

ORIGINAL

MATRIZ EXTRACELULAR Y DISFUNCIÓN CARDÍACA: MÁS ALLÁ DEL SOPORTE ESTRUCTURAL

EXTRACELLULAR MATRIX AND CARDIAC DYSFUNCTION: BEYOND STRUCTURAL SUPPORT

Arantxa González Miqueo^{1,2,3,4}

1. Grupo de insuficiencia Cardíaca, CIMA Universidad de Navarra.
2. Departamento de Cardiología y Cirugía Cardíaca, Clínica Universidad de Navarra.
3. Centro de Investigación Biomédica en Red Cardiovascular (CIBERCV).
4. Académica Correspondiente de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales de España.

RESUMEN

La matriz extracelular (MEC), formada por una red tridimensional compleja de moléculas que se encuentra entre las células, proporciona soporte estructural a los órganos del cuerpo. Además, asegura la conexión y el funcionamiento coordinado entre las células, y regula diversos procesos como la activación, diferenciación o migración. Lejos de ser una estructura estática, la MEC se adapta a los requerimientos funcionales del organismo. No obstante, en contextos patológicos, las alteraciones en su composición y organización contribuyen al desarrollo y progresión de diversas enfermedades que afectan a múltiples órganos y sistemas. Esta revisión aborda la composición, estructura y funciones de la MEC, con énfasis en su papel en el corazón y en las enfermedades cardíacas.

La fibrosis cardíaca, debida al depósito exagerado de fibras de colágeno en la MEC, es una de las principales lesiones estructurales del corazón. Esta condición compromete la función cardíaca y agrava el pronóstico clínico. Dado que habitualmente no se tiene acceso al tejido cardíaco para su diagnóstico, es necesario desarrollar biomarcadores subrogados, empleando técnicas avanzadas de imagen o biomarcadores sanguíneos, para identificar con precisión el tipo y extensión de la fibrosis. Esta aproximación busca mejorar la estratificación del riesgo y aplicar un enfoque terapéutico más personalizado. Pese a su importancia clínica, aún no existen tratamientos anti-fibróticos específicos y eficaces, lo que convierte a este campo en un área de investigación activa. En esta revisión se presentan las estrategias diagnósticas y terapéuticas actuales y aquellas en desarrollo con potencial para mejorar el abordaje de la fibrosis cardíaca.

Palabras clave: Matriz extracelular; Fibrosis; Corazón; Diagnóstico; Tratamiento.

ABSTRACT

The extracellular matrix (ECM), composed of a complex three-dimensional network of molecules located between cells, provides structural support to the body's tissues. In addition, it ensures cellular connectivity and coordinated function, while regulating various processes such as activation, differentiation, and migration. Far from being a static structure, the ECM adapts to the functional demands of the organism. However, in pathological contexts, alterations in its composition and organization contribute to the development and progression of various diseases affecting multiple organs and systems. This review addresses the composition, structure, and functions of the ECM, with a particular focus on its role in the heart and cardiovascular diseases.

Cardiac fibrosis, caused by excessive deposition of collagen fibers within the ECM, is one of the main structural lesions of the heart. This condition impairs cardiac function and worsens clinical outcomes. Since direct access to cardiac tissue is often limited for diagnostic purposes, it is necessary to develop surrogate biomarkers using advanced imaging techniques or blood-based biomarkers that can accurately identify the type and extent of fibrosis. This would enable better risk stratification and allow for a more personalized therapeutic approach. Despite its clinical significance, no specific and effective anti-fibrotic treatments are currently available, making this an active area of research. This review presents current diagnostic and therapeutic strategies, as well as those under development, with potential to improve the management of cardiac fibrosis.

Keywords: Extracellular matrix; Fibrosis; Heart; Diagnosis; Treatment.



Correspondencia

Arantxa González Miqueo

Grupo de Insuficiencia Cardíaca. CIMA Universidad de Navarra

Avda/ Pío XII, 55 · 31008 Pamplona

E-mail: amiqueo@unav.es

INTRODUCCIÓN

La matriz extracelular (MEC) es la red molecular que proporciona el soporte a las células y tejidos de nuestro organismo. Aunque en muchos casos se ha infravalorado, desempeña un papel clave en mantener la estructura y función de los distintos órganos. Realizando una analogía sencilla, si nuestro cuerpo fuese una ciudad, y cada célula un edificio, la MEC sería la red de infraestructuras que asegura la conexión y el funcionamiento coordinados: cimientos, tuberías, cables, carreteras, puentes, túneles... Además de proporcionar un soporte estructural, determinando las propiedades mecánicas de cada tejido, regula múltiples procesos celulares, como la señalización, la proliferación, la migración y la diferenciación, y sirve como reservorio para múltiples factores de crecimiento. La MEC está formada por una red tridimensional compleja de macromoléculas, cuya composición varía en función del órgano y de las condiciones fisiopatológicas (Karamanos et al., 2021). Hasta la década de 1980, se consideraba que la MEC era una estructura estática, pero hoy en día se sabe que es altamente dinámica, se renueva constantemente y modifica su composición y propiedades fisicoquímicas según las necesidades o los estímulos patológicos. Esta revisión abordará los componentes y funciones generales de la MEC, con un enfoque específico en su papel en el corazón y las patologías cardíacas.

COMPOSICIÓN DE LA MATRIZ EXTRACELULAR

El matrisoma, es decir, el conjunto de elementos que forman la MEC, está formado por unas 300 macromoléculas diferentes (Naba et al., 2016). Se clasifica en dos tipos principales: la matriz intersticial, que forma redes tridimensionales entre las células, y la membrana basal, una estructura más estable que crea una lámina densa adyacente a la membrana plasmática de ciertos tipos celulares, como las células epiteliales, musculares y adipocitos. La membrana basal desempeña un papel crucial en el establecimiento de la po-

laridad de las células epiteliales y en el mantenimiento de la homeostasis celular. Entre los componentes de la MEC encontramos proteínas estructurales como el colágeno y la elastina, que aportan resistencia y elasticidad a los tejidos, glicoproteínas, proteoglicanos y glucosaminoglicanos, así como receptores celulares como integrinas y CD44, que facilitan la adhesión y la comunicación celular. Además, hay enzimas como las metaloproteinasas de matriz (MMPs) y las hialuronidasas que remodelan la MEC, afectando tanto a la homeostasis tisular como al desarrollo de enfermedades (Karamanos et al., 2021). La composición específica de la MEC varía en los distintos tejidos, adaptándose a los requerimientos funcionales.

Aunque diversas células pueden contribuir a la formación de la MEC intersticial, los principales productores son los fibroblastos (y células del estroma) en la mayoría de los tejidos, y los osteoblastos y condroblastos en tejidos específicos como el hueso y el cartílago.

En términos cuantitativos, está compuesta predominantemente por colágeno, que otorga a los tejidos su resistencia mecánica. El colágeno, es la proteína más abundante en los mamíferos. La superfamilia del colágeno incluye 28 tipos distintos, que comparten una estructura característica de triple hélice, formada por tres cadenas polipeptídicas enrolladas entre sí (Ricard-Blum, 2011). Esta estructura está basada en una secuencia repetitiva de aminoácidos, donde la glicina ocupa cada tercera posición, mientras que la prolina y la hidroxiprolina son los otros aminoácidos predominantes. El colágeno es responsable por ejemplo de conferir la rigidez al hueso, y constituye más del 90% de su MEC intersticial. En los tendones, el colágeno transmite las fuerzas de contracción muscular, mientras que en los ligamentos guía y limita pasivamente los movimientos articulares.

Se dividen a su vez en colágenos fibrilares y no fibrilares. Los colágenos más predominantes son los colágenos fibrilares. El colágeno tipo I es el más abundante (casi el 70% del colágeno total), seguido del colágeno tipo III (entre el 5-20% del colágeno (Franchi et al., 2024). Las propiedades fisicoquímicas difieren



entre los tipos de colágeno. El colágeno tipo I forma fibrillas más gruesas y rígidas, mientras que el tipo III presenta una estructura helicoidal más flexible.

En la MEC encontramos también otros tipos de colágeno que, si bien cuantitativamente son menos relevantes, desempeñan un papel importante en la fisiología celular. Por ejemplo, el colágeno tipo VI forma una red de microfilamentos perlados que ayuda a mantener las células ancladas a la MEC y les da estabilidad.

Por otra parte, la elastina es el componente principal de las fibras elásticas que permite la recuperación de la MEC estirada o deformada en la piel, los pulmones o las arterias.

La MEC incluye otros componentes como glicoproteínas y proteoglicanos (Karamanos et al., 2021). Las glicoproteínas, son proteínas con cadenas cortas de carbohidratos unidos covalentemente (generalmente oligosacáridos). La fibronectina es una de estas glicoproteínas, que polimeriza para formar fibras, que a su vez pueden unir una gran cantidad de moléculas incluyendo moléculas de adhesión celular como las integrinas, factores de crecimiento y citoquinas y otros componentes de la MEC. Las proteínas matricelulares son glicoproteínas no estructurales con función reguladora, que actúan como mediadoras entre las células y su microambiente. En general, estas proteínas se expresan en altas concentraciones durante el desarrollo embrionario, muestran niveles reducidos en adultos bajo condiciones fisiológicas normales y se reactivan en respuesta a daño tisular o durante procesos de reparación (Frangogiannis, 2012). Este grupo incluye, entre otras, la tenascina, trombospondinas, osteoglicina, osteopontina o SPARC.

Los proteoglicanos están formados por un núcleo proteico al que se unen glicosaminoglicanos (GAGs), que son largas cadenas de polisacáridos sulfatados (como condroitín sulfato o heparán sulfato). Los GAGs suponen la mayor parte de la masa de los proteoglicanos. Tienen funciones tanto estructurales como biológicas. Proporcionan resistencia mecánica a la compresión y mantienen la hidratación de los tejidos, y también retienen factores de crecimiento, contribuyendo a la función de la MEC como reservorio (Karamanos et al., 2021). Su composición es específica de los diferentes tejidos. Por ejemplo, el condroitín-sulfato, un GAG, es muy abundante en el tejido conjuntivo del cartílago, tendones y arterias, facilita el mantenimiento de su integridad estructural.

Además de la matriz intersticial, algunos tipos celulares producen también una membrana basal a la que se anclan y con la que interactúan. Está formada mayoritariamente por colágeno tipo IV, lamininas interconectadas por nidógenos, y proteoglicanos unidos a heparan sulfato (Ricard-Blum, 2011).

Dada su naturaleza dinámica, la MEC se remodela por distintos mecanismos: Cambios en su composición; alteraciones en el depósito de determinadas moléculas; modificaciones postraduccionales que cambian las propiedades bioquímicas y estructurales de la MEC; y degradación de sus componentes.

PROPIEDADES BIOMECÁNICAS DE LA MATRIZ EXTRACELULAR Y MECANOTRANSDUCCIÓN

La composición de la MEC y la proporción entre sus componentes varía según el tejido y determina sus propiedades biomecánicas. En condiciones fisiológicas, cada tejido presenta una rigidez específica, que oscila entre 20-200 Pa en órganos blandos (como el cerebro), 2 kPa en el hígado, 10-15 kPa en el músculo y más de 100 kPa en el hueso, el tejido más rígido. A su vez, la rigidez de la MEC puede aumentar en situaciones patológicas como como en la fibrosis o el aumento del entrecruzamiento entre las fibras (Lampi & Reinhart-King, 2018).

Las células detectan los cambios biomecánicos de su microambiente y traducen estas señales en la activación de vías de señalización intracelular mediante un proceso denominado mecanotransducción. Esta interacción se produce a través de integrinas y otras proteínas de adhesión que permiten a las células adaptar su estado funcional. Estos mecanismos de mecanotransducción regulan distintos procesos celulares que incluyen la migración, los cambios en el citoesqueleto, la diferenciación o la activación. Un aspecto clave de este sistema es su capacidad para detectar cambios en la rigidez de la MEC. Por ejemplo, un aumento en la rigidez activa la vía de señalización YAP/TAZ que controla diversos procesos celulares (Totaro et al., 2018).

LA MATRIZ EXTRACELULAR COMO RESERVORIO DE FACTORES DE CRECIMIENTO

La MEC actúa como un reservorio dinámico de citoquinas y factores de crecimiento, regulando su



disponibilidad espaciotemporal. Los proteoglicanos interaccionan con, unir y almacenar factores de crecimiento hasta su liberación controlada (Karamanos et al., 2021). Además, la MEC participa en la activación de moléculas como el factor de crecimiento transformante β (TGF- β), que activa los fibroblastos e induce la síntesis de colágeno. Este factor se almacena en la MEC en forma latente y requiere la acción de metaloproteinasas de matriz (MMPs) para su activación.

Por otro lado, la degradación de componentes de la MEC (como el colágeno) por endopeptidasas (incluidas las MMPs) genera matricriptinas (de Castro Brás & Frangogiannis, 2020). Estas moléculas exponen regiones críticas previamente ocultas en las estructuras intactas y tienen funciones biológicas propias, diferentes a las de la molécula de la que proceden. Regulan diversos procesos fisiológicos y patológicos como la reparación del tejido, la fibrosis o la angiogénesis. Participan también en la progresión del cáncer (ej. tumstatina, endostatina) y de enfermedades neurodegenerativas (ej. péptidos derivados de laminina).

EL PAPEL DE LA MATRIZ EXTRACELULAR EN LA GÉNESIS Y PROGRESIÓN DE ENFERMEDADES

Aunque su importancia frecuentemente se ha subestimado, la MEC desempeña un papel fundamental tanto en condiciones fisiológicas como en procesos patológicos. De hecho, las alteraciones en la MEC están directamente relacionadas con patologías que causan millones de muertes anuales en todo el mundo. Estas alteraciones afectan prácticamente todos los órganos, desde la piel, los huesos, el cartílago y el músculo hasta los órganos internos (Iozzo & Gubbiotti, 2018).

Entre las principales alteraciones de la MEC, destaca el desarrollo de fibrosis, caracterizado por un depósito excesivo de fibras, principalmente de colágeno. Se estima que más del 45% de las muertes en países industrializados están vinculadas a enfermedades fibróticas, como la fibrosis pulmonar o hepática y las patologías cardiovasculares (Iozzo & Gubbiotti, 2018). En las siguientes secciones se profundizará en el impacto de la fibrosis cardíaca.

Las alteraciones en la MEC también desempeñan un papel clave en el cáncer, facilitando la metástasis y la progresión tumoral (Winkler et al., 2020). Las células tumorales secretan factores pro-fibróticos e inflama-

torios como el TGF- β , el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) o el factor de crecimiento epidérmico (EGF-21). Estos factores inducen la diferenciación de las células del estroma hacia “fibroblastos asociados al cáncer” (CAF), que promueven un remodelado patológico de la MEC para favorecer el crecimiento tumoral. Además, modificaciones postraduccionales (como el entrecruzamiento de fibras, o modificaciones bioquímicas) y cambios en la composición de la MEC alteran su organización, facilitando la migración de células tumorales y la diseminación metastásica. Paralelamente, el aumento de rigidez de la MEC en el microambiente tumoral impulsa la invasión celular.

Finalmente, el remodelado de la MEC también está implicado en enfermedades asociadas al envejecimiento, como la pérdida de elasticidad cutánea, la osteoartritis y la disfunción vascular, donde la acumulación de componentes aberrantes acelera el deterioro tisular (Park et al., 2023).

LA MATRIZ EXTRACELULAR EN EL CORAZÓN

El corazón es el órgano encargado de bombear la sangre hacia los distintos órganos y tejidos del cuerpo, satisfaciendo las demandas energéticas del organismo. Funciona como una bomba que alterna dos movimientos: la contracción o sístole, en la que los ventrículos eyectan sangre, y la relajación o diástole, durante la cual las cámaras ventriculares se llenan de sangre. Ambos procesos son esenciales para una función cardíaca adecuada. El ventrículo izquierdo envía sangre a todos los tejidos del cuerpo, mientras que el ventrículo derecho dirige la sangre hacia los pulmones para el intercambio de gases.

El mayor volumen del tejido cardíaco está formado por cardiomiocitos, células musculares interconectadas responsables de la contracción y relajación de las cámaras cardíacas. Aunque más pequeñas, las células no musculares (como fibroblastos, células inmunes y endoteliales) son más abundantes que los cardiomiocitos. La vasculatura coronaria intramiocárdica suministra oxígeno y nutrientes a los cardiomiocitos, mientras que los fibroblastos son los principales productores de la MEC. Las células cardíacas interaccionan con la MEC mediante integrinas y otros receptores como CD44.



En condiciones fisiológicas, el volumen ocupado por la MEC cardíaca es reducido. Sin embargo, al igual que en otros órganos, forma un andamiaje tridimensional fundamental para mantener la estructura y función cardíacas. La MEC proporciona la tensión y la elasticidad necesarias para mantener la estructura cardíaca, asegurar la conexión y el alineamiento entre los cardiomiocitos, facilitar la contracción-relajación coordinada, y prevenir el sobre-estiramiento de las paredes ventriculares.

La MEC intersticial del corazón está formada principalmente por colágeno tipo I, tipo III y elastina, que constituyen hasta el 90% de su estructura. El colágeno tipo I, el más abundante (85%), aporta rigidez, mientras que el colágeno tipo III (11%) y la elastina confieren elasticidad. El colágeno se organiza en fibras que rodean cada cardiomiocito (endomysio) y los haces de células musculares (perimysio). Las alteraciones patológicas en esta red de colágeno aumentan la rigidez del tejido, afectando negativamente a la capacidad contráctil y de relajación del ventrículo izquierdo, así como a la conducción eléctrica.

La MEC cardíaca incluye otros elementos (Frangogiannis, 2012; Lunde et al., 2024) como la fibronectina, que media la comunicación entre las células y la MEC y participa en la polimerización de las fibras de colágeno; proteínas matricelulares como las trombospondinas, SPARC, osteoglicina u osteopontina, que se expresan fundamentalmente durante el desarrollo y en situaciones patológicas; y proteoglicanos que contribuyen a la regulación estructural y funcional de la MEC. La figura 1 resume gráficamente la complejidad de la composición de la MEC cardíaca.

Además, los cardiomiocitos y las células endoteliales se apoyan sobre una membrana basal. En el caso de los cardiomiocitos, está formada por colágeno tipo IV, lamininas y perlecano principalmente.

Los fibroblastos cardíacos son los principales responsables de producir los componentes estructurales y no estructurales de la MEC (López et al., 2021). En situaciones fisiológicas se encuentran principalmente en un estado quiescente no activo. Sin embargo, ante estímulos como isquemia, inflamación, activación neurohumoral o alteraciones metabólicas, se activan y comienzan a producir grandes cantidades de moléculas de la MEC y enzimas implicadas en su procesamiento. La activación de los fibroblastos conlleva cambios celulares como la proliferación y el desarrollo del retículo endoplasmático rugoso (característico

de células con alta síntesis proteica). Frecuentemente se diferencian a miofibroblastos (López et al., 2021; Tallquist, 2020) y expresan niveles elevados de α -actina de músculo liso, asociada a la formación de fibras de estrés que potencian su capacidad contráctil. Este proceso también impulsa la maduración de adhesiones focales, estructuras que conectan el citoesqueleto con la MEC, aumentando la resistencia mecánica celular, facilitando la transmisión de fuerzas al entorno extracelular y promoviendo la señalización pro-fibrótica. No obstante, conviene señalar que no todos los fibroblastos cardíacos son iguales. Estudios recientes han identificado distintas poblaciones con funciones específicas, cuya proporción varía según el tipo de daño o estímulo (Tallquist, 2020). Esta diversidad celular tiene implicaciones importantes para entender mejor los mecanismos fisiopatológicos relacionados con el remodelado tisular.

FORMACIÓN DE LAS FIBRAS DE COLÁGENO EN LA MATRIZ EXTRACELULAR CARDÍACA

Los fibroblastos activados y los miofibroblastos incrementan la síntesis de colágeno, siendo el colágeno tipo I el más abundante en el corazón (López et al., 2021). El colágeno tipo I se secreta al medio extracelular en forma de procolágeno (Figura 2). Este precursor posee en sus extremos propéptidos que tienen que ser eliminados por endopeptidasas específicas, fundamentalmente las proteinasas N-terminal (PNP) y C-terminal (PCP o BMP-1) del procolágeno. En concreto es estrictamente necesario que se elimine el propéptido carboxi-terminal (PICP). Posteriormente, las moléculas de colágeno se autoensamblan para dar lugar a las fibrillas de colágeno. Finalmente, estas fibrillas se unen entre sí mediante enlaces covalentes para dar lugar a las fibras de colágeno maduras. (González et al., 2019). Esta etapa final denominada entrecruzamiento de colágeno, permite estabilizar las fibras de colágeno, aumentar su rigidez y su resistencia a la degradación. Está regulada principalmente por las enzimas de la familia de la lisil oxidasa (LOX) y, en menor medida, por transglutaminasas. Sin embargo, en contextos patológicos como la diabetes mellitus o el envejecimiento, el entrecruzamiento puede ocurrir de forma no enzimática a través de productos finales de glicación avanzada (AGEs). Estos se generan cuando azúcares reductores (ej. glucosa) reaccionan espontáneamente con grupos amino de proteínas en la reacción de Maillard. En resumen, dos mecanismos clave gobiernan la formación de fibras de colágeno: la

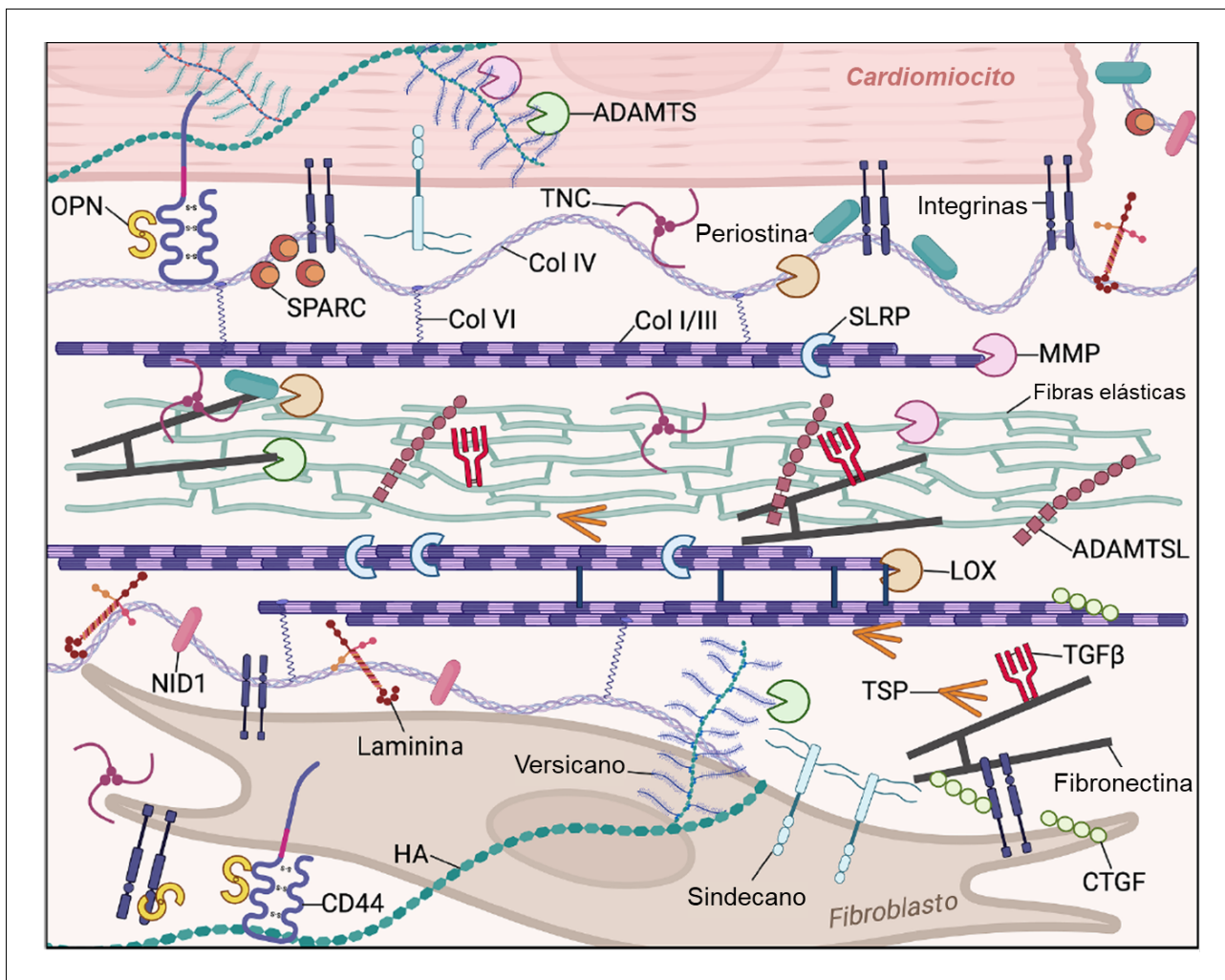


Figura 1. Matriz extracelular cardíaca. La figura muestra la complejidad de la matriz extracelular cardíaca, formada por colágeno (Col) fibrilar (principalmente tipos I y III), fibras elásticas, glicoproteínas (trombospondinas [TSP], periostina, osteopontina [OPN], tenascinas, SPARC) y proteoglicanos (versicano, sindecano, ácido hialurónico, SLRP). También se encuentran enzimas implicadas en el metabolismo del colágeno, como la lisil oxidasa (LOX), las metaloproteinasas de matriz (MMPs) y las ADAMTS. Además, están presentes citoquinas y factores de crecimiento como TGF- β y el factor de crecimiento del tejido conjuntivo (CTGF). La membrana basal está compuesta por colágeno tipo IV, lamininas y nidógeno (NID1). Receptores como las integrinas y el receptor CD44 participan en la comunicación entre las células y la matriz extracelular. Adaptado de (Lunde et al., 2024) con permiso.

cantidad de moléculas de colágeno que se producen y el entrecruzamiento entre las fibrillas en la etapa final de maduración.

Dado que la MEC es dinámica, sus componentes se renuevan periódicamente, lo que implica la degradación y reemplazo de sus componentes. En este proceso, las fibras de colágeno son descompuestas mediante un mecanismo principalmente regulado por las MMPs (Lunde et al., 2024). La degradación del

colágeno comienza con la acción de las colagenasas, siendo la MMP-1 la principal enzima encargada de fragmentar las fibras en humanos. Este paso inicial genera fragmentos proteolíticos que posteriormente son procesados por gelatinasas, como la MMP-2 y MMP-9, las cuales completan la descomposición del colágeno en moléculas más pequeñas. Algunos de los péptidos generados en la degradación del colágeno (matricriptinas), tienen a su vez funciones biológicas y participan en el remodelado de la MEC.

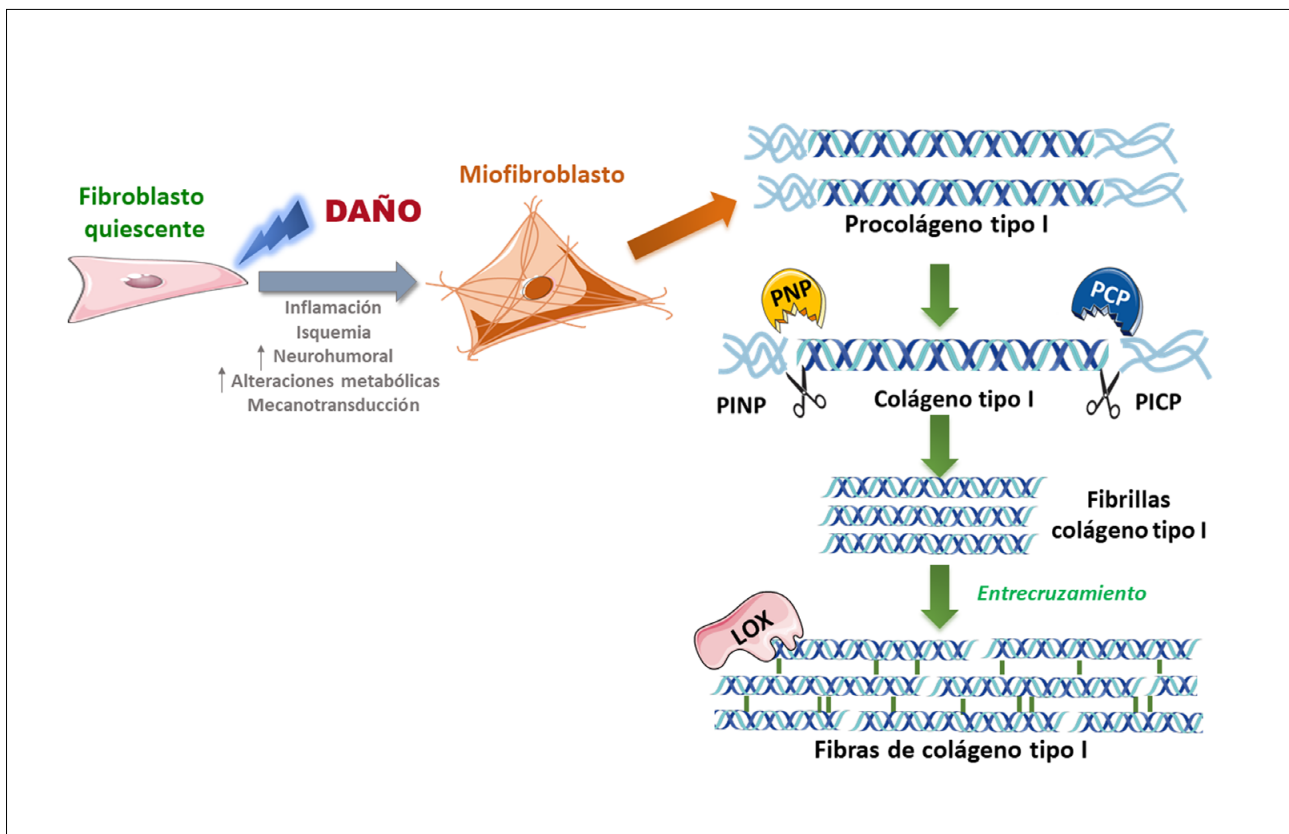


Figura 2. Síntesis de las fibras de colágeno tipo I. Los fibroblastos se activan en respuesta al daño y se diferencian a miofibroblastos. Los miofibroblastos producen mayores cantidades de procolágeno, que se libera al espacio extracelular. Los extremos amino- y carboxi-terminales (PINP y PICP) son eliminados por endopeptidasas específicas (PNP y PCP, respectivamente) para dar lugar a las moléculas maduras de colágeno que forman fibrillas. Las fibrillas se unen entre sí por enlaces covalentes mediados principalmente por las enzimas de la familia de la lisil oxidasa (LOX). Este entrecruzamiento supone la etapa final en la maduración de las fibras de colágeno (figura realizada empleando imágenes de Servier Medical Art).

FIBROSIS CARDÍACA

En respuesta a diversos estímulos, como la sobrecarga de presión o volumen, la isquemia, la activación neurohumoral o la inflamación, se producen alteraciones en los diferentes componentes del tejido cardíaco, incluyendo los cardiomiocitos, las células endoteliales, los fibroblastos y la MEC, o las células inmunes. Estas modificaciones estructurales y funcionales desencadenan un proceso conocido como remodelado cardíaco, que afecta a la arquitectura y función del corazón.

La fibrosis cardíaca, caracterizada por una acumulación exagerada de fibras de colágeno es uno de los principales componentes del remodelado cardíaco adverso. Es una alteración común en los pacientes

con distintas patologías cardíacas desde la cardiopatía isquémica (ej. como secuela de infarto de miocardio) hasta miocardiopatías genéticas (ej., miocardiopatía hipertrófica), enfermedades valvulares (ej. estenosis aórtica) o complicaciones derivadas de la hipertensión arterial (cardiopatía hipertensiva). Su desarrollo se produce por un desequilibrio entre la síntesis y la degradación del colágeno, donde los procesos de producción superan a los mecanismos de eliminación (Ravassa, López, et al., 2023).

La fibrosis cardíaca es un proceso biológico heterogéneo y dinámico, donde los mecanismos celulares implicados varían según los factores desencadenantes (y la fase evolutiva de la enfermedad). Esta complejidad pone de manifiesto que en su evaluación hay que tener en cuenta el contexto fisiopatológico específico.

Desde el punto de vista histológico, se pueden distinguir tres tipos principales de lesiones fibróticas (Figura 3). La fibrosis de reemplazo ocurre cuando el colágeno ocupa el espacio dejado por la pérdida de cardiomiocitos, pudiendo generar cicatrices macroscópicas, como en el infarto de miocardio, donde la isquemia (falta de oxígeno) provoca una pérdida masiva de células. También pueden formarse focos microscópicos de fibrosis de reemplazo debido a la pérdida localizada de pequeños grupos celulares en enfermedades crónicas como la estenosis aórtica, la cardiopatía hipertensiva o la miocardiopatía hipertrófica. Por otro lado, la fibrosis intersticial difusa se caracteriza por un engrosamiento de las bandas fisiológicas de colágeno que forman el endomisio y el perimisio, como respuesta reactiva a estímulos que activan los fibroblastos. Finalmente, la fibrosis perivascular es debida a un aumento del depósito de colágeno alrededor de los vasos sanguíneos intramiocárdicos. Estos patrones no son mutuamente excluyentes y, en muchos casos, los pacientes presentan una combinación de estas lesiones fibróticas.

La fibrosis cardíaca no solo implica un aumento cuantitativo del colágeno, sino también alteraciones en la proporción entre sus tipos principales. El colágeno tipo I, asociado a mayor rigidez tisular, y el colágeno tipo III, vinculado a una mejor elasticidad, presentan proporciones variables según la patología subyacente. En condiciones asociadas con el envejecimiento, la cardiopatía hipertensiva y la estenosis aórtica predomina el aumento del colágeno tipo I, lo que contribuye a la pérdida de distensibilidad miocárdica. Por el contrario, en la cardiopatía isquémica se observa un incremento relativo del colágeno tipo III, modificando las propiedades biomecánicas del tejido.

El impacto de la fibrosis no solo está determinado por la cantidad de colágeno presente, sino también por el grado de entrecruzamiento de sus fibras (González et al., 2019). Un mayor entrecruzamiento confiere a las fibras una mayor rigidez y resistencia a la degradación, y tiene un impacto negativo sobre la función cardíaca y sobre el pronóstico de los pacientes. Por ejemplo, en pacientes con insuficiencia cardíaca de

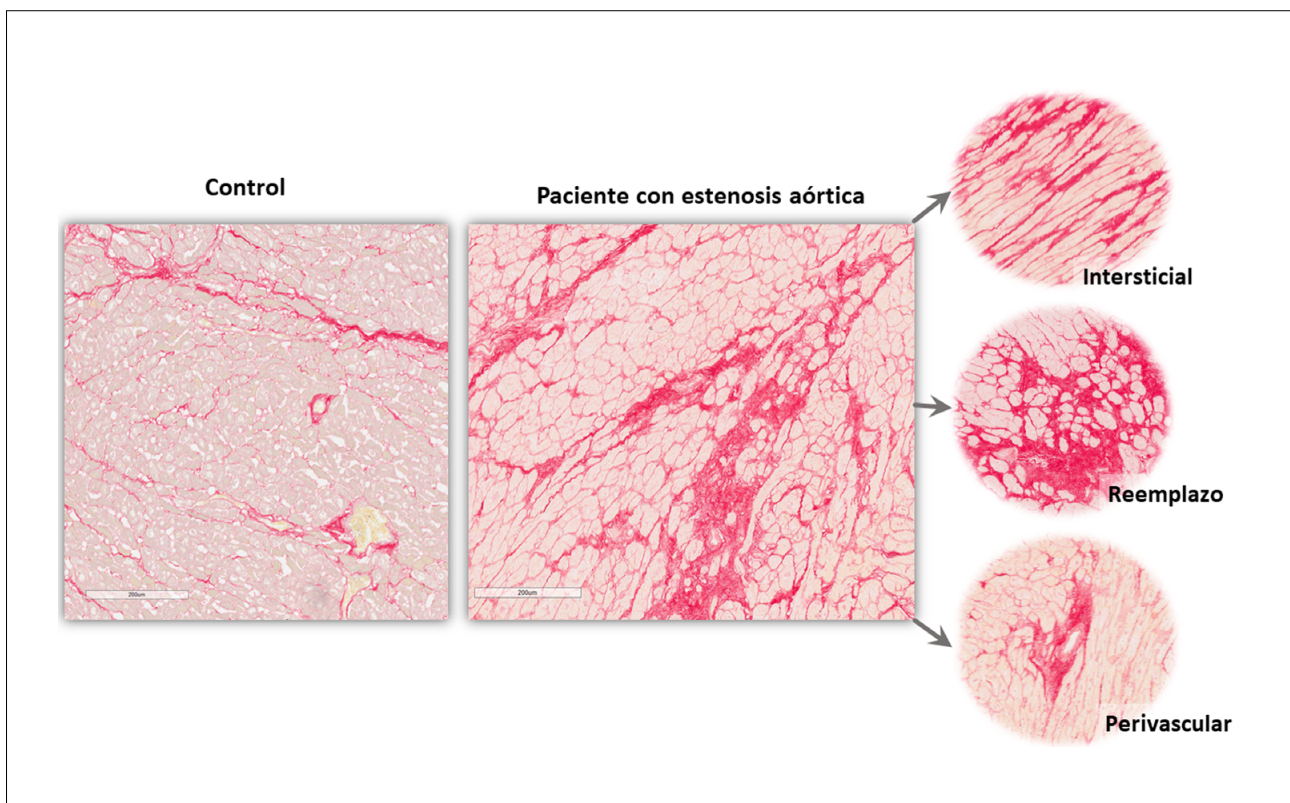


Figura 3. Fibrosis cardíaca. Imágenes representativas del depósito de colágeno en el tejido cardíaco de un sujeto sano y de un paciente con sobrecarga de presión en el ventrículo izquierdo debido a la estenosis de la válvula aórtica. El tejido está teñido con rojo picosirio, que marca el colágeno de rojo. En los pacientes con estenosis aórtica se observa un aumento del depósito de colágeno (fibrosis) que presenta distintos patrones: fibrosis intersticial, de reemplazo y perivascular.



origen hipertensivo, se ha observado que un aumento en el grado de entrecruzamiento se asocia con un mayor riesgo de hospitalizaciones relacionadas con esta condición (López et al., 2016).

CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE LA FIBROSIS CARDÍACA

Teniendo en cuenta las diversas funciones fisiológicas de la MEC, el desarrollo de fibrosis afecta a la morfología y a la función cardíacas a varios niveles. La fibrosis cardíaca puede presentarse como un proceso reparativo o reactivo, dependiendo del contexto clínico. La fibrosis de reemplazo tras un infarto de miocardio, inicialmente cumple una función reparadora al sustituir la masa muscular perdida y prevenir la ruptura de la pared cardíaca. Sin embargo, en otros escenarios, la fibrosis es una respuesta reactiva a estímulos patológicos crónicos. En ambos casos, esta lesión fibrótica que no se resuelve tiene consecuencias negativas sobre el tejido cardíaco (Ravassa, López, et al., 2023). Diversos estudios clínicos y experimentales han demostrado que el aumento de la cantidad del colágeno y del grado de entrecruzamiento del colágeno se asocian con la disfunción cardíaca, mayor gravedad de los síntomas clínicos y un peor pronóstico (López et al., 2021).

Desde un punto de vista estructural, la fibrosis incrementa la rigidez del tejido cardíaco, lo que acaba teniendo un impacto sobre la capacidad funcional del corazón. El aumento de la rigidez afecta principalmente a la diástole, ya que limita la relajación ventricular durante el llenado. Pero, además, el depósito excesivo de colágeno entre los cardiomiocitos altera su orientación, perjudicando la transmisión eficiente de fuerza y afectando la contractilidad (función sistólica).

Por otro lado, los focos fibróticos interrumpen la conducción eléctrica entre los cardiomiocitos, creando un sustrato propenso al desarrollo de arritmias auriculares y ventriculares (Nguyen et al., 2017). La fibrosis cardíaca se asocia también con un mayor riesgo de muerte súbita.

A nivel celular, el aumento de la rigidez activa mecanismos de mecanotransducción en las células cardíacas. En los fibroblastos, esta rigidez estimula su activación, lo que a su vez contribuye a perpetuar la respuesta profibrótica (González et al., 2019). Además, los fibroblastos pueden interactuar directamente

con los cardiomiocitos, alterando su función eléctrica al acortar la duración del potencial de acción y provocar hiperpolarización en su membrana en reposo (Nguyen et al., 2017).

Se ha observado una relación inversa entre el grado de fibrosis y la densidad capilar en el tejido cardíaco, lo que limita la difusión adecuada de oxígeno hacia los cardiomiocitos y puede causar hipoxia o incluso isquemia (Mohammed et al., 2015). Así mismo, la fibrosis perivascular y el remodelado vascular afectan las arterias y arteriolas coronarias, reduciendo la reserva de flujo coronario y agravando las condiciones isquémicas (Dai et al., 2012).

Finalmente, el remodelado asociado a la fibrosis altera las funciones bioquímicas de la MEC y también se ve afectada su función como reservorio de citoquinas y factores de crecimiento.

DIAGNÓSTICO DE LA FIBROSIS CARDÍACA

Dada la relevancia clínica de la fibrosis cardíaca y su impacto en la evolución y el pronóstico de los pacientes, resulta fundamental su detección temprana para poder implementar tratamientos personalizados que frenen o reviertan su progresión. Aunque la biopsia cardíaca constituye el método más preciso para su análisis, su uso en la práctica clínica habitual es limitado. Esta técnica solo se recomienda en contextos específicos: para el diagnóstico diferencial de enfermedades como miocarditis, amiloidosis, sarcoidosis o cardiopatías inflamatorias cuando otras pruebas son inconcluyentes; en la monitorización del rechazo postrasplante; o en pacientes con insuficiencia cardíaca que empeora rápidamente a pesar del tratamiento. Sin embargo, su aplicación no es viable para la mayoría de los casos de afectación cardíaca. Ante estas limitaciones, resulta necesario desarrollar marcadores subrogados no invasivos que permitan un diagnóstico accesible y preciso de la fibrosis, facilitando así la estratificación del riesgo y el tratamiento más adecuado.

DIAGNÓSTICO CON TÉCNICAS DE IMAGEN

La fibrosis se puede diagnosticar mediante técnicas de imagen avanzada que, además de evaluar con precisión la morfología y función cardíacas, aportan

información sobre las características del tejido cardíaco. Estas pruebas de imagen presentan ventajas claras: son no invasivas; pueden realizarse de forma periódica, lo que permite monitorizar la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento; y ofrecen imágenes del corazón completo. Esto último es especialmente útil en enfermedades con fibrosis difusa parcheada, ya que la biopsia solo permite evaluar una pequeña zona del tejido. Sin embargo, también presentan algunos desafíos como son la resolución para detectar alteraciones microscópicas, el coste elevado de algunas de ellas, o su duración, requiriendo además de personal especializado para su interpretación.

El uso de contrastes basados en gadolinio en la resonancia magnética cardíaca (RMC) permite detectar alteraciones en la MEC. Tanto la RMC como la tomografía computerizada (CT) emplean un agente extravascular que se retiene en la MEC debido a su mayor volumen de distribución y a una cinética más lenta. El realce tardío de gadolinio identifica focos de fibrosis de remplazo y discrimina patrones específicos asociados a distintas patologías (Ravassa, López, et al., 2023). Además, se ha demostrado que la presencia de esta fibrosis focal se asocia con un peor pronóstico.

En los últimos años, se han desarrollado secuencias de mapeo T1 que permiten calcular el volumen extracelular, para cuantificar la expansión de la MEC y evaluar la fibrosis difusa intersticial. Esta técnica es más sensible que el análisis del realce tardío de gadolinio, ya que detecta cambios más sutiles. Diversos estudios han demostrado una asociación entre el volumen extracelular y la fibrosis determinada histológicamente (Ravassa, López, et al., 2023). Su utilidad clínica está ampliamente demostrada tanto para evaluar la presencia de fibrosis como para monitorizar su progresión o regresión en respuesta al tratamiento. Por ejemplo, en el ensayo clínico PIROUETTE se demostró que el tratamiento con pirfenidona redujo el volumen extracelular asociado a fibrosis (Lewis et al., 2021). Sin embargo, esta tecnología presenta limitaciones. No detecta específicamente el colágeno, por lo que no distingue entre diferentes causas de expansión de la MEC, como el depósito excesivo de colágeno, de amiloide (amiloidosis) o el aumento de líquido (edema). Además, esta tecnología aún no es aplicable para el cribado rutinario debido a sus limitaciones en términos de duración y coste. Sin embargo, este campo está en constante evolución, y se espera que los avances tecnológicos permitan optimizar su uso e implementar estas técnicas de forma más generalizada.

La CT también permite evaluar la fibrosis miocárdica mediante la estimación del volumen extracelular mientras simultáneamente analiza otros aspectos relevantes como la anatomía vascular y el flujo coronario (Treibel et al., 2015). Esta técnica presenta ventajas específicas, permitiendo por ejemplo identificar fibrosis cardíaca y patologías adicionales como la amiloidosis. Sin embargo, también presenta algunas desventajas para su uso rutinario como son el empleo de radiaciones ionizantes o la menor sensibilidad en algunos aspectos comparada con la RMC.

Por otro lado, las técnicas de imagen molecular como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computerizada por emisión de fotón único (SPECT) ofrecen un enfoque innovador para identificar los mecanismos moleculares específicos al emplear radioisótopos dirigidos a moléculas clave (Barton et al., 2023). Por ejemplo, la proteína de activación de fibroblastos (FAP), expresada en fibroblastos activados y miofibroblastos, es una diana prometedora para identificar áreas con fibrogénesis activa. Inhibidores marcados con galio-68 o flúor-18 permiten localizar fibroblastos activos y han sido utilizados para evaluar fibrosis cardíaca tras un infarto de miocardio, en la cardiotoxicidad asociada a la quimioterapia o en miocardiopatías.

BIOMARCADORES CIRCULANTES

Otra estrategia prometedora para el fenotipado no invasivo de la fibrosis es la determinación de biomarcadores circulantes en sangre. Esta aproximación ofrece varias ventajas: utiliza técnicas ampliamente disponibles en los laboratorios de bioquímica clínica de los hospitales; permite evaluar simultáneamente grandes poblaciones de pacientes; es reproducible; y resulta económicamente asequible. Sin embargo, los biomarcadores circulantes también presentan limitaciones reseñables. En primer lugar, muchos componentes de la MEC, como el colágeno tipo I y tipo III, son comunes a distintos órganos, lo que dificulta la identificación de biomarcadores específicos de fibrosis cardíaca. Esto implica que los niveles detectados en sangre podrían reflejar alteraciones en otros tejidos u órganos. Así mismo, la concentración sanguínea de estas moléculas puede verse influenciada por patologías como la enfermedad renal o hepática, ya que estos órganos son responsables



de su eliminación. A pesar de estas limitaciones, los biomarcadores circulantes pueden ser útiles para un primer cribado, la identificación de pacientes con alto riesgo que requieren evaluaciones más sofisticadas o para monitorizar la respuesta al tratamiento.

Entre los biomarcadores relacionados con la fibrosis cardíaca, destacan los péptidos derivados del metabolismo del colágeno. En la maduración del procolágeno tipo I a colágeno, es necesaria la escisión del propéptido carboxi-terminal PICP. El PICP llega al torrente sanguíneo desde el espacio extracelular y puede cuantificarse en la sangre mediante inmunoensayos. Diversos estudios han demostrado que los niveles circulantes de PICP se asocian con la fibrosis cardíaca evaluada histológicamente en biopsias (Ravassa, López, et al., 2023). Esto sugiere que el PICP podría ser un biomarcador útil para evaluar la fibrosis cardíaca y mejorar la estratificación del riesgo de los pacientes. Por ejemplo, los pacientes con insuficiencia cardíaca con niveles elevados de PICP, tienden a responder peor al tratamiento y presentan un peor pronóstico cardiovascular (Ravassa, Lupón, et al., 2023). El PICP también permite monitorizar los efectos anti-fibróticos de algunos fármacos (López et al., 2024). En estudios con un número limitado de pacientes en los que se disponía de biopsias cardíacas se encontró que los niveles de PICP en suero variaban en paralelo al cambio en la fibrosis cardíaca inducido por fármacos. Se ha demostrado también que los niveles séricos de PICP son modificados por algunos tratamientos con potencial anti-fibrótico.

Por otro lado, durante el proceso de degradación del colágeno tipo I por acción de la collagenasa MMP-1, se genera un telopéptido carboxi-terminal (CITP), considerado un marcador de degradación del colágeno. Este péptido está entrecruzado, y dado que un mayor entrecruzamiento hace que las fibras sean más resistentes a la degradación, para una cantidad dada de MMP-1 se liberará menos CITP cuanto mayor sea el grado de entrecruzamiento. De hecho, el aumento del entrecruzamiento del colágeno miocárdico se asocia con un menor cociente CITP:MMP-1 en sangre (López et al., 2016). Una disminución en el cociente CITP:MMP-1 también se ha vinculado a un mayor riesgo de rehospitalización por insuficiencia cardíaca. Este biomarcador también podría ser útil para personalizar el enfoque terapéutico. Algunos estudios sugieren que los pacientes con afectación diastólica responden peor al tratamiento si presentan inicialmente un grado elevado de entre-

cruzamiento del colágeno evaluado con el cociente CITP:MMP-1 (Ravassa et al., 2022).

En conjunto, estos hallazgos apoyan el potencial clínico tanto del PICP como del cociente CITP:MMP-1 como herramientas complementarias para evaluar la fibrosis cardíaca en diferentes escenarios clínicos.

Algunas matricriptinas como la endotrofina han emergido como biomarcadores de interés. Esta molécula, derivada del colágeno tipo VI contribuye al aumento de la expresión de TGF- β y al desarrollo de fibrosis. Los niveles elevados de endotrofina se asocian con un peor pronóstico cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardíaca y afectación diastólica (Genovese et al., 2024).

Si bien los biomarcadores relacionados con el metabolismo del colágeno son los indicadores más directos de la fibrosis, también se han propuesto otras moléculas implicadas en este proceso, como las proteínas matriculares y aquellas vinculadas al eje inflamación-fibrosis, entre las que destacan la galectina-3 y el ST2 soluble (Ravassa, López, et al., 2023).

Dada la complejidad fisiopatológica y heterogeneidad estructural de la fibrosis cardíaca, resulta improbable que un único biomarcador logre capturar todos estos aspectos. Por ello, se hace necesario desarrollar paneles multimodales que integren idealmente biomarcadores circulantes y parámetros de imagen avanzada. Esta aproximación permitiría una caracterización más precisa de los distintos fenotipos de fibrosis cardíaca.

TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS CARDÍACA

Teniendo en cuenta la relevancia clínica de la fibrosis cardíaca, es importante definir si se trata de un proceso reversible y modulable terapéuticamente. Estudios preclínicos en modelos experimentales han demostrado que este proceso puede atenuarse o incluso revertirse, lo que abre perspectivas prometedoras. Sin embargo, la heterogeneidad de sus causas y mecanismos subyacentes exige un enfoque terapéutico personalizado. Por ejemplo, la fibrosis postinfarto, que reemplaza cardiomiocitos perdidos y preserva temporalmente la estructura cardíaca, difiere de la fibrosis difusa y parcheada en la insuficiencia cardíaca por sobrecarga de presión, donde el depósito exagerado de colágeno agrava la disfunción ventricular.



Al diseñar terapias anti-fibróticas, es importante tener en consideración que en condiciones fisiológicas la MEC desempeña un papel clave en la integridad estructural y mecánica del corazón. Por ello, el objetivo terapéutico debe ser inhibir el depósito patológico de colágeno sin comprometer sus funciones estructurales y biomecánicas esenciales. Esta precisión es particularmente relevante, ya que intervenciones indiscriminadas podrían alterar procesos de reparación tisular o la transmisión de fuerzas contráctiles.

EFFECTOS ANTI-FIBRÓTICOS DE LOS FÁRMACOS EXISTENTES

Si bien no existen tratamientos dirigidos específicamente contra la fibrosis cardíaca, varios fármacos utilizados en el manejo de la insuficiencia cardíaca han demostrado potencial anti-fibrótico, evaluado en biopsias cardíacas, o mediante técnicas de imagen o biomarcadores circulantes (López et al., 2021; Ravassa, López, et al., 2023). Entre estos destacan los agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, como los antagonistas de los receptores mineralocorticoides, que bloquean la aldosterona; los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA); y los bloqueantes del receptor AT1 de la angiotensina II. A estos se suman terapias más recientes, como la combinación de sacubitril y valsartán, un inhibidor dual del receptor de angiotensina II y la neprilisina, que también muestra actividad anti-fibrótica.

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), inicialmente desarrollados para el control de la diabetes, han demostrado un efecto cardioprotector en pacientes con insuficiencia cardíaca. Estudios recientes sugieren que estos fármacos podrían contribuir a reducir la fibrosis miocárdica, ampliando su perfil terapéutico más allá del control glucémico (Ferreira et al., 2024).

Adicionalmente, algunos fármacos diseñados para tratar otras patologías han mostrado potencial en el ámbito de la fibrosis cardíaca. Un ejemplo relevante es la pirfenidona, un inhibidor de las acciones del TGF- β aprobado para la fibrosis pulmonar. En modelos experimentales, este compuesto previene el desarrollo de fibrosis cardíaca. En el ensayo clínico PIROUETTE, su administración en pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción diastólica se asoció a una reducción moderada de la fibrosis (Lewis et al., 2021).

DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS ANTI-FIBRÓTICOS

El desarrollo de herramientas terapéuticas para tratar la fibrosis, tanto cardíaca como en otros órganos, es un área de investigación activa y prometedora (Figura 4). Una posible aproximación consiste en inhibir las enzimas de la familia de la LOX, responsables del entrecruzamiento del colágeno, que se asocia con un aumento de la rigidez tisular. El bloqueo de esta familia enzimática ha demostrado un potente efecto anti-fibrótico en modelos preclínicos (González et al., 2019). Por ejemplo, la inhibición de LOXL-2 reduce la fibrosis cardíaca inducida por sobrecarga de presión. Sin embargo, los resultados decepcionantes del simtuzumab, un anticuerpo anti-LOXL-2, en ensayos clínicos en diferentes órganos, ha moderado el entusiasmo inicial hacia esta aproximación.

Otras estrategias innovadoras se dirigen a eliminar selectivamente los fibroblastos activados. Destaca la aplicación de inmunoterapia dirigida contra la proteína de activación de fibroblastos (FAP), cuya expresión aumenta al activarse los fibroblastos durante el daño tisular. Inspirándose en los avances en oncología, se ha propuesto el empleo de células CAR-T modificadas para reconocer FAP. Un enfoque pionero utiliza nanopartículas lipídicas cargadas con RNA mensajero que codifica un receptor CAR anti-FAP, administradas *in vivo* para reprogramar linfocitos T sin necesidad de manipulación celular *ex vivo*. Esta estrategia reduce la fibrosis en modelos experimentales de hipertensión (Rurik et al., 2022), ofreciendo una alternativa menos invasiva a las terapias celulares tradicionales.

Paralelamente, se exploran terapias epigenéticas que modulan la acetilación de histonas, mecanismo que regula la accesibilidad de la cromatina y la expresión génica. Inhibidores de acetiltransferasas (HATs) y deacetilasas (HDACs) han mostrado resultados prometedores en modelos preclínicos (McKinsey et al., 2023). No obstante, la ubiquidad de estos mecanismos en la regulación génica plantea desafíos de especificidad, ya que su acción no se limita a los fibroblastos. Además, el uso crónico de estos compuestos podría generar efectos secundarios impredecibles, lo que exige un diseño cuidadoso de futuros ensayos clínicos.

El descubrimiento de los ARN no codificantes como reguladores de la transcripción génica en células eucariotas durante los años 90 marcó un hito en la investigación biomédica. Desde entonces, se ha

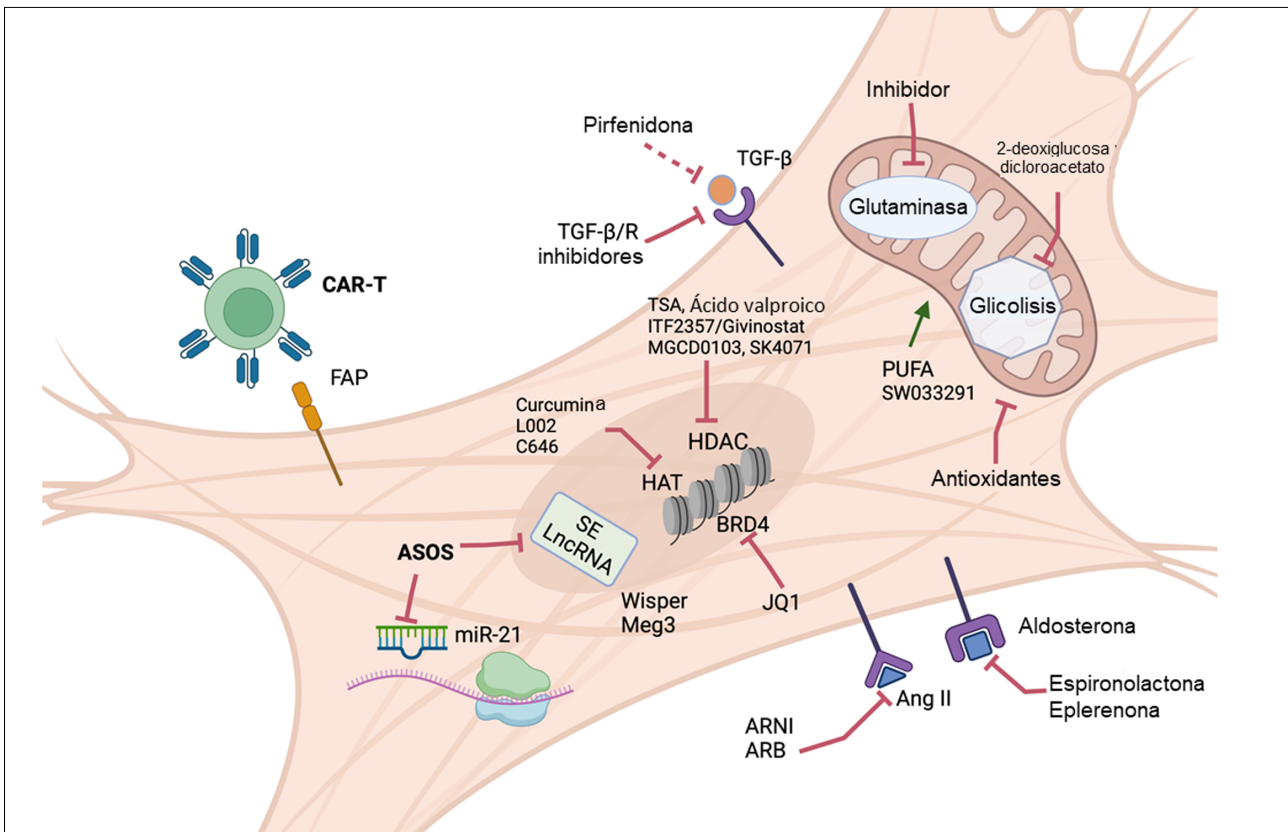


Figura 4. Resumen gráfico de las posibles estrategias terapéuticas dirigidas al fibroblasto cardíaco: *Ang II* se refiere a angiotensina II; ARB, bloqueantes del receptor de angiotensina II; ARNI, ARB e inhibidor de la neprilisina; ASOs, oligonucleótidos anti-sentido modificados; BRD4, proteína 4 con dominio bromodominio; FAP, proteína de activación de fibroblastos; HDAC, histonas desacetilasas; HAT, histonas acetiltransferasas; PUFA, ácidos grasos poliinsaturados; SE *lncRNA*, RNA largo no codificante de “super-enhancer”; TGF- β , factor de crecimiento transformante β ; TGF- β R, receptor de TGF- β ; TSA, tricostatina A. Adaptado de (Ravassa, López, et al., 2023) con permiso.

evidenciado que los microRNAs, los RNAs no codificantes largos (*lncRNAs*) y, más recientemente, los RNAs circulares están implicados en el remodelado cardíaco y la fibrosis cardíaca (Kreutzer et al., 2020). La utilización de oligonucleótidos modificados dirigidos contra estas moléculas emerge como una estrategia terapéutica de interés (McKinsey et al., 2023). Algunos de estos RNAs exhiben especificidad celular, lo que permite modular selectivamente procesos en fibroblastos cardíacos. Por ejemplo, la inhibición del miR-21, sobre-expresado en fibroblastos activados, reduce la fibrosis en modelos preclínicos y actualmente se está evaluando en ensayos clínicos (Hinkel et al., 2020). De manera similar, la supresión del *lncRNA* Wisper, enriquecido en fibroblastos cardíacos activados, se asocia con menor fibrosis y preservación de la función cardíaca en modelos experimentales (Micheletti et al., 2017).

Otras aproximaciones buscan regular el metabolismo de los fibroblastos, dado que su activación implica un aumento de la glucólisis y la glutaminólisis (Gibb et al., 2020). La glutamina, además de ser un sustrato metabólico, participa en la regulación epigenética. Estudios *in vitro* con fibroblastos cardíacos de pacientes con insuficiencia cardíaca demuestran que la inhibición de la glutaminasa bloquea su activación. Sin embargo, la eficacia de estos inhibidores en modelos experimentales todavía está poco estudiada.

Paralelamente, se investigan terapias inmunomoduladoras (McKinsey et al., 2023), ya que el daño cardíaco promueve la infiltración de células inmunes que liberan factores proinflamatorios y profibróticos. Se está evaluando por ejemplo el papel anti-fibrótico de los linfocitos T reguladores. Por otra parte, la modulación del fenotipo de los macrófagos también



ha demostrado potencial en modelos experimentales. Por ejemplo, la resolvina, un mediador lipídico que modula el fenotipo de macrófagos, tiene efectos anti-fibróticos en modelos preclínicos (Liu et al., 2018).

Un aspecto clave para optimizar la eficacia de las terapias anti-fibróticas radica en mejorar las vías de administración. El uso de sistemas de administración dirigida, como nanopartículas, exosomas modificados o vectores virales, permitirá una entrega selectiva de compuestos a los fibroblastos cardíacos, minimizando así los efectos secundarios en tejidos sanos.

CONCLUSIONES

En resumen, la MEC desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la estructura y el funcionamiento coordinado de los distintos órganos del cuerpo. Forma una red tridimensional compleja y dinámica que se adapta a las necesidades del organismo. Sin embargo, en condiciones patológicas, las alteraciones de la MEC están implicadas en una amplia variedad de enfermedades que afectan a diversos órganos y tejidos.

La fibrosis cardíaca es una de las principales lesiones asociadas al remodelado del corazón en el contexto de las enfermedades cardiovasculares. El primer desafío consiste en desarrollar combinaciones de parámetros de imagen y biomarcadores circulantes que permitan diagnosticar con precisión el tipo y la extensión de la fibrosis cardíaca, con el objetivo de mejorar la estratificación del riesgo y optimizar el enfoque terapéutico. Por otro lado, prevenir o limitar el desarrollo de fibrosis cardíaca sigue siendo una necesidad médica no resuelta, ya que aún no se dispone de terapias específicas y efectivas, que además preserven el equilibrio fisiológico de la MEC. Se requiere más investigación para diseñar estrategias terapéuticas más específicas y métodos de administración optimizados, que logren reducir la fibrosis cardíaca sin provocar efectos secundarios indeseables en el corazón ni en otros órganos.

CONFLICTO DE INTERESES

La autora de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barton, A. K., Tzolos, E., Bing, R., Singh, T., Weber, W., Schwaiger, M., Varasteh, Z., Slart, R. H. J. A., Newby, D. E., & Dweck, M. R. (2023). Emerging molecular imaging targets and tools for myocardial fibrosis detection. *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging*, 24(3), 261–275. <https://doi.org/10.1093/EHJCI/JEAC242>
2. Dai, Z., Aoki, T., Fukumoto, Y., & Shimokawa, H. (2012). Coronary perivascular fibrosis is associated with impairment of coronary blood flow in patients with non-ischemic heart failure. *Journal of Cardiology*, 60(5), 416–421. <https://doi.org/10.1016/J.JJCC.2012.06.009>
3. de Castro Brás, L. E., & Frangogiannis, N. G. (2020). Extracellular matrix-derived peptides in tissue remodeling and fibrosis. *Matrix Biology: Journal of the International Society for Matrix Biology*, 91–92, 176–187. <https://doi.org/10.1016/J.MATBIO.2020.04.006>
4. Ferreira, J. P., Butler, J., Anker, S. D., Januzzi, J. L., Panova-Noeva, M., Reese-Petersen, A. L., Sattar, N., Schueler, E., Pocock, S. J., Filippatos, G., Packer, M., Sumin, M., & Zannad, F. (2024). Effects of empagliflozin on collagen biomarkers in patients with heart failure: Findings from the EMPEROR trials. *European Journal of Heart Failure*, 26(2), 274–284. <https://doi.org/10.1002/EJHF.3101>
5. Franchi, M., Piperigkou, Z., Mastronikolis, N. S., & Karamanos, N. (2024). Extracellular matrix biomechanical roles and adaptation in health and disease. *The FEBS Journal*, 291(3), 430–440. <https://doi.org/10.1111/FEBS.16938>
6. Frangogiannis, N. G. (2012). Matricellular proteins in cardiac adaptation and disease. *Physiological Reviews*, 92(2), 635–688. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00008.2011>
7. Genovese, F., Bager, C., Frederiksen, P., Vazquez, D., Sand, J. M. B., Jenkins, R. G., Maher, T. M., Stewart, I. D., Molyneaux, P. L., Fahy, W. A., Wain, L. V., Vestbo, J., Nanthakumar, C., Shaker, S. B., Hoyer, N., Leeming, D. J., George, J., Trebicka, J., Rasmussen, D. G. K., ... Schuppan, D. (2024). The fibroblast hormone Endotrophin is a biomarker of mortality in chronic diseases. *Matrix Biology: Journal of the International Society for Matrix Biology*, 132, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2024.06.003>



8. Gibb, A. A., Lazaropoulos, M. P., & Elrod, J. W. (2020). Myofibroblasts and fibrosis: Mitochondrial and metabolic control of cellular differentiation. *Circulation Research*, 127(3), 427–447. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316958>
9. González, A., López, B., Ravassa, S., San José, G., & Díez, J. (2019). The complex dynamics of myocardial interstitial fibrosis in heart failure. Focus on collagen cross-linking. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*, 1866(9), 1421–1432. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2019.06.001>
10. Hinkel, R., Ramanujam, D., Kaczmarek, V., Howe, A., Klett, K., Beck, C., Dueck, A., Thum, T., Laugwitz, K. L., Maegdefessel, L., Weber, C., Kupatt, C., & Engelhardt, S. (2020). AntimiR-21 prevents myocardial dysfunction in a pig model of ischemia/reperfusion injury. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(15), 1788–1800. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2020.02.041>
11. Iozzo, R. V., & Gubbiotti, M. A. (2018). Extracellular matrix: The driving force of mammalian diseases. *Matrix Biology: Journal of the International Society for Matrix Biology*, 71–72, 1–9. <https://doi.org/10.1016/J.MATBIO.2018.03.023>
12. Karamanos, N. K., Theocharis, A. D., Piperigkou, Z., Manou, D., Passi, A., Skandalis, S. S., Vynios, D. H., Orian-Rousseau, V., Ricard-Blum, S., Schmelzer, C. E. H., Duca, L., Durbeej, M., Afratis, N. A., Troeberg, L., Franchi, M., Masola, V., & Onisto, M. (2021). A guide to the composition and functions of the extracellular matrix. *The FEBS Journal*, 288(24), 6850–6912. <https://doi.org/10.1111/FEBS.15776>
13. Kreutzer, F. P., Fiedler, J., & Thum, T. (2020). Non-coding RNAs: key players in cardiac disease. *Journal of Physiology*, 598(14), 2995–3003. <https://doi.org/10.1113/JP278131>
14. Lampi, M. C., & Reinhart-King, C. A. (2018). Targeting extracellular matrix stiffness to attenuate disease: From molecular mechanisms to clinical trials. *Science Translational Medicine*, 10(422), eaao0475. <https://doi.org/10.1126/SCITRANSLMED.AAO0475>
15. Lewis, G. A., Dodd, S., Clayton, D., Bedson, E., Eccleson, H., Schelbert, E. B., Naish, J. H., Jimenez, B. D., Williams, S. G., Cunnington, C., Ahmed, F. Z., Cooper, A., Rajavarma Viswesvaraiyah, Russell, S., McDonagh, T., Williamson, P. R., & Miller, C. A. (2021). Pirfenidone in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized phase 2 trial. *Nature Medicine*, 27(8), 1477–1482. <https://doi.org/10.1038/S41591-021-01452-0>
16. Liu, G., Liu, Q., Shen, Y., Kong, D., Gong, Y., Tao, B., Chen, G., Guo, S., Li, J., Zuo, S., Yu, Y., Yin, H., Zhang, L., Zhou, B., Funk, C. D., Zhang, J., & Yu, Y. (2018). Early treatment with Resolvin E1 facilitates myocardial recovery from ischaemia in mice. *British Journal of Pharmacology*, 175(8), 1205–1216. <https://doi.org/10.1111/BPH.14041>
17. López, B., Ravassa, S., González, A., Zubillaga, E., Bonavilla, C., Bergés, M., Echegaray, K., Beaumont, J., Moreno, M. U., San José, G., Larman, M., Querejeta, R., & Díez, J. (2016). Myocardial collagen cross-linking is associated with heart failure hospitalization in patients with hypertensive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(3), 251–260. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.063>
18. López, B., Ravassa, S., Moreno, M. U., José, G. S., Beaumont, J., González, A., & Díez, J. (2021). Diffuse myocardial fibrosis: mechanisms, diagnosis and therapeutic approaches. *Nature Reviews. Cardiology*, 18(7), 479–498. <https://doi.org/10.1038/S41569-020-00504-1>
19. López, B., Ravassa, S., San José, G., Latasa, I., Losada-Fuentenebro, B., Tapia, L., Díez, J., Bayés-Genís, A., & González, A. (2024). Circulating biomarkers of myocardial remodelling: current developments and clinical applications. *Heart (British Cardiac Society)*, 110(19), 1157–1163. <https://doi.org/10.1136/HEARTJNL-2024-323865>
20. Lunde, I. G., Rypdal, K. B., Van Linthout, S., Díez, J., & González, A. (2024). Myocardial fibrosis from the perspective of the extracellular matrix: Mechanisms to clinical impact. *Matrix Biology: Journal of the International Society for Matrix Biology*, 134, 1–22. <https://doi.org/10.1016/J.MATBIO.2024.08.008>
21. McKinsey, T. A., Foo, R., Anene-Nzelu, C. G., Travers, J. G., Vagnozzi, R. J., Weber, N., & Thum, T. (2023). Emerging epigenetic therapies of cardiac fibrosis and remodelling in heart failure: from basic mechanisms to early clinical development. *Cardiovascular Research*, 118(18), 3482–3498. <https://doi.org/10.1093/CVR/CVAC142>
22. Micheletti, R., Plaisance, I., Abraham, B. J., Sarre, A., Ting, C. C., Alexanian, M., Maric, D., Maison, D.,



- Nemir, M., Young, R. A., Schroen, B., González, A., Ounzain, S., & Pedrazzini, T. (2017). The long non-coding RNA Wisper controls cardiac fibrosis and remodeling. *Science Translational Medicine*, 9(395), eaai9118. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aai9118>
23. Mohammed, S. F., Hussain, S., Mirzoyev, S. A., Edwards, W. D., Maleszewski, J. J., & Redfield, M. M. (2015). Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*, 131(6), 550–559. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009625>
24. Naba, A., Clauser, K. R., Ding, H., Whittaker, C. A., Carr, S. A., & Hynes, R. O. (2016). The extracellular matrix: Tools and insights for the 'omics' era. *Matrix Biology: Journal of the International Society for Matrix Biology*, 49, 10–24. <https://doi.org/10.1016/J.MATBIO.2015.06.003>
25. Nguyen, M. N., Kiriazis, H., Gao, X. M., & Du, X. J. (2017). Cardiac fibrosis and arrhythmogenesis. *Comprehensive Physiology*, 7(3), 1009–1049. <https://doi.org/10.1002/CPHY.C160046>
26. Park, J. Y. C., King, A., Björk, V., English, B. W., Fedintsev, A., & Ewald, C. Y. (2023). Strategic outline of interventions targeting extracellular matrix for promoting healthy longevity. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, 325(1), C90–C128. <https://doi.org/10.1152/AJPCELL.00060.2023>
27. Ravassa, S., López, B., Ferreira, J. P., Girerd, N., Bozec, E., Pellicori, P., Mariotoni, B., Cosmi, F., Hazebroek, M., Verdonschot, J. A. J., Cuthbert, J., Petutschnigg, J., Moreno, M. U., Heymans, S., Staessen, J. A., Pieske, B., Edelman, F., Clark, A. L., Cleland, J. G. F., ... González, A. (2022). Biomarker-based assessment of collagen cross-linking identifies patients at risk of heart failure more likely to benefit from spironolactone effects on left atrial remodelling. Insights from the HOMAGE clinical trial. *European Journal of Heart Failure*, 24(2), 321–331. <https://doi.org/10.1002/EJHF.2394>
28. Ravassa, S., López, B., Treibel, T. A., San José, G., Losada-Fuentenebro, B., Tapia, L., Bayés-Genís, A., Díez, J., & González, A. (2023). Cardiac Fibrosis in heart failure: Focus on non-invasive diagnosis and emerging therapeutic strategies. *Molecular Aspects of Medicine*, 93, 101194. <https://doi.org/10.1016/J.MAM.2023.101194>
29. Ravassa, S., Lupón, J., López, B., Codina, P., Domingo, M., Revuelta-López, E., Moreno, M. U., San José, G., Santiago-Vacas, E., Cediel, G., Roncal, C., Díez, J., Bayés-Genís, A., & González, A. (2023). Prediction of left ventricular reverse remodeling and outcomes by circulating collagen-derived peptides. *JACC. Heart Failure* 11(1), 58–72. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36599551/>
30. Ricard-Blum, S. (2011). The collagen family. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 3(1), 1–19. <https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A004978>
31. Rurik, J. G., Tombácz, I., Yadegari, A., Méndez Fernández, P. O., Shewale, S. V., Li, L., Kimura, T., Soliman, O. Y., Papp, T. E., Tam, Y. K., Mui, B. L., Albelda, S. M., Puré, E., June, C. H., Aghajanian, H., Weissman, D., Parhiz, H., & Epstein, J. A. (2022). CAR T cells produced in vivo to treat cardiac injury. *Science (New York, N.Y.)*, 375(6576), 91–96. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.ABM0594>
32. Tallquist, M. D. (2020). Cardiac fibroblast diversity. *Annual Review of Physiology*, 82, 63–78. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-PHYSIOL-021119-034527>
33. Totaro, A., Panciera, T., & Piccolo, S. (2018). YAP/TAZ upstream signals and downstream responses. *Nature Cell Biology*, 20(8), 888–899. <https://doi.org/10.1038/S41556-018-0142-Z>
34. Treibel, T. A., Bandula, S., Fontana, M., White, S. K., Gilbertson, J. A., Herrey, A. S., Gillmore, J. D., Punwani, S., Hawkins, P. N., Taylor, S. A., & Moon, J. C. (2015). Extracellular volume quantification by dynamic equilibrium cardiac computed tomography in cardiac amyloidosis. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*, 9(6), 585–592. <https://doi.org/10.1016/J.JCCT.2015.07.001>
35. Winkler, J., Abisoye-Ogunniyan, A., Metcalf, K. J., & Werb, Z. (2020). Concepts of extracellular matrix remodelling in tumour progression and metastasis. *Nature Communications*, 11(1), 5120. <https://doi.org/10.1038/S41467-020-18794-X>

Si desea citar nuestro artículo:

González Miqueo A. Matriz extracelular y disfunción cardíaca: más allá del soporte estructural. RACSG.2026;114(01):5-20. [rac.2026.114.1.org01](https://doi.org/10.1016/J.RACSG.2026.114.1.org01)