

PUESTA AL DÍA

Genética y biología molecular en cardiología (IV)

Respuestas del miocardio al estrés biomecánico

Javier Díez^{a,b}, Begoña López^b, Arantxa González^b, Noelia Ardanaz^b y María A. Fortuño^b

^aDepartamento de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Clínica Universitaria. ^bDivisión de Fisiopatología Cardiovascular. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

El estrés biomecánico del miocardio hace referencia a la situación que se genera cuando, debido a la hipertensión, la hipoxia u otras formas de daño miocárdico, están aumentadas las demandas de trabajo cardíaco y/o se ha perdido miocardio funcional. Como consecuencia del estrés biomecánico se producen diversas respuestas que afectan a todas las células miocárdicas, en particular a los cardiomiocitos. El resultado final de las mismas son distintas modificaciones fenotípicas que inicialmente son compensadoras (p. ej., hipertrofia), pero que si persiste el estrés pueden mediar la transición de la hipertrofia a la insuficiencia cardíaca (p. ej., apoptosis y fibrosis). Esta revisión se centra en la descripción de las distintas fases de las respuestas miocárdicas al estrés, así como en la consideración de los hallazgos más recientes sobre los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo de insuficiencia cardíaca.

Palabras clave: *Apoptosis. Estrés biomecánico. Fibrosis. Hipertrofia. Insuficiencia cardíaca.*

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 507-515)

Myocardial Response to Biomechanical Stress

Biomechanical stress of the myocardium is the situation resulting from hypoxia, hypertension, and other forms of myocardial injury, that invariably lead to increased demands for cardiac work and/or loss of functional myocardium. As a consequence of biomechanical stress a number of responses develop involving all the myocardial cells, namely cardiomyocytes. As a result some myocardial phenotypic changes develop that are initially compensatory (i.e., hypertrophy) but which may mediate the eventual decline in myocardial function that occurs with the transition from hypertrophy to failure in conditions of persistent stress (i.e., apoptosis and fibrosis). This review focuses on the steps involved in the response of the myocardium to biomechanical stress and highlights the most recent developments in the molecular mechanisms involved in the development of heart failure.

Key words: *Apoptosis. Biomechanical stress. Fibrosis. Heart failure. Hypertrophy.*

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 507-515)

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca es una de las principales causas de morbilidad y de mortalidad en Occidente en general¹ y en España en particular². En los últimos años, la incorporación de los conceptos y la tecnología de la genética y la bioquímica al estudio de la insuficiencia cardíaca está propiciando un nuevo modo de enfocar los mecanismos moleculares que participan en su desarrollo³.

En ese enfoque resulta importante el concepto de estrés biomecánico del miocardio (fig. 1)^{4,5}. El estrés biomecánico del miocardio es la situación que se crea

en una de las circunstancias siguientes: cuando el corazón está sometido a una sobrecarga mecánica (p. ej., en un paciente con hipertensión arterial o con estenosis aórtica), cuando está comprometida la perfusión del músculo cardíaco (p. ej., en un paciente con cardiopatía isquémica), cuando está disminuida la cuantía de miocardio funcional (p. ej., en un paciente que ha sufrido un infarto previo) y cuando la composición química de los cardiomiocitos es anormal (p. ej., en las miocardiopatías de origen genético, como la miocardiopatía hipertrófica y algunas formas de miocardiopatía dilatada idiopática). En esas circunstancias se desencadenan una serie de respuestas que inicialmente provocan la hipertrofia miocárdica y preservan la función cardíaca. Sin embargo, algunas de esas respuestas también pueden remodelar la estructura del miocardio y comprometer su función, desarrollándose entonces la insuficiencia cardíaca.

En esta breve revisión se analizarán los factores mediadores de las respuestas miocárdicas al estrés biomecánico y sus vías de señal intracelular, así como los

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

Correspondencia: Dr. J. Díez.
División de Fisiopatología Cardiovascular. Facultad de Medicina.
Irunlarrea, s/n. 31080 Pamplona.
Correo electrónico: jadimar@unav.es

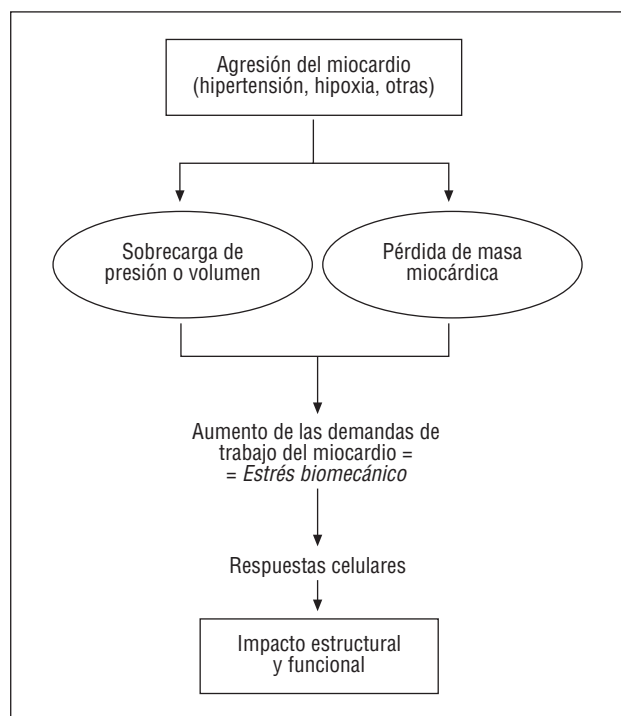


Fig. 1. Esquema representativo de los principales eventos producidos durante el proceso de estrés biomecánico del miocardio.

cambios genéticos, bioquímicos y fenotípicos finalmente resultantes. Se destacarán de manera especial aquellos cambios que pueden estar implicados en la transición de la hipertrofia compensadora al remodelado patológico con deterioro de la función cardíaca.

MEDIADORES Y VÍAS DE SEÑAL

Las respuestas al estrés biomecánico del miocardio están mediadas por dos tipos de factores (fig. 2): el estiramiento mecánico y los factores humorales.

Estiramiento mecánico

El estiramiento mecánico desencadena diversas señales intracelulares a través de tres tipos de mecanismos⁶: activación de integrinas, deformación del sarcolema y liberación de factores humorales.

Las integrinas son receptores de la superficie celular que conectan la matriz extracelular, principalmente la fibronectina, con el citoesqueleto celular en los denominados sitios de adhesión focal. La activación de las integrinas da lugar a la puesta en marcha de vías intracelulares de señal a través de la estimulación directa de proteínas cinasas no acopladas a receptores de membrana o a través de la reorganización previa de los filamentos de actina y los microtúbulos del citoesqueleto⁷.

La deformación del sarcolema causa cambios conformacionales y la activación subsiguiente de las proteínas que están ancladas en la superficie interna de la

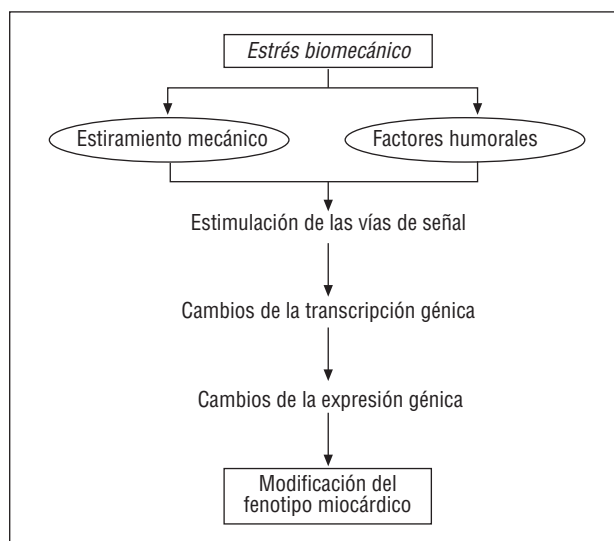


Fig. 2. Esquema representativo de las respuestas desencadenadas por el estrés biomecánico en el miocardio.

membrana o de las proteínas transmembranarias⁸. Ejemplos de dichas proteínas son algunas enzimas efectoras, como las fosfolipasas C (PLC) y D (PLD) y las isoenzimas de la proteína cinasa C (PKC), canales iónicos activados por el estiramiento, el intercambiador Na^+/H^+ y las proteínas que se unen al nucleótido de guanina (proteínas G).

El estiramiento mecánico de los cardiomiocitos puede dar lugar a la liberación de factores humorales, como la angiotensina II, la endotelina-1 y el factor de crecimiento transformante-beta 1 (TGF- β 1), que actúan sobre los propios cardiomiocitos de manera autocrina o sobre otras células próximas de manera paracrina⁹.

Factores humorales

El fenotipo miocárdico de un paciente hipertenso está alterado no sólo en el ventrículo izquierdo directamente expuesto a la sobrecarga hemodinámica, sino también en el septo interventricular y el ventrículo derecho. Por otra parte, en un paciente con infarto de miocardio se observan modificaciones fenotípicas en regiones del miocardio distales a la necrosada. Estas consideraciones sugieren que, junto al componente mecánico que actúa en la región miocárdica sometida directamente al estrés, intervienen factores humorales (tabla 1) que actúan de manera más difusa en el miocardio que sufre estrés biomecánico.

Factores de crecimiento

La síntesis y posterior secreción de péptidos que actúan como factores de crecimiento sirve para amplificar y dispersar las acciones desencadenadas por otros factores humorales o, como se ha comentado anterior-

TABLA 1. **Mediadores humorales y vías de señal estimuladas por el estrés biomecánico miocárdico**

Mediadores	Receptores	Vías de señal
Factores de crecimiento IGF-1 FGFs TGF- β_1	Tirosinacinasas	Cinasas activadas por mitógenos
Agonistas de receptores heptahelicoidales Angiotensina II Endotelina-1 Agonistas adrenérgicos α_1 PGF 2α	Proteínas heptahelicoidales	Proteínas familia Gq
Citocinas de la vía gp130 Interleucinas 6 y 11 Cardiotrofina-1 LIF	Proteína gp130	Janus cinasas
Otras citocinas Interleucina 1 TNF α	Receptores específicos	Cinasas activadas por mitógenos

mente, del propio estiramiento mecánico. Entre los factores de crecimiento que desempeñan dicha función cabe destacar el TGF- β_1 , el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) y los factores de crecimiento de los fibroblastos (FGF)¹⁰.

Los receptores de los factores de crecimiento son proteínas de la membrana con actividad tirosina cinasa, o sea, que tras la unión ligando-receptor se produce la activación de la enzima, lo que da lugar a la fosforilación del receptor. En esta forma, el receptor recluta moléculas hacia la membrana (p. ej., la proteína p21ras o Ras) que inician la vía de transducción de la señal¹¹.

En dicha vía intervienen las cinasas activadas por mitógenos (MAPK), que es una superfamilia de enzimas compuesta por varias subfamilias¹²: las cinasas reguladas extracelularmente (ERK), las cinasas c-Jun N-terminal (JNK) y las cinasas de la cascada de la p38.

Agonistas de receptores heptahelicoidales

Sustancias no peptídicas, como los agonistas adrenérgicos α_1 y la prostaglandina F $_{2\alpha}$ (PGF $_{2\alpha}$) y péptidos como la angiotensina II, la endotelina-1 y la trombina α , median de manera muy activa la respuesta miocárdica al estrés biomecánico¹⁰.

De estos agonistas, el más estudiado ha sido la angiotensina II. En efecto, hoy día se acepta que, junto a sus acciones reguladores del tono vascular y del volumen del líquido extracelular, la interacción de la angiotensina II con sus receptores AT $_1$ media las respuestas de las células miocárdicas al estrés biomecánico, tanto las que conducen a su hipertrofia¹³ como las implicadas en su remodelado^{14,15}.

Estas sustancias interactúan con receptores que poseen siete dominios transmembranarios y que están acoplados a proteínas G, principalmente de la familia

G α_q ¹⁶. La interacción ligando-receptor pone en marcha vías de señal en las que desempeñan un papel crítico la PLC (isoforma β), el inositol 1,4,5-trifosfato (IP $_3$), el 1,2-diacilglicerol (DAG) y la PKC¹⁷.

Citocinas de la vía gp130

Recientemente se ha puesto de manifiesto que las citocinas modulan la estructura y la función del corazón. En particular, una familia que incluye las interleucinas 6 y 11 (IL-6, IL-11), la cardiotrofina-1, el factor inhibidor de la leucemia (LIF), el factor neurotrófico ciliar y la oncostatina M¹⁰.

Estas citocinas comparten un transductor común de su señal a la célula: el receptor transmembranario gp130^{18,19}. La interacción ligando-receptor conduce a la homodimerización del receptor o a su heterodimerización con otro receptor distinto (generalmente el receptor LIF), estimulándose entonces una vía de señal que comporta la activación de dos clases de cinasas: las janus cinasas (JAK) y tirosina cinasas no receptores de la familia src. A su vez, las JAK activan a unas proteínas citoplasmáticas denominadas transductores de señal y activadores de la transcripción (STAT).

Otras citocinas

El factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y la IL-1 también están implicados en la mediación de las respuestas del miocardio al estrés biomecánico¹⁰.

Estas dos citocinas comparten un mecanismo común de señal en el que una PLC (la isoforma σ) genera diacilglicerol (DAG) y éste activa a una esfingomielinasa que produce cerámida²⁰. Este compuesto activa a una PKC (isoforma ζ) que inicia una serie de reacciones de fosforilación que activan al factor de transcripción NF κ B.

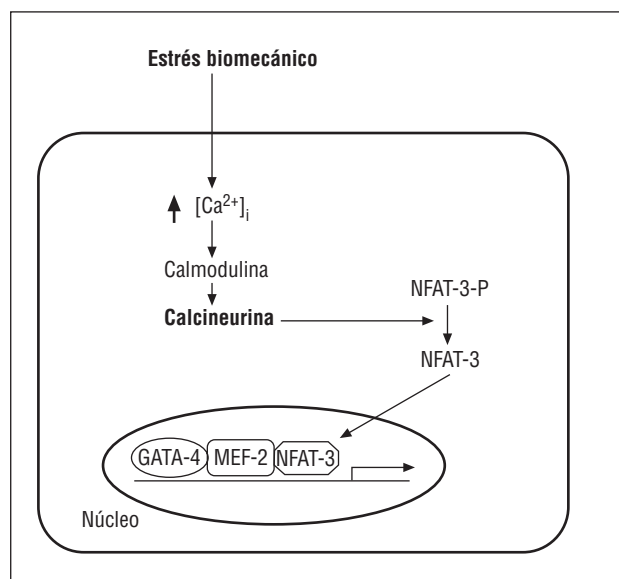


Fig. 3. Participación de la calcineurina en la transmisión de las señales originadas por el estrés biomecánico en los cardiomiocitos. $[Ca^{2+}]_i$: concentración intracelular de calcio; NFAT-3-P: factor citoplasmático de transcripción; GATA-4 y MEF-2: factores nucleares de transcripción.

CAMBIOS DE LA EXPRESIÓN GÉNICA

Las señales intracelulares puestas en marcha por los diversos mediadores inducidos por el estrés biomecánico se convierten, finalmente, en información que accede al núcleo de las células miocárdicas. Dicha información, modulada de manera conveniente por diversos factores intracardíacos y extracardíacos, dará lugar a cambios en la transcripción de numerosos genes (fig. 2).

Moduladores de la transcripción génica

Muchas de las vías de señal anteriormente mencionadas dan lugar al incremento de la concentración intracelular del calcio $[Ca^{2+}]_i$ ²¹. El incremento de $[Ca^{2+}]_i$ activa a la calmodulina que, a su vez, activa a una fosfatasa, la calcineurina, que parece desempeñar una función crítica en la transmisión de la información al núcleo²² (fig. 3). En efecto, los ratones transgénicos que expresan calcineurina en exceso en su corazón desarrollan hipertrofia en ausencia de sobrecarga de presión²³ y la hipertrofia se previene con la inhibición de la calcineurina mediante ciclosporina A²⁴. Por otra parte, los animales cuyo corazón es sometido a sobrecarga de presión no desarrollan hipertrofia si se inhibe la calcineurina con ciclosporina²⁵ o con FK506²⁶.

La calcineurina activada defosforila al factor citoplasmático de transcripción NFAT-3, que entonces se transloca al interior del núcleo celular, donde interactúa con los factores nucleares de transcripción GATA-4 y MEF-2 y activa la transcripción²⁷.

Junto al GATA-4 se conocen actualmente otros factores de transcripción de los genes miocárdicos. Es el caso del ATF-2, que pertenece al grupo del activador de la proteína 1 (AP-1) y que transduce las señales de las vías de las MAPK²⁸. De otros factores como el Egr-1, el TEF-1, el YB-1, el NFκB y los genes HLH todavía se ignora si transducen vías específicas de señal en las células cardíacas¹⁰.

El corazón desempeña un papel de capital importancia en la homeostasis circulatoria, por lo que no es de extrañar que sus respuestas a cualquier tipo de estrés estén moduladas también sistémicamente. Así, diversas hormonas peptídicas (como la hormona del crecimiento y la hormona tiroidea) y esteroideas (como algunos retinoides y la vitamina D) modulan la transcripción génica en respuesta al estrés biomecánico¹⁰. Mientras que las hormonas peptídicas, especialmente la tiroidea, favorecen la transcripción, las hormonas esteroideas, en especial los retinoides, la inhiben.

Cambios de la transcripción génica y de la síntesis de proteínas

Los factores de transcripción activan la transcripción de determinados genes en cuestión de minutos, de ahí su denominación como protooncogenes o genes de respuesta inmediata. En condiciones experimentales de sobrecarga de presión aumenta la expresión de genes como *fos*, *myc*, *jun* y *junB* dentro de la primera hora²⁹. Efectos similares se han observado en cardiomiocitos cultivados en presencia de factores humorales como angiotensina II y endotelina-1, o sometidos a estiramiento mecánico²⁹. La mayoría de estos genes se transcriben en exceso de manera transitoria, normalizándose la transcripción a las pocas horas, a pesar de persistir el estímulo. Por tanto, pueden considerarse como genes de emergencia que inducen una rápida adaptación al estímulo y que facilitan cambios más persistentes de otros genes.

En la tabla 2 de resumen los genes cuya transcripción se modifica de manera persistente en respuesta al estrés biomecánico del miocardio^{30,31}. Se puede observar que algunos genes se expresarán de manera aumentada como resultado de la estimulación de su transcripción, mientras que la expresión de otros genes disminuirá, por hallarse inhibida su transcripción. Entre los primeros cabe destacar los genes de las proteínas sarcoméricas y los péptidos natriuréticos, mientras que entre los segundos hay que resaltar los genes de las proteínas del metabolismo intracelular del Ca^{2+} . El aumento de la expresión de genes que fisiológicamente sólo se expresan durante el período embrionario sugiere que con el estrés biomecánico el miocardio recupera su memoria genética más primaria.

Junto a cambios cuantitativos de la transcripción génica, también hay que considerar cambios cualitati-

TABLA 2. Cambios en la transcripción génica inducidos por el estrés biomecánico miocárdico

Aumenta la transcripción	
Genes que codifican proteínas sarcoméricas	Miosina de cadena pesada β , α -actina esquelética, troponinas
Genes que codifican péptidos natriuréticos	PNA, PNB
Genes que codifican factores de crecimiento	IGF-1, TGF- β_1
Genes que codifican enzimas productoras de agonistas vasoactivos	ECA, ECE
Genes que codifican receptores	Receptores AT ₁ y AT ₂ de la angiotensina II
Genes que codifican transportadores iónicos	Intercambiador Na ⁺ /H ⁺ , intercambiador Na ⁺ /Ca ²⁺
Genes que codifican proteínas estructurales	Citosqueleto cardiomiocitos (microtúbulos) Matriz extracelular (colágeno fibrilar)
Disminuye la transcripción	
Genes que codifican proteínas reguladoras del Ca ²⁺ intracelular	Ca ²⁺ -ATPasa del retículo sarcoplásmico, fosfolambán
Genes que codifican receptores	Receptores β -adrenérgicos
Genes que codifican canales iónicos	Canales de Ca ²⁺ de la membrana plasmática de tipo L Canales de Ca ²⁺ de los depósitos intracelulares Canales de K ⁺ Cv1.5
Genes que codifican enzimas del metabolito energético	Creatinincinasa mitocondrial, enolasa

vos^{30,31}. Es el caso de genes con varias isoformas o de varios transcritos de un mismo gen y en los que el estrés biomecánico favorece a una isoforma o a un transcrito determinado. Así sucede especialmente con los genes de las proteínas sarcoméricas.

Aunque las modificaciones en la transcripción de un gen y los consiguientes cambios en la expresión de su ARN mensajero se traducen en cambios paralelos en la síntesis de la proteína correspondiente, en el miocardio sometido a estrés biomecánico se han descrito también modificaciones en las etapas postranscripcionales de la síntesis de proteínas, lo que puede explicar algunas discordancias publicadas entre disponibilidad del ARN mensajero de un gen y la cuantía de su correspondiente proteína³². Ejemplo representativo de ello son las proteínas del metabolismo intracelular del Ca²⁺.

MODIFICACIONES FENOTÍPICAS E IMPACTO FUNCIONAL

La hipertrofia del ventrículo izquierdo es la principal modificación fenotípica del miocardio sometido a estrés biomecánico. Se sabe que, gracias a la misma, el corazón adapta su función a las necesidades sistémicas. Sin embargo, también es conocido que la hipertrofia ventricular izquierda es un factor de riesgo para el desarrollo ulterior de insuficiencia cardíaca y otras

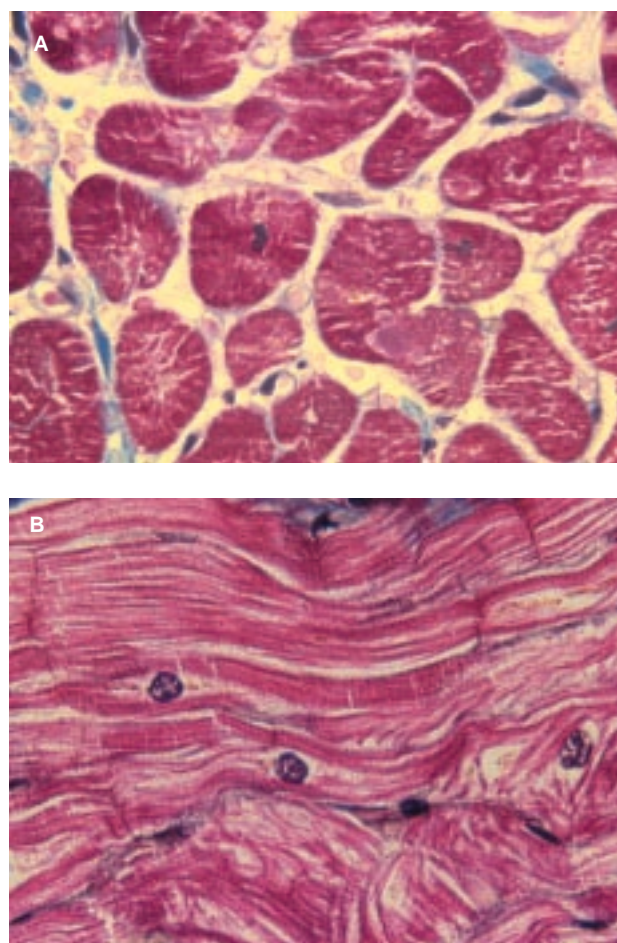


Fig. 4. Aumento del tamaño de los cardiomiocitos del ventrículo izquierdo de dos paciente hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda. A: aumento del grosor de los cardiomiocitos en un paciente con hipertrofia concéntrica. B: aumento de la longitud de los cardiomiocitos en un paciente con hipertrofia excéntrica (tinción de hematoxilina-eosina).

complicaciones cardíacas³³. Por ello, hoy día se acepta que, a largo plazo, el fenotipo del miocardio sometido a estrés biomecánico se remodela globalmente³⁴. El concepto de remodelado hace referencia a los cambios de la geometría del ventrículo izquierdo (pierde su forma elíptica y se hace más esférica) y a los cambios en la masa (disminuye el número de cardiomiocitos, aunque con aumento del volumen individual) y la composición miocárdica (se produce fibrosis del intersticio) que comprometen de manera desfavorable la función del músculo cardíaco. A continuación se revisan algunos aspectos relacionados con los cambios de los cardiomiocitos y el intersticio.

Modificaciones de los cardiomiocitos

La hipertrofia del miocardio ventricular es el resultado, fundamentalmente, del aumento del tamaño de los cardiomiocitos, debido al incremento de su contenido en proteínas y ribosomas. El patrón de hipertrofia varía

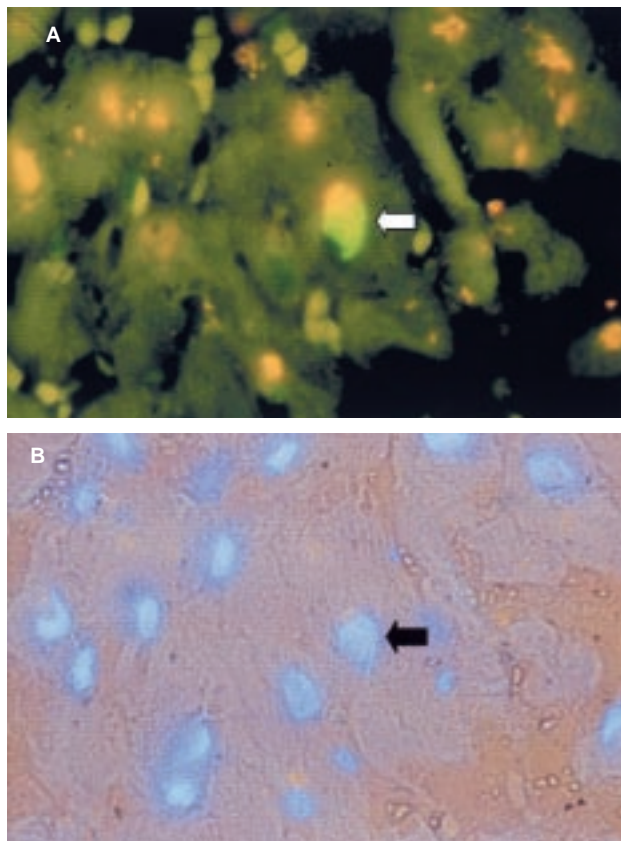


Fig. 5. Apoptosis en el miocardio de un paciente hipertenso con hipertrofia ventricular izquierda. A: el túnel pone de manifiesto la presencia de una célula con el núcleo teñido, lo que traduce la presencia de fragmentación del ADN. B: la microscopía convencional pone de manifiesto que se trata de un cardiomiocito con el citoplasma típicamente estriado.

según el contexto etiológico en el que se produce³⁵. Así, en la sobrecarga de presión las proteínas del sarcómero que se están sintetizando en exceso se agrupan en paralelo, por lo que los cardiomiocitos crecen en grosor (figs. 4A y B) y el ventrículo crece de manera concéntrica, con lo que aumenta el cociente grosor de la pared/diámetro de la cámara ventricular. Por otra parte, en la sobrecarga de volumen las nuevas proteínas sarcoméricas se agrupan en serie, con lo que los miocitos crecen en longitud (fig. 4) y el ventrículo crece excéntricamente, disminuyendo el cociente grosor de la pared/diámetro de la cámara ventricular. Ambos tipos de hipertrofia posibilitan que el estrés sistólico de la pared y el volumen de expulsión del ventrículo izquierdo se mantengan dentro de los límites de la normalidad³⁶.

Se han identificado algunos de los factores que regulan el proceso de agrupación de las proteínas sarcoméricas sintetizadas en exceso. Mientras que en la agrupación en paralelo parece desempeñar un papel crítico una miosina cinasa de cadena ligera activada por la calmodulina dependiente³⁷ de Ca^{2+} , en la agrupación en serie intervendría la β -catenina, molécula que media la adhesión término-terminal de los cardiomiocitos³⁸.

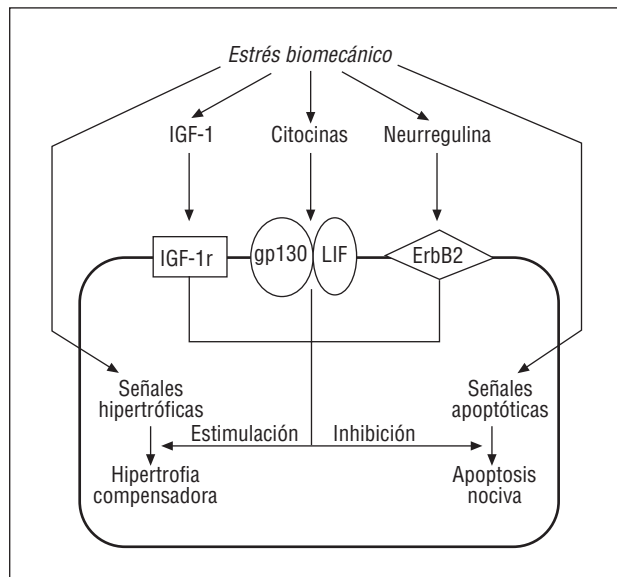


Fig. 6. Mecanismos de supervivencia de los cardiomiocitos. En condiciones normales el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), las citocinas de la vía del receptor gp130-LIF (factor inhibidor de la leucemia) y la neuregulina inhiben el proceso de apoptosis de los cardiomiocitos, posibilitando así el desarrollo del proceso de hipertrofia. (IGF-1r, receptor del IGF-1; ErbB2, receptor de la neuregulina.)

Recientemente se ha propuesto como hipótesis de trabajo que la transición de la hipertrofia compensadora a la disfunción ventricular progresiva está mediada por la disminución del número de cardiomiocitos debido al incremento de su muerte celular programada o apoptosis³⁹. De hecho, se ha demostrado un incremento de la apoptosis de los cardiomiocitos en el miocardio sometido a estrés biomecánico que desarrolla insuficiencia cardíaca^{40,41} (figs. 5A y B).

Todavía no están suficientemente aclarados los mecanismos inductores de la apoptosis de los cardiomiocitos en esas miocardiopatías. Se ha propuesto que la apoptosis podría ser un mecanismo compensador para eliminar cardiomiocitos hipertrofiados⁴² o cardiomiocitos que se están replicando en respuesta a un estrés biomecánico muy importante⁴³.

Otra posibilidad es que la apoptosis represente el fallo de los mecanismos de supervivencia de los cardiomiocitos sometidos a estrés biomecánico^{4,5}. Como se representa en la figura 6, con el estrés biomecánico se activan diversos mediadores (IGF-1, citocinas de la vía de la gp130 y neuregulina) que, a la par que estimulan la hipertrofia de los cardiomiocitos, inhiben su apoptosis. Estos mecanismos aseguran la hipertrofia adaptativa de los cardiomiocitos sometidos a estrés, pero cuando su funcionamiento se «agota» o se halla inhibido, los cardiomiocitos mueren. Todavía no se conocen bien los factores responsables del fallo de los mecanismos de supervivencia de los cardiomiocitos y se han propuesto como candidatos el TNF- α , el estrés oxidativo y alteraciones mitocondriales⁴⁴.

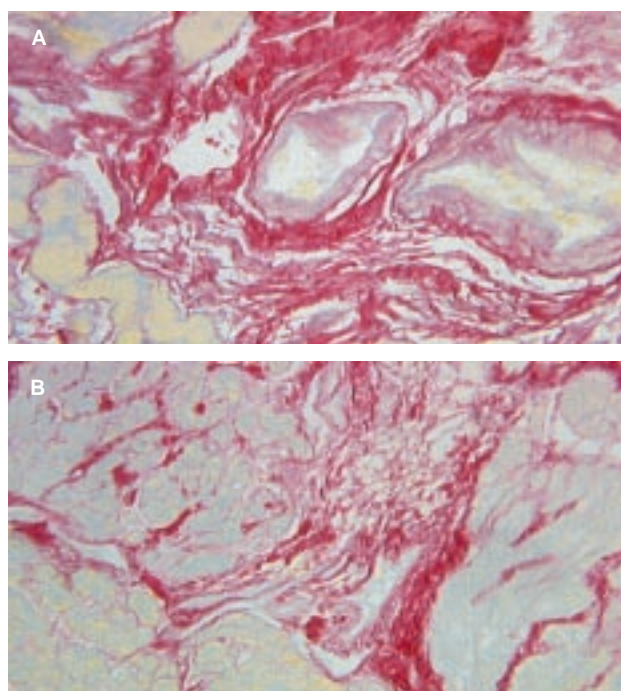


Fig. 7. Fibrosis del intersticio miocárdico de un paciente hipertenso con insuficiencia cardíaca. A: presencia de grandes masas perivasculares de fibras de colágeno (teñidas de rojo con la tinción de rojo Sirio). B: las fibras de colágeno surcan el intersticio miocárdico alterando su arquitectura normal y rompiendo la unidad sincitial de los cardiomiocitos.

Narula et al⁴⁵ han estudiado recientemente los mecanismos moleculares de la apoptosis de los cardiomiocitos en corazones explantados de pacientes con insuficiencia cardíaca terminal. Entre sus hallazgos cabe señalar que la activación de las caspasas ejecutoras de la apoptosis podía o no asociarse a fragmentación del ADN, pero se acompañaba necesariamente de degradación de las proteínas citoplasmáticas. A partir de esta observación, los mismos autores proponen que durante el proceso de apoptosis la degradación de las proteínas sarcoméricas compromete la contractilidad de los cardiomiocitos, con independencia de que al final mueran tras la destrucción del núcleo⁴⁶.

Modificaciones del intersticio

Junto a los cambios del componente cardiomiocitario, en el remodelado del miocardio se producen cambios en el componente no cardiomiocitario del mismo que conducen a su fibrosis^{34,47}. A diferencia de la fibrosis reparativa (con la típica morfología de cicatrices microscópicas) que reemplaza los cardiomiocitos desaparecidos por necrosis, la fibrosis del remodelado (con un típico patrón morfológico perivascular-intersticial; figs. 7A y B) es considerada una fibrosis reactiva a diversos estímulos⁴⁸.

En efecto, en condiciones de estrés biomecánico secundario a sobrecarga de presión⁴⁹ o de isquemia⁵⁰, los

TABLA 3. Nuevos objetivos y posibles electores para prevenir la transición de la hipertrofia a la insuficiencia cardíaca

En los cardiomiocitos	
	Inhibir el proceso de la apoptosis
	Inhibidores caspasas
	Estimular los mecanismos de supervivencia
	IGF-1
	Preservación de los mecanismos contráctiles
	Inhibidores de fosfolambán
En el resto del miocardio	
	Inhibir el proceso de fibrosis
	Fármacos antiangiotensina y antialdosterona
	Estimular la vascularización
	Factor de crecimiento endotelial vascular

fibroblastos cardíacos se estimulan e incrementan la síntesis de precursores de las moléculas de colágeno tipo I y tipo III. Pero para que se produzca la acumulación de fibras de colágeno que caracteriza a la fibrosis es preciso que a una mayor síntesis de colágeno fibrilar se asocie una menor degradación del mismo. En este sentido se ha descrito que la actividad de la colagenasa miocárdica se halla anormalmente inhibida en animales con hipertensión⁵¹ o con isquemia⁵² y fibrosis del miocardio. Diversas evidencias sugieren que la angiotensina II estimula a los fibroblastos e inhibe la colagenasa en el miocardio⁵³, por lo que se ha propuesto que este péptido desempeña un papel crítico en el desarrollo de la fibrosis que caracteriza al remodelado miocárdico¹⁴.

La fibrosis altera la arquitectura del miocardio ventricular izquierdo, facilitando su heterogeneidad anatómica y comprometiendo la unidad sincitial de sus células contráctiles, lo que propicia el desarrollo de disfunción sistólica. Además, la acumulación de fibras de colágeno tipo I y tipo III incrementa la rigidez de la pared ventricular, lo que puede comprometer su distensibilidad y facilitar la aparición de disfunción diastólica. Por cualquiera de ambas vías, la fibrosis miocárdica es un determinante importante de la transición de la hipertrofia compensadora a la insuficiencia cardíaca^{54,55}.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Cada vez son más abundantes los datos disponibles sobre el complejo proceso de cambios genéticos, moleculares y celulares que se inician con el estrés biomecánico del miocardio y que conducen a la hipertrofia del ventrículo y a la preservación de su función. Pero hoy día también se acepta que ese mismo proceso puede evolucionar hacia el remodelado ventricular y la insuficiencia cardíaca. Aunque aún no se conocen en profundidad todos los mecanismos determinantes y ejecutores de esa transición, algunos ya han empezado

a caracterizarse. Es de suponer que la incorporación de las tecnologías de la genómica y la proteómica al estudio de este problema facilitará esa caracterización en un plazo corto de tiempo.

En cualquier caso, de un enfoque fisiopatológico de las cardiopatías como el revisado en este artículo se pueden derivar actuaciones en el plano clínico destinadas a prevenir el desarrollo de insuficiencia cardíaca, principalmente de la que se asocia a la cardiopatía isquémica y la cardiopatía hipertensiva. Así, mientras que en el plano diagnóstico ya se están ensayando nuevos marcadores del remodelado^{56,57} y de la disfunción⁵⁸ del miocardio, en el plano terapéutico se están definiendo nuevas dianas (tabla 3) para la generación de fármacos que bloqueen la transición de la hipertrofia compensadora a la insuficiencia cardíaca⁵⁹⁻⁶².

BIBLIOGRAFÍA

- Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckus JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 208-225.
- Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castellón P, Banegas-Banegas JR, del Rey Calero J. Trends in hospitalization and mortality for heart failure in Spain. *Eur Heart J* 1997; 18: 1771-1779.
- MacLellan WR. Advances in the molecular mechanisms of heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2000; 15: 128-135.
- Chien KR. Stress pathways and heart failure. *Cell* 1999; 98: 555-558.
- Hunter JJ, Chien KR. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 1276-1283.
- Ruwhof C, Van der Laarse A. Mechanical stress-induced cardiac hypertrophy: mechanisms and signal transduction pathways. *Cardiovasc Res* 2000; 47: 23-37.
- Juliano RL, Haskill S. Signal transduction from the extracellular matrix. *J Cell Biol* 1993; 120: 577-585.
- Von Harsdorf R, Lang RE, Fullerton M, Woodcock EA. Myocardial stretch stimulates phosphatidylinositol turnover. *Circ Res* 1989; 65: 494-501.
- Sadoshima J, Izumo S. Mechanical stretch rapidly activates multiple signal transduction pathways in cardiac myocytes: potential involvement of an autocrine/paracrine mechanism. *EMBO J* 1993; 12: 1681-1692.
- Hunter JJ, Grace A, Chien KR. Molecular and cellular biology of cardiac hypertrophy and failure. En: Chien KR, editor. *Molecular basis of cardiovascular disease*. Filadelfia: WB Saunders, 1999; 211-250.
- Sturgill TW, Wu J. Recent progress in characterization of protein kinase cascades for phosphorylation of ribosomal protein S6. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1092: 350-357.
- Davies RJ. The mitogen-activated protein kinase signal transduction pathways. *J Biol Chem* 1993; 268: 14553-14556.
- Lijnen P, Petrov V. Renin-angiotensin system, hypertrophy and gene expression in cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31: 949-970.
- Weber KT. Extracellular matrix remodeling in heart failure. A role for *de novo* generation of angiotensin II. *Circulation* 1997; 96: 4065-4082.
- Kajstura J, Cigola E, Malhotra A, Li P, Cheng W, Meggs LG et al. Angiotensin II induces apoptosis of adult ventricular myocytes *in vitro*. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 859-870.
- Adams JW, Sakata Y, Davis MG, Sah VP, Wang Y, Liggett SB. Enhanced G α signaling: a common pathway mediates cardiac hypertrophy and apoptotic heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 10140-10145.
- Bowman JC, Steinberg SF, Jiang T, Geenen DL, Fishman GI, Buttrick PM. Expression of protein kinase C beta in the heart causes hypertrophy in adult mice and sudden death in neonates. *J Clin Invest* 1997; 100: 2189-2195.
- Hirano T, Nakajima K, Hibi M. Signaling mechanisms through gp130: a model of the cytokine system. *Cytokine Growth Factor Rev* 1997; 8: 241-252.
- Taga T, Kishimoto T. Gp130 and the interleukin-6 family of cytokines. *Annu Rev Immunol* 1997; 15: 797-819.
- Muller G, Ayoub M, Storz P. PKC zeta is a molecular switch in signal transduction of TNF-alpha, bifunctionally regulated by ceramide and arachidonic acid. *EMBO J* 1995; 14: 1961-1969.
- Chien KR. Meeting Koch's postulates for calcium signaling in cardiac hypertrophy. *J Clin Invest* 2000; 105: 1339-1342.
- Olson EN, Williams RS. Calcineurin signaling and muscle remodeling. *Cell* 2000; 101: 689-692.
- Molkentin JD, Lu JR, Antos CL, Markham B, Richardson J, Robbins J et al. A calcineurin-dependent transcriptional pathway for cardiac hypertrophy. *Cell* 1998; 93: 215-228.
- Lim HW, De Windt LJ, Mante J, Kimball TR, Witt SA, Sussman MA et al. Reversal of cardiac hypertrophy in transgenic disease models by calcineurin inhibition. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 697-709.
- Sussman MA, Lim HW, Gude N, Taigen T, Olson EN, Robbins J et al. Prevention of cardiac hypertrophy by calcineurin inhibition. *Science* 1998; 281: 1690-1693.
- Shimoyama M, Hayashi D, Takimoto E, Zou Y, Oka T, Uozumi H et al. Calcineurin plays a critical role in pressure overload-induced cardiac hypertrophy. *Circulation* 1999; 281: 1690-1693.
- Izumo S, Aoki H. Calcineurin-the missing link in cardiac hypertrophy. *Nature Med* 1998; 4: 661-662.
- Karin M. The regulation of AP-1 activity by mitogen-activated protein kinases. *J Biol Chem* 1995; 270: 16483-16486.
- Simpson PC. Proto-oncogenes and cardiac hypertrophy. *Annu Rev Physiol* 1989; 1: 89-202.
- Chien KR, Knowlton KU, Zhu H, Chien S. Regulation of cardiac gene expression during myocardial growth and hypertrophy: molecular studies of an adaptive physiologic response. *FASEB J* 1991; 5: 3037-3046.
- Díez J. Molecular basis and mechanisms of hypertensive cardiac hypertrophy. En: Díez J, Dzau VJ, Ferrari R, Frohlich ED, editores. *Molecular cell biology of cardiovascular diseases*. Madrid: Mosby/Doyma, 1995; 112-130.
- Díez J. Current work in the cell biology of left ventricular hypertrophy. *Curr Opin Cardiol* 1994; 9: 512-519.
- Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy. Pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* 2000; 102: 4470-4479.
- Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N, on behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 569-582.
- Scheuer J, Buttrick P. The cardiac hypertrophic responses to pathologic and physiologic loads. *Circulation* 1987; 75: 163-168.
- Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy. Pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* 2000; 102: 470-479.
- Aoki H, Sadoshima J, Izumo S. Myosin light chain kinase mediates sarcomere organization during cardiac hypertrophy *in vitro*. *Nature Med* 2000; 6: 183-188.
- Li F, Martín Gerdes A. Involvement of β -catenin mediated pathway in myocyte remodeling during the transition from hypertrophy to failure. *J Cardiac Failure* 2000; 6 (Supl 2): 2.
- Anversa P, Kajstura J, Olivetti P. Myocyte death in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 1996; 11: 245-251.
- Narula J, Kolodgie FD, Virmani R. Apoptosis and cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2000; 15: 183-188.

41. Díez J, Fortuño MA, Ravassa S. Apoptosis in hypertensive heart disease. *Curr Opin Cardiol* 1998; 13: 317-325.
42. Yamamoto S, Sawada K, Shimomura H, Kawamura K, James TN. On the nature of cell death during remodeling of hypertrophied human myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 161-175.
43. Anversa P, Leri A, Beltrami CA, Guerra S, Kajstura J. Myocyte death and growth in heart failure. *Lab Invest* 1998; 78: 767-786.
44. Ferrari R, Agnoletti L, Comini L. Oxidative stress during myocardial ischemia and heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19 (Supl B): 138-141.
45. DeLong MJ. Apoptosis: a modulator of cellular homeostasis and disease states. *Ann NY Acad Sci* 1998; 842: 82-90.
46. Narula J, Pandey P, Arbustini E, Haider N, Narula N, Kolodgie FD. Apoptosis in heart failure: release of cytochrome c from mitochondria and activation of caspase-3 in human cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 8144-8149.
47. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev* 1999; 79: 215-262.
48. Weber KT. Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1637-1652.
49. Weber KT. Fibrosis and hypertensive heart disease. *Curr Opin Cardiol* 2000; 15: 264-272.
50. Dhalla NS, Kaura D, Liu X, Beamish RE. Mechanisms of subcellular remodeling in postinfarct heart failure. En: Konstam M, editor. *Myocardial ischemia: mechanisms, reperfusion, protection*. Basilea: Birkhauser Verlag, 1996; 463-477.
51. Varo N, Iraburu MJ, Varela M, López B, Etayo JC, Díez J. Chronic AT₁ blockade stimulates extracellular collagen type I degradation and reverses myocardial fibrosis in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2000; 35: 1197-1202.
52. Cleutjens JPM, Kandala JC, Guarda E, Guntaka RV, Weber KT. Regulation of collagen degradation in the rat myocardium after infarction. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 1281-1292.
53. Weber KT. Angiotensin II and connective tissue: homeostasis and reciprocal regulation. *Regul Pept* 1999; 82: 1-17.
54. Weber KT, Brilla CG, Campbell SE. Pathologic hypertrophy with fibrosis: the structural basis for myocardial failure. *Blood Press* 1992; 1: 75-85.
55. Weber KT. Fibrosis, a common pathway to organ failure: angiotensin II and tissue repair. *Semin Nephrology* 1997; 17: 467-491.
56. Hofstra L, Liem IH, Dumont EA, Boersma HH, van Heerde WL, Doevendans PA et al. Visualization of cell death *in vivo* in patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 2000; 356: 209-212.
57. Querejeta R, Varo N, López B, Larman M, Artiñano E, Etayo JC et al. Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circulation* 2000; 101: 1729-1735.
58. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JI, Ford I, Morrison CE et al. Biochemical detection of left ventricular dysfunction. *Lancet* 1998; 351: 9-13.
59. Haunstetter A, Izumo S. Toward antiapoptosis as a new treatment modality. *Circ Res* 2000; 86: 371-376.
60. Yaoita H, Ogawa K, Maehasa K, Maruyama Y. Attenuation of ischemia/reperfusion injury in rats by a caspase inhibitor. *Circulation* 1998; 97: 276-281.
61. Weber KT. Targeting pathological remodeling. Concepts of cardioprotection and reparation. *Circulation* 2000; 102: 1342-1345.
62. Brilla CG, Funk RC, Rupp H. Lisinipril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation* 2000; 102: 1388-1393.