

Papel de los fibroblastos en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada. Revisión de la literatura.

Role of fibroblasts in the pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. A literature review.

Angela Melissa Mirone^{1,a}, Michael Vivas-Campo^{2,a}

1. Médica.
2. Médico.

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Michael Vivas Campo
ORCID ID <https://orcid.org/0009-0002-3313-4382>
Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia)
E-mail: michael1630@javerianacali.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 07 de junio del 2023.
ACEPTADO: 20 de septiembre de 2024.

RESUMEN

El artículo tiene como fin describir la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF) y examinar el papel de los fibroblastos cardíacos en esta condición. La HFpEF se caracteriza por una disminución de la función de bombeo del corazón, pero con una fracción de eyección dentro de los límites normales. En esta patología se produce una disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y se han planteado varios mecanismos para explicar esta condición, incluyendo la hipertrofia concéntrica y la rigidez miocárdica debido a la fibrosis y acumulación de colágeno, de acuerdo con la literatura científica del tema. Los fibroblastos cardíacos desempeñan un papel crucial en el desarrollo y perpetuación de la fibrosis miocárdica en la HFpEF. Estas células se activan en respuesta a la injuria y producen colágeno y otras proteínas de la matriz extracelular para reparar el tejido dañado. Sin embargo, en la HFpEF, hay una activación excesiva y prolongada de los fibroblastos, lo que conduce a una producción excesiva de tejido conectivo y a la formación de cicatrices rígidas que dificultan la relajación del ventrículo izquierdo. Se ha propuesto la existencia de fenotipos anormales de fibroblastos en la HFpEF, similares a los fibroblastos asociados al cáncer, que contribuyen a la fibrosis y a la progresión de la enfermedad, lo que resulta en hipertrofia cardíaca y alteraciones en el manejo del calcio, dentro de las manifestaciones características de la patología en cuestión.

Palabras clave: Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada, fibroblastos, fisiopatología, remodelación cardiaca, fibrosis cardiaca, hipertrofia, cardiología.

ABSTRACT

The purpose of the article is to describe the pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and to examine the role of cardiac fibroblasts in this condition. HFpEF is characterized by a decreased pumping function of the heart, but with an ejection fraction within normal limits. In this pathology, left ventricular diastolic dysfunction occurs and several mechanisms have been proposed to explain this condition, including concentric hypertrophy and myocardial stiffness due to fibrosis and collagen accumulation, according to the scientific literature on the subject. Cardiac fibroblasts play a crucial role in the development and perpetuation of myocardial fibrosis in HFpEF. These cells are activated in response to injury and produce collagen and other extracellular matrix proteins to repair damaged tissue. However, in HFpEF, there is excessive and prolonged activation of fibroblasts, leading to excessive production of connective tissue and the formation of rigid scars that make it difficult for the left ventricle to relax. Abnormal fibroblast phenotypes in HFpEF, similar to cancer-associated fibroblasts, have been proposed to contribute to fibrosis and disease progression, resulting in cardiac hypertrophy and impaired calcium management, within the characteristic manifestations of the pathology in question.

Key words: Heart failure with preserved ejection fraction, fibroblasts, pathophysiology, cardiac remodeling, cardiac fibrosis, hypertrophy, cardiology.

Mirone AM, Vivas-Campo M. Papel de los fibroblastos en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada. Revisión de la literatura. *Salutem Scientia Spiritus* 2025; 11(1):100-103.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca se define como un síndrome complejo, que posee una alta prevalencia alrededor del mundo. Se estima que afecta aproximadamente a 6,5 millones de adultos en los Estados Unidos de los cuales el 50% corresponde a individuos con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF). Su incidencia ha ido en aumento de 48% a 57% desde el 2000 hasta el 2007 con una ligera reducción en el 2010 y se calcula una tendencia al incremento ligado al envejecimiento, amplitud de la esperanza de vida y la presencia cada vez mayor de factores de riesgo como comorbilidades asociadas: diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad, entre otros, que predisponen el desarrollo y existencia de la enfermedad.¹

En la literatura se han descrito múltiples etiologías que contribuyen al desarrollo de HFpEF, entre ellas la disfunción endotelial, inflamación sistémica, hipertrofia cardíaca, remodelamiento cardíaco, desacoplamiento ventricular-vascular, hipertensión pulmonar y la incompetencia cronotrópica, procesos que interactúan y constituyen la fisiopatología de la enfermedad que incluye desde la falla de los mecanismos compensadores hasta mecanismos alterados como fenotipos anormales de fibroblastos que son resistentes a la muerte celular programada y la regulación positiva de ROS que llevan a la perpetuación del estado inflamatorio.¹

La HFpEF constituye un reto para los profesionales de la salud, el paciente y el sistema de salud, dado sus características particulares que han imposibilitado el diagnóstico de manera oportuna, encontrándose muchas veces subdiagnosticada y que el tratamiento farmacológico no sea eficaz,² pues no se cuenta aún con agentes terapéuticos que demuestren efectividad en la detención de la progresión de la enfermedad dando como consecuencia el aumento de la morbimortalidad, la disminución de la calidad de vida y la elevada utilización de los recursos hospitalarios que aumenta los costos de los servicios de salud.

Es importante decir que aunque se han establecido y ampliado varios de los conceptos y procesos en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, los avances en las estrategias terapéuticas no han logrado la eficiencia y eficacia para lograr un mejor tratamiento, específicamente para detener el inicio y la progresión de la fibrosis lo cual pone en manifiesto una brecha en el conocimiento, en el abordaje terapéutico de estos pacientes que les permita mejorar su calidad de vida.¹

El desarrollo de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada se da a partir de un proceso complejo y multifactorial que da como resultado que la función de bombeo del corazón este disminuida, pero la fracción de eyección, que es la cantidad de sangre que se bombea desde el ventrículo izquierdo del corazón con cada contracción, se mantenga dentro de los límites normales

establecidos presentándose además, disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (VI) lo que significa que el VI tiene dificultades para relajarse y llenarse adecuadamente durante la diástole. Entre los mecanismos que se han propuesto para explicar la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca con FEVI preservada se encuentra la hipertrofia concéntrica donde el ventrículo izquierdo sufre un aumento en el tamaño y el grosor de sus paredes, como respuesta a la sobrecarga de presión que puede conducir a una reducción en el tamaño de la cavidad del VI, lo que contribuye a la disfunción diastólica progresiva.

Así mismo, la rigidez miocárdica secundario a la fibrosis y acumulación del colágeno en el VI que dificulta la relajación durante la diástole y el llenado adecuado. Este proceso es debido a la presencia de los fibroblastos cardíacos, células caracterizadas por su importancia en la producción y el mantenimiento del tejido conectivo del corazón, los cuales están involucrados en la remodelación del tejido y la cicatrización después de las lesiones que se producen en la insuficiencia cardíaca, ya que son sobreestimulados para la producción excesiva de tejido conectivo, lo que conlleva a fibrosis cardíaca y rigidez a nivel del músculo cardíaco en conjunto con un proceso inflamatorio crónico pues también secretan factores inflamatorios, que contribuyen a este estado inflamatorio crónico que provoca una disfunción endotelial y una alteración de la regulación neurohumoral.

En la literatura, se han establecido y ampliado varios de los conceptos y procesos de la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, lo que ha permitido avances en las estrategias terapéuticas. Sin embargo, no se ha logrado obtener eficiencia y eficacia en cuanto al tratamiento farmacológico, específicamente para detener el inicio y la progresión de la fibrosis lo cual pone en manifiesto una brecha en el conocimiento del papel real que desarrollan los fibroblastos cardíacos.¹

Por tanto, resulta fundamental plantearse el papel que cumplen los fibroblastos cardíacos y su impacto real en el desarrollo y progreso de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. De este punto surge la pregunta de orientadora ¿Cuál es el papel de los fibroblastos cardíacos en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada?

Conocer el papel de los fibroblastos en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada se hace indispensable en el contexto de la evolución de la enfermedad y posible estrategia terapéutica, debido a que actúan en el desarrollo y perpetuación de la fibrosis miocárdica, condición que cambia el paradigma que precede los demás cambios estructurales del ventrículo izquierdo. De allí que cada vez, este aspecto cobra mayor importancia en la actualidad, pues se cree que pudiesen ser blancos de la terapia farmacológica para así lograr detener el inicio y la progresión de la fibrosis y con ello mejorar la calidad

y expectativa de vida de personas con esta patología. De acuerdo con la literatura, los fibroblastos son células esenciales pues su función permite la manutención de la homeostasis gracias a que proporcionan información posicional para las células vecinas mediante diferentes vías de señalización, sintetizan y mantiene la matriz extracelular por medio del depósito de colágenos, proteoglicanos, elastina, fibronectina, proteínas microfibrilares y lamininas. Además de diferenciarse a células especializadas en situaciones de injuria, reparación y remodelación, y en conjunto mantener una secreción regulada de moléculas como citoquinas, factores de crecimiento y metabolitos.³

En la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada, los fibroblastos juegan un papel importante pues están inmersos en varias de las etiologías.² Entre ellas, la remodelación cardiaca, la incompetencia cronotrópica y la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo resultado de la rigidez miocárdica. Cabe aclarar que, dentro de la fisiología cardiaca cuando hay un evento de injuria en el miocardio, los fibroblastos abandonan su estado quiescente para especializarse en miofibroblastos, quienes son los encargados de la remodelación y contracción del tejido dañado. Estos además producen mayor cantidad de colágeno el cual se deposita para la posterior reparación del tejido lo que permite una mayor afinidad por la matriz extracelular.¹ Sin embargo, en situaciones donde hay una activación excesiva de estas células o prolongada como en la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada,⁴ hay abundante producción de ECM por un aumento de la deposición de colágeno tipo I debido a un incremento de la síntesis y/o disminución de la degradación que puede estar dado por una regulación a la baja de las metaloproteinasas de matriz, las cuales son las encargadas de la degradación y una regulación a la alta de inhibidores tisulares de estas enzimas dando como resultado la formación de cicatrices anormales y rígidas que se conoce como fibrosis.⁵ Lo anterior, se relaciona con la remodelación cardiaca consecuencia del acúmulo de colágeno y otras proteínas de matriz, que generan rigidez del corazón lo que dificulta la relajación y con ello pobre llenado del VI, lo que conduce a una disfunción diastólica.

En la actualidad se ha propuesto la existencia de fenotipos anormales de fibroblastos que son resistentes a la muerte celular programada similares a los fibroblastos asociados al cáncer conocidos como los fibroblastos asociados a la hipertensión inducida por presión que reemplazan lentamente a los fibroblastos regulares permitiendo progresión de la enfermedad. Estos expresan actina de músculo liso alfa (α SMA) y proteínas como la fibronectina del dominio A, la periostina y la tenascina C, los cuales contribuyen a la fibrosis y la progresión de la HFpEF. Además de promover la producción de citoquinas inflamatorias y factores de crecimiento, lo que resulta en hipertrofia cardiaca y alteraciones en el manejo del calcio.¹ Además de la regulación positiva de ROS que llevan a la perpetuación del estado inflamatorio, y por consiguiente

aumento de la fibrosis. Esta fibrosis se caracteriza por tener un componente diferente como la proteína de matriz oligomérica del cartílago y la trombospondina 4, que son moléculas que se localizan en elementos esqueléticos y que permiten que haya esa fuerza adicional pues el corazón es un órgano que está expuesto en constante fuerza de tensión. Adicionalmente, el tejido circundante genera una reacción intersticial que compromete el tejido.³ Por otro lado, los fibroblastos también tienen actuación en la incompetencia cronotrópica pues hay una afección en la contractibilidad, ya que el tejido fibrótico carece de capacidad contráctil. En este sentido, el papel de los fibroblastos en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada es fundamental para comprender la evolución de la enfermedad y desarrollar estrategias terapéuticas efectivas. Estas células desempeñan un papel crucial en el desarrollo y perpetuación de la fibrosis miocárdica.

La insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (HFpEF) es una entidad clínica cada vez más prevalente y con una alta mortalidad. A pesar del progreso en la comprensión de su fisiopatología, quedan muchos desafíos en el tratamiento de esta enfermedad dada la variedad de etiologías. En este estudio, nuestro objetivo fue determinar el papel de los fibroblastos cardíacos en la HFpEF para comprender mejor los mecanismos involucrados y dilucidar posibles blancos para nuevas estrategias terapéuticas.

A través de esta revisión, se han dado a conocer los hallazgos existentes en torno al papel de los fibroblastos en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada. Más concretamente, se han identificado su importancia en la remodelación cardiaca, la incompetencia cronotrópica y la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, sus principales características y componentes. Los resultados de esta revisión ponen en manifiesto la escasez de estudios que determinen la función de estas células a partir de ensayos pues no existen modelos animales bien establecidos de HFpEF lo que limita la investigación, además del bajo número de artículos existentes para poder realizar esta investigación.

Esta exposición respalda la idea de que los fibroblastos cardíacos son un objetivo potencial para la terapia farmacológica en la HFpEF. Al dirigirse a estas células y modular su activación, proliferación y producción de matriz extracelular, podríamos lograr detener el inicio y la progresión de la fibrosis, lo que a su vez podría mejorar la calidad de vida y la expectativa de vida de los pacientes con HFpEF. Dentro de lo revisado se abordaban temas como la actividad de los miofibroblastos y su mayor afinidad por la matriz extracelular proponiendo que la desactivación de las mismas podrían disminuir el depósito aumentado de colágeno y otras proteínas de matriz; fenotipos anormales de fibroblastos en la HFpEF y su similitud con los fibroblastos asociados al cáncer que han abierto nuevas posibilidades terapéuticas, como

el uso de agentes quimioterapéuticos para controlar la fibrosis y su progresión.⁶ Sin embargo, es importante tener en cuenta que este estudio se basó en investigaciones previas y en la literatura existente y que, aunque se han realizado avances significativos en la comprensión del papel de los fibroblastos cardíacos en la HFpEF, aún existen muchas incógnitas y áreas de investigación por explorar. Los estudios en modelos animales han proporcionado información valiosa, pero estos hallazgos para la condición humana deben ser confirmados pues en algunas ocasiones no pueden ser extrapolados. Además, es necesario investigar estrategias terapéuticas dirigidas específicamente a los fibroblastos cardíacos en la HFpEF, con el objetivo de detener o revertir la fibrosis y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

CONCLUSIÓN

La prevalencia de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF) está en aumento y presenta una mortalidad relativamente alta. Muchas etiologías contribuyen a su desarrollo, lo que dificulta mucho su tratamiento. La fisiopatología de la HFpEF es compleja, derivada de varios aspectos específicos de la enfermedad, como la inflamación y la función endotelial, la hipertrofia de los cardiomiocitos y la fibrosis; por lo tanto, el desarrollo de la misma, es un proceso complejo y multifactorial que involucra la disminución de la función de bombeo del corazón y la preservación de la fracción de eyección dentro de los límites normales.

La comprensión del papel de los fibroblastos cardíacos en la HFpEF es fundamental para el desarrollo de estrategias terapéuticas efectivas y el entendimiento de la fisiopatología de la enfermedad. Se sugiere que al modular la activación, proliferación y producción de matriz extracelular de los fibroblastos, se podría detener la fibrosis y mejorar la calidad de vida de los pacientes con HFpEF. Sin embargo, se señala que aunque se han realizado avances significativos en la comprensión del papel de los fibroblastos cardíacos en la enfermedad, aún existen muchas áreas de investigación por explorar y se requieren más estudios para confirmar los hallazgos y desarrollar terapias específicas dirigidas a los fibroblastos cardíacos involucrados en la remodelación cardíaca, la incompetencia cronotrópica y la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo con el objetivo de detener o revertir la fibrosis y promover el bienestar de los pacientes con esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. Nair N. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *Rev Cardiovasc Med*. 2020; 21(4):531-40. DOI: 10.31083/j.rcm.2020.04.154
2. Saldarriaga-Giraldo C, Ramirez Ramos CF, Gallego C, Castilla-Agudelo G, Aranzazu-Urbe M, Saldarriaga-Betancur S. Falla cardíaca con fracción de eyección preservada: un problema de la cardiología contemporánea. *Arch Peru Cardiol Cir Cardiovasc*. 2020; 1(2):67-75. DOI: 10.47487/apcyccv.v1i2.53
3. Plikus MV, Wang X, Sinha S, Forte E, Thompson SM, Herzog EL, et al. Fibroblasts: Origins, definitions, and functions in health and disease. *Cell*. 2021; 184(15):3852-72. DOI: 10.1016/j.cell.2021.06.024
4. Simmonds SJ, Cuijpers I, Heymans S, Jones EAV. Cellular and molecular differences between HFpEF and HFrEF: A step ahead in an improved pathological understanding. *Cells*. 2020; 9(1):242. DOI: 10.3390/cells9010242
5. Magaña-Serrano JA, Rosas-Peralta M, Candanosa-Arias C, Valencia-Sánchez S, Garrido-Garduño M, Arriaga-Nava R, et al. Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEP). Impacto del cambio en el paradigma de la disfunción diastólica aislada. *Medigraphic.com*. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2015/gm155k.pdf>
6. Frangogiannis, Nikolaos G. Cardiac Fibrosis. *Cardiovascular Research*. 2020; 117(6):1450-1488. DOI: 10.1093/cvr/cvaa324