



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ORIGINAL

Ausencia de implicación de la cistatina C en el remodelado ventricular y la insuficiencia cardiaca



CrossMark

J.I. Pérez-Calvo^{a,*}, T. Castiella Muruzábal^b, M. Búcar Barjud^c, C. Josa Laorden^c, M. Sánchez Marteles^c, I. Lacambra Blasco^d, M.C. Asensio López^e y D.A. Pascual Figal^e

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa Facultad de Medicina, Instituto de investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), Zaragoza, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa Facultad de Medicina, Zaragoza, España

^c Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Instituto de investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), Zaragoza, España

^d Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

^e Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca Facultad de Medicina, Murcia, España

Recibido el 30 de agosto de 2015; aceptado el 1 de noviembre de 2015

Disponible en Internet el 5 de diciembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Cistatina C;
Insuficiencia
cardiaca;
Remodelado
ventricular;
Genes de
mantenimiento;
Cisteín proteasas

Resumen La cistatina C (CisC) es una proteasa codificada por genes de mantenimiento («housekeeping genes»). Aunque su valor pronóstico en la insuficiencia cardiaca (IC) es bien conocido, se debate si es debido a su mayor precisión en la estimación del filtrado glomerular, o a su implicación en el remodelado ventricular patológico. El propósito de este estudio fue comprobar si la expresión de CisC se modificaba en el miocardio de fetos de diferentes edades y en el de adultos con diversas enfermedades cardiovasculares, así como analizar la correlación entre sus concentraciones séricas y la estructura y morfología cardiaca en un grupo de pacientes con IC.

Pacientes y métodos: Se analizaron las correlaciones (test de Pearson y Spearman) entre la CisC sérica y los parámetros ecocardiográficos de 351 pacientes con IC. También se realizó una tinción inmunohistoquímica para CisC, metaloproteinasa 9 (MMP-9) y desmina en 9 muestras de tejido cardiaco procedentes de las autopsias de 4 fetos con diferente edad gestacional y 5 adultos sanos o con enfermedad cardiovascular.

Resultados: En pacientes con IC no se encontró correlación entre las concentraciones de CisC y los parámetros cardiacos medidos por ecocardiografía 2D. La inmunohistoquímica mostró una débil tinción de fondo para CisC en todas las muestras, independientemente de la edad y la presencia o no de enfermedades cardiovasculares.

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que la CisC no tiene un papel significativo en el remodelado patológico del ventrículo izquierdo en la IC.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jiperez@unizar.es (J.I. Pérez-Calvo).

KEYWORDS

Cystatin C;
Heart failure;
Ventricular
remodeling;
Housekeeping genes;
Cystein proteases

Absence of cystatin C involvement in ventricular remodelling and heart failure

Abstract Cystatin C (CysC) is a protease encoded by housekeeping genes. Although its prognostic value in heart failure (HF) is well known, it is debatable whether this value is due to the greater accuracy of CysC in calculating the glomerular filtration rate or to its involvement in pathological ventricular remodelling. The aim of this study was to determine whether CysC expression changes in the myocardium of fetuses of different ages and in the myocardium of adults with various cardiovascular diseases, as well as to analyse the correlation between its serum concentrations and cardiac structure and morphology in a patient group with HF.

Patients and methods: We analysed the correlations (Pearson's *r* and Spearman's test) between the serum CysC levels and echocardiographic parameters of 351 patients with HF. We also performed immunohistochemical staining for CysC, metalloproteinase-9 (MMP-9) and desmin in 9 cardiac tissue samples from autopsies of 4 fetuses of different gestational ages and 5 healthy adults or adults with cardiovascular disease.

Results: For the patients with HF, there was no correlation between the CysC concentrations and the cardiac parameters measured by 2 D echocardiography. The immunohistochemistry showed a weak background staining for CysC in all samples, regardless of age and the presence or absence of cardiovascular diseases.

Conclusions: Our results suggest that CysC does not have a significant role in the pathological remodelling of the left ventricle in HF.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

Introducción

La cistatina C (CisC) es una proteína inhibidora de proteasas ricas en cisteína, que está ampliamente distribuida en fluidos biológicos humanos¹. Tiene un bajo peso molecular y está formada por 120 aminoácidos en una cadena única. Se sintetiza como preproteína y emite un péptido señal representativo de su función extracelular². El gen que la codifica se localiza en el cromosoma 20³ y pertenece a los denominados genes de mantenimiento («*housekeeping genes*»). Por ello, no existe una expresión específica en ningún tejido, sino que su distribución es ubicua (riñón, hígado, páncreas, intestino, estómago, pulmón, placenta y vesículas seminales)⁴. La función fisiológica principal de la CisC es la regulación de la actividad de las cisteínas-proteasas extracelulares^{5,6}. Debido a su participación en el equilibrio entre proteasas y antiproteasas, se ha sugerido que la CisC está implicada en el remodelado tisular⁷, la arterioesclerosis, los aneurismas de aorta⁸ y la hipertrofia del ventrículo izquierdo (VI)⁹ y, en consecuencia, en la patogenia de la insuficiencia cardiaca (IC)^{10,11}.

La CisC se comporta como un factor pronóstico relacionado inversamente con la calidad del envejecimiento¹² y directamente, en la población general, con la aparición de eventos cardiovasculares¹³ y la incidencia de IC¹⁴⁻¹⁶. Entre quienes ya padecen una IC, la CisC es un marcador pronóstico robusto de mortalidad, tanto en la IC aguda¹⁷⁻¹⁹ como crónica²⁰, independiente de la fracción de eyección (FE)²¹. Se desconoce si su capacidad pronóstica es debida a su implicación en el remodelado ventricular, tal y como sugiere Pate et al.¹⁰, o a su mayor precisión en la estimación del filtrado glomerular (FG)²², cuya capacidad pronóstica en la IC es bien conocida²³.

El presente estudio se diseñó para analizar si existen cambios en la expresión de CisC en el miocardio ventricular dependientes de la edad y el estado de salud cardiovascular

y, en segundo lugar, si las concentraciones plasmáticas de CisC guardan alguna relación con las modificaciones estructurales del corazón en la IC ya establecida.

Pacientes y métodos

Se estudiaron dos grupos de pacientes no relacionados entre sí.

Análisis de CisC en el tejido miocárdico

Se seleccionaron 9 muestras de tejido miocárdico obtenido de autopsias clínicas (tabla 1) sobre las que se realizó una tinción inmunohistoquímica para CisC, metalloproteinasa de matriz 9 (MMP9) y desmina.

La expresión de los genes de mantenimiento es muy constante ya que codifican proteínas con funciones esenciales

Tabla 1 Características generales de las muestras de miocardio

Muestras fetales	Muestras de adultos
Edad gestacional 20 semanas	Mujer de 50 años con corazón sano (control)
Edad gestacional 22 semanas	Varón de 71 años con corazón sano (control)
Edad gestacional 30 semanas	Varón de 84 años con corazón sano (control)
Edad gestacional 33 semanas	Varón de 53 años con hipertrofia del VI secundaria a hipertensión arterial
	Varón de 80 años con shock cardiogénico por un IAM

IAM: infarto agudo de miocardio; VI: ventrículo izquierdo.

para el mantenimiento de la vida celular. En consecuencia, la síntesis y liberación de sus productos proteicos se altera en circunstancias excepcionales; por ejemplo, en las distintas etapas del desarrollo fetal o en trastornos patológicos de la vida adulta en las que están directamente implicados. Por este motivo se incluyeron en el estudio muestras de tejido cardiaco de 4 fetos con diferentes edades gestacionales, y de 5 adultos, de los que una autopsia demostró que bien no tenían una enfermedad estructural cardiaca conocida (3 pacientes) o padecían una cardiopatía (un paciente con hipertrofia del VI y, por tanto, con un remodelado patológico sin evidencia previa de disfunción cardiaca, y otro con un shock cardiogénico).

Para garantizar que las muestras de tejido eran viables para su análisis inmunohistoquímico se tiñó una proteína de expresión obligada (desmina) y otra con expresión putativa relacionada con el remodelado cardiaco (MMP9). Para el análisis inmunohistoquímico se emplearon reactivos comerciales: anticuerpo monoclonal (Clone D33, solución 1:100) para desmina; anticuerpo policlonal (ab3898, 1:100) para MMP9; ambos de Dako y Abcam (Cambridge, MA, Estados Unidos de América) respectivamente; y anticuerpos de Novus Biologicals (Cambridge, Reino Unido) para CISC (Antibody 2C8).

Análisis de la relación entre la concentración sérica de CisC y la estructura cardiaca

Se analizó una cohorte de pacientes consecutivamente ingresados por una descompensación aguda de su IC. Se midieron las concentraciones séricas de CisC durante las primeras 48 h del ingreso y se realizó un estudio ecocardiográfico bidimensional. Los pacientes fueron seleccionados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y dieron su consentimiento para el estudio, que había sido aprobado por el Comité de Ética de Aragón (PI10/038).

Se definió agudización de la IC como el inicio gradual o rápido de signos y síntomas de IC que requirieron un ingreso hospitalario no planificado. Se incluyeron tanto pacientes con IC «de novo», como IC crónicas descompensadas²⁴. Para asegurar el diagnóstico de IC, especialmente en pacientes con FE preservada, solo se incluyeron aquellos con una concentración sérica del fragmento amino terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) superior a 900 pg/ml²⁵.

La ecocardiografía se realizó según los protocolos estándar²⁶ por un cardiólogo experto que desconocía los datos clínicos y analíticos de los pacientes. La determinación de CisC y NT-proBNP se realizó en el laboratorio de Bioquímica Clínica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa con un analizador BN ProSpec (Dade Behring GmbH, Liederbach, Alemania) y un equipo Modular Analytics E170 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania), respectivamente, siguiendo las especificaciones de los fabricantes.

Análisis estadístico

Para las variables cualitativas se midió la tendencia central y la dispersión (media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico, según la distribución fuera normal

o no). Para el análisis bivalente se empleó el test del Chi cuadrado y para los análisis de asociación entre variables cualitativas se aplicó el test exacto de Fisher. Para las variables cuantitativas se aplicó la t de Student, el test de ANOVA y el de Mann-Whitney o el de Kruskal-Wallis; para las correlaciones, los test de Spearman o Pearson si la distribución era normal. Se consideraron significativos los valores de $p < 0,05$. Se empleó el software Statistical Package Social Sciences (SPSS 20.0).

Resultados

Inmunohistoquímica miocárdica (fig. 1)

Al contrario que las muestras de tejido adulto, las fetales mostraban una mayor riqueza celular y un patrón estructural desordenado. La débil expresión de la desmina en el miocardio fetal se explica por un estadio de desarrollo sarcomérico todavía temprano (fig. 1, panel B). En los tejidos adultos la desmina fue positiva en todas las muestras, mostrando una estriación transversal correspondiente a discos intercalares (fig. 1, panel C). La MMP9 mostró una inmunotinción similar en las muestras fetales (fig. 1, panel D) y de adultos (fig. 1, panel E). Se encontraron algunas células intersticiales que captaron pigmento pero la tinción fue negativa para MMP9. Todos los cardiomiocitos, fetales (fig. 1, panel F) y adultos (fig. 1, panel G), mostraron una tinción débil y difusa para la CisC independientemente de la edad fetal y del estado de salud de los pacientes.

Relación entre CisC sérica y estructura cardiaca

Se estudiaron 351 pacientes, 245 (70%) con IC y FE preservada (ICFEP) y 106 (30%) con IC y FE reducida (ICFER). Las características clínicas de la cohorte se muestran en la tabla 2.

No se encontró ninguna correlación significativa entre la CisC y los parámetros ecocardiográficos (tablas 3 y 4). Aunque no fue el propósito del estudio, se analizó la información pronóstica ofrecida por la CisC sérica y su correlación con el FG estimado por la fórmula de «*modification diet in renal diseases formula*», basada en 4 parámetros. La concentración de CisC tuvo una correlación directa con la mortalidad por cualquier causa al año y con el FG estimado.

Discusión

Nuestros resultados muestran que la CisC no cambia su patrón de expresión en el miocardio ventricular durante distintas etapas del desarrollo fetal, ni en el sujeto adulto en función de su estado de salud cardiovascular. La tinción inmunohistoquímica para CisC, débil y generalizada en todas las muestras miocárdicas analizadas, sugiere que esta proteasa se sintetiza de modo constitutivo, no inducido, y se secreta al torrente circulatorio. Este patrón está en consonancia con las acciones biológicas, fundamentalmente extracelulares, de la CisC^{1,2}. El hecho de que la tinción de CisC en el miocardio ventricular de pacientes con hipertrofia del VI o IC, no denoten cambios de distribución, sugiere que la CisC no está involucrada en la progresión de la hipertensión hacia IC. Aunque la cohorte clínica evaluada

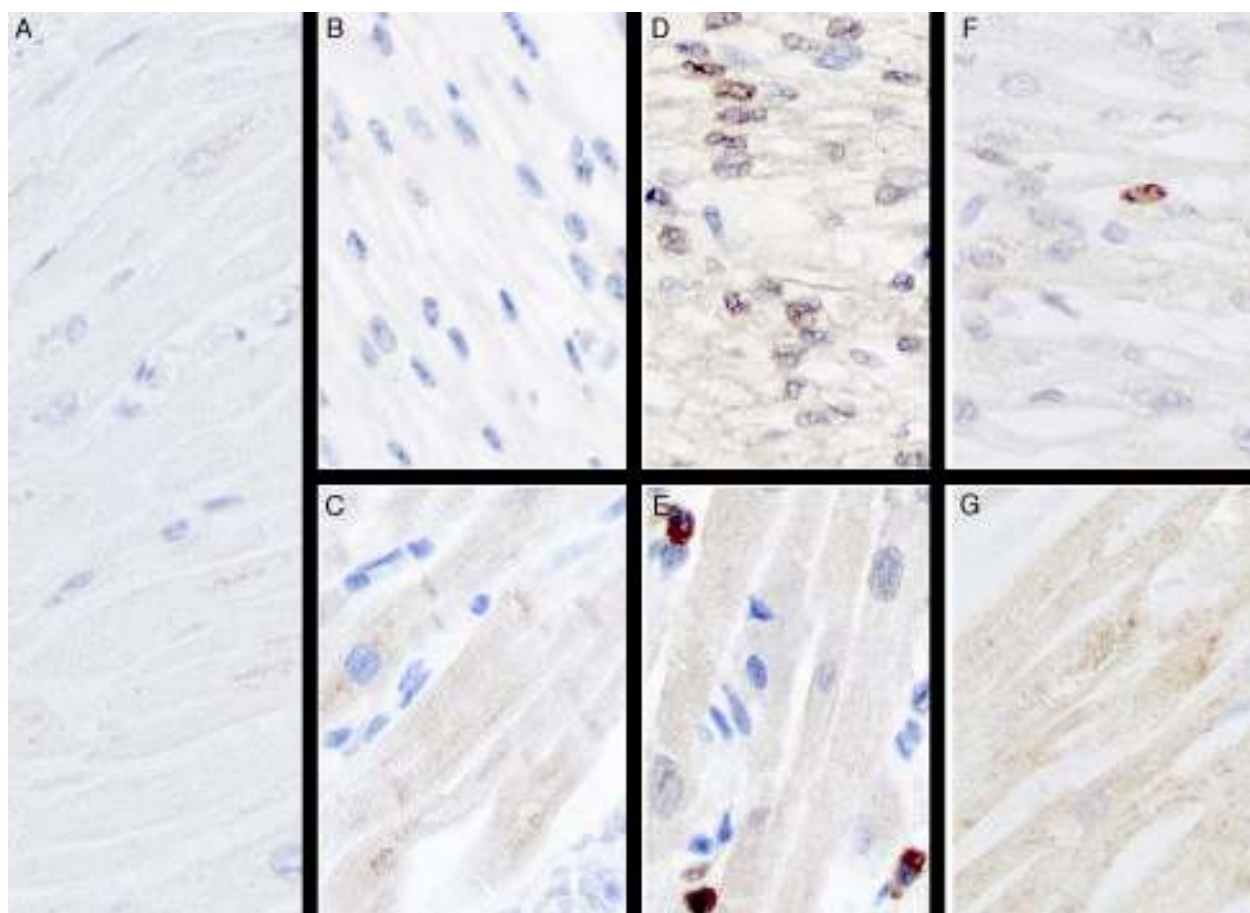


Figura 1 Tinción inmunohistoquímica de las muestras de tejido miocárdico (x20).

A) Hematoxilina de contraste y diluyente de anticuerpos (control). Se observan miocitos cardiacos de estructura normal con los núcleos teñidos débilmente ocupando una posición central dentro de la célula, con tinción de fondo de hematoxilina. También se observa pigmento de lipofusina en los polos del núcleo (Ac x20). B) Desmina en miocardio fetal: la expresión de desmina es mucho más débil que en el corazón adulto o es negativa traduciendo probablemente una falta de desarrollo de las sarcómeras. C) Desmina en miocardio adulto: estriación transversal de todo el miocardio; las bandas intercalares destacan más oscuras. D) MMP9 en miocardio fetal: la inmunotinción citoplásmica para MMP9 es positiva en células aisladas en el intersticio. El citoplasma de las células musculares es negativo. E) MMP9 en miocardio adulto: inmunotinción citoplásmica para MMP9 en células aisladas en el intersticio; las células musculares son negativas. F) CisC en miocardio fetal: se aprecia una celularidad más abundante que en el corazón adulto con disposición menos ordenada de las células y una leve inmunotinción citoplásmica de los miocardiocitos para CisC. Existe alguna célula pequeña aislada en el intersticio que expresa cistatina en su citoplasma. G) CisC en miocardio adulto: cardiomiocitos inmunoteñidos con expresión difusa de CisC en el citoplasma.

no tenía relación con los pacientes de los que procedían las muestras tisulares, la ausencia de correlación entre las concentraciones de CisC sérica y la estructura cardíaca también debe ser interpretada en este contexto. La CisC no se relaciona con las anomalías morfológicas cardíacas, medidas por ecocardiografía, en la etapa evolutiva final del remodelado cardíaco; es decir, en presencia de IC. Sin embargo, las concentraciones de CisC tienen un valor pronóstico incuestionable en la IC^{10,11,14-22}. Por su pequeño tamaño molecular y carga eléctrica, la CisC se filtra libremente en el glomérulo y se cataboliza en el túbulo contorneado proximal, sin sufrir ulteriores modificaciones, que sí ocurren con la urea o la creatinina¹¹. Estas razones hacen que la CisC sea particularmente precisa para estimar el FG en la disfunción renal con aclaramientos entre 40 y 60 ml/min., márgenes en los que la creatinina proporciona valores de FG muy poco precisos. De hecho, la CISC permite estimar de modo más preciso

el riesgo de muerte en pacientes con IC que poseen estos rangos de FG^{22,27}.

La posibilidad de que la CisC esté implicada en etapas precoces del remodelado cardíaco surge de los resultados de una cohorte poblacional del *Dallas Heart Study*¹⁰. En ella se estudió mediante resonancia magnética cardíaca una población de 2.548 sujetos no seleccionados y se encontró una relación lineal entre las concentraciones séricas de esta proteasa, el espesor de la pared posterior del VI y el cociente entre la masa y el volumen telediastólico del VI, un parámetro novedoso al que los autores denominaron «concentricidad» cardíaca. Los autores sugieren que la CisC sería un parámetro útil para identificar individuos con alteraciones preclínicas en la estructura cardíaca, concretamente con un fenotipo específico de hipertrofia VI concéntrica que, de acuerdo con su hipótesis, precedería en años a la aparición de disfunción

Tabla 2 Características basales de la cohorte clínica

	Cohorte clínica (n= 351)
ICFER	106 (30,2)
Edad, años	78,41 (6,7)
Sexo masculino	170 (48,4)
IMC, kg/m ²	29,86 (10,6)
Etiología	
Hipertensiva	157 (44,6)
Cardiopatía isquémica	80 (22,8)
Otras [*]	114 (32,6)
Clase funcional NYHA	
I	37 (10,5)
II	189 (53,8)
III	119 (33,9)
IV	6 (1,7)
Comorbilidad	
Hipertensión arterial	255 (72,6)
Fibrilación auricular	205 (58,4)
Diabetes mellitus	136 (38,7)
EPOC	71 (20,2)
Sodio, mEq/l	141,7 (4,5)
Hemoglobina, g/dl	12,12 (0,3)
FGe, ml/min/1,73m ²	52,16 (21,3)
(MDRD-4)	
Cistatina, mg/l	1,5 (0,55)
NT-proBNP, pg/ml	6183 (9575)

Los valores se expresan como media (desviación estándar) o número (porcentaje) según corresponda.

* Algunos pacientes pueden tener varias etiologías simultáneas.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FGe: filtrado glomerular estimado; ICFER: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; IMC: índice de masa corporal; MDRD: *modification diet in renal disease* fórmula basada en 4 parámetros; NT-proBNP: fragmento aminoterminal del péptido natriurético cerebral; NYHA: *New York Heart Association*.

diastólica o IC¹⁰. En algunos estudios se ha sugerido que este fenotipo de hipertrofia VI concéntrica depende del equilibrio entre las cisteína-proteinasas (cathepsina B, S y K) y sus inhibidores (CisC)^{9,28,29}. Sin embargo, en nuestro estudio no encontramos cambios en el patrón de tinción de la CisC miocárdica, ni entre sus concentraciones séricas y los parámetros ecocardiográficos que apoyen esta interpretación. Estas discrepancias pueden explicarse, al menos en parte, por las diferencias en la metodología y poblaciones de ambos estudios. Aunque en el estudio de Patel et al.¹⁰ se utilizó una técnica precisa como la resonancia magnética, debe resaltarse que el remodelado es un proceso local y que las concentraciones séricas de CisC podrían no reflejar lo que ocurre en el tejido³⁰, algo que apoyan los resultados de la inmunohistoquímica de nuestro estudio.

La importancia del equilibrio entre proteasas y anti-proteasas en la fisiopatología del remodelado cardiaco se ha estudiado previamente³¹. Algunos autores atribuyen al balance entre las metaloproteinasas de la matriz y sus inhibidores un papel clave en la diferenciación de los fenotipos de ICFEP e ICFER³². Stypman et al.²⁸ analizaron la histología y los cambios histomorfométricos en los corazones de 40 ratones con ausencia del gen codificante de la cathepsina L. Al cabo de un año, los ratones deficientes mostraban, en comparación con los controles, un crecimiento significativo de la aurícula y del ventrículo, secundario a fibrosis del intersticio miocárdico. Estas anomalías se reflejaban en la ecocardiografía como un deterioro importante de la contractilidad del VI, interpretado como una respuesta adaptativa a los cambios histológicos experimentados por el ratón deficitario en cathepsina L²⁸. También se ha encontrado un incremento en la expresión de la cathepsina B, tanto a nivel del RNA mensajero como de la proteína, en un grupo de 20 pacientes con miocardiopatía dilatada grave, en comparación con 5 sujetos donantes de corazón²⁹. Por lo tanto, existen indicios de que algunas proteasas lisosomales participan en el remodelado cardiaco; no obstante, el papel de las antiproteasas no se analizó en estos estudios.

Tabla 3 Parámetros ecocardiográficos (cohorte clínica) y correlación con las concentraciones séricas de CisC

	N	Media (DE)	Correlación con CisC	
			R [*]	p
Fracción eyección VI (%)	348	51,75 (13,81)	0,071	0,197
Diámetro auricular izquierdo (mm)	272	47,77 (9,26)	-0,082	0,179
DTDVI (ml)	268	55,24 (9,62)	-0,012	0,844
DTSVI (ml)	263	38,47 (11,2)	-0,033	0,599
Grosor septal (mm)	271	10,53 (2,21)	0,101	0,099
Pared posterior (mm)	268	10,43 (2,03)	0,006	0,928
Masa ventricular izquierda (g)	265	205,61 (82)	-0,008	0,903
Masa del VI indexada (g/m ²)	265	118,85 (45,35)	0,000	0,856
«Concentricidad» ^{**} (g/ml)	265	3,68 (1,16)	0,081	0,197
Onda E (m/sg)	200	0,99 (0,36)	0,07	0,325
Onda A ^{***} (m/sg)	69	0,82 (0,33)	0,117	0,340
Relación E/A ^{***}	86	1,25 (0,75)	-0,013	0,907
Presión sistólica arteria pulmonar (mmHg)	115	46,5 (16,4)	-0,063	0,509

DTDVI: diámetro telediastólico del VI; DTSVI: diámetro telesistólico del VI; VI: ventrículo izquierdo.

* Rho de Spearman.

** «Concentricidad»: relación entre masa del VI/DTDVI LV.

*** Solo en pacientes en ritmo sinusal.

Tabla 4 Correlación entre las concentraciones de cistatina sérica y los parámetros ecocardiográficos

	Cohorte completa	Q1 ≤1,1 mg/dl	Q2 1,11-1,35 mg/dl	Q3 1,36-1,75 mg/dl	Q4 >1,75 mg/dl	p
FE del VI (%)	51,7 (13,95)	50,55 (13,48)	52,65 (14,17)	49,07 (14,78)	54,77 (12,82)	0,075
Diámetro AI (mm)	47,74 (9,27)	48,36 (9,14)	47,95 (8,78)	47,38 (10,21)	47,31 (9)	0,9
VTDVI (ml)	55,25 (9,64)	54,43 (11)	56,36 (9,12)	56,56 (9,84)	53,61 (8,39)	0,204
VTSVI(ml)	38,51 (11,2)	38,8 (12,43)	39 (10,97)	39,45 (11,76)	36,9 (9,66)	0,57
Grosor tabique (mm)	10,52 (2,21)	10,18 (2,71)	10,66 (2,02)	10,56 (2,08)	10,68 (1,99)	0,539
Grosor pared posterior (mm)	10,42 (2,03)	10,47 (2,77)	10,38 (1,85)	10,49 (1,8)	10,35 (1,62)	0,971
Masa VI (g)	204,09 (82,6)	198,33 (91,28)	206,48 (82,76)	213,71 (86,05)	197,32 (70,76)	0,628
Índice de masa del VI (g/m ²)	115,5 (43)	114,2 (48,5)	115 (41,7)	121,7 (45,2)	111,2 (36,7)	0,56
«Concentricidad»* (g/ml)	3,66 (1,15)	3,64 (1,46)	3,67 (1,16)	3,72 (1,04)	3,63 (0,96)	0,97
Onda E	0,99 (0,36)	0,97 (0,34)	0,97 (0,26)	0,98 (0,43)	1,04 (0,36)	0,786
Onda A**	0,82 (0,33)	0,81 (0,28)	0,72 (0,27)	0,91 (0,38)	0,83 (0,33)	0,378
E/A**	1,25 (0,75)	1,37 (1,1)	1,28 (0,55)	1,03 (0,53)	1,37 (0,79)	0,342
PSAP (mmHg)	46,6 (16,44)	45,81 (13,51)	42,14 (14,51)	48,81 (21,27)	48,03 (15,71)	0,504

AI: auricular izquierda; FE del VI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; PSAP: presión sistólica arterial pulmonar; VTDVI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTSVI: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

* «Concentricidad»: masa del VI/diámetro diastólico del VI.

** Solo en pacientes en ritmo sinusal. Los valores entre paréntesis reflejan la desviación estándar.

En cualquier caso, las familias de proteasas y antiproteasas son numerosas y sus papeles fisiológicos variados, por lo que el comportamiento de algunas de ellas puede no ser extrapolable. Cheng et al.⁹ analizaron por PCR en tiempo real, inmunoblot e inmunohistoquímica, la expresión de catepsina S y K y su antiproteasa, la CisC, en corazones hipertróficos humanos y murinos. Encontraron que la expresión de catepsinas era mayor en los corazones de sujetos con IC, que en aquellos que solo tenían hipertrofia del VI, o en el grupo control. Sin embargo, la expresión de CisC no aumentó en ningún espécimen de tejido de los sujetos analizados⁹. Estos resultados coinciden con los que hemos encontrado en el presente estudio. Existen algunas explicaciones que justifican la ausencia de expresión de CisC en el remodelado ventricular. En primer lugar, podría ser que la secreción de CisC en respuesta al incremento de la producción de catepsinas sea defectuoso. En este caso, la ausencia de acción de la CisC conduciría a un aumento de la actividad elastolítica de las catepsinas, lo que indirectamente favorecería la dilatación ventricular y la IC. En segundo lugar, es posible que determinados factores locales sean decisivos en la localización de la actividad de la CisC. Se sabe que un pH neutro extracelular reduce la actividad de las catepsinas y se ha demostrado que la enzima H⁺-ATPasa lisosomal se trasloca a la membrana³³ y crea un ambiente ácido que favorece la activación de las catepsinas activadoras de metaloproteinasas de la matriz³⁴. Es posible que algo similar ocurra con la CisC. De hecho, esta proteasa ejerce sus acciones fisiológicas en los fluidos corporales, lejos de las células que la producen².

Este estudio tiene limitaciones. El número de muestras tisulares estudiadas es pequeño y la tinción inmunohistoquímica, además de ser un método cualitativo, puede no reflejar de modo suficientemente sensible lo que ocurre a nivel tisular en procesos biológicos complejos y dinámicos.

En conclusión, el patrón de distribución débil y homogéneo de la tinción inmunohistoquímica para CisC en el miocardio de fetos de diferentes edades; de adultos con y sin enfermedades cardíacas; así como, de modo indirecto, la ausencia de relación entre las concentraciones séricas de CisC y los parámetros morfológicos y funcionales obtenidos por ecocardiografía en pacientes con IC, añaden un elemento de discusión al debate, todavía sin conclusión, acerca del papel de la CisC en el remodelado cardíaco. Nuestros resultados sugieren que la CisC no está implicada directamente en el remodelado cardíaco que conduce a la IC.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Barrett AJ, Fritz H, Grubb A, Isemura S, Jarvinen M, Katunuma N, et al. Nomenclature and classification of the proteins homologous with the cysteine-proteinase inhibitor chicken cystatin. *Biochem J.* 1986;236:312.
2. Abrahamson M, Grubb A, Olafsson I, Lundwall A. Molecular cloning and sequence analysis of cDNA coding for the precursor of the human cysteine proteinase inhibitor cystatin C. *FEBS Lett.* 1987;216:229–33.
3. Abrahamson M, Islam MQ, Szpirer J, Szpirer C, Levan G. The human cystatin C gene (CST3), mutated in hereditary cystatin C amyloid angiopathy, is located on chromosome 20. *Hum Genet.* 1989;82:223–6.
4. Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, Ulvback M, Lundwall A, Jansson O, et al. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J.* 1990;268:287–94.

5. Barrett AJ, Davies ME, Grubb A. The place of human gamma-trace (cystatin C) amongst the cysteine proteinase inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984;120:631–6.
6. Merz GS, Benedikz E, Schwenk V, Johansen TE, Vogel LK, Rushbrook JI, et al. Human cystatin C forms an inactive dimer during intracellular trafficking in transfected CHO cells. *J Cell Physiol.* 1997;173:423–32.
7. Werb Z, Chin JR. Extracellular matrix remodeling during morphogenesis. *Ann NY Acad Sci.* 1998;857:110–8.
8. Shi GP, Sukhova GK, Grubb A, Rhode LH, Lee RT, Ridker PM, et al. Cystatin C deficiency in human atherosclerosis and aortic aneurysms. *J Clin Invest.* 1999;104:1191–7.
9. Cheng XW, Obata K, Kuzuya M. Elastolytic cathepsin induction/activation system exists in myocardium and is upregulated in hypertensive heart failure. *Hypertension.* 2006;48:979–87.
10. Patel PC, Ayers CR, Murphy SA, Peshock R, Khera A, de Lemos JA, et al. Association of cystatin C with left ventricular structure and function: The Dallas Heart Study. *Circ Heart Fail.* 2009;2:98–104.
11. McMurray MD, Trivax JE, McCullough PA. Serum Cystatin C renal function and left ventricular remodeling. *Circ Heart Fail.* 2009;2:86–9.
12. Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Siscovich D, Kestenbaum B, Seliger S, et al., Cardiovascular Health Study. Cystatin C and aging success. *Arch Intern Med.* 2008;168:147–53.
13. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med.* 2005;352:2049–60.
14. Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen CO, Fried LF, Jenny NS, Psaty BM, et al., Cardiovascular Health Study. Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. *Ann Intern Med.* 2005;142:497–505.
15. Djoussé L, Kurth T, Gaziano JM. Cystatin C and risk of heart failure in the Physicians' Health Study (PHS). *Am Heart J.* 2008;155:182–6.
16. Moran A, Katz R, Smith NL, Fried LF, Sarnak MJ, Seliger SL, et al. Concentration as a predictor of systolic and diastolic heart failure. *J Card Fail.* 2008;14:19–26.
17. Deo R, Fyr CL, Fried LF, Newman AB, Harris TB, Angleman S, et al. Health ABC study. Kidney dysfunction and fatal cardiovascular disease—an association independent of atherosclerotic events: Results from the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) study. *Am Heart J.* 2008;155:62–8.
18. Shlipak MG, Katz R, Fried LF, Jenny NS, Stehman-Breen CO, Newman AB, et al. Cystatin-C and mortality in elderly persons with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:268–71.
19. Pérez-Calvo J, Ruiz-Ruiz F, Francisco J, Carrasco-Sánchez J, Morales-Rull JL, Manzano-Fernández S, et al. Prognostic value of serum cystatin c and N-terminal pro B-type natriuretic peptide in patients with acute heart failure. *Eur J Intern Med.* 2012;23:599–603.
20. Zamora E, Lupón J, de Antonio M, Vila J, Peñafiel J, Galán A, et al. Long-term prognostic value for patients with chronic heart failure of estimated glomerular filtration rate calculated with the new CKD-EPI equations containing cystatin C. *Clin Chem.* 2014;60:481–9.
21. Carrasco-Sánchez FJ, Galisteo-Almeda L, Páez-Rubio I, Martínez-Marcos FJ, Camacho-Vázquez C, Ruiz-Frutos C, et al. Prognostic value of cystatin C on admission in heart failure with preserved ejection fraction. *J Card Fail.* 2011;17:31–8.
22. Manzano-Fernández S, Flores-Blanco PJ, Pérez-Calvo JI, Ruiz-Ruiz FJ, Carrasco-Sánchez FJ, Morales-Rull JL, et al. Comparison of risk prediction with the CKD-EPI and MDRD equations in acute decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2013;19:583–91.
23. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, Boomsma F, de Zeeuw D, Charlesworth A, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2000;102:203–10.
24. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al., ESC Committee for Practice Guideline (CPG). Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the task force on acute heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005;26:384–416.
25. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J.* 2006;27:330–7.
26. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al., ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:803–69.
27. Zamora E, Lupón J, de Antonio M, Vila J, Galán A, Gastelurrutia P, et al. Limited value of cystatin-C over estimated glomerular filtration rate for heart failure risk stratification. *PLoS One.* 2012;7:e51234.
28. Stypmann J, Glaser K, Roth W, Tobin DJ, Petermann I, Matthias R, et al. Dilated cardiomyopathy in mice deficient for the lysosomal cysteine peptidase cathepsin L. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99:6234–9.
29. Ge J, Zhao G, Chen R, Li S, Wang S, Zhang X, et al. Enhanced myocardial cathepsin B expression in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2006;8:284–9.
30. Beiras-Fernandez A, Weis F, Rothkopf J, Kaczmarek I, Ledderose C, Dick A, et al. Local expression of myocardial galectin-3 does not correlate with its serum levels in patients undergoing heart transplantation. *Ann Transplant.* 2013;22:643–50.
31. López B, González A, Querejeta R, Larman M, Díez J. Alterations in the pattern of collagen deposition may contribute to the deterioration of systolic function in hypertensive patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:89–96.
32. Shirwany A, Weber KT. Extracellular matrix remodeling in hypertensive heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:97–8.
33. Punturieri A, Filippov S, Allen E, Caras I, Murray R, Reddy V, et al. Regulation of elastolytic cysteine proteinase activity in normal and cathepsin K-deficient human macrophages. *J Exp Med.* 2000;192:789–99.
34. Sam F, Siwik DA. Digesting the remodeled heart role of lysosomal cysteine proteases in heart failure. *Hypertension.* 2006;48:830–1.