

## El colágeno en el miocardio

L. BECU <sup>Δ\*</sup>, G. BRUSCA <sup>\*\*</sup>

Primera Cátedra de Anatomía, Facultad de Medicina, UBA y División Cardiología,  
Hospital "Churruca-Visca", Buenos Aires

\* Investigador Principal (CONICET)

\*\* Jefe de Trabajos Prácticos.

Trabajo recibido para su publicación: 10/95 Aceptado: 11/95

Dirección para separatas: Dr. Luis Becú, Billinghamurst 2135, Piso 9° "B", (1425) Buenos Aires, Argentina

Δ Miembro Titular SAC

Los principales adelantos recientes en el estudio de la contractilidad del miocardio son consecuencia del descubrimiento, completado hace muy pocos años, de una red de colágeno perimiocitario muy fina, a lo largo del cual se transmite la energía cinética originada por el desplazamiento de las bandas "Z". A su vez, este colágeno organiza grupos de células de eje funcional concordante reuniéndolas en paquetes de complejidad jerárquica creciente denominados fibrillas, fibras y fascículos. Queda así definido el fascículo como la unidad morfológica y funcional del tejido contráctil y el colágeno perimiocitario como una estructura indispensable a su efectividad motriz.

Conocida la estructura y función de este colágeno intrínseco o motriz ha sido posible entender su participación decisiva en el comportamiento disfuncional del denominado miocardio atontado, del hibernado o del subletalmente isquémico, como en la periferia de áreas necróticas. Muy importante ha sido reconocer que en la hipertrofia cardíaca patológica se alteran, en ambos ventrículos, otras formas de colágeno, distintas del perimiocitario intrínseco. Se trata del colágeno reactivo perivascular e intersticial y del colágeno reparativo o cicatricial, los cuales deterioran notoriamente la función. Sobre ellos es posible actuar farmacológicamente. REV ARGENT CARDIOL 1996; 64 (3): 235-243.

*Palabras clave* Colágeno - Hipertrofia muscular - Fibrosis

Un frondoso encaje de estructuras proteicas fibrilares rodea con sus diminutos filamentos a cada una de las células musculares del corazón, las solidariza entre sí de modo que su contracción sea concordante y complementaria y las reúne en fascículos, haces y láminas orientadas tridimensionalmente, de tal modo que la energía motriz de cada conjunto produzca un desplazamiento eficaz sólo a lo largo de ejes anatómicos precisos.

Este concepto de un encaje de fibras de colágeno como componente esencial e indispensable del miocardio contráctil es relativamente reciente. Las modificaciones en la cantidad y calidad de esta malla fibrilar pericelular condicionan la consistencia y maleabilidad de la pared ventricular —su comportamiento viscoelástico durante un desplazamiento— e influyen así decisivamente sobre la eficiencia de la función mecánica del conjunto y sobre su adaptabilidad a circunstancias variables.

La interpretación de algunos comportamientos clínicos del miocardio enfermo y el diseño de intervenciones terapéuticas fundamentadas en esas interpretaciones necesitan incluir en sus considerandos un conocimiento cabal no sólo de la salud del citoplasma contráctil propiamente dicho, sino también una idea sobre la integridad y/o las modificaciones adversas del sistema transmisor de la energía motriz.

En el miocardio enfermo pueden aparecer otras dos formas de tejido colágeno, no primariamente vinculadas con el aparato contráctil. Es imprescindible distinguirlas porque su interpretación patogénica es muy distinta de la utilizable en el caso de alteraciones del "colágeno motriz, o intrínseco". Uno es el colágeno que reemplaza al músculo necrótico, designado como "colágeno reparativo", o también "cicatricial". Otro es el aumento del colágeno adventicial que, al proliferar alrededor de los vasos, infiltra el intersticio adyacente, denominado

"**colágeno reactivo**". Es muy posible que estas tres formas de aumento del colágeno —"**fibrosis**" es el término impreciso y genérico que las reúne— interfieran todas con la función cardíaca, pero cada una a su manera.

Este artículo se propone ordenar, resumir e interpretar los conocimientos que al presente existen sobre el colágeno normal y patológico en el miocardio, señalando en especial aquellos elementos que faciliten la formulación de hipótesis razonables de investigación clínica.

### I. Anatomía del colágeno motriz (intrínseco)

El citoplasma del miocito es un fluido de una consistencia semejante a la clara de huevo, contenido dentro de una membrana basal lipoproteica. Cada célula tiene la forma de un cilindro alargado que mide aproximadamente 10 a 20 micrones de diámetro y 50 a 100 micrones de longitud, dimensiones que varían normalmente en distintas zonas de la pared ventricular.

La conservación de la forma de cada célula, su estabilidad estructural, está garantizada por una red ortogonal (malla entrecruzada en ángulos rectos, cuadrícula) de delicadas fibras colágenas que rodean como una vaina a la membrana basal, limitando así su expansión lateral. Además, cada miocito está conectado radialmente con sus vecinos mediante unos cortos manojos de fibrillas, cuya característica fundamental es que se insertan en cada membrana basal, no en cualquier lugar, sino precisamente al nivel de las bandas "Z" de cada sarcómero. Estas fibras de conexión intercelular, que hemos denomi-

nado **trabas** (*struts*), miden entre 120 y 150 nanómetros de diámetro y por su posición anatómica se entiende que acoplan mecánicamente entre sí las zonas más móviles (bandas "Z") de unidades contráctiles vecinas, solidarizando la acción y el desplazamiento longitudinal de miocitos adyacentes.

Existen trabas más largas que se extienden de los miocitos a los capilares intercelulares, insertándose perpendicularmente en la membrana basal de los mismos. Estas **trabas musculocapilares**, que son muy numerosas, se originan típicamente en inserciones tangenciales al cuerpo del miocito y se observan en tensión si el miocardio ha sido fijado en sístole. De su anatomía se infiere que actúan traccionando la pared de los vasos y garantizando así la permeabilidad capilar, a pesar del aumento de la presión intersticial en sístole.

A este conjunto de mallas ortogonales pericelulares y de trabas intermiocitarias y musculocapilares, sigue una delgada **fibra de elastina** que rodea y envuelve en espiral a cada miofibrilla, con una periodicidad de espira de 5 a 6 micrones a lo largo de su eje. Todas estas estructuras colágenas íntimamente pericelulares se denominan, en conjunto, **endomisio** (Figura 1).

Las **miofibrillas**, envueltas y solidarizadas por su endomisio, se reúnen en manojos de unas 5 a 7 unidades paralelas, las que son rodeadas a su vez por una densa red de fibras colágenas más gruesas, denominadas **perimisio**. Estos manojos de miofibrillas reunidas por su perimisio constituyen **fibras** y se relacionan entre sí por medio de hebras de colágeno que, a modo de tendones de distinto calibre y longi-

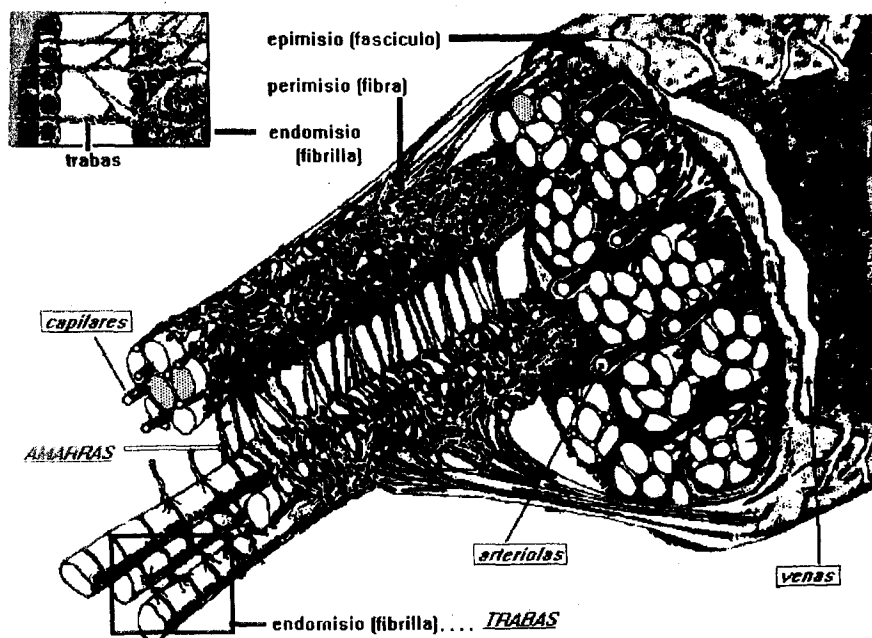


Fig. 1. Representación esquemática del colágeno motriz, modificada de Weber KT (JACC 13: 1637, 1989).

tud, se extienden de un perimio a los vecinos y de los perimios al epimio.

Estas hebras o tendones del perimio se denominan **amarras** (*stands*). Cada amarra está compuesta por un número variable (30 a más de 100) de unidades colágenas fibrilares de unos 40 a 50 nanómetros de diámetro, las que se presentan entramadas y muy enrolladas helicoidalmente sobre el eje de la amarra. Esta característica estructural, la torsión en espiral de las unidades fibrilares, es esencial al comportamiento mecánico de la amarra. En los músculos papilares las amarras son de mayor calibre, de 1 a 10 micrones de diámetro y en relajación (diástole) es llamativa su espiralización (*coiled perimysial fibers* de Robinson), la cual desaparece cuando se fija el corazón en sístole.

El **epimio** es una lámina de tejido conjuntivo que rodea y envuelve a conjuntos de fibras de orientación concordante, conjuntos denominados **fascículos**. Para nosotros el fascículo es la **unidad anatómico funcional del miocardio**, concepto análogo al de lobulillo hepático, nefrona o lobulillo alveolar. Grupos paralelos de fascículos forman **bandas** (hacia las cavidades) o **láminas** (en el espesor de la pared). El grosor y la distribución del epimio varían en distintas localizaciones. En el corazón normal es más evidente en las aurículas y en los músculos papilares, pero se identifica fácilmente rodeando fascículos en la pared ventricular hipertrófica.

De lo descrito resulta que el colágeno motriz o intrínseco es el elemento estructural que reúne a los citoplasmas contráctiles en unidades funcionales jerárquicamente ordenadas: miofibrillas, fibras, fascículos y láminas. A su vez, la orientación en el espacio del aparato colágeno es coincidente, tal cual las trabéculas lo son en el hueso, con la función mecánica producida por el acortamiento de los sarcómeros.

## II. Otros tipos de colágeno intramiocárdico

En el miocardio patológico se pueden observar dos formas de aumento del colágeno, no vinculadas ni anatómicamente ni patogénicamente al colágeno motriz.

a) *Fibrosis cicatricial o "reparativa"*. Es la que reemplaza al miocardio necrótico, sea cual fuere la causa de la necrosis. Se distingue fácilmente del aumento del colágeno motriz por su distribución focal en áreas miliareas o confluentes y por la ausencia de orientación y ordenamiento espacial de las neofibrillas del colágeno.

b) *Fibrosis perivascular e intersticial, o "reactiva"*. Se trata en esencia de un aumento del colágeno normalmente presente en la adventicia periarterial y periarteriolar, que se extiende al intersticio circundante en forma de láminas radiadas que rodean grandes fascículos o bandas de músculo. Esta colagenosis se distingue de las otras y se identifica por su topografía perivascular característica.

## Comentario

El colágeno "motriz" es traslúcido, no se ve a simple vista y no se colorea con la hematoxilina-eosina ni con las coloraciones habituales para tejido conjuntivo. Además, la resolución del microscopio óptico (del orden de 0,5 micrones) impide la discriminación de los elementos estructurales del encaje colágeno, constituido por filamentos y hebras cuyo diámetro varía de 120 a 350 nanómetros. El nanómetro es una dimensión difícil de imaginar: corresponde a una millonésima parte de un milímetro. Los cortes transversales de tejido finos y ultrafinos, utilizados en microscopía óptica o electrónica convencionales, tampoco permiten el análisis de estructuras tridimensionales de semejante tenuidad, porque aparecen seccionadas de través.

Se entiende así que durante tantos años los cardiopatólogos hayamos menospreciado la presencia y las alteraciones del colágeno motriz. Es recién en 1979 que, con el advenimiento de la microscopía electrónica por barrido (*Scanning EM*), Borg y Caulfield aportan la primera descripción, y magistral por cierto, del armazón colágeno del miocito en el corazón humano. (1) Cuatro años más tarde Robinson y Factor, en el laboratorio de Sonnenblick, amplían y completan con el mismo instrumento la descripción anatómica de elementos tan esenciales a la interpretación de la mecánica cardíaca. (2) De allí en más son muy escasas, quizás por razones de costo, las investigaciones que utilizan la microscopía por barrido para evaluar alteraciones del colágeno.

Se populariza en cambio la tinción de cortes bidimensionales con el "Sirius Red F3BA", un colorante con afinidad casi selectiva por el colágeno y que además resalta su birrefringencia intrínseca a la luz polarizada. También se usan métodos planimétricos de videodensitometría computarizada, a pesar de que ambas técnicas padecen de todas las serias limitaciones del corte transversal bidimensional. Insistimos en detallar la tecnología de estudio porque en la evaluación de resultados experimentales resulta crítico conocer bien qué se ha medido y las limitaciones del instrumento que se utilizó para hacerlo.

## III. Funciones del colágeno perimiocitario (intrínseco, o motriz)

El colágeno es la proteína fibrilar principal y más abundante del intersticio miocárdico normal. Por su estructura físico-química se distinguen el colágeno tipo I (fibras más gruesas, 85%) y el tipo III (fibras más delgadas, 11%), que forman la red pericelular propiamente dicha, distintos del colágeno tipo IV (3%), que forma la membrana basal del miocito.

Se atribuyen al colágeno distintas funciones, a saber: 1) proveer del andamiaje que sostiene la forma

del citoplasma y mantiene alineados entre sí a los miocitos y a sus capilares nutricios; 2) realizar el acoplamiento de fibrillas, fibras y fascículos musculares entre sí, impidiendo su deslizamiento recíproco excesivo (*slippage*); 3) coordinar la transferencia de la energía contráctil; 4) impedir el estiramiento excesivo de los miocitos; 5) contribuir elásticamente a la elongación pasiva del miocito que se ha contraído; 6) mantener la rigidez diastólica del miocardio; y 7) garantizar la permeabilidad y la perfusión capilar en *sístole*. Todas estas funciones han sido demostradas anatómica o experimentalmente.

#### IV. Síntesis y degradación del colágeno

La vida media del colágeno se estima en 80 a 120 días, (3) de modo que es posible que en un año todo el colágeno de un corazón adulto normal haya cambiado, renovándose por completo al menos tres veces. Los mecanismos que regulan este recambio son poco conocidos y tampoco se sabe si la vida media de los colágenos patológicos es igual o no a la del colágeno normal. Sólo se ha demostrado que en la hipertrofia ventricular izquierda experimental la vida media del colágeno es mucho más breve que lo normal, indicando una activación importante de los mecanismos de recambio. No se han precisado aún las colagenasas intrínsecas en el miocardio normal, pero la colagenolisis se observa muy precozmente en la necrosis isquémica y en el miocardio "atontado", indicando una aceleración focal de un proceso normal y preexistente de degradación molecular.

Tampoco se conoce con certeza cuáles son las células responsables de la síntesis y del recambio del colágeno motriz. Eghbali y colaboradores pudieron demostrar la presencia de RNA mensajero (mRNA) para colágeno I y II en "células cardíacas" situadas en el intersticio, que presumieron ser fibroblastos, pero no en miocitos. (4) Con la técnica utilizada los miocitos sólo expresan mRNA para el colágeno tipo IV de su propia membrana basal. Esta información preliminar, aunque condicionada por el propio Eghbali a una verificación que no se ha hecho, ha sido utilizada por Weber y colaboradores para afirmar desde entonces y sin más evidencias que todo el colágeno observado en el miocardio normal y patológico es producido exclusivamente por fibroblastos.

#### Comentario

Es razonable suponer que el colágeno perivascular (adventicia) y eventualmente intersticial a lo largo de arteriolas, tenga una vinculación directa con los fibroblastos habituales en esas localizaciones. También el colágeno cicatricial se explica por la migración e infiltración de fibroblastos que es típica del proceso reparativo en todas las cicatrices viscerales.

No está claro, en cambio, el origen del colágeno

intrínseco o motriz propiamente dicho, inmerso en un *habitat* que normalmente contiene ninguno o muy escasos fibroblastos. Por otra parte, es bien conocido y aceptado que la media arterial, que tampoco contiene fibroblastos, secreta y recambia su propio colágeno, el cual se dispone en una red pericelular en un todo homologable a la del colágeno motriz cardiomiocítico. (5) Si el músculo liso arterial es capaz por sí solo de mantener y renovar todos los elementos anatómicos indispensables a su función, es también concebible que el cardiomiocito haga lo propio, recordando quizás sus orígenes embriológicos, tan distintos de los del músculo esquelético. Se entendería así que el músculo cardíaco sea intrínsecamente capaz de responder a un estímulo funcional remodelando su propio aparato mecánico para adecuarlo y rápidamente a los nuevos esfuerzos y demandas. Esta hipótesis personal se compadece con la patogenia de las diversas fibrosis miocárdicas que se consideran más adelante y también con la inmediata degradación del colágeno en situaciones de isquemia transitoria subletal.

#### V. Hipertrofia cardíaca y colágeno motriz (intrínseco o perimiocitario)

En respuesta a una mayor demanda sostenida de fuerza contráctil, el miocardio responde con el aumento de tamaño de sus células musculares y, lógicamente, también del sistema de transmisión de esa energía: la red perimiocitaria de colágeno, parte indispensable de la unidad funcional. Ya los primeros observadores, Caulfield y Robinson, señalaron en la hipertrofia ventricular izquierda humana el notable aumento en el número y grosor de las trabas del endomisio y las amarras espiraladas del perimisio, en especial de estas últimas, cuyo diámetro aumenta aproximadamente de 120 a 350 nanómetros.

Weber y colaboradores confirmaron estas observaciones en un estudio morfológico y bioquímico de la evolución de la hipertrofia ventricular izquierda en monos con hipertensión experimental por perinefritis unilateral. (6) El engrosamiento del colágeno se observa inicialmente en el perimisio y el epimisio y se extiende luego a las amarras espiraladas, que además aumentan notablemente en número. Curiosamente, las trabas intermiocitarias e intermiocitocapilares, en cambio, no se modifican apreciablemente en este modelo.

Finalmente, el epiperimisio muy engrosado y con fuertes tendones forma fisuras y septos que delimitan, ahora muy netamente, los fascículos y bandas del músculo hipertrófico, resaltando la organización histológica del tejido muscular en unidades jerárquicas de complejidad progresiva.

El aumento del colágeno motriz está vinculado no sólo con la mayor demanda funcional, sino tam-

bién con la duración del estímulo y con la edad. En la rata espontáneamente hipertensa (SHR) el aumento de la masa muscular del ventrículo izquierdo precede al incremento progresivo del colágeno y la proporción de colágeno es cada vez mayor a medida que el animal envejece, a pesar de que el grado de hipertensión se mantiene constante. Es oportuno recordar aquí que en el envejecimiento normal del miocardio se han observado tres procesos celulares concordantes: la degradación por apoptosis de un 20 por ciento de la población de miocitos y su reemplazo ya sea por colágeno, ya sea por proliferación hiperplásica de nuevas unidades musculares. (7) En la hipertrofia experimental se producen estos mismos cambios, sólo que en plazos más breves, lo cual coincide con el concepto de envejecimiento precoz que utilizamos para interpretar modificaciones arteriales típicas de la hipertensión sistémica crónica.

#### Comentario

El incremento del entretejido de fibras colágenas cumple una función útil y proporcionada a la actividad del miocito hipertrófico. Su presencia, necesaria para una función, se hace a expensas de modificar adversamente otras propiedades de la pared, en especial su distensibilidad (mayor rigidez) diastólica. Además, es posible que la red ahora tan densa modifique la velocidad de contracción y de elongamiento de los fascículos englobados por el colágeno. Teóricamente al menos estos cambios alteran perjudicialmente la versatilidad del aparato impulsor cardíaco, que ahora sería menos eficaz porque se adaptaría con mayor dificultad a otros requerimientos cotidianos rápidamente cambiantes.

Estas especulaciones coinciden con las observaciones clínicas (8) y experimentales que enseñan que el miocardio hipertrófico es menos eficaz y más lábil (isquemia, arritmias) que el miocardio normal. La medición de las variables involucradas es muy difícil y los métodos utilizados discriminan mal entre los distintos factores anatómicos que pueden participar. Por ejemplo, la distensibilidad se ha medido en corazones diminutos (menos de un gramo) de rata mediante un artefacto instrumental tan grosero que sería inaceptable, si no fuera porque permite comparar un corazón con otros sometidos a igual procedimiento. Se ha verificado así la mayor rigidez de la pared del ventrículo izquierdo hipertrófico en ratas, pero no se sabe cuánto de la alteración viscoelástica demostrada es atribuible a cuál tipo de colágeno, duda que se enmascara mediante el uso del término genérico "fibrosis".

En la mayor parte de estas experiencias la concentración de colágeno en el miocardio se ha estimado por la determinación bioquímica de su contenido de hidroxiprolina (proteína exclusiva del colá-

geno), procedimiento que no discrimina respecto del tipo anatómico de fibrosis presente en el tejido examinado. Por otra parte, casi todas las experiencias sobre hipertrofia cardíaca se han hecho en animales pequeños con hipertensión renovascular, en los cuales buena parte de la fibrosis del miocardio es independiente de la presión y no involucra al colágeno motriz.

En síntesis, si bien está claro que el aumento del colágeno motriz modifica las propiedades viscoelásticas de la pared, no está claro si este factor por sí solo es capaz de perjudicar la función cardíaca al extremo de hacerla insuficiente. Es bueno recordar aquí que la hiperfunción por sí sola acelera el envejecimiento. (9) El crecimiento de la masa muscular induce también cambios ajenos al colágeno, de naturaleza metabólica y nutricia, que pueden ser en última instancia más decisivos (*quoad vitam*) que la misma textura mecánica del tejido.

#### VI. Hipertensión cardíaca, con fibrosis reactiva y/o reparativa

La presencia de las formas de fibrosis miocárdica denominadas reactiva (perivascular e intersticial) y reparativa (cicatricial, posnecrótica) definen la hipertrofia "patológica" y la diferencian de la hipertrofia "adaptativa". Ambas son consecuencia de una proliferación fibroblástica desencadenada por aumentos en la concentración plasmática de la angiotensina II y/o de la aldosterona o los mineralocorticoides. Se impide su aparición y se induce su regresión mediante cualquiera de las intervenciones farmacológicas que bloquean la actividad hormonal. Ambas formas de fibrosis son independientes de la presión arterial y de la hipertrofia muscular y cuando existen afectan por igual al ventrículo derecho normotenso y al ventrículo izquierdo hipertenso. También se observan experimentalmente en ausencia de hipertrofia cardíaca. (10) Nótese que el proceso cicatricial del infarto isquémico clásico no parece estar relacionado con la concentración plasmática de las hormonas antedichas.

Estas formas de fibrosis también se diferencian entre sí por su reversibilidad. La necrosis miocárdica —fibrosis reparativa— es irre recuperable. La regresión de la fibrosis reactiva, en cambio, devuelve a la pared su distensibilidad natural. Es importante señalar que durante el proceso de la fibrogénesis se liberan en el suero fragmentos de procolágenos tipo I y tipo III que sirven como marcadores de la actividad fibrótica en curso. La elevación de estos marcadores en la hipertensión sistémica, (11) el infarto y la cardiomiopatía dilatada, (12) tiene una fuerte correlación positiva con el incremento del riesgo clínico por disfunción ventricular.

Las fibrosis son progresivas en el tiempo y con

grados moderados sólo aumentan la rigidez diastólica del tejido, con conservación de la función sistólica. Al duplicarse este grado de fibrosis y en particular por comprometer la zona endomiocárdica, la rigidez diastólica es aún mayor. Pero ahora se añade y predomina la atrofia y la necrosis de miocitos y aparece con ella la disfunción sistólica. Cuando la fibrosis excede el 20 por ciento del volumen del tejido se detecta su presencia con ultrasonografía. (13)

#### Comentario

Lo expuesto es una síntesis de información obtenida en cerca de un centenar de experiencias, todas en ratas, en las cuales se manipularon por una parte los procedimientos para inducir la hipertrofia cardíaca y por otra se bloquearon farmacológicamente los distintos efectores hormonales antes, durante y después de obtenerse el aumento de la masa muscular del ventrículo izquierdo. (14)

La abundante literatura producida cubre dos etapas: antes y después de que a alguien se le ocurriese hace unos cuatro años mirar el ventrículo derecho, encontrando ahora en el presunto indemne las mismas formas y cantidades de fibrosis que las ya conocidas afectando el ventrículo izquierdo hipertrófico e hipertenso. De allí en más, y abandonando los preconceptos tradicionales sobre fibrosis y presión intraventricular, la investigación busca caracterizar el mecanismo regulador que gobierna dos cambios ahora conceptual y experimentalmente disociados: la hipertrofia del músculo por un lado y la fibrosis por otro. (15)

No se duda que la sobrecarga de trabajo mecánico condiciona la hipertrofia del miocito, con el incremento proporcionado de su red intrínseca de colágeno motriz. Se trata de un proceso claramente adaptativo por naturaleza. No se sabe si el miocito hipertrófico, caracterizado por una alteración significativa de su relación núcleo-citoplásmica, es capaz de preservar el ritmo de la renovación cíclica de su colágeno, manteniendo su proporcionalidad. Además, en la hipertrofia una posible disociación musculocapilar puede limitar la versatilidad de respuesta de un miocardio con reservas nutricias ya empleadas casi al máximo.

Con todo, las limitaciones funcionales inherentes a la sola hipertrofia parecen ser mucho menos significativas que el perjuicio asociado con la adición de la fibrosis reactiva y/o reparativa. Si bien estos dos últimos procesos son esencialmente distintos entre sí por su diversa morfología y topografía, no se ha podido todavía separarlos claramente en relación a su etiología y patogenia. Ambos son concomitantes, en proporciones impredecibles, si bien la necrosis miliar es más frecuente en los aumentos de la angiotensina II y la fibrosis perivascular se impide con

espironolactona. (16) Alguna literatura reciente es imprecisa puesto que utiliza el término "fibrosis" para referirse indistintamente a ambas lesiones, excluyendo del concepto al posible aumento del colágeno intrínseco o motriz, que no se puede evaluar con ninguna precisión mediante la tecnología histológica habitual.

En el caso de la fibrosis reparativa lo que interesa conocer en realidad es el mecanismo que desencadena la necrosis no isquémica de células aisladas o de pequeños grupos de ellas en presencia de estas hormonas. La cicatriz colágena residual sirve como marcador de este proceso, pero nada enseña que permita interferir y modificar su evolución. Vale aquí recordar que una necrosis miliar morfológicamente idéntica se observa en un buen número de otros cuadros clínicos sin hipertrofia cardíaca y también que es posible producirla experimentalmente mediante la administración de mineralocorticoides con una dieta hipersódica. (17) La misma lesión se previene corrigiendo la hipopotasemia.

La colagenosis adventicial perivascular sin alteración de la luz ni del endotelio es, en cambio, un proceso singular cuya interpretación patogénica se ha intentado sin una argumentación convincente. Se sabe que el mismo proceso puede afectar también las arteriolas sistémicas si se administra aldosterona o desoxicorticosterona. No se le atribuye ninguna función "útil", a diferencia de las otras formas de fibrosis, ni se la responsabiliza de trastornos en la perfusión, aunque teóricamente su presencia puede modificar la distensibilidad diastólica del vaso y la transmisión de la onda de pulso, variables hemodinámicas sin duda significativas.

#### VII. Déficit del colágeno motriz

La integridad del colágeno motriz garantiza el acoplamiento mecánico solidario de miofibrillas y miofibras adyacentes, limitando su deslizamiento recíproco. Esta integridad se altera rápidamente en situaciones de isquemia y paulatinamente en la evolución de la cardiomiopatía dilatada. Al ceder la malla de colágeno de sostén cambia en la región afectada la forma y la geometría de la cavidad ventricular, lo cual por sí solo modifica adversamente la eficiencia mecánica del aparato contráctil, independientemente de la viabilidad del resto del músculo de la pared. Por ello la invalidez residual, el grado de insuficiencia cardíaca, está relacionada no sólo con la cantidad de músculo dañado, sino también con la nueva forma de la cavidad ventricular, que a su vez es función de la remodelación que se produzca en la matriz colágena. (18)

a. *En el miocardio "atontado"*. Este concepto, introducido por Braunwald en 1982, describe la disfunción sistólica y diastólica transitoria de una re-

gión afectada por uno o varios episodios breves de isquemia subletal. Los miocitos no se necrosan, responden bien a estímulos inotrópicos, pero la zona afectada se dilata apreciablemente y se contrae poco y mal. En el animal la recuperación tarda una semana y no siempre es completa.

Lo interesante es que se ha demostrado (19) que esta importante disfunción regional posisquémica sin muerte celular se debe a la disgregación, desinserción y ruptura del encaje reticular del colágeno intrínseco o motriz, con notable activación de una procologenasa endógena preexistente. Faltando la red intrínseca de colágeno, los miocitos no resisten la tensión expansiva ni en sístole ni en diástole, se estiran en demasía y se deslizan entre sí comprometiéndose su eficacia mecánica. La elegante demostración anatómica y bioquímica de esta rápida disgregación del colágeno ha sido útil para interpretar no sólo la disfunción posisquémica transitoria sino también la expansión del miocardio viable en la periferia de un infarto. (20)

b. *En el infarto de miocardio.* La rápida alteración del colágeno motriz puede interferir con la permeabilidad capilar en sístole, al faltar el sostén de la luz que proveen normalmente las numerosas trabas intermiocitocapilares. Pero más importante parece ser el papel del colágeno perimisial en limitar la expansión y deformación de la zona infartada y, al hacerlo, fijar además la matriz sobre la cual se construirá la cicatriz reparativa. Esta función, primero de sostén y luego de guía para la reparación ha sido demostrada de varias maneras. Lo que no se conoce son los factores que regulan su eficacia en algunos casos y su insuficiencia en otros. Sí se sabe que a la desintegración isquémica rápida (minutos) del colágeno sigue a las 24 horas el influjo de polinucleares y macrófagos con su aporte de nuevas y abundantes colagenasas y que recién al tercer día los primeros fibroblastos están en condiciones de comenzar el armado del colágeno reparativo. (21) En estos lapsos lo que suceda con el colágeno es esencial a la historia natural de la lesión en cada paciente.

La información escasa, contradictoria o controvertible que existe sobre un proceso tan importante como es la remodelación posinfarto se explica por lo inapropiado de los modelos más utilizados para su estudio experimental. En la rata el infarto experimental es casi siempre muy grande y transmural y en el perro muy pequeño y localizado y la evolución de ambos no es comparable. En ambos animales el lecho coronario no ocluido es normal y el músculo residual no era ni hipertrófico ni añoso antes de la intervención.

Los inhibidores de la enzima de conversión disminuyen el contenido de hidroxiprolina de la cicatriz posinfarto y limitan la expansión de la zona

necrótica, mejorándose la geometría y la función del ventrículo izquierdo. (22) Si bien es aquí evidente la modulación hormonal de la colagenosis, la técnica utilizada en estas investigaciones no permite identificar cuál es el componente del colágeno cuyo comportamiento se ha alterado. Además, el beneficio clínico obtenible con estas drogas no necesariamente es la consecuencia de su acción sobre el colágeno, siendo que también se modifican otras variables fisiológicas muy significativas.

c. *En la miocardiopatía dilatada.* Desde la primera descripción de Weber en 1988 se han reiterado las observaciones de la anormalidad previsible por aumento de la "fibrosis" en distintas formas de dilatación cardíaca crónica, faltando sin embargo un estudio pormenorizado sobre la estructura del colágeno motriz propiamente dicho. Se sabe, en cambio, que en pacientes que merecieron un trasplante, un tercio de los miocitos hipertróficos han perdido por completo todo su aparato proteico contráctil y otro tercio está muy alterado, restando un residuo del 30 por ciento de células hipertróficas sanas. (23) Se puede presumir que la degeneración citoplásmica lleva una interferencia en el mecanismo de recambio del colágeno, favoreciendo su acumulación anormal, pero en estos casos terminales predomina el cuadro de la destrucción y degeneración severa del aparato proteico contráctil de los miocitos.

### VIII. Intervenciones terapéuticas y colágeno patológico

En la denominada hipertrofia "fisiológica" el crecimiento del miocito es proporcional y armónico con el aumento del colágeno motriz. El contenido total de colágeno aumenta, pero su concentración es la normal y la función ventricular no se altera. En la hipertrofia "patológica", en cambio, aumentan fuera de proporción el colágeno reactivo y el reparativo y la función ventricular se deteriora progresivamente. (24) El objetivo terapéutico es prevenir o revertir el desarrollo de estas formas patológicas de "fibrosis" miocárdica.

La acción preventiva lógica para evitar el depósito del colágeno es interferir lo más pronto posible con la actividad de la angiotensina II y la aldosterona y esto se ha hecho con éxito en animales y se está ensayando en pacientes. La regresión de una fibrosis ya instalada, en cambio, implica detener la neoformación de colágeno sin interferir con la colagenosis y la degradación normales de estas proteínas. Con los inhibidores y los antagonistas neurohumorales se obtiene experimentalmente una recuperación anatómica y funcional notable. En pacientes, el beneficio terapéutico está condicionado por la superposición de otros factores, distintos de la remodelación estructural adversa *per se*, que pue-



den complicar la insuficiencia cardíaca, tales como el estado de la reserva coronaria y la edad. Los ensayos clínicos, sin embargo, son alentadores.

### IX. El colágeno normal y la heterogeneidad de la pared

Está bien establecido, pero a menudo se olvida, que la anatomía del músculo subepicárdico es muy distinta de la del músculo subendocárdico, tanto por el tamaño de las fibras y sus núcleos como por el número y distribución de sus mitocondrias y otras organelas citoplasmáticas. Es interesante que cada vez que se ha buscado, y no son muchas, es también muy diferente la reacción y el comportamiento del colágeno patológico en estas dos zonas. (25) No es habitual que se investiguen estas diferencias regionales porque el corazón de la rata es diminuto (pesa menos de un gramo) y porque es más fácil la determinación bioquímica global del colágeno que un estudio histológico técnicamente adecuado. (26)

Otro factor importante de heterogeneidad de la pared es la orientación espacial, tridimensional, de los fascículos musculares y de sus redes de colágeno motriz. La intrincada disposición helicoidal de estos fascículos, bien descrita por los primeros anatomistas, explica la razón por la cual durante cada sístole una parte de la pared rota en dirección horaria cuando otra lo hace en dirección antihoraria. Estos desplazamientos están mediados por el colágeno, pero no se sabe cómo se alteran cuando se modifica regionalmente este vector de la energía contráctil.

La estructura fuertemente espiralada de las amarras del perimio, a semejanza de los cables tensores de un puente colgante, ha permitido postular para ellos una función de almacenamiento elástico de energía sistólica. (27) Esta energía, liberada en diástole, explicaría la succión diastólica fuerte que generan los ventrículos. A esta energía, "pasiva" por así decir, se podría añadir la contracción diastólica activa de fascículos musculares que en ciertas regiones de la pared están orientados en concordancia con el movimiento diastólico de detorsión.

### SUMMARY

#### COLLAGEN IN THE MYOCARDIUM

Recent advances in the understanding of myocardial contractility are due to the description, completed only a few years ago, of a very fine web of pericellular collagen. The kinetic energy generated by the displacement of the "Z" bands is transmitted along these minuscule specifically organized collagen fibers. This collagen mesh also surrounds groups of muscular cells of concordant functional polarity, forming units of increasing complexity

called fibrils, fibers and fascicles. The fascicle, thus defined, becomes the essential structural and functional unit of the contractile tissue, and the pericellular collagen is the indispensable element for its mechanical performance.

Having recognized the structure and function of the perimycytic intrinsic or motor collagen, it was now possible to understand its decisive involvement in the abnormal behaviour of the so-called stunned and/or hibernating myocardium, and in the sublethal ischaemia around some infarcts. Most important was the recognition that in pathological cardiac hypertrophy different forms of collagen are significantly altered in both ventricles. These are the reactive perivascular and interstitial collagen, and the reparative scar-forming collagen, both of which severely encumber muscular performance, and upon which it is possible to act pharmacologically.

*Key words* Collagen - Muscular hypertrophy - Fibrosis

### BIBLIOGRAFIA

*Se transcribe aquí sólo la esencial y la más reciente. Estas separatas y muchas que se omiten están a disposición del interesado.*

1. Caulfield JB, Borg TK. The collagen network of the heart. *Lab Invest* 1979; 40: 364-372.
2. Robinson TF, Cohen-Gould L, Factor SM. Skeletal framework of mammalian heart muscle. *Lab Invest* 1983; 49: 482-487.
3. Bishop JE, Rhodes S, Llaurent GI, Low RB, Stirewalt WS. Increased collagen synthesis and decreased collagen degradation in right ventricular hypertrophy induced by pressure overload. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 1581-1585.
4. Eghbali M, Blumenfeld OO, Seiftrer S, Buttrick PM, Leiwald LA, Robinson TF y col. Localization of types I, III and IV collagen mRNAs in rat heart cells by in situ hybridization. *J Mol Cell Cardiol* 1989; 21: 103-113.
5. Clar JM, Glagov S. Transmural organization of the arterial media. The lamellar unit revisited. *Arteriosclerosis* 1985; 5: 19-34.
6. Weber KT, Janicki JS, Shroff SG, Pick R, Chen PM, Bashey RI. Collagen remodelling of the pressure-overloaded, hypertrophied nonhuman primate myocardium. *Circ Res* 1988; 62: 757-765.
7. Anversa P, Palackal T, Sonnenblick EH, Olivetti G, Meggs LG, Capasso JM. Myocyte cell loss and myocyte cellular hyperplasia in the hypertrophied aging rat heart. *Circ Res* 1990; 67: 871-885.
8. Silva HE, Bruno CA. Hipertrofia ventricular. Cambios en su interpretación a lo largo del tiempo. *Rev Argent Cardiol* 1994; 62: 589-595.
9. Meerson FZ, Javich MP, Lerman MI. Decrease in the rate of RNA and protein synthesis and degradation in the myocardium under long term compensatory hyperfunction and on aging. *J Mol Cell Cardiol* 1978; 10: 145-159.
10. Weber T, Sun Y, Tyagi SC, Cleutjens JPM. Collagen network of the myocardium: function, structural remodelling and regulatory mechanisms. *J Mol Cell Cardiol* 1994; 26: 279-292.
11. Diez J, Laviades C, Mayor G, Gil MJ, Monreal I. Increased serum concentration of procollagen peptides in essential hypertension. Relation to cardiac alterations. *Circulation* 1995; 91: 1450-1456.



12. Klappacher G, Franzen P, Haab D, Mehrabi M, Binder M, Plesch K y col. Measuring extracellular matrix turnover in the serum of patients with idiopathic or ischemic cardiomyopathy and impact on diagnosis and prognosis. *Am J Cardiol* 1995; 75: 913-918.
13. Picano E, Pelosi G, Marzilli M, Lattanzi F, Benassi A, Landini L, L'Abatte A. In vivo quantitative ultrasonic evaluation of myocardial fibrosis in humans. *Circulation* 1990; 81: 58-64.
14. Diez J. Current work in cell biology of left ventricular hypertrophy. *Curr Opin Cardiol* 1994; 9: 512-519.
15. Weber KT, Brilla CG, Janicki JS. Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 341-348.
16. Brilla CG, Reams GP, Maisch B, Weber KT. Renin-angiotensin system and myocardial fibrosis in hypertension: regulation of the myocardial collagen matrix. *Eur Heart J* 1993; 14 (Suppl J): 57-61.
17. Selye H. The chemical prevention of cardiac necrosis. New York, Ronald Press Co, 1958.
18. Swan HJC. Left ventricular systolic and diastolic dysfunction in the acute phases of myocardial ischemia and infarction, and in the late phases of recovery. Function follows morphology. *Eur Heart J* 1993; 14 (Suppl A): 48-56.
19. Zhao M, Zhang H, Robinson TF, Factor SM, Sonnenblick EH, Eng C. Profound structural alteration of the extracellular collagen matrix in postischemic ("stunned") but viable myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 1322-1334.
20. Eng C, Zhao M, Sonnenblick EH. Post-ischaemic cardiac dilatation and remodelling: reperfusion of the interstitium. *Eur Heart J* 1993; 14 (Suppl A): 27-32.
21. Cannon RO, Butany JW, McManus BC, Speir E, Kravitz AB, Bolli R y col. Early degradation of collagen after acute myocardial infarction in the rat. *Am J Cardiol* 1983; 52: 390-395.
22. Jugdutt BI. Effect of captopril and enalapril on left ventricular geometry, function and collagen during healing after anterior and inferior myocardial infarction in a dog model. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1718-1725.
23. Schaper J, Froede R, St Hein, Buck A, Hashizume H, Speiser B y col. Impairment of myocardial ultrastructure and changes of the cytoskeleton in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1991; 83: 504-514.
24. Brilla CG, Maisch B. Regulation of the structural remodeling of the myocardium: from hypertrophy to heart failure. *Eur Heart J* 1994; 15 (Suppl D): 45-52.
25. Medugorac I. Collagen content in different areas of normal and hypertrophied rat myocardium. *Cardiovasc Res* 1980; 14: 551-554.
26. Smith SH, Kramer MF, Reis I, Bishop SP, Ingwall JS. Regional changes in creatinine kinase and myocyte size in hypertensive and non-hypertensive cardiac hypertrophy. *Circ Res* 1990; 67: 1334-1344.
27. Robinson TF, Factor SM, Sonnenblick EH. The heart as a suction pump. *Sci Am* 1986; 254: 84-91.