

CARDIOLOGÍA DEL ADULTO – REVISIÓN DE TEMAS

Fibrosis miocárdica: hacia una nueva aproximación

Catalina Gallego Muñoz^{a,*}, Clara Inés Saldarriaga^a y Javier Díez Martínez^b

^a Clínica CardioVID, Departamento de Cardiología Clínica, Medellín, Colombia

^b Programa de Enfermedades Cardiovasculares, Centro de Investigación Médica Aplicada, Universidad de Navarra, Pamplona, España

Recibido el 2 de febrero de 2017; aceptado el 17 de septiembre de 2018

Disponible en Internet el 14 de marzo de 2019

PALABRAS CLAVE

Fibrosis
endomiocárdica;
Hipertensión;
Estenosis aórtica

Resumen La fibrosis miocárdica, que se evidencia en aquellas enfermedades que se presentan con sobrecarga de presión, como la estenosis aórtica o la cardiopatía hipertensiva, constituye una forma difusa de fibrosis progresiva y de tipo reactivo, con gran impacto en la función cardíaca, manifestada como disfunción diastólica y/o sistólica, desarrollo de arritmias e isquemia miocárdica. Se considera que precede los demás cambios estructurales del ventrículo izquierdo en este tipo de enfermedades y se caracteriza por la presencia de una matriz extracelular rica en fibras de colágeno tipos I y III con alto grado de entrecruzamiento. Constituye un marcador pronóstico y existe una correlación directa entre el grado de fibrosis miocárdica y desenlaces como hospitalización por insuficiencia cardíaca y mortalidad.

El abordaje diagnóstico de la fibrosis miocárdica en este grupo de pacientes puede realizarse a través de biomarcadores químicos o de imagen; los primeros aún son materia de estudio para conseguir mayor precisión en sus resultados y la resonancia nuclear cardíaca con técnica de mapeo de T1 es la técnica de imagen más atractiva.

El tratamiento de la fibrosis miocárdica en las enfermedades por sobrecarga de presión, está dado por el manejo estándar de la insuficiencia cardíaca, en cuyo caso los antihipertensivos de la familia de los IECA/ARAI se han relacionado en mayor nivel con modificación en el grado de fibrosis miocárdica; sin embargo, se necesitan más estudios para definir el uso de nuevos blancos terapéuticos que complementen el tratamiento y mejoren los desenlaces en este grupo de pacientes.

© 2018 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Endomyocardial
fibrosis;
Hypertension;
Aortic stenosis

Myocardial fibrosis: towards a new approach

Abstract Myocardial fibrosis, which is present in those diseases that have a pressure overload, such as aortic stenosis or hypertensive heart disease, are a diffuse form of progressive and reactive-type fibrosis. This has a large impact on cardiac function, manifested as a diastolic

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: catagamu@gmail.com (C. Gallego Muñoz).

and/or systolic dysfunction, development of arrhythmias or myocardial ischaemia. It is believed that it precedes the rest of the left ventricular structural changes in this type of disease, and is characterised by the presence of an extracellular matrix rich in collagen type I and III fibres with a high level of cross-linking. It is a prognostic marker and there is a direct correlation between the level of myocardial fibrosis and outcomes, such as heart failure and mortality.

The diagnostic approach of myocardial fibrosis in this group of patients could be made using chemical or imaging biomarkers. The first ones are still study material in order to achieve a better precision in their results, and cardiac nuclear resonance with T1 mapping technique is the most attractive imaging technique.

The treatment of myocardial fibrosis in diseases with pressure overload, is given by the standard management of heart failure, in which case the ACEI/ARAI family of hypertensive drugs have been associated at a higher level with a change in the grade of myocardial fibrosis. However, more studies are needed in order to define the use of new therapeutic targets that may complement the treatment and improve the outcomes in this group of patients.

© 2018 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El término fibrosis miocárdica se usa para describir un grupo heterogéneo de cambios cuantitativos y cualitativos en la matriz de colágeno miocárdico en respuesta a diversos ataques cardíacos. La fibrosis miocárdica constituye el punto final donde convergen los cambios histológicos y morfológicos en respuesta a las variaciones en la geometría y en la masa miocárdica, generando alteraciones en la función cardíaca y facilitando el desarrollo de arritmias e isquemia.

La forma más conocida de fibrosis es la que ocurre después de un infarto agudo del miocárdico; sin embargo, el concepto de fibrosis miocárdica al cual se hará referencia en esta revisión corresponde a la forma difusa de fibrosis que es reactiva y de tipo progresivo, diferente a la forma focal de fibrosis, que se caracteriza por ser de tipo reparativo y cicatricial, y que se presenta por ejemplo, después de un infarto agudo de miocardio.

Las dos entidades que han sido más ampliamente estudiadas respecto al desarrollo de fibrosis miocárdica difusa son la cardiopatía hipertensiva y la estenosis aórtica. La sobrecarga de presión que se presenta en estas dos entidades, genera un incremento en el estrés de la pared ventricular e induce hipertrofia de los cardiomiocitos, modificaciones que son parcialmente compensatorias y que de forma persistente llevan a cambios no-adaptativos tanto de las células cardíacas como de la matriz extracelular (matriz extracelular) y de la microcirculación coronaria, lo que finalmente se traduce en el remodelamiento del miocardio¹.

Este artículo revisa los más recientes avances en la caracterización, los mecanismos y las consecuencias de la fibrosis miocárdica inducida por sobrecarga de presión, con especial énfasis en marcadores diagnósticos, técnicas de imagen por resonancia nuclear cardíaca e implicaciones pronósticas.

Características de la fibrosis miocárdica

La matriz extracelular del miocardio está compuesta por un complejo número de macromoléculas, incluyendo las

proteínas de colágeno. Así, en el miocardio existen fibras tipo I, III y IV, siendo predominantes el tipo I (80%) y el tipo III (10%). Un cúmulo exagerado de fibras de tipo I y III explica la fibrosis difusa o intersticial y las formas de depósito localizadas de manera periarteriolar y en cicatrices microscópicas, lo cual define la forma histopatológica de la fibrosis miocárdica de los corazones humanos sometidos a sobrecarga de presión en el ventrículo izquierdo²⁻⁵.

A nivel ultraestructural, estudios post-mortem realizados en corazones humanos con cardiopatía hipertensiva o estenosis aórtica, han revelado que la característica más llamativa es un aumento difuso en la cantidad de fibras de tejido colágeno de la matriz pericelular (endomysio). También se ha observado un aumento difuso en el número de fibras gruesas de colágeno que constituyen bandas anchas y láminas de colágeno que rodean los haces musculares desorganizados (matriz perimisial) y focos densos dispersos, similares a cicatrices microscópicas, que pueden verse en la periferia de haces musculares (matriz epimisial)^{6,7}.

Mecanismos

La red de colágeno miocárdico es una estructura metabólicamente activa que mantiene un balance entre la síntesis y degradación del colágeno. La fibrosis miocárdica puede producirse por un aumento en la síntesis de fibras de colágeno tipo I/III o por una reducción en su degradación⁸.

El recambio de las fibras miocárdicas de colágeno es regulado por los fibroblastos residentes y diferenciados (miofibroblastos), los cuales son estimulados de forma directa por el estiramiento mecánico o por factores autocrinos o paracrinos generados por la sobrecarga de presión sobre el miocardio (angiotensina II, factor de crecimiento transformante beta –en inglés TGFbeta–, factores de crecimiento derivados de plaquetas)^{9,10}, o por hormonas liberadas a la circulación como la aldosterona¹¹.

Se ha demostrado de forma experimental que la sobrecarga de presión dispara una reacción inflamatoria en el miocardio por lo que un gran número de citoquinas

secretadas por células inflamatorias (interleuquina 1, 6, 13 y 21) influyen también en la función de los fibroblastos¹². En modelos murinos de constricción aórtica suprarrenal, se induce la producción de la proteína quimiotáctica de monocitos tipo 1, medida a través de la expresión de ARNm, lo cual es seguido por una acumulación de macrófagos y fibrosis de tipo reactivo¹³.

La síntesis de colágeno depende de la secreción por parte de los fibroblastos y de los miofibroblastos de propéptidos precursores llamados procolágeno tipo I y tipo III, los cuales requieren, para generar formas maduras, la escisión de los extremos N-terminal y C-terminal, por medio de las proteasas de procolágeno N-terminal y C-terminal (PCP), respectivamente. De forma subsecuente la enzima lisil-oxidasa (LOX) controla el entrecruzamiento entre las moléculas de colágeno tipo I para formar fibras insolubles y rígidas¹⁴, las cuales al unirse de forma covalente conforman los tabiques de colágeno maduro. Datos de estudios *in-vitro* han mostrado que el TGF beta induce la producción de PCP y LOX en los fibroblastos cardíacos¹⁵, mientras que estudios *in-vivo* de corazones con sobrecarga de presión muestran que el exceso de PCP y LOX se asocia con incremento en la síntesis de colágeno tipo I, entrecruzamiento y depósito del mismo¹⁶.

El paso que limita la degradación del colágeno tipo I y III de la matriz extracelular está dado por las metaloproteinasas de la matriz que son de cuatro tipos, siendo la tipo I la de mayor importancia (MMP-1)¹⁷. El nivel de actividad de la MMP-1 es dependiente de las concentraciones relativas de la enzima activa y de los inhibidores naturales de la misma llamados inhibidores tisulares de las metaloproteinasas tipo 1 (TIMP-1), que bloquean la actividad de las MMP-1 desde su forma latente hasta su actividad catalítica¹⁷. Estudios con sobrecarga de presión realizados en modelos animales^{18,19} y humanos²⁰⁻²², han mostrado una asociación entre el exceso relativo de TIMP-1 sobre MMP-1, que reduce la degradación de colágeno y lleva a un depósito exagerado de fibras de colágeno en el miocardio.

Existen otras moléculas adicionales liberadas por el secretoma del fibroblasto que desempeñan un papel importante en la regulación de la formación de la matriz extracelular en los pacientes con sobrecarga de presión y fibrosis miocárdica secundaria, de las cuales merece la pena mencionar la osteopontina y la cistatina C. Esta última es un inhibidor de las tres proteinasas de cisteína (dentro de ellas la cathepsina B, que está relacionada con la degradación del colágeno) y es secretada por todos los tipos celulares y posteriormente depurada por filtración glomerular. Se ha demostrado que los niveles séricos de cistatina C se encuentran incrementados en pacientes con insuficiencia cardíaca de origen hipertensivo con fracción reducida, y se asocia con un incremento en los niveles séricos de TIMP-1 y de osteopontina, además de un incremento de los mismos en el medio extracelular²³. La osteopontina, por otro lado, se ha considerado como una proteína profibrótica matricelular, inicialmente identificada en osteoblastos y osteoclastos, que promueve la adhesión celular y es fundamental en la expresión y diferenciación de los miofibroblastos²⁴. El exceso de osteopontina en el miocardio de pacientes con insuficiencia cardíaca, se asocia con un incremento en los niveles de LOX y de colágeno insoluble, además de

un aumento en el depósito de colágeno tipo I, lo cual se relaciona con elevación de las presiones del llenado del ventrículo izquierdo, rigidez y disfunción sistólica²⁵.

Finalmente, es importante mencionar que múltiples estudios sugieren que la fibrosis miocárdica es un proceso progresivo y heterogéneo, por lo que depende de la etiología de la sobrecarga de presión y del momento en el cual se encuentre la enfermedad. Por ejemplo, mientras la fibrosis puede verse de forma temprana en el curso de la cardiopatía hipertensiva²⁶, se desarrolla de forma tardía en la estenosis aórtica²⁷. Por tanto, es razonable asumir que la activación y el mantenimiento de los mecanismos de fibrosis pueden variar en las diferentes condiciones asociadas con sobrecarga de presión.

Impacto funcional

Se ha demostrado en modelos animales y estudios clínicos que la fibrosis miocárdica se asocia con un incremento en la rigidez del ventrículo izquierdo, lo cual genera incremento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo y contribuye al desarrollo de disfunción diastólica²⁸. La rigidez del ventrículo izquierdo depende no solo del número de fibras de colágeno sino también de las propiedades cualitativas del mismo, es decir, el grado de entrecruzamiento de las fibras de colágeno y su alineamiento espacial. Hallazgos recientes han mostrado que el grado de entrecruzamiento de las fibras de colágeno se correlaciona con las presiones de llenado del ventrículo izquierdo medidas a través del flujo transmitral (específicamente el tiempo de desaceleración de la onda E) y de doppler tisular, en pacientes con insuficiencia cardíaca con función preservada, principalmente de origen hipertensivo²⁹.

Aunque el grado de fibrosis se relaciona fundamentalmente con las alteraciones en la función diastólica, se han encontrado correlaciones inversas entre la cantidad total de fibras de colágeno presentes en el miocardio del ventrículo izquierdo y los índices de función sistólica, medidos específicamente a través de la fracción de eyección y el diámetro de fin de diástole del ventrículo izquierdo³⁰. Desde el punto de vista puramente mecánico se ha propuesto que la acumulación progresiva del colágeno del endomisio puede resultar en el atrapamiento de cardiomiocitos, generando una reducción en la extensión del sarcómero, lo que, tal como predice la ley de Frank-Starling, lleva a una reducción de la fuerza de contracción del ventrículo izquierdo⁶. También se ha propuesto el desarrollo de disfunción sistólica cuando el cardiomiocito muere y es reemplazado por fibrosis, en cuyo caso la fibrosis miocárdica puede reflejar la severidad del impacto de la sobrecarga de presión en los cardiomiocitos³¹.

La fibrosis miocárdica se ha asociado con la aparición de arritmias ventriculares en ratas hipertensas³² y en pacientes con incremento de la masa del ventrículo izquierdo³³, independiente de la presencia de enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca. El exceso de colágeno afecta la conducción, principalmente en dirección transversa, así como el período refractario, haciendo que la activación se torne asincrónica, lo cual puede favorecer la aparición de arritmias por reentrada³⁴. Otro mecanismo de producción

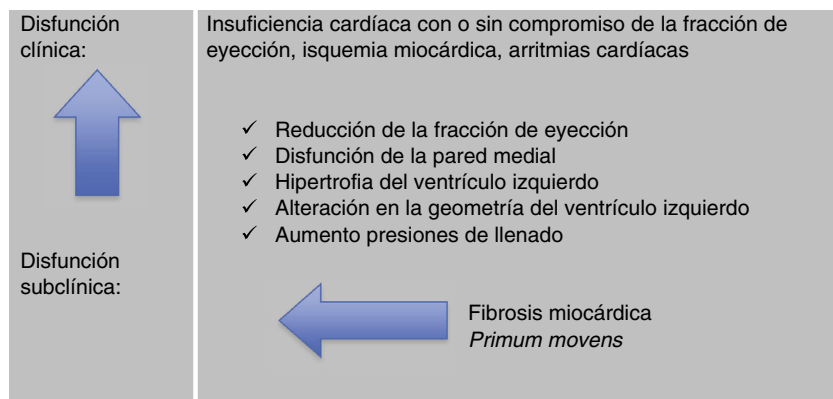


Figura 1 Fibrosis miocárdica como *primum movens*. En corazones sometidos a sobrecarga de presión, los modelos modernos proponen la fibrosis miocárdica como el *primum movens*; posteriormente, aparece la hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo, con la consiguiente disfunción diastólica y/o sistólica, y finalmente el desarrollo de los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, arritmias o isquemia miocárdica.

de arritmias descrito en la fibrosis es el desacoplamiento impuesto por el incremento en el depósito de colágeno lo cual favorece la generación anormal de impulsos por medio de post-potenciales tardíos y actividad desencadenada³⁵.

La fibrosis miocárdica puede comprometer también la microvasculatura coronaria en los corazones con sobrecarga de presión. Se ha demostrado que la fibrosis total y periarterioar se correlaciona con un incremento en la resistencia coronaria y reducción en el flujo de reserva coronario³⁶. Además, se mostró que la terapia a largo plazo con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina induce una disminución en la resistencia coronaria³⁷ y mejora la reserva coronaria en pacientes con insuficiencia cardíaca hipertensiva lo cual se asocia con una regresión significativa de la fibrosis periarterioar³⁸.

En resumen, con todo el impacto funcional descrito en la fibrosis miocárdica en corazones sometidos a sobrecarga de presión, los modelos modernos proponen la fibrosis miocárdica como el *primum movens*³⁹, posteriormente aparece la hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo, con la consiguiente disfunción diastólica y/o sistólica, y finalmente el desarrollo de los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, arritmias o isquemia miocárdica (fig. 1). La hipótesis de la fibrosis miocárdica como *primum movens* también se ha demostrado de forma experimental y con estudios indirectos *in-vivo* en pacientes con insuficiencia cardíaca secundaria a miocardiopatía hipertrófica. Modelos animales experimentales de esta entidad^{40,41} han corroborado que las vías pro-fibróticas son activadas de forma muy temprana, incluso antes de que se presente el remodelamiento hipertrófico; asimismo en pacientes portadores de mutaciones sarcoméricas, la fibrosis miocárdica se presenta de forma tan temprana que precede la hipertrofia del ventrículo izquierdo e incrementa proporcionalmente hasta que se hace manifiesta la miocardiopatía hipertrófica⁴².

Diagnóstico

Determinar la cantidad de colágeno en el tejido miocárdico constituye la principal medida para definir el grado de fibrosis miocárdica. El diagnóstico temprano y preciso de la

fibrosis miocárdica ha surgido como un terreno de desarrollo creciente y que requiere ser conocido por los clínicos para su aplicación en la práctica diaria, dado que permite establecer pronóstico y optimizar estrategias de tratamiento.

La biopsia endomiocárdica se considera hasta ahora como el estándar de oro para documentar y medir la fibrosis ventricular. Aunque este método es invasivo se considera seguro⁴³, pero poco preciso, pues está sujeto a errores de muestreo dada la afección en parches que caracteriza la fibrosis. El desarrollo de métodos no invasivos para indicar la presencia de fibrosis miocárdica constituye en la actualidad la principal estrategia de abordaje de estos pacientes, bien sea a través de biomarcadores químicos o de imagen.

Biomarcadores químicos

Consiste en la medición en sangre o plasma por medio de técnicas de inmunoensayo de moléculas provenientes del metabolismo del colágeno⁴⁴. Solo algunas de estas moléculas tienen la suficiente precisión para correlacionarse con los parámetros cuantitativos usados en las biopsias endomiocárdicas para definir fibrosis, además de que no están disponibles en la práctica clínica no-experimental. De los biomarcadores químicos que actualmente se conocen, solo unos pocos tienen evidencia concluyente de asociación con fibrosis miocárdica, otros presentan datos inconclusos y de muchos se desconoce si los niveles circulantes se correlacionan con evidencia histológica de fibrosis⁴⁵.

Los dos biomarcadores más ampliamente estudiados son el propéptido carboxi-terminal del procolágeno tipo I (PICP) y el propéptido amino-terminal del procolágeno tipo III (PIIINP)⁴⁶. Estos péptidos han demostrado una alta correlación con la fracción de volumen de colágeno (FVC) en pacientes con cardiopatía de origen hipertensivo⁴⁷. Se ha demostrado además correlación entre la disminución en los niveles séricos de PICP y el uso de medicamentos como el losartán⁴⁸, la torasemida⁴⁹ y la espironolactona⁵⁰. Respecto al PIIINP se ha demostrado correlación con fibrosis miocárdica en los pacientes con enfermedad cardíaca isquémica y cardiopatía dilatada⁵¹.

La evidencia aun es inconclusa para el uso del telopéptido carboxi-terminal (CITP), producto de la degradación del colágeno tipo I por la MMP-1, existiendo una correlación directa entre sus niveles y la FVC en pacientes con insuficiencia cardíaca secundaria a cardiopatía isquémica o dilatada idiopática⁵⁰, pero que no ha podido comprobarse en otros modelos con fibrosis leve a moderada⁵¹.

Recientemente se ha demostrado en pacientes con insuficiencia cardíaca de origen hipertensivo que la disminución en los niveles circulantes de CITP corregido por el MMP-1 disponible, llamado cociente CITP/MMP-1, se correlaciona con la reducción de la degradación del colágeno tipo I, lo cual posiblemente esté explicado por un incremento en el grado de entrecruzamiento del colágeno⁵². Este cociente se considera en la actualidad como un biomarcador químico atractivo para el diagnóstico de fibrosis miocárdica dado que se asocia con el grado de entrecruzamiento histológico con adecuada sensibilidad y especificidad. Aquellos pacientes con un cociente CITP/MMP-1 menor a 1.968 tienen mayor probabilidad de presentar un miocardio anormal con alto grado de entrecruzamiento de colágeno⁵² y como se expondrá más adelante, una correlación pronóstica directa con desenlaces tan importantes como la hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Por otro lado, los hallazgos respecto al uso de microARN-21, regulador de la actividad de los fibroblastos cardíacos y relacionados con el desarrollo de fibrosis miocárdica⁵³, también son controversiales. Los niveles de microARN-21 se correlacionan con la expresión de ARNm de colágeno tipo I en pacientes con estenosis aórtica severa, pero no hay datos en cuanto a su asociación con la FVC⁵⁴.

Evidencia experimental ha mostrado que el TGF-beta cumple un papel fundamental en la fisiopatología de la fibrosis miocárdica⁵⁵. Sin embargo, aun faltan estudios que sustenten su correlación con la FVC, además que resulta controversial que se hayan demostrado niveles séricos de TGF-beta elevados en sujetos sanos⁵⁶.

Hasta ahora no existe evidencia que avale la medición de otros péptidos como la MMP-1, la osteopontina o la cardiotrofina-1, moléculas que aunque de forma experimental tienen relación con el desarrollo de fibrosis, no poseen la correlación histológica correspondiente con el grado de fibrosis miocárdica y podrían estar más relacionadas con la pérdida de la estructura normal de la matriz extracelular y no tanto con la acumulación exagerada de fibras de colágeno⁴⁵.

En conclusión, respecto a los biomarcadores químicos para el diagnóstico de fibrosis se requieren más estudios que permitan encontrar el biomarcador ideal, es decir, aquel que refleje de forma precisa el grado de fibrosis miocárdica, que tenga un valor pronóstico comprobado y que complemente el estudio con imágenes para que se pueda ofrecer al paciente un diagnóstico adecuado y estrategias de tratamiento adicionales⁴⁵.

Marcadores de imagen

La resonancia nuclear cardíaca permite caracterizar la composición del tejido miocárdico a través de la medición del volumen extracelular con técnicas de mapeo de T1, lo cual tiene una correlación cercana al 0,7-0,9 con la FVC medida

en histología⁵⁷⁻⁶¹. La expansión del volumen extracelular en resonancia es casi sinónimo de fibrosis miocárdica dado que en ausencia de edema o amiloidosis dicho volumen está compuesto principalmente por colágeno.

La primera aproximación que se tuvo a la expansión del volumen extracelular en resonancia cardíaca fue a través de las imágenes de realce tardío con gadolinio. La expansión del volumen extracelular y su reemplazo por fibrosis se describió inicialmente en los pacientes con infarto agudo de miocardio, con una excelente reproducibilidad y validación en este contexto, además de ofrecer información sobre el tamaño del infarto, viabilidad del tejido miocárdico y valor pronóstico⁶². Debe anotarse que el realce tardío es hasta ahora la técnica más extensamente validada para la detección y cuantificación de fibrosis focal; sin embargo, estos focos de fibrosis corresponden a las áreas más severas de cicatriz en el miocardio y no con las formas difusas de fibrosis miocárdica.

La técnica más estudiada hasta ahora para evaluar la fibrosis miocárdica difusa son los tiempos de relajación en T1, denominada mapas de T1⁶³. El mapeo de T1 nativo y post-contraste, evalúa los tiempos de relajación a través de imágenes bidimensionales y utiliza un esquema de colores para facilitar su interpretación. Después de la administración del medio de contraste, el acortamiento de T1 refleja directamente la concentración del agente en el tejido de interés, lo cual es dependiente de dosis, esquema de aplicación (bolo, infusión), hematocrito del paciente y tiempo de aplicación⁶⁴. Tiempos de relajación en T1 elevados se observan en fibrosis difusa, depósito de proteínas (amiloidosis) y agua (edema). Valores bajos se pueden ver en depósito de hierro o lípidos.

El T1 nativo se utiliza para evaluar el miocardio completo, mientras que las imágenes con gadolinio (T1 post-contraste) permiten calcular el volumen extracelular, aprovechando las características del medio de contraste de ocupar el espacio extracelular⁵⁸. Dado que existe un estado de equilibrio entre la concentración de gadolinio en sangre y en miocardio, y que se conoce el volumen de distribución del gadolinio en plasma (1-hematocrito del paciente idealmente medido el día de la resonancia)⁶², la fracción de volumen extracelular puede ser calculada (fig. 2) y así conceptualmente se separa el miocardio celular del intersticial^{64,65}.

La interpretación de la resonancia se hace de forma convencional incluyendo los patrones de realce tardío con gadolinio que hacen referencia a fibrosis focal de tipo cicatricial. Posteriormente, se informan los valores de fibrosis difusa mediante un mapa de segmentos según la clasificación de la *American Heart Association* (AHA)⁶⁶. En la actualidad se mide fibrosis miocárdica por medio de mapas de T1 solo para el ventrículo izquierdo, pero se espera el desarrollo y la aplicación de nuevas técnicas que permitan evaluar la presencia de fibrosis en aurículas y ventrículo derecho, dada su posible correlación con fibrilación auricular, cardiopatías congénitas o insuficiencia cardíaca derecha.

La mayoría de los estudios han señalado una fracción de volumen extracelular normal del 25-30%⁶⁷⁻⁷⁰, pero dichos valores resultan controversiales para muchos autores ya que deben ser validados para cada centro pues existen numerosos factores que pueden influenciar los valores de T1 como el

Fracción de volumen extracelular = coeficiente de partición x (1-hematocrito)
Coeficiente de partición = $\frac{\text{Concentración del medio de contraste en el miocardio}}{\text{Concentración del medio de contraste en sangre}}$

Figura 2 Fórmula para calcular la fracción de volumen extracelular⁶⁴.

tiempo de medición, protocolo de adquisición de la imagen, procesamiento, dosis de medio de contraste, entre otros⁶³, además de características del paciente como la presencia de anemia o de alteraciones en la función renal⁶⁴. Establecer rangos de normalidad en individuos sanos es motivo de estudio en la actualidad. Pequeños ensayos^{70,71} han demostrado una superposición entre los valores de normalidad en controles sanos y los pacientes con fibrosis miocárdica, dado que no se presentan tan elevados como los reportados para edema o amiloidosis, lo cual hace más difícil su interpretación⁶³.

En resumen, el mapa de T1 en resonancia cardíaca permite cuantificar la fibrosis miocárdica difusa con un adecuado grado de correlación con los hallazgos de histología. Es una técnica no invasiva, que no requiere de un tiempo significativo adicional para su realización y que utiliza el medio de contraste convencional. Sin embargo, se requieren más estudios que permitan construir un consenso respecto a la estandarización de la técnica de mapeo de T1, así como conocer con precisión los valores de normalidad, todo lo cual es crítico para permitir la implementación de esta técnica en los protocolos clínicos de resonancia cardíaca y facilitar el diagnóstico de fibrosis miocárdica.

Pronóstico

Hasta aquí se ha hecho un recuento del papel de la fibrosis miocárdica en el entendimiento de las cardiopatías generadas por sobrecarga de presión, exponiendo su impacto en la función cardíaca y las opciones disponibles en la actualidad para su aproximación diagnóstica. Merece especial atención conocer las implicaciones pronósticas que tiene la fibrosis miocárdica difusa en este grupo de pacientes, dado que los cambios en la matriz de colágeno presentes en la fibrosis miocárdica contribuyen no solo con el deterioro progresivo de la función cardíaca, sino que influyen de forma adversa en los desenlaces clínicos.

Recientemente, en una cohorte de pacientes con insuficiencia cardíaca de origen hipertensivo sometidos a pruebas invasivas y no invasivas, se ha demostrado una asociación independiente entre el exceso de colágeno entrecruzado y el número de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca aguda⁵². En dicho estudio se describe el uso del cociente C1P:MMP-1 como un biomarcador químico del grado de entrecruzamiento del colágeno. A mayor grado de entrecruzamiento de colágeno mayor probabilidad de hospitalización por agudización de insuficiencia cardíaca, lo cual sugiere que la alteración en la organización de la fibra de colágeno puede ser más determinante que la cantidad de fibras por sí misma en el impacto negativo de la fibrosis miocárdica en la función del ventrículo izquierdo. Desde el punto de vista fisiopatológico se considera que un alto grado de entrecruzamiento puede reducir la reserva diastólica, y en condiciones de sobrecarga de volumen o ejercicio, producir una elevación en las presiones de llenado del ventrículo izquierdo y así

generar los síntomas de insuficiencia cardíaca que conducen a la hospitalización del paciente⁵².

En cuanto a mortalidad, la fibrosis miocárdica evaluada en biopsias de pacientes con insuficiencia cardíaca de origen no isquémico con función ventricular izquierda preservada o disminuida, ha demostrado ser un indicador de supervivencia a largo plazo. Aunque la cantidad de FVC fue similar en los dos grupos, la fibrosis miocárdica se comporta como un predictor de mortalidad por todas las causas y eventos cardiovasculares (p 0,014 y 0,02 respectivamente) en el grupo con fracción de eyección disminuida⁷².

El estudio del grado de fibrosis miocárdica por medio de resonancia cardíaca se ha correlacionado con variables pronósticas. Este mismo en resonancia cardíaca (fracción de volumen extracelular -volumen extracelular-) y por histopatología (fracción de volumen de colágeno -FVC-) en pacientes que requirieron cambio valvular aórtico por estenosis severa, se comportó como un predictor independiente de supervivencia a largo plazo posterior al reemplazo valvular: a mayor grado de fibrosis en el momento de la cirugía, mayor mortalidad a largo plazo⁷³.

Otros autores han demostrado una correlación entre las medidas de fracción de volumen extracelular con hospitalización por insuficiencia cardíaca. En un grupo de pacientes con insuficiencia de origen isquémico y no isquémico, en donde se excluyeron pacientes con amiloidosis, miocardiopatía hipertrófica y de estrés, con el fin de permitir una mejor precisión en la interpretación de la resonancia cardíaca, se demostró mayor riesgo de hospitalización y muerte por todas las causas entre los pacientes con mayor volumen extracelular (HR de 1,77, IC 95% 1,32-2,36)⁷⁴. Se demostró además que en un modelo multivariable la fracción de volumen extracelular se comporta como una variable independiente para la predicción del riesgo de hospitalización y muerte, permitiendo una mejor capacidad de clasificación del riesgo de los pacientes, incluso al compararse con covariables tan importantes como la fracción de eyección y la función renal⁷⁴.

Se requieren estudios adicionales que ayuden a comprender los mecanismos por los cuales la desorganización de las fibras de colágeno y no solo el número de las mismas incrementan el grado de fibrosis miocárdica y generan mayor deterioro en la función ventricular con peores desenlaces clínicos, todo con el fin de que se evalúe con precisión la inclusión de la fibrosis miocárdica como marcador pronóstico en los pacientes con insuficiencia cardíaca secundaria a sobrecarga de presión.

Tratamiento

El manejo de los pacientes con insuficiencia cardíaca de origen hipertensivo ha tenido su fundamento en el control estricto de las cifras de presión de arterial. Sin embargo, modificar las alteraciones estructurales y funcionales que

se presentan en las cardiopatías por sobrecarga de presión, constituye el blanco terapéutico de mayor interés en la actualidad.

Tratamiento estándar

El uso de algunos medicamentos antihipertensivos de la familia de los IECA/ARAII ha demostrado tener relación con la modificación del grado de fibrosis miocárdica. El lisinopril reduce la fibrosis miocárdica ventricular, independientemente de la disminución de las cifras de presión arterial o de la regresión de la hipertrofia del ventrículo izquierdo⁷⁵. Además, se ha demostrado que en pacientes con insuficiencia cardíaca de origen hipertensivo el tratamiento con losartán por un año produce una inhibición en la síntesis del colágeno con la consiguiente regresión en la fibrosis ventricular⁷⁶. Estos cambios no han sido descritos con otros medicamentos antihipertensivos como diuréticos tiazídicos, calcioantagonistas o betabloqueadores⁷⁷.

En cuanto al uso de diuréticos de asa, la torasemida asociada a la terapia convencional para insuficiencia cardíaca, ha demostrado reducir la fibrosis miocárdica con la subsiguiente mejoría en la clase funcional en pacientes con insuficiencia cardíaca secundaria a cardiopatía hipertensiva⁴⁹. La adición de torasemida, no así la de furosemida, reduce el exceso de entrecruzamiento del colágeno, a través de una reducción del exceso de PCP y de la actividad de LOX, lo cual estaría relacionado con una mejoría en la rigidez del miocardio⁷⁸. Posiblemente las propiedades antifibróticas de la torasemida parecen corresponder a diferencias estructurales entre ambas moléculas en el anillo sulfonilúrea¹⁶.

Respecto a los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides, se ha demostrado que la espironolactona disminuye la FVC en pacientes con miocardiopatía dilatada⁵⁰. Por otra parte, en los estudios RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) y EPHEsus (Eplerenone Heart Failure Efficacy and Survival Study) se ha reportado un beneficio del uso de los antagonistas de los receptores de la aldosterona en el recambio de la matriz extracelular evaluado con biomarcadores químicos posterior a un evento coronario agudo⁷⁹. No se conocen datos de su beneficio específico en la fibrosis miocárdica de la cardiopatía hipertensiva.

En la actualidad existe un especial interés en la investigación en medicina de precisión, es decir, la identificación de mecanismos específicos que puedan ser usados para personalizar el tratamiento de una enfermedad. En insuficiencia cardíaca, el estudio de marcadores bioquímicos o de imagen, permite la identificación de fenotipos más precisos de la enfermedad que pueden orientar el desarrollo de nuevos estudios clínicos que sean más precisos para un grupo específico de pacientes⁸⁰. Al respecto, conocer por ejemplo el grado de entrecruzamiento del colágeno medido a través del cociente C1P:MMP1, puede seleccionar pacientes que potencialmente se beneficien de forma más específica del tratamiento de fármacos como la torasemida, por sus propiedades antifibróticas antes mencionadas^{81,82}.

Blancos emergentes

Se han publicado múltiples trabajos experimentales con estrategias que buscan reducir la fibrosis miocárdica, con diferentes blancos terapéuticos y resultados hasta ahora solo exploratorios.

En algunos estudios se ha intentado modular el efecto del TGF- β liberado por las células inflamatorias para inducir la diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos. En modelos animales de infarto del miocardio, se realizó tratamiento con inhibidores del TGF- β tipo I para reducir la actividad del mismo mostrando una atenuación del remodelamiento miocárdico y de la disfunción del ventrículo izquierdo⁸³.

Otro blanco emergente para el tratamiento de la fibrosis miocárdica lo han constituido los microARN específicos de fibrosis^{53,84}. Evidencias de estudios experimentales para modular el exceso de microARN-21 y de ensayos con células madre, específicamente células mesenquimales, han mostrado una atenuación en la expresión cardíaca de colágeno tipo I y III, sin embargo, aún no se conocen los mecanismos por los cuales se produce dicha respuesta, mucho menos la específica de dicho tratamiento ni su potencial toxicidad para poder considerar su futuro terapéutico^{85,86}.

Por otro lado, la activación de las MMP puede resultar en un atractivo blanco terapéutico. Sin embargo, el estudio PREMIER (prevention of Myocardial infarction Early Remodeling) que utilizó un inhibidor no selectivo de la MMP (PG-116800) no demostró un beneficio significativo con el uso de dicha terapia⁸⁷. Probablemente esto se deba a que estas enzimas intervienen en la degradación de la matriz de colágeno posterior a infartos, lo cual conlleva a dilatación y compromiso de la función sistólica. De hecho, en pacientes con cardiopatía hipertensiva e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, se ha observado una asociación entre el exceso de MMP-1 y la disrupción de la red fisiológica de colágeno miocárdico³⁰.

Existe un número de estudios adicionales no presentados aquí, que hacen referencia a los nuevos blancos terapéuticos para tratar el remodelamiento estructural del miocardio⁸⁸. Todos estos hallazgos constituyen una aproximación atractiva al problema de la fibrosis, siendo fundamental restaurar el equilibrio entre la síntesis y degradación del colágeno. Claramente se requieren más estudios que justifiquen su posible aplicación como terapia de la insuficiencia cardíaca de origen hipertensivo.

Conclusiones

La fibrosis miocárdica que se evidencia en aquellas enfermedades que se presentan con sobrecarga de presión, como la estenosis aórtica o la cardiopatía hipertensiva, constituye una forma difusa de fibrosis progresiva y de tipo reactivo, con gran impacto en la función cardíaca, manifestada como disfunción diastólica y/o sistólica, y desarrollo de arritmias e isquemia miocárdica. Se considera que la fibrosis miocárdica es el *primum movens* que cambia el paradigma que precede los demás cambios estructurales del ventrículo izquierdo en este tipo de enfermedades, y se caracteriza por la presencia

de una matriz extracelular rica en fibras de colágeno tipo I y tipo III con alto grado de entrecruzamiento. La presencia de fibrosis miocárdica en los pacientes con enfermedades en quienes existe sobrecarga de presión, constituye un marcador pronóstico de gran importancia dado que existe una correlación directa entre el grado de fibrosis miocárdica y desenlaces como hospitalización por insuficiencia cardíaca y mortalidad.

El abordaje diagnóstico de la fibrosis miocárdica en este grupo de pacientes puede hacerse a través de biomarcadores químicos o de imagen; los primeros aún son materia de estudio para conseguir mayor precisión en sus resultados, y la resonancia nuclear cardíaca con técnica de mapeo de T1 es la técnica de imagen más atractiva.

El tratamiento de la fibrosis miocárdica en enfermedades por sobrecarga de presión está dado por el manejo estándar de la insuficiencia cardíaca, en cuyo caso los antihipertensivos de la familia de los IECA/ARAI son los medicamentos que se han relacionado en mayor grado con modificación en el grado de fibrosis miocárdica; sin embargo, se necesitan más estudios para definir el uso de nuevos blancos terapéuticos que complementen el tratamiento y mejoren los desenlaces en este grupo de pacientes.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Agradecimientos

Al Programa de Enfermedades Cardiovasculares, Centro de Investigación Médica Aplicada. Universidad de Navarra.

Bibliografía

- Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:569–82.
- Pearlman ES, Weber KT, Janicki JS, Pietra GG, Fishman AP. Muscle fiber orientation and connective tissue content in the hypertrophied human heart. *Lab Invest*. 1986;46:158–64.
- López B, Querejeta R, Varo N, González A, Larman M, Martínez Ubago JL, et al. Usefulness of serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I in assessment of the cardioreparative ability of antihypertensive treatment in hypertensive patients. *Circulation*. 2001;104:286–91.
- Krayenbuehl HP, Hess OM, Monrad ES, Schneider J, Mall G, Turina M. Left ventricular myocardial structure in aortic valve disease before, intermediate, and late after aortic valve replacement. *Circulation*. 1989;79:744–55.
- Fielitz J, Hein S, Mitrovic V, Pregla R, Zurbrugg HR, Warnecke C, et al. Activation of the cardiac renin-angiotensin system and increased myocardial collagen expression in human aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1443–9.
- Rossi MA. Pathologic fibrosis and connective tissue matrix in left ventricular hypertrophy due to chronic arterial hypertension in humans. *J Hypertens*. 1998;16:1031–41.
- Schwarz F, Kittstein D, Winkler B, Schaper J. Quantitative ultrastructure of the myocardium in chronic aortic valve disease. *Basic Res Cardiol*. 1980;75:109–17.
- Bishop JE, Laurent GJ. Collagen turnover and its regulation in the normal and hypertrophying heart. *Eur Heart J*. 1995;16 Suppl C:38–44.
- Zeisberg EM, Kalluri R. Origins of cardiac fibroblasts. *Circ Res*. 2010;107:1304–12.
- Bishop JE, Lindahl G. Regulation of cardiovascular collagen synthesis by mechanical load. *Cardiovasc Res*. 1999;42:27–44.
- Creemers EE, Pinto YM. Molecular mechanisms that control interstitial fibrosis in the pressure-overloaded heart. *Cardiovasc Res*. 2011;89:265–72.
- Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol*. 2008;214:199–210.
- Kai H, Mori T, Tokuda K, Takayama N, Tahara N, Takemiya K, et al. Pressure overload-induced transient oxidative stress mediates perivascular inflammation and cardiac fibrosis through angiotensin II. *Hypertens Res*. 2006;29:711–8.
- Trackman PC. Diverse biological functions of extracellular collagen processing enzymes. *J Cell Biochem*. 2005;96:927–37.
- Voloshenyuk TG, Landesman ES, Khoutorova E, Hart AD, Gardner JD. Induction of cardiac fibroblast lysyl oxidase by TGF- β 1 requires PI3K/Akt, Smad3, and MAPK signaling. *Cytokine*. 2011;55:90–7.
- 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;53:236–42.
- Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res*. 2003;92:827–39.
- Varo N, Iraburu MJ, Varela M, López B, Etayo JC, Díez J. Chronic AT(1) blockade stimulates extracellular collagen type I degradation and reverses myocardial fibrosis in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 2000;35:1197–202.
- Nagatomo Y, Carabello BA, Coker ML, McDermott PJ, Nemoto S, Hamawaki M, Spinale FG. Differential effects of pressure or volume overload on myocardial MMP levels and inhibitory control. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;278:H151–61.
- Fielitz J, Leuschner M, Zurbrugg HR, Hannack B, Pregla R, Hetzer R, Regitz-Zagrosek V. Regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors in the left ventricular myocardium of patients with aortic stenosis. *J Mol Med (Berl)*. 2004;82:809–20.
- Polyakova V, Hein S, Kostin S, Ziegelhoeffer T, Schaper J. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in pressure-overloaded human myocardium during heart failure progression. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1609–18.
- Heymans S, Schroen B, Vermeersch P, Milting H, Gao F, Kassner A, et al. Increased cardiac expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 is related to cardiac fibrosis and dysfunction in the chronic pressure-overloaded human heart. *Circulation*. 2005;112:1136–44.
- Huerta A, Lopez B, Ravassa S, San Jose G, Querejeta R, Belouquia O, et al. Association of cystatin C with heart failure with preserved ejection fraction in elderly hypertensive patients: potential role of altered collagen metabolism. *J Hypertens*. 2016;34:130–8.
- Lenga Y, Koh A, Perera AS, McCulloch CA, Sodek J, Zohar R. Osteopontin expression is required for myofibroblast differentiation. *Circ Res*. 2008;102:319–27.
- López B, Gonzalez A, Lindner D, Westermann D, Ravassa S, Beaumont J, et al. Osteopontin-mediated myocardial

- fibrosis in heart failure: a role for lysyl oxidase? *Cardiovasc Res*. 2013;99:111–20.
26. Díez J, González A, López B, Querejeta R. Mechanisms of disease: pathologic structural remodeling is more than adaptive hypertrophy in hypertensive heart disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005;2:209–16.
27. Yarbrough WM, Mukherjee R, Ikonomidis JS, Zile MR, Spinale FG. Myocardial remodeling with aortic stenosis and after aortic valve replacement: mechanisms and future prognostic implications. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143:656–64.
28. Janicki JS, Brower GL. The role of myocardial fibrillar collagen in ventricular remodeling and function. *J Cardiac Fail*. 2002;8 Suppl 6:S319–25.
29. Kasner M, Westermann D, López B, Gaub R, Escher F, Kühl U, et al. Diastolic tissue Doppler indexes correlate with the degree of collagen expression and cross-linking in heart failure and normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:977–85.
30. López B, González A, Querejeta R, Larman M, Díez J. Alterations in the pattern of collagen deposition may contribute to the deterioration of systolic function in hypertensive patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:89–96.
31. Hein S, Arnon E, Kostin S, Schönburg M, Elsässer A, Polyakova V, et al. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation*. 2003;107:984–91.
32. Chevalier B, Heudes D, Heymes C, Basset A, Dakhli T, Bansard Y, et al. Trandolapril decreases prevalence of ventricular ectopic activity in middle-aged SHR. *Circulation*. 1995;92:1947–53.
33. McLenachan JM, Dargie HJ. Ventricular arrhythmias in hypertensive left ventricular hypertrophy. Relationship to coronary artery disease, left ventricular dysfunction, and myocardial fibrosis. *Am J Hypertens*. 1990;3:735–40.
34. de Jong S, van Teen TA, van Rijen HV, de Bakker JM. Fibrosis and cardiac arrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011;57:630–8.
35. Cameron JS, Myerburg RJ, Wong SS, Gaide MS, Epstein K, Alvarez TR, et al. Electrophysiologic consequences of chronic experimentally induced left ventricular pressure overload. *J Am Coll Cardiol*. 1983;2:481–7.
36. Schwartzkopff B, Motz W, Frenzel H, Vogt M, Knauer S, Strauer BE. Structural and functional alterations of the intramyocardial coronary arterioles in patients with arterial hypertension. *Circulation*. 1993;88:993–1003.
37. Schwartzkopff B, Brehm M, Mundhenke M, Strauer BE. Repair of coronary arterioles after treatment with perindopril in hypertensive heart disease. *Hypertension*. 2000;36:220–5.
38. Itoyama S, Ito N, Satoh U, Takishima T. Collagen deposition and the reversal of coronary reserve in cardiac hypertrophy. *Hypertension*. 1992;20:491–500.
39. Galderisi M, Trimarco B. Global longitudinal strain: novel hallmark of cardiac risk in arterial hypertension. Editorial Comment. *J Hypertens*. 2016;34:1050–1.
40. Geisterfer-Lowrance AA, Christie M, Conner DA, Ingwall JS, Schoen FJ, Seidman CE, et al. A mouse model of familial hypertrophic cardiomyopathy. *Science*. 1996;272:731–4.
41. Kim JB, Porreca GJ, Song L, Greenway SC, Gorham JM, Church GM, et al. Polony multiplex analysis of gene expression (PMAGE) in mouse hypertrophic cardiomyopathy. *Science*. 2007;316:1481–4.
42. Ho C, López B, Coelho-Filho O, Lakdawala N, Cirino A, Jarolim P, et al. Myocardial fibrosis as an early manifestation of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2010;363:552–63.
43. Chimenti C, Frustaci A. Contribution and risks of left ventricular endomyocardial biopsy in patients with cardiomyopathies: a retrospective study over a 28-year period. *Circulation*. 2013;128:1531–41.
44. López B, González A, Varo N, Laviades C, Querejeta R, Díez J. Biochemical assessment of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Hypertension*. 2001;38:1222–6.
45. López B, González A, Ravassa S, Beaumont J, Moreno M, San José G, et al. Circulating biomarkers of myocardial fibrosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2449–56.
46. Prockop DJ, Kivirikko KI. Collagens: molecular biology, diseases, and potentials for therapy. *Annu Rev Biochem*. 1995;64:403–34.
47. Querejeta R, Varo N, López B, Larman M, Artiñano E, Etayo JC, et al. Serum carboxy-terminal propeptide procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circulation*. 2000;101:1729–35.
48. Díez J, Querejeta R, López B, González A, Larman M, Martínez Ubago JL. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation*. 2002;105:2512–7.
49. López B, Querejeta R, González A, Sánchez E, Larman M, Díez J. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2028–35.
50. Izawa H, Murohara T, Nagata K, Isobe S, Asano H, Amano T, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism ameliorates left ventricular diastolic dysfunction and myocardial fibrosis in mildly symptomatic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: a pilot study. *Circulation*. 2005;112:2940–5.
51. 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;75:913–8.
52. López B, Ravassa S, González A, Zubillaga E, Bonavila C, Berges M, et al. Myocardial collagen cross-linking is associated with heart failure hospitalization in patients with hypertensive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:251–60, <http://dx.doi.org/10.16/j.jacc.2015.10.063>.
53. Thum T, Gross C, Fiedler J, Fischer T, Kissler S, Bussen M, et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts. *Nature*. 2008;456:980–4.
54. Villar AV, García R, Merino D, Llano M, Cobo M, Montalvo C, et al. Myocardial and circulating levels of microRNA-21 reflect left ventricular fibrosis in aortic stenosis patients. *Int J Cardiol*. 2013;167:2875–81.
55. Dobaczewski M, Chen W, Frangogiannis NG. Transforming growth factor (TGF)- β signaling in cardiac remodeling. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;51:600–6.
56. Lok SI, Nous FM, van Kuik J, van der Weide P, Winkens B, Kemperman H, et al. Myocardial fibrosis and pro-fibrotic markers in end-stage heart failure patients during continuous-flow left ventricular assist device support. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015 [E-pub ahead of print].
57. Flett AS, Hayward MP, Ashworth MT, Hansen MS, Taylor AM, Elliott PM, et al. Equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance for the measurement of diffuse myocardial fibrosis: preliminary validation in humans. *Circulation*. 2010;122:138–44.
58. Miller CA, Naish JH, Bishop P, Coutts G, Clark D, Zhao S, et al. Comprehensive validation of cardiovascular magnetic resonance techniques for the assessment of myocardial extracellular volume. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:373–83.
59. Fontana M, White SK, Banyersad SM, Sado DM, Maestrini V, Flett AS, et al. Comparison of T1 mapping techniques for ECV quantification: histological validation and reproducibility of ShMOLLI versus multibreath-hold T1 quantification equilibrium contrast CMR. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:88.
60. White SK, Sado DM, Fontana M, Banyersad SM, Maestrini V, Flett AS, et al. T1 mapping for myocardial extracellular

- volumen measurement by CMR: bolus only versus primed infusion technique. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:955–62.
61. aus dem Siepen F, Buss SJ, Messroghli D, Andre F, Lossnitzer D, Seitz S, et al. T1 mapping in dilated cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance: quantification of diffuse myocardial fibrosis and comparison with endomyocardial biopsy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:210–6.
 62. Everett RJ, Stirrat CG, Semple SI, Newby DE, Dweck MR, Mirsadraee S. Assessment of myocardial fibrosis with T1 mapping MRI. *Clin Radiol*. 2016;71:768–78.
 63. a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement Kellman P, Piechnik SK, Robson MD, Ugander M, Gatehouse PD, Arai AE, et al. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: . *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:92.
 64. Schelbert E, Messroghli D. State of the art: clinical applications of cardiac T1 mapping. *Radiology*. 2016;278:658–76.
 65. Akcakaya M, Weingartner S, Roujol S, Nezafat R. On the selection of sampling points for myocardial T1 mapping. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2015;73:1741–53.
 66. Cerqueira M, Weissman N, Dilsizian Y, Jacobs A, Kaul S. AHA Scientific Statement. Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart. A Statement for Healthcare Professionals From the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105:539–42.
 67. Messroghli DR, Plein S, Higgins DM, Walters K, Jones TR, Ridgway JP, et al. Human myocardium: single-breath-hold MR T1 mapping with high spatial resolution- reproducibility study. *Radiology*. 2006;238:1004–12.
 68. Lee JJ, Liu S, Nacif MS, Ugander M, Han J, Kawel N, Sibley CT, et al. Myocardial T1 and extracellular volume fraction mapping at 3 tesla. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13:75.
 69. Piechnik SK, Ferreira VM, Lewandowski AJ, Ntusi NAB, Banerjee R, Holloway C, Hofman MBM, et al. Normal variation of magnetic resonance T1 relaxation times in the human population at 1.5 T using ShMOLLI. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:13.
 70. Salerno M, Janardhanan R, Jiji RS, Brooks J, Adenaw N, Mehta B, et al. Comparison of methods for determining the partition coefficient of gadolinium in the myocardium using T1 mapping. *J Magn Reson Imaging*. 2013;38:217–24.
 71. Dabir D, Child N, Kalra A, Rogers T, Gebker R, Jabbour A, et al. Reference values for healthy human myocardium using a T1 mapping methodology: results from the International T1 Multi-center Cardiovascular Magnetic Resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16:69.
 72. Aoki T, Fukumoto Y, Sugimura K, Oikawa M, Satoh K, Nakano M, et al. Prognostic impact of myocardial interstitial fibrosis in non-ischemic heart failure. Comparison between preserved and reduced ejection fraction heart failure. *Circ J*. 2015;75:2605–13. Epub 2011 Aug 6.
 73. Azevedo CF, Nigri M, Higuchi ML, Pomerantzeff PM, Spina GS, Sampaio RO, 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;56:278–87, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.12.074>.
 74. Schelbert E, Piehler K, Zareba K, Moon J, Ugander M, Messroghli D, et al. Myocardial fibrosis quantified by extracellular volume is associated with subsequent hospitalization for heart failure, death, or both across the spectrum of ejection fraction and heart failure stage. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e002613, doi:10.1161/JAHA.115.00026.13.
 75. Brilla CG, Funck RC, Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation*. 2000;102:1388–93.
 76. Díez J, Querejeta R, López B, González A, Larman M, Martínez J. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation*. 2002;105:2512–7.
 77. González A, Ravassa S, Beaumont J, López B, Díez J. New targets to treat the structural remodeling of the myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1833–43.
 78. 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;50:859–67.
 79. Zannad F, Radauceanu A. Effect of MR blockade on collagen formation and cardiovascular disease with a specific emphasis on heart failure. *Heart Fail Rev*. 2005;10:71–8.
 80. Weber T, Díez J. Targeting the cardiac myofibroblast secretome to treat myocardial fibrosis in heart failure. *Circ Heart Fail*. 2016;9. pii: e003315. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003315.
 81. Murray MD, Deer MM, Ferguson JA, Dexter PR, Bennett SJ, Perkins SM, et al. Open-label randomized trial of torasemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am J Med*. 2001;111:513–20.
 82. Müller K, Gamba G, Jaquet F, Hess B. Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV—efficacy and quality of life. *Eur J Heart Fail*. 2003;5:793–801.
 83. Tan SM, Zhang Y, Connelly KA, Gilbert RE, Kelly DJ. Targeted inhibition of activin receptor-like kinase 5 (ALK5) signaling attenuates cardiac dysfunction following myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;298. H1415–25.
 84. Bauersachs J. Regulation of myocardial fibrosis by microRNAs. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2010;56:454–9.
 85. Berry MF, Engler AJ, Woo YJ, Piroli TJ, Bish LT, Jayasankar V, et al. Mesenchymal stem cell injection after myocardial infarction improves myocardial compliance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290. H2196–203.
 86. Xu X, Xu Z, Xu Y, Cui G. Effects of mesenchymal stem cell transplantation on extracellular matrix after myocardial infarction in rats. *Coron Artery Dis*. 2005;16:245–55.
 87. Hudson MP1, Armstrong PW, Ruzyllo W, Brum J, Cusmano L, Krzeski P, et al. Effects of selective matrix metalloproteinase inhibitor (PG-116800) to prevent ventricular remodeling after myocardial infarction: results of the PREMIER (Prevention of Myocardial Infarction Early Remodeling) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:15–20.
 88. Roubille F, Busseuil D, Merlet N, Kritikou EA, Rheaume E, Tardif JC. Investigational drugs targeting cardiac fibrosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014;12:11.