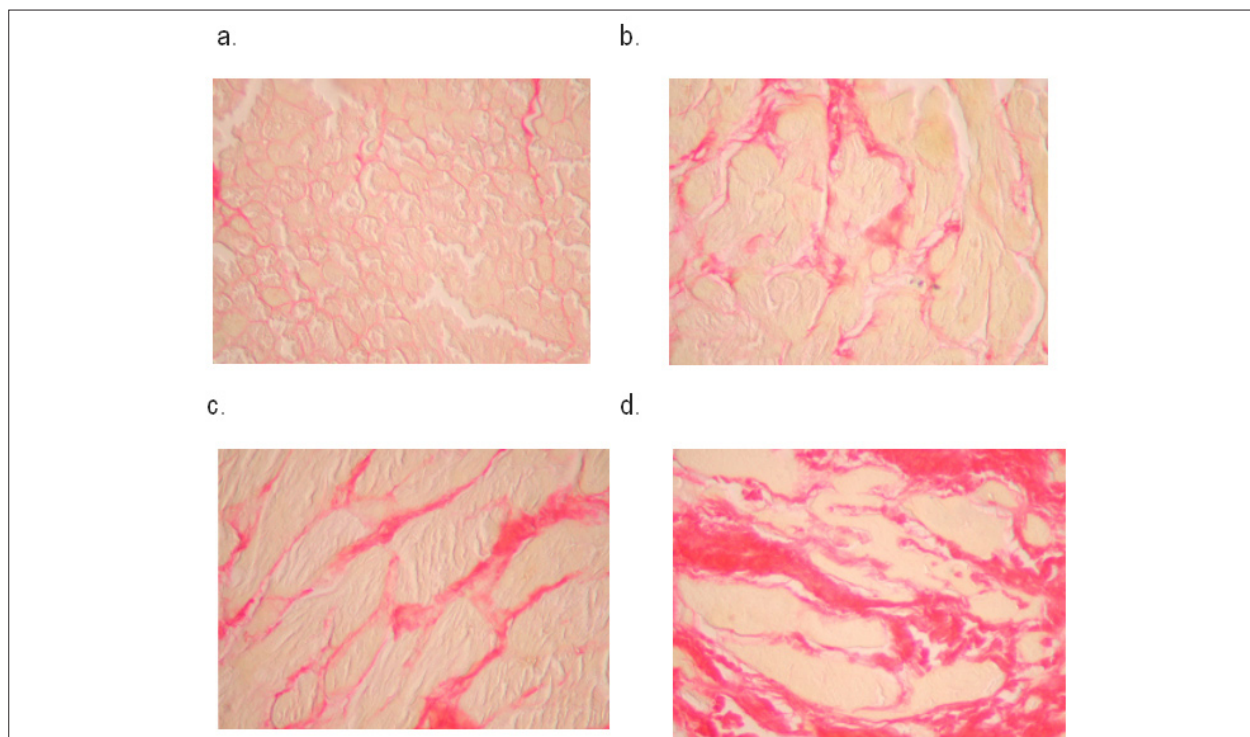


Figura 2 - Contenido total de colágeno intersticial entre los grupos; Análisis histológico por el picrosirius red. a - Grupo Control; b - Grupo 1; c - Grupo 2; d - Grupo 3.

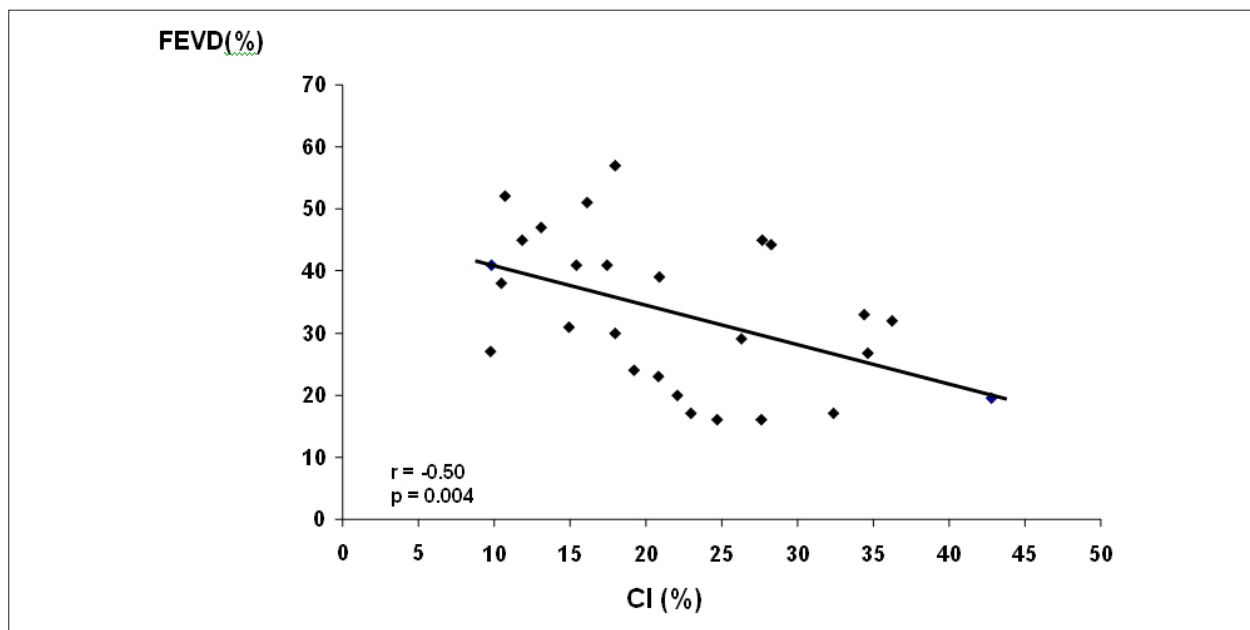


Figura 3 - Correlación entre el porcentual de colágeno intersticial (%CI) y la fracción de eyección del ventrículo derecho (FEVD%).

independientemente de la reducción de la presión arterial, con mejora de las funciones sistólica y diastólica ventriculares, reducción de la masa ventricular, arritmias cardiacas y mejora de los síntomas clínicos³⁸⁻⁴⁰.

Esos hallazgos sugieren que la proliferación del colágeno intersticial en la cardiopatía isquémica opera como factor primario determinante de la disfunción ventricular y no sólo como un marcador del grado de remodelación ventricular.

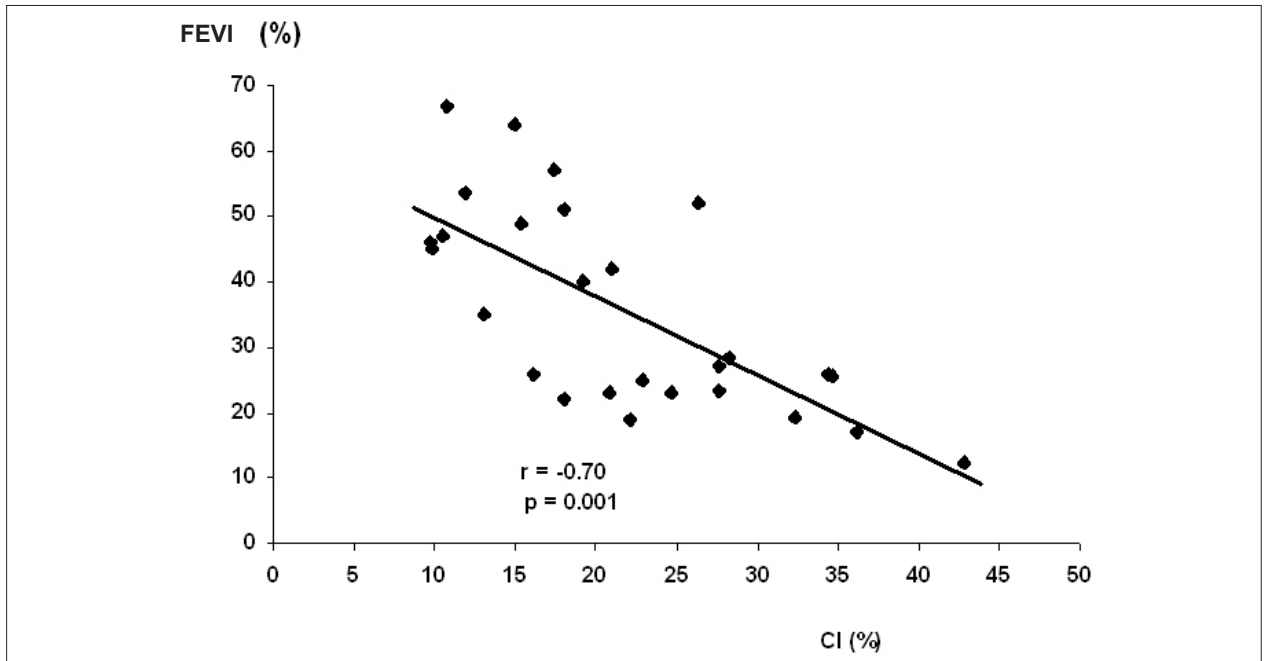


Figura 4 - Correlación entre el porcentaje de colágeno intersticial (%CI) y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI%).

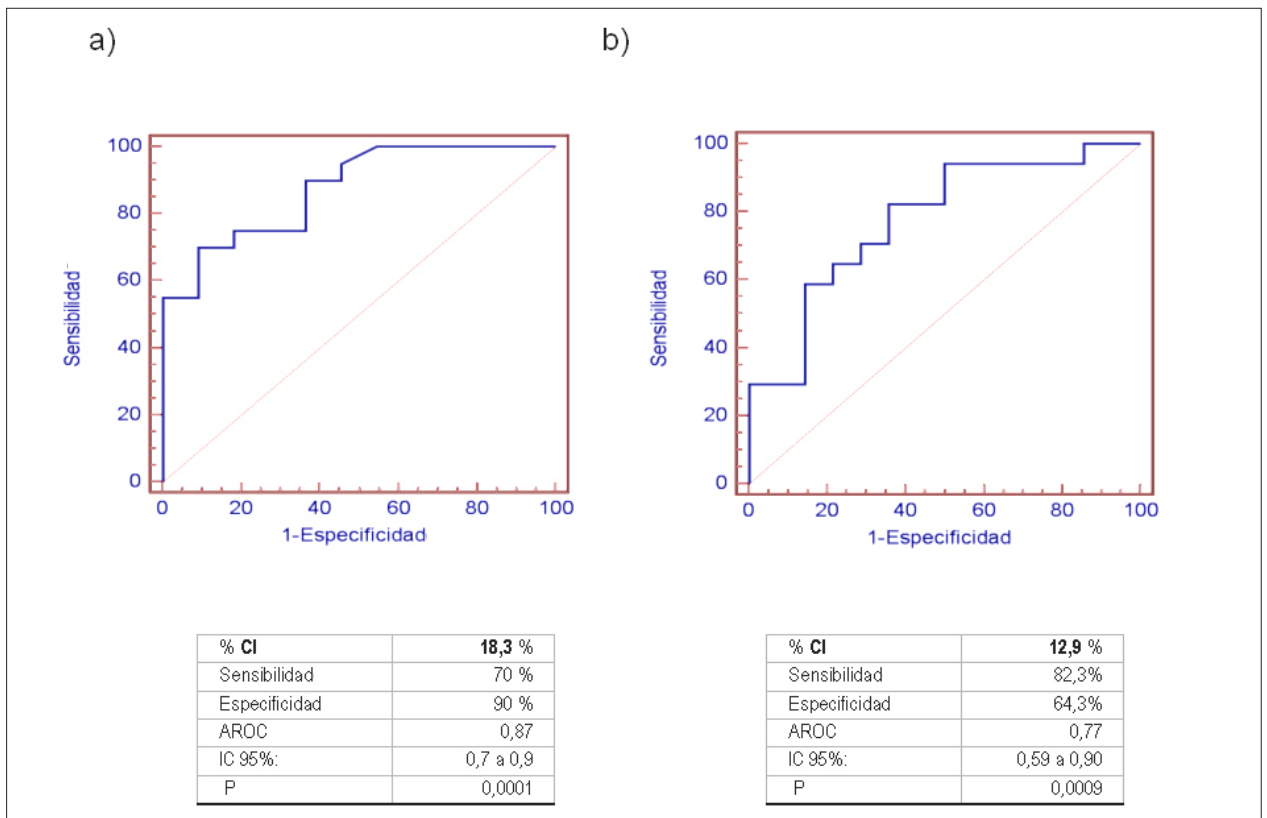


Figura 5 - a - Curva ROC para estimarse la probabilidad de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 40\%$ en relación al porcentaje de colágeno intersticial (%CI); b - Curva ROC para estimarse la probabilidad de la fracción de eyección del ventrículo derecho $\leq 40\%$ en relación al porcentaje de colágeno intersticial (%CI); AROC - área dentro de la curva ROC; IC - intervalo de confianza.

En los pacientes con cardiomiopatía isquémica, se observa que el contenido de colágeno se encuentra elevado no sólo en el área del miocardio infartado, sino que también está, sobre todo, en las regiones no infartadas del miocardio^{8,12,16}, lo que fue cuestionado por Marijjanowski et al.⁴¹ y validado por varios otros autores^{37,42}.

Nuestros hallazgos tienen importantes implicaciones en la práctica clínica, ya que evidenciamos que en las formas menos avanzadas de disfunción ventricular hay un incremento significativo de la proliferación del colágeno y que su progresión está directamente relacionada al agravamiento de la disfunción y el grado de remodelación ventricular. Esos hallazgos sugieren que la terapéutica de inhibición de la producción de colágeno con inhibidores de la enzima de conversión, bloqueantes de los receptores de angiotensina y antagonistas de aldosterona, en fases menos avanzadas de disfunción ventricular, puede resultar como beneficio en la reducción de la progresión de la remodelación ventricular y de la mortalidad, como ya demostrado en la disfunción ventricular avanzada⁴³⁻⁴⁷.

Limitaciones del estudio

Se deben tomar en consideración algunas limitaciones de nuestro estudio. La mayor parte de los pacientes estaba utilizando inhibidores de la enzima de conversión, y ello puede haber afectado el contenido de colágeno en función de su actuación como reductor de la fibrosis miocárdica. Sin embargo, no hubo diferencia entre los grupos en cuanto al uso de la medicación y con relación a su posología. Otra limitación de este estudio fue la obtención de las muestras tisulares por medio de biopsia endomiocárdica del septo del ventrículo derecho, lo que limitó nuestra evaluación a solamente una región ventricular, sin un análisis de la distribución en las otras regiones ventriculares. Esa clase de análisis, no obstante, sólo sería posible en corazones de pacientes explantados con insuficiencia cardiaca terminal, lo que no era el objetivo del presente estudio. Otro factor limitante fue la ausencia

de un grupo control de pacientes sin enfermedad coronaria con biopsia endomiocárdica, que, por razones éticas, no fue posible realizarse. Sin embargo, el contenido promedio de colágeno en el grupo de nuestros pacientes con función ventricular preservada fue semejante al observado en estudios de pacientes con corazón normal, sin enfermedad coronaria, de muestras obtenidas a través de la biopsia del septo del VD⁴⁸ y de la pared libre del VI⁴⁹. El análisis de la relación de los subtipos del colágeno tipo I/III se nos podría suministrar informaciones respecto al potencial de reversibilidad de la fibrosis miocárdica y al potencial de mejora evolutiva de la función ventricular, como fue sugerido por el estudio de Pauschinger et al.²⁵.

Por fin, no evaluamos la presencia de isquemia miocárdica, la que podría influir en el grado de proliferación del colágeno, aunque la extensión de la enfermedad coronaria evaluada por la coronariografía era semejante en los grupos de pacientes.

Conclusión

Concluimos que en pacientes con cardiomiopatía isquémica ocurre un aumento de colágeno en la región no infartada del septo del ventrículo derecho, que se correlaciona inversamente con el grado de disfunción sistólica de los ventrículos derecho e izquierdo.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

Este artículo forma parte de tesis de Doctorado de Marcelo Westerlund Montera, por la Universidad de São Paulo.

Referencias

1. Gheorghiade M, Bonow RO. Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. *Circulation*. 1998; 97: 282-9.
2. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in Collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation; endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2001; 104: 2996-3007.
3. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1397-402.
4. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1077-84.
5. Likoff MJ, Chandler SL, Kay HR. Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1987; 59: 634-8.
6. Franciosa JA, Wilen M, Ziesche S, Cohn JN. Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1983; 51: 831-6.
7. Bart BA, Shaw LK, McCants CB Jr, Fortin DF, Lee KL, Califf RM, et al. Clinical determinants of mortality in patients with angiographically diagnosed ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30: 1002-8.
8. Volders PGA, Willems IE, Cleutjens JP, Arends JW, Havenith MG, Daemen MJ. Interstitial collagen is increased in the noninfarcted myocardium after myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol*. 1993; 25: 1317-23.
9. Wei S, Chow LT, Schum IO, Chin L, Sanderson JE. Left and right ventricular collagen type I/III ratio and remodeling post-myocardial infarction. *J Card Fail*. 1999; 5: 117-26.
10. Cooper C. Basic determinants of myocardial hypertrophy: a review of molecular mechanisms. *Annu Rev Med*. 1997; 48: 13-23.
11. Iwai N, Shimoike H, Kinoshita M. Genes up-regulated in hypertrophied ventricle. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995; 209: 527-34.
12. Beltrami CA, Finato N, Rocco M, Feruglio GA, Puricelli C, Cigola E, et al. Structural basis of end-stage failure in ischemic cardiomyopathy in humans. *Circulation*.

- 1994; 89: 151-63.
13. Schaper J, Froede R, Hein ST, Buck A, Hashizume H, Speiser B, et al. Impairment of the myocardial ultrastructure and changes of the cytoskeleton in dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 1991; 83: 504-14.
14. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. *Circulation*. 1991; 83: 1849-65.
15. Litwin SE, Litwin CM, Raya TE, Warner AL, Goldman S. Contractility and stiffness of noninfarcted myocardium after coronary ligation in rats: effects of chronic angiotensin converting enzyme inhibition. *Circulation*. 1991; 83: 1028-37.
16. Hare JM, Walford GD, Hruban RH, Hutchins GM, Deckers JW, Baughman KL. Ischemic cardiomyopathy: endomyocardial biopsy and ventriculographic evaluation of patients with congestive heart failure, dilated cardiomyopathy and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 20: 1318-25.
17. Port SC. Imaging guidelines for nuclear cardiology procedures. Part II. American Society of Nuclear Cardiology. *J Nucl Cardiol*. 1999; 6: G47-84.
18. Berger HJ, Gottschalk A, Zaret BL. First-pass radionuclide angiocardiology for evaluation of right and left ventricular performance: computer applications and technical considerations. In: Sorenson JA (ed). *Nuclear cardiology: selected computer aspects*. New York: Society of Nuclear Medicine; 1978. p. 29-44.
19. Callahan RJ, Froelich JW, Mckusick KA, Leppo J, Strauss HW. A modified method for the in vivo labeling of red blood cells with Tc-99m: concise communication. *J Nucl Med*. 1982; 23: 315-8.
20. Mason JW. Techniques for right and left ventricular endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol*. 1978; 41: 887-92.
21. Brilla CG, Janicki JS, Weber KT. Impaired diastolic function and coronary reserve in genetic hypertension: role of interstitial fibrosis and medial thickening of intramyocardial coronary arteries. *Circ Res*. 1991; 69: 107-15.
22. Brilla CG, Pick R, Tan LB, Janicki JS, Weber KT. Remodeling of the rat right and left ventricles in experimental hypertension. *Circ Res*. 1990; 67: 1355-64.
23. Doering CW, Jalil JE, Janicki JS, Pick R, Aghili S, Abrahams C, et al. Collagen network remodeling and diastolic stiffness of the rat left ventricle with pressure overload hypertrophy. *Cardiovasc Res*. 1988; 22: 686-95.
24. Brilla CG, Janicki JS, Weber KT. Cardioreparative effects of lisinopril in rats with genetic hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1991; 83: 1771-9.
25. Pauschinger M, Knopf D, Petschauer S, Doerner A, Poller W, Schwimmbeck PL, et al. Dilated cardiomyopathy is associated with significant changes in collagen type I/III ratio. *Circulation*. 1999; 99: 2750-6.
26. Mukherjee D, Sen S. Alteration of collagen phenotypes in ischemic cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 1991; 88: 1141-6.
27. Weber KT, Anversa P, Armstrong PW, Brilla CG, Burnett JC Jr, Cruickshank JM, et al. Remodeling and reparation of the cardiovascular system. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 20: 3-16.
28. Zisman LS, Asano K, Dutcher DL, Ferdensi A, Robertson AD, Jenkin M, et al. Differential regulation of cardiac angiotensin converting enzyme binding sites and AT1 receptor density in the failing human heart. *Circulation*. 1998; 98: 1735-41.
29. Bishop JE, Greenbaum R, Gibson DG, Yacoub M, Laurent GJ. Enhanced deposition of predominantly type I collagen in myocardial disease. *J Mol Cell Cardiol*. 1990; 22: 1157-65.
30. Brooks A, Schinde V, Bateman AC, Gallagher PJ. Interstitial fibrosis in the dilated non-ischaemic myocardium. *Heart*. 2003; 89: 1255-6.
31. Karsch KR, Kreuzer H, Neuhaus KL. Myocardial function of the right ventricle in coronary disease. *Z Kardiol*. 1976; 65 (11): 972-82.
32. La Vecchia L, Luca Spadaro G, Paccanaro M, Favero L, Zanolli L, Vincenzi P, et al. Predictors of right ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease and reduced left ventricular ejection fraction. *Coron Artery Dis*. 2002; 13 (6): 319-22.
33. Hess OM, Schneider J, Koch R, Bamert C, Crimm J, Krayenbuehl HP. Diastolic function and myocardial structure in patients with myocardial hypertrophy: special reference to normalized viscoelastic data. *Circulation*. 1981; 63: 360-71.
34. Pelouch V, Dixon IMC, Golfman L, Beamish RE, Dhalla NS. Role of extracellular matrix proteins in heart function. *Mol Cell Biochem*. 1993; 129: 101-20.
35. Smits JFM, Van Krimpen C, Schoemaker RG, Cleutjens JP, Daemen MJ. Angiotensin II receptor blockade after myocardial infarction in rats: effects on hemodynamics, myocardial DNA synthesis, and interstitial collagen content. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992; 20: 772-8.
36. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Fishbein MC, Frohlich ED. Cardiac function and morphology with aging in the spontaneously hypertensive rat. *Am J Physiol*. 1979; 6: H461-8.
37. Klappacher G, Franzen P, Haab D, Mehrabi M, Binder M, Plesch K, et al. Measuring extracellular matrix turnover in the serum of patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy and impact on diagnosis and prognosis. *Am J Cardiol*. 1995; 175 (14): 913-8.
38. Brilla CG, Funck RC, Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation*. 2000; 102: 1388-93.
39. Dahlöf B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: a meta-analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens*. 1992; 5: 95-110.
40. Diez R, Querejeta R, Lopez B, Gonzalez A, Larman M, Martinez 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.
41. Marijanowski MMH, Teeling P, Becker A. Remodeling after myocardial infarction in humans is not associated with interstitial fibrosis of noninfarcted myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30: 76-82.
42. Volders PGA, Daemen MJAP. Interstitial fibrosis and angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with end-stage myocardial infarction. (letter). *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32: 552.
43. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med*. 1992; 327: 669-77.
44. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left-ventricular ejection fractions: the SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. 1992; 327: 685-91.
45. Pitt B, Zanna F, Remm WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. for The Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999; 341: 709-17.
46. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. The Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1309-21.
47. Hayashi M, Tsutomoto T, Wada A, Tsutsui T, Ishii C, Ohno K, et al. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents postinfarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003; 107: 2559-65.
48. Pickering JG, Boughner DR. Fibrosis in the transplanted heart and its relation to donor ischemic time. *Circulation*. 1990; 80: 949-58.
49. Chello M, Mastroberoberto P, Romano R, Perticone F, Marchese AR. Collagen network remodeling and left ventricular function in constrictive pericarditis. *Heart*. 1996; 75: 184-9.