

Remodelación cardíaca e inflamación

Martín Martínez Rosas*

Resumen

La remodelación cardíaca es una respuesta progresiva del corazón al daño agudo y crónico sin importar su etiología. Este proceso es caracterizado por cambios en el tamaño, en la forma y en la función del corazón y está asociado a un mal pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca. El infarto agudo del miocardio es la causa más común del proceso de remodelado. En los primeros minutos posteriores al daño en la zona isquémica existe un importante aumento en la síntesis y liberación de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) la interleucina-6 (IL-6), la interleucina-1-beta (IL-1 β) y el factor de crecimiento transformante-1-beta (TGF-1 β). Esta liberación aguda de citocinas podría regular la sobrevivencia o el proceso de apoptosis de los miocitos en la zona infartada y, sus efectos inotrópicos negativos pudieran representar una respuesta adaptativa para delimitar el daño y para disminuir la demanda de energía del miocardio. Esta significativa regulación a la alta de las citocinas proinflamatorias puede extenderse a la zona no infartada y disparar una segunda fase de niveles elevados de citocinas que promueven la fibrosis intersticial y la deposición de colágena en el miocardio no infartado contralateral llevando a un ventrículo disfuncional. Este artículo revisa los reportes recientes que apoyan la idea de un papel cardioprotector para esta respuesta inflamatoria primaria y un papel deletéreo a largo plazo de la respuesta tardía que media la fibrosis característica del proceso de remodelación.

Palabras clave: Remodelación cardíaca. Citocinas e inflamación.

Key words: Cardiac remodeling. Cytokines. Inflammation.

Introducción

La remodelación cardíaca es un conjunto de respuestas celulares cardíacas que se desarrolla lenta y progresivamente ante prácticamente cualquier daño del corazón pro-

Summary

CARDIAC REMODELING AND INFLAMMATION

The cardiac remodeling is a progressive response of the heart to acute and chronic insults regardless its etiology. This process is characterized by changes in the size, shape and function and is associated with a worse prognosis in patients with heart failure. The acute myocardial infarction is the most common cause of remodeling. In the first minutes after injury in the ischemic zone there is an important augment in the synthesis and release of proinflammatory cytokines such as tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) interleukin-6 (IL-6), interleukin-1-beta (IL-1 β) and transforming growth factor 1-beta (TGF-1 β). This acute releasing of cytokines could regulate the survival or apoptosis of myocytes in infarcted zone and, their negative inotropic effects could represent an adaptative response to delimit the injury and to decrease myocardial energy demand. This significant upregulation of proinflammatory cytokines can extend to noninfarcted zone and triggers a second phase of elevated levels of cytokines that promote interstitial fibrosis and collagen deposition in the contralateral noninfarcted myocardium leading to a dysfunctional ventricle. This article will review the recent reports that support the idea of a cardioprotective role for this early inflammatory response and a deleterious role of the delayed response that mediate the fibrosis that is a typical feature of the remodeling process. (Arch Cardiol Mex 2006; 76: S4, 58-66)

duciendo necrosis y fibrosis del tejido. La remodelación lleva a cambios en el tamaño, la forma y la función del corazón hasta hacerlo insuficiente y en algunos casos produce aneurismas o su ruptura. Fue descrito por primera vez por

* Departamento de Fisiología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

McKay en 1986 quien observó la expansión del infarto, la dilatación parcial del ventrículo y una disminución en la contractilidad en el área no infartada estableciendo el concepto de remodelación ventricular izquierda.¹ Posteriormente se comprobó que en general, un infarto agudo al miocardio (IAM) extendido y transmural produce alteraciones en la topografía tanto de la región infartada como de la no infartada y por lo tanto, que esta remodelación afecta profundamente la función del corazón y el pronóstico de supervivencia de los pacientes.²

La causa aguda más común de remodelación cardíaca es el IAM aunque podría ser cualquier patología que resulte en una sobrecarga de presión o de volumen del corazón. Así, la hipertensión arterial crónica, la enfermedad congénita con comunicación intracardíaca, las enfermedades valvulares o la miocardiopatía dilatada pueden llevar a la remodelación. Otras causas menos comunes son las infecciones virales y la exposición a toxinas o agentes quimioterapéuticos.³ Aun cuando es evidente la importancia clínica de este proceso, hasta el momento no se han entendido completamente los mecanismos implicados.

Actualmente se sabe que después de que se presenta un IAM, el proceso de necrosis y el aumento en el estrés mecánico de la pared desencadenan una serie de eventos que incluyen una respuesta inflamatoria local de fase aguda que tiende a generalizarse^{4,5} con acumulación de polimorfonucleares y macrófagos en el lugar de la lesión miocárdica y una activación de los reactantes plasmáticos de fase aguda como son los leucocitos, la proteína C reactiva y un importante número de citocinas pro- y antiinflamatorias.^{6,7}

Además de que se presentan –con un curso temporal más lento– respuestas adaptativas del miocardio al estrés mecánico en un intento para adaptarse a la elevación en la tensión de la pared y mantener el gasto. Entre estas respuestas se encuentran la hipertrofia de los cardiomiocitos, su apoptosis y cambios en la composición y distribución de los componentes de la matriz extracelular (MEC) sobre todo la colágena⁸ generando así, la fibrosis que se extiende hasta la región no infartada. Cabe recordar que dos tercios de la población de células que forman el corazón lo constituyen células no musculares, principalmente fibroblastos y que estas células responden muy sensiblemente a señales intercelulares

modificando su fenotipo y liberando proteínas de la MEC así como diversos tipos de sustancias como metaloproteasas (MPPs), factores de crecimiento y citocinas.^{9,10} Todos estos fenómenos –principalmente la fibrosis–, conducen a la disfunción diastólica y sistólica ventricular propias de la remodelación que en último término llevan a la insuficiencia cardíaca. De esta manera el proceso de remodelación iniciado como una respuesta compensatoria al daño y al estrés mecánico, se convierte lentamente en un proceso que conduce a la disfunción ventricular progresiva.¹¹ El conocimiento detallado de los mecanismos que determinan la remodelación cardíaca permitirá el diseño de tratamientos que detengan el proceso y lo reviertan.

Tomando en cuenta que después del IAM se presenta una importante respuesta inflamatoria en la que se producen y liberan varias citocinas, surge la posibilidad de que el aumento en estos mediadores no sea sólo un epifenómeno sino un mecanismo patogénico subyacente primario. Existen diversas evidencias que fortalecen esta idea que revisaremos brevemente.

Citocinas proinflamatorias en la remodelación

Las citocinas son importantes mediadores del sistema inmune y se pueden subdividir en pro y antiinflamatorias. Están involucradas importantemente en procesos patológicos como el edema pulmonar, las anormalidades del músculo esquelético, la apoptosis de los miocitos, la disfunción endotelial y diferentes enfermedades cardíacas.¹²

Se ha reportado que en el período agudo del IAM, aumenta la producción de varias citocinas, entre ellas el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina-6 (IL-6), la interleucina-1 beta (IL-1 β) y el factor de crecimiento transformante-beta (TFG- β 1).^{13,14} Estas citocinas son consideradas las más relacionadas con el proceso de remodelación ventricular postinfarto.¹⁵ No se encuentran constitutivamente expresadas en el corazón en condiciones normales;¹⁶ sin embargo ante un daño al miocardio, se presenta un gran aumento en sus niveles plasmáticos.¹³⁻¹⁶ En modelos experimentales de infarto al miocardio se ha reportado un aumento de hasta 50 veces en los niveles de RNAm para TNF- α , IL-6 e IL-1 β dentro de las primeras horas después de la isquemia en el área infartada y un aumento de hasta 15 veces en la zona del miocardio no infartado.¹⁷

Este gran aumento en el nivel de transcripción de dichas citocinas podría regresar a niveles basales si el infarto es pequeño; sin embargo, si es grande o si la respuesta inflamatoria es particularmente intensa, entonces se mantiene el incremento de manera continua.¹⁷ Es común que se presente un segundo aumento en los niveles de citocinas plasmáticas que puede extenderse hasta zonas remotas no infartadas, mediando el proceso de remodelación en el miocardio entero.¹⁵ La elevación en la expresión de citocinas ocurre antes del incremento de la actividad de las MMPs (MMP-2 y 9) en el área infartada, las cuales se han relacionado directamente con la remodelación cardíaca. De igual manera esta elevación se presenta antes del incremento en la liberación de los péptidos natriuréticos PNA y PNB a los cuales se les ha atribuido un papel protector en el proceso de isquemia/reperfusión.¹⁷ Asimismo, esta elevación ocurre previa al aumento y al cambio en la distribución de la colágena en el miocardio no infartado.¹⁷ Por lo que se cree que estas citocinas regulan de manera aguda las respuestas adaptativas al daño regulando la sobrevivencia de los miocitos, al regular el proceso de apoptosis. Además, generan respuestas inflamatorias celulares adicionales que a largo plazo pueden mediar la reparación y remodelación del tejido a través de activar mediadores como las MMPs y la consecuente formación de colágena, así como el proceso de angiogénesis.

El TNF- α

En el tejido cardíaco las células que se han identificado como productoras de TNF- α son los macrófagos, las células endoteliales y los propios cardiomiocitos, así mismo se ha caracterizado la presencia de dos receptores a TNF- α : el tipo 1 (TNF-RI) y el tipo 2 (TNF-RII),¹⁸ los cuales se pueden detectar en sus formas solubles llamadas sTNF-RI y sTNF-RII en la sangre y en la orina de los humanos.¹⁹

El TNF- α ha sido de las citocinas más estudiadas ya que tiene efectos directos sobre la función contráctil disminuyéndola y se ha demostrado que altera la homeostasis del calcio,²⁰ el acople excitación-contracción,²¹ el metabolismo del óxido nítrico (ON)²² y la señalización a través de segundos mensajeros.²³ Además de que el TNF- α podría facilitar la apoptosis, está involucrado en la infiltración de neutrófilos después del daño isquémico.²⁴ Por otro lado, se ha demostrado que el TNF- α incrementa la expresión y la actividad de

algunas MMPs (como las colagenasas MMP-2 y la MMP-9) así como la alteración diferencial de la expresión de los inhibidores de las MMPs llamados TIMPs,²⁵ permitiendo una desviación de la relación MMP/TIMP hacia una mayor actividad proteolítica con degradación de colágena y la reestructuración de la MEC,²⁶ contribuyendo a la progresión de la dilatación cardíaca.^{26,27} De hecho, en ratones transgénicos que sobreexpresan TNF- α específicamente en el miocardio, se presenta una elevada actividad de las MMPs y se desarrolla dilatación cardíaca.²⁷

No se conocen aún las vías intracelulares que median los efectos del TNF- α en la remodelación postinfarto pero su participación en el proceso se ha demostrado completamente.¹⁷ Las estrategias dirigidas a bloquear a los dos receptores de TNF- α en el IAM han generado resultados controversiales. Entre las evidencias experimentales clásicas que demuestran un papel central deletéreo para esta citocina en el remodelado se encuentra la ya mencionada de ratones transgénicos que sobreexpresan el TNF- α miocárdico en los cuales se desarrolla hipertrofia cardíaca, fibrosis y posteriormente dilatación ventricular y mueren de forma prematura.^{26,27} Esto además de otras evidencias que incluyen la participación del TNF- α en el daño por isquemia/reperfusión.^{28,29} Por otro lado existe la evidencia clínica clásica en la que se utilizó el etanercept, una molécula de alta afinidad por el TNF- α que al fijarse a esta citocina bloquea sus efectos biológicos. Se realizaron dos estudios preliminares con este fármaco. El primero de ellos fue realizado en pacientes con insuficiencia cardíaca clase III y IV y con concentraciones circulantes de TNF- α mayores a 3 pg/mL. Se reportó además de una falta de efectos secundarios importantes del fármaco, una reducción del 85% de las concentraciones biológicamente activas del TNF- α asociada a una mejoría sintomática y a una mayor tolerancia al ejercicio.³⁰ En el segundo estudio se probaron 5 y 12 mg/m² de etanercept y se le dio un seguimiento de tres meses.³¹ Los resultados benéficos medidos como mejoría en la clasificación funcional y calidad de vida, fueron dosis-dependientes. Estos prometedores resultados llevaron al diseño de los estudios multicéntricos RENAISSANCE, RECOVER y RENEWAL sobre el uso del etanercept en la insuficiencia cardíaca. Estos estudios fueron suspendidos al no encontrarse los beneficios de los estudios previos.³² La explicación de la aparente contradic-

ción de los resultados fue simple: el TNF- α produce efectos benéficos de manera aguda y cuando se mantienen concentraciones elevadas se producen efectos deletéreos.

Esta idea se ha ido fortaleciendo y reportes recientes han sugerido un efecto protector del TNF- α a corto plazo en el daño al miocardio y en consecuencia en la remodelación ventricular.³³⁻³⁵ Estos estudios se realizaron en ratones que no expresan receptores TNF-RI y TNF-RII. En este modelo, al producir un IAM por oclusión coronaria aguda, las áreas infartadas se incrementaron en un 40% comparado con los controles; además de que se encontró un aumento en el proceso de apoptosis miocárdica en el período inmediato después del infarto,³³ concluyendo los autores que la señalización que desencadena el TNF- α da lugar a una o más señales cardioprotectoras que evitan y/o retardan el desarrollo de la apoptosis de los miocitos cardíacos después del daño isquémico agudo. Tales respuestas antiapoptóticas se manifiestan cuando se exagera la cardiotoxicidad de la Adriamicina, un agente quimioterapéutico, en este mismo modelo murino.³⁴ La cardioprotección se relacionó con la fosfolipasa C- δ 1.³⁵ Estos hallazgos recientes son consistentes con estudios realizados desde la década pasada que demuestran la cardioprotección inducida por el TNF- α .^{36,37} En esos estudios, la activación selectiva de cualquiera de los dos receptores a TNF- α , con ligandos mutados específicos, atenúa importantemente el daño celular por hipoxia/isquemia en miocitos cardíacos de felino.^{36,37}

En cuanto a los mecanismos citoprotectores, que activa el TNF- α , se ha descrito que una proteína denominada “factor 2 asociado a receptores a TNF” (TRAF 2) está involucrada en las vías activadas por ambos receptores y que esta proteína activa a su vez a NF- κ B³⁸ con un incremento resultante en la expresión de la superóxido dismutasa que es una potente enzima antioxidante que podría mediar los efectos protectores agudos del TNF- α . Además de que está demostrado que el TNF- α produce la expresión de otros factores antiapoptóticos citoprotectores en varias líneas celulares de mamífero.³⁹

Este conjunto de estudios³³⁻³⁷ sugiere que el TNF- α regula la respuesta al estrés del miocardio, al disparar señales citoprotectoras antiapoptóticas tempranamente, las cuales son responsables de delimitar el daño tisular y, señales tardías que facilitan la reparación del tejido o su remodela-

ción. Sin embargo, –como se dijo con respecto al uso de la estrategia de bloquear el efecto del TNF- α –, es probable que los beneficios a corto plazo del TNF- α se pierdan si la expresión de TNF- α miocárdica llega a ser sostenida o excesiva, en cuyo caso los efectos benéficos del TNF- α podrían ser contrarrestados por sus efectos inotrópicos negativos o citotóxicos ya descritos.

La IL-6

La IL-6 es producida durante la fase aguda de la respuesta inmune por diversos tipos celulares.⁴⁰ De manera particular, la IL-6 produce inducción de anticuerpos, hematopoyesis, trombocitopoyesis y síntesis de proteínas de fase aguda.⁴⁰ La IL-6 aumenta su síntesis en el miocardio ante el daño por isquemia/reperfusión, al igual que el TNF- α .^{15,17} En pacientes se ha reportado que la IL-6 se encuentra elevada en diversas patologías cardiovasculares como la falla cardíaca crónica,^{41,42} la miocarditis⁴³ el IAM,⁴⁴⁻⁴⁶ la endotoxemia⁴⁷ y el daño asociado a la isquemia/reperfusión⁴⁸ cuando se miden sus niveles séricos o el nivel de su RNAm y proteína directamente en el tejido cardíaco. En enfermedades cardiovasculares crónicas se ha encontrado una relación directa entre los niveles de IL-6 y la severidad de diversos estados patológicos cardiovasculares.⁴¹ Diversos estudios demuestran que esta citocina tiene un efecto negativo sobre la contractilidad cardíaca. En estudios *in vitro* la IL-6 disminuye la contractilidad en el músculo papilar aislado de corazón de hamster cuando se aplica por 2-3 minutos.⁴⁹ En miocitos aislados la IL-6 suprime el pico sistólico del $[Ca^{2+}]_i$ y el acortamiento celular en los siguientes 5 minutos posteriores a su aplicación en miocitos embrionarios de pollo⁵⁰ y en miocitos ventriculares de cobayo adulto.⁵¹ El mecanismo de este efecto inotrópico negativo agudo inducido por la IL-6 no se caracteriza en detalle, aunque diversos estudios involucran al ON como mediador intracelular. En este sentido se ha descrito que la supresión aguda de la contractilidad cardíaca, inducida por la IL-6, está acompañada de un incremento en la producción intracelular de GMP,⁵⁰ el cual es bloqueado por N-monometil-L-arginina (L-NMMA), un inhibidor de la sintasa de ON (SON) pero no por el EGTA. Esto sugiere que sus efectos estarían mediados por una ruta dependiente de ON al activar a una isoforma de SON inducible (SONi).⁴⁹⁻⁵² En estos estudios se ha demostrado que la inhibición de la SONi bloquea

la acción inotrópica negativa de la IL-6.⁵² Adicionalmente la IL-6 afecta la función del retículo sarcoplásmico (RS) al reducir la fosforilación del fosfolamban, una proteína reguladora de la bomba de calcio del RS.⁵²

Por otro lado se han observado eventos cardioprotectores no sólo para IL-6 sino para toda la familia de interleucinas 6 (IL-6, factor inhibitorio de la leucemia, oncostatina M, factor neurotrófico ciliar, IL-11 y cardiotropina-1). Se ha propuesto que sus efectos cardioprotectores actúan a través de gp130, una subunidad transductora de señales compartida por los receptores de toda esta familia de citocinas.⁵³ Se propone que una vez que la IL-6 –o cualquier miembro de la familia–, se une a su receptor, se produce la dimerización de gp130. Este cambio estructural produce la activación de JAK y la fosforilación de gp130.⁵³ Tales eventos llevan a la activación de vías intracelulares, que incluyen la activación de Ras-MAPK y la cinasa del fosfatidilinositol-3, las cuales son potentes activadores de la transcripción celular.⁵⁴ La activación de estas vías resulta en respuestas citoprotectoras en el corazón, que preservarían la integridad de la estructura celular e intersticial.⁵⁵ El papel significativo para la IL-6 en la reparación de tejidos se ha demostrado en experimentos en los cuales ratones que no expresan IL-6 presentan un retardo muy grande en la recuperación de heridas de la piel.⁵⁶ Este papel de la IL-6 podría ser fundamental como mecanismo de reparación temprana del daño miocárdico.

La IL-1 β

Se ha relacionado la IL-1 β directamente con el proceso de remodelación cardíaca ya que no se expresa en el miocardio normal y, junto con el TNF- α y la IL-6, aumenta su expresión después del daño al miocardio.^{13,15,16} Particularmente su expresión está aumentada en la fase aguda del infarto al miocardio en ratas.¹⁷ De manera similar al TNF- α , la IL-1 β tiene efectos directos sobre el corazón inhibiendo la contractilidad cardíaca en corazones perfundidos de rata.⁵⁷ También de manera similar al TNF- α , induce hipertrofia de los miocitos cardíacos al ser aplicada *in vitro* y su inhibición produce disminución de la inflamación aguda y de la apoptosis de los cardiomiocitos después del daño por reperfusión en corazones de rata.⁵⁸

La IL-1 β parece actuar utilizando como mecanismo principal un incremento en la producción de ON en cardiomiocitos de rata por inducción

de la expresión del gen de la SONi⁵⁹ similar al mecanismo de la IL-6 explicado previamente. Este mecanismo ha sido caracterizado clásicamente para el interferón- γ y como mecanismo secundario del TNF- α .⁶⁰

Recientemente se ha aceptado que el proceso de remodelación aguda mediado por citocinas y células inflamatorias en el miocardio infartado también inicia el proceso de reparación del tejido dañado. Interesantemente, durante la fase aguda del IAM, la IL-1 β al igual que el TNF- α parecen tener un papel protector y regulan la recuperación del tejido. Se ha reportado un aumento en la producción de colágena tipos I y III por los fibroblastos del miocardio no infartado después de producir un IAM en el corazón de rata.⁶¹ Además de que el tratamiento anti IL-1 β poco después del infarto lleva a una pobre reparación del tejido dañado y a una deposición tardía de colágena.⁶² El papel reparador de esta citocina se comprobó al medir los niveles de expresión de los genes que codifican para el TNF- α , la IL-1 β y la IL-6, en un modelo de infarto en rata, en el cual también se observó dilatación progresiva del ventrículo izquierdo. En la región infartada el nivel de expresión de estas tres citocinas aumentó hasta alcanzar un pico a la semana, después del cual decayeron rápidamente. A las 20 semanas posteriores al infarto los niveles de expresión permanecieron mucho más altos en la región no infartada que en la infartada o el control.¹⁵ Entre estas citocinas el nivel de expresión del gen de la IL-1 β fue el más alto y se correlacionó muy bien con la deposición de colágena en el miocardio no infartado a las 8 y 20 semanas después de la cirugía. Bajo esta perspectiva, el efecto más importante de la IL-1 β sería su efecto mitogénico sobre los fibroblastos de la región no infartada que llevaría, en primera instancia, a la reparación del daño y a la adaptación mecánica de la cámara ventricular, pero también este proceso sería responsable a largo plazo, de alterar la distensibilidad del miocardio propia de la remodelación.

Con estas evidencias se propone que la activación apropiada de citocinas en el miocardio dañado por la isquemia tiene un carácter de protección, llevando a una mejor recuperación del daño y a un aumento en la sobrevivencia celular, a expensas de una contractilidad disminuida.

EITFG- β 1

El TFG- β 1 es una citocina que se incrementa tempranamente en la zona infartada, estimulando la

quimiotaxis de macrófagos y la proliferación de fibroblastos.⁶³ Existen reportes de que en las primeras fases, también hay un incremento del interferón- γ que sumaría su efecto de activación de los macrófagos produciendo ON, el cual incrementa la permeabilidad vascular y confina la respuesta inflamatoria celular a la zona infartada.⁶⁴ Los macrófagos así activados expresan enzima convertidora de angiotensina (ECA), la cual proporciona una fuente local de angiotensina (Ang)-II que es regulada independientemente de la plasmática teniendo un papel central en la fibrosis reparativa.⁶³ Además de que se ha propuesto que los propios miocitos en respuesta al estrés mecánico, son capaces de sintetizar y liberar angiotensinógeno y Ang-II, lo que llevaría a una mayor producción local de Ang-II^{65,66} aumentando la respuesta fibrótica. Éste es quizás parte del mecanismo por el cual los bloqueadores de los receptores a Ang-I y a Ang-II ejercen sus efectos benéficos en el remodelado y en la insuficiencia cardíaca.

La liberación temprana de TFG- β 1 de los miocitos necróticos y de los macrófagos es también importante en la transformación fenotípica de los fibroblastos a miofibroblastos. Los miofibroblastos expresan receptores a Ang-I, Ang-II, TFG- β y a endotelina 1 (ET-1)^{63,67} además de expresar genes para procolágenas I y III. De esta manera tenemos un sistema de recambio de colágena establecido en gran parte en estas células intersticiales.^{63,66,67} El papel del TFG- β podría ser el de responder tempranamente para generar un mecanismo de amplificación e interacción de las respuestas inflamatoria y neurohumoral

para delimitar el área dañada e iniciar la fibrosis reparativa.

Conclusión

El esquema general de participación de las diferentes citocinas en la remodelación es complejo y esta condición aumenta al considerar la respuesta antiinflamatoria desencadenada también por el propio daño al miocardio. En este sentido, la citocina más estudiada es la IL-10, la cual se caracteriza por disminuir la síntesis de citocinas proinflamatorias.⁶⁸⁻⁷⁰ En particular, la IL-10 puede disminuir la producción de TNF- α y ON.

Tomando en cuenta el conjunto de evidencias presentadas surge una idea central en las respuestas del miocardio dañado. Existen al menos dos mecanismos homeostáticos interdependientes: uno, agudo, que permite que el tejido delimite el daño celular mediante la regulación a la alta de factores citoprotectores/antiapoptóticos y otro que facilite la reparación del tejido en un plazo más tardío o cuando estas respuestas citoprotectoras son insuficientes para evitar la muerte celular. Tomando un comentario de Mann¹⁶ con respecto al resultado poco alentador de los estudios RENAISSANCE, RECOVER y RENEWAL: "Altos niveles de TNF deben ser deletéreos mientras que bajos niveles fisiológicos deben ser benéficos en la remodelación postinfarto". Estas palabras podrían ser aplicadas a la gran mayoría de citocinas liberadas durante el daño agudo al miocardio, lo que implica que se requiera conocer en detalle los mecanismos responsables de orquestar estas respuestas, permitiendo así un mejor abordaje terapéutico.

Referencias

1. MCKAY RG, PFEFFER MA, PASTERNAK RC, MARKIS JE, COME PC, NAKAO S, ET AL. *Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion*. Circulation 1986; 74: 693-702.
2. PFEFFER MA, BRAUNWALD E: *Ventricular remodeling after myocardial infarction*. Circulation 1990; 81: 1161-1172.
3. SUTTON MG, SHARPE N: *Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy*. Circulation 2000; (25)101: 2981-2988.
4. HANSEN PR: *Role of neutrophils in myocardial ischemia and reperfusion*. Circulation 1995; 91: 1872-1885.
5. LASKIN DL, PENDIDO KL: *Macrophages and inflammatory mediators in tissue injury*. Annu Rev Pharmacol. Toxicol 1995; 35: 655-677.
6. TASHIRO H, SHIMOKAWA H, YAMAMOTO K, PAGANO M, MOMOHARA M, MURUMATU K, ET AL. *Monocyte-related cytokines in acute myocardial infarction*. Am Heart J 1995; 130: 446-452.
7. DEWALD RG, FRANGOGIANNIS NG: *Inflammatory mechanism in myocardial infarction*. Curr Drug Targets Inflamm Allergy, 2003; 2(3): 242-256.
8. BROWER, GL, GARDNER JD, FORMAN MF, MURRAY DB, VOLOSHENYUK T, LEVICK SP ET AL: *The relationship between myocardial extracellular matrix*

- remodeling and ventricular function.* Eur J Cardiothorac Surg 2006; 30: 604-610.
9. WEBER KT: *Fibrosis in hypertensive heart disease: focus on cardiac fibroblasts.* J Hypertens 2004; 22: 47-50.
 10. TOMASEK JJ, GABBIANI G, HINZ B, CHAPONNIER C, BROWN RA: *Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodeling.* Nat Rev Mol Cell Biol 2002; 3: 349-363.
 11. TAKANO H, HASEGAWA H, NAGAI T, KOMURO I: *Implication of cardiac remodeling in Heart failure: mechanisms and therapeutic strategies.* Intern Med 2003; 42: 465-469.
 12. JANEWAY CA, TRAVERS P, MARK W, MARK S: Parte IV. Cap. *The adaptative immune response.* En: *Immunobiology.* 5a. Edición. New York & London. Garland Science, 2001.
 13. NIAN M, LEE P, KHAPER N, LIU P: *Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling.* Circ Res 2004; 94(12): 1543-1553.
 14. SIRERA R, SALVADOR A, ROLDÁN I, TALENS R, GONZÁLEZ-MOLINA A, RIVERA M: *Quantification of pro-inflammatory cytokines in the urine of congestive Heart failure patients. Its relationship with plasma levels.* Eur J Heart Fail 2003; 5: 27-31.
 15. ONO K, MATSUMORI A, SHIO T, FURUKAWA Y, SASAYAMA S: *Cytokine gene expression after myocardial infarction in rat hearts: possible implication in left ventricular remodeling.* Circulation, 1998; 98: 149-156.
 16. MANN D: *Stress-activated cytokines and the heart: from adaptation to maladaptation.* Ann Rev Physiol 2003; 65: 81-101.
 17. DETEN A, VOLZ HC, BRIEST W, ZIMMER HG: *Cardiac cytokine expression is upregulated in the acute phase after myocardial infarction. Experimental studies in rats.* Cardiovasc Res 2002; 55: 329-340.
 18. TORRE-AMIONE G, KAPADIA S, LEE J, BIES RD, LEBOVITZ R, MANN DL: *Expression and functional significance of tumor necrosis factor receptors in human myocardium.* Circulation 1995; 92: 1487-1493.
 19. FERRARI R, BACHETTI T, CONFORTINI R, OPASICH C, FEBO O, CORTI A, ET AL: *Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure.* Circulation 1995; 92: 1479-1486.
 20. JANCZEWSKI AM, KADOKAMI T, LEMSTER B, FRYE CS, McTIERNAN CF, FELDMAN AM: *Morphological and functional changes in cardiac myocytes isolated from mice overexpressing TNF- α .* Am J Physiol (Heart Circ Physiol) 2003; 284: H960-H969.
 21. YOKOYAMA T, VACA L, ROSSEN RD, DURANTE W, HAZARIKA, MANN DL: *Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor- α in the adult mammalian heart.* J Clin Invest 1993; 92: 2303-2312.
 22. BALLIGAND JL, UNGUREAU D, KELLY R, KOBZIK L, PIMENTAL D, MICHEL T, SMITH TW: *Abnormal contractile function due to induction of nitric oxide synthesis in rat cardiac myocytes follows exposure to activated macrophage-conditioned medium.* J Clin Invest 1999; 91: 2314-2319.
 23. THIELMANN M, DORGE H, MARTIN C, BELOSJOROW S, SCHWANKE U, VAN DE SAND A, ET AL: *Myocardial dysfunction with coronary microembolization: signal transduction through a sequence of nitric oxide, tumor necrosis factor- α , and sphingosine.* Circ Res 2002; 90: 807-813.
 24. KROWN KA, PAGE MT, NGUYEN C, ZECHNER D, GUTIERREZ V, COMSTOCK KL, ET AL: *Tumor necrosis factor- α -induced apoptosis in cardiac myocytes: involvement of the sphingolipid signaling cascade in cardiac cell death.* J Clin Invest 1996; 98: 2854-2865.
 25. LI YY, McTIERNAN CF, FELDMAN AM: *Proinflammatory cytokines regulate tissue inhibitors of metalloproteinases and disintegrin metalloproteinase in cardiac cells.* Cardiovas Res 1999; 42: 162-172.
 26. SIVASUBRAMANIAN N, COKER ML, KURRELMAYER KM, MACLELLAN WR, DEMAYO FJ, SPINALE FG, ET AL: *Left ventricular remodeling in transgenic mice with cardiac restricted overexpression of tumor necrosis factor.* Circulation 2001; 104: 826-831.
 27. KUBOTA T, McTIERNAN CF, FRYE CS, SLAWSON SE, LEMSTER BH, KORETSKY AP, ET AL: *Dilated cardiomyopathy in transgenic mice with cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor- α .* Circ Res 1997; 81: 627-635.
 28. RAMANI R, MATHIER M, WANG P, GIBSON G, TÖGEL S, DAWSON J, ET AL: *Inhibition of tumor necrosis factor receptor-1 mediated pathways has beneficial effects in a murine model of postischemic remodeling.* Am J Physiol (Heart Circ Physiol) 2004; 287: H1369-H1377.
 29. MAEKAWA N, WADA H, KANDA T, NIWA T, YAMADA Y, SAITO K, ET AL: *Improved myocardial ischemia/reperfusion injury in mice lacking tumor necrosis factor- α .* J Am Coll Cardiol 2002; 39: 1229-1235.
 30. DESWAL A, BOZKURT B, SETA Y: *Safety and efficacy of a soluble p75 TNF receptor (Enbrel, Etanercept) in patients with advanced heart failure.* Circulation 1999; 99: 3224-3226.
 31. BOZKURT B, TORRE-AMIONE G, SORAM OZ: *Results of a multidose phase I trial with tumor necrosis factor receptor p(75) fusion protein (Etanercept) in patients with heart failure.* J Am Coll Cardiol 1999; A184-A185.
 32. PASTELÍN G, DEL VALLE L, TENORIO FA: *De la investigación básica a los resultados clínicos. Estudios OVERTURE, ENABLE y RENEWAL.* Arch Cardiol Mex 2003; 73 (Supl 3): S112-S115.
 33. KURRELMAYER KM, MICHAEL LH, BAUMGARTEN G, TAFFET GE, PESCHON, SIVASUBRAMANIAN N, ET AL: *Endogenous tumor necrosis factor protects the*

- adult cardiac myocyte against ischemic-induced apoptosis in a murine model of acute myocardial infarction.* Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 5456-5461.
34. LIEN Y-C, LIN S-M, NITHIPONGVANITCH R, OBERLEY TD, NOEL T, ZHAO Q, ET AL: *Tumor necrosis factor receptor deficiency exacerbated Adriamycin-induced cardiomyocytes apoptosis: an insight into the Fas connection.* Mol Cancer Ther 2006; 5(2): 261-269.
 35. LIEN Y-C, NOEL T, LIU H, STROMBERG A., CHEN K-C, ST CLAIR DK: *Phospholipase C- δ 1 is a critical target for tumor necrosis factor receptor-mediated protection against Adriamycin-induced cardiac injury.* Cancer Res 2006; 66(8): 4329-4338.
 36. NAKANO M, KNOWLTON AA, DIBBS Z, MANN DL: *Tumor necrosis factor- α confers resistance to injury induced by hypoxic injury in the adult mammalian cardiac myocytes.* Circulation 1998; 97: 1392-1400.
 37. EDDY LJ, GOEDDEL DV, WONG GH: *Tumor necrosis factor- α is protective in a rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury.* Biochem Biophys Res Commun 1992; 184: 1056-1059.
 38. ROTHE M, SARMA V, DIXIT VM, GOEDDEL DV: *TRAF2-mediated activation of NF- κ B by TNF receptor 2 and CD40.* Science 1995; 269: 1424:1427.
 39. BEG AA, BALTIMORE D: *An essential role for NF- κ B in preventing TNF- α -induced cell death.* Science 1996; 274: 782-784.
 40. AKIRA S, HIRANO T, TAGA T, KISHIMOTO T: *Biology of multifunctional cytokines: IL-6 and related molecules (IL-1 and TNF).* FASEB J 1990; 4: 2860-2867.
 41. CESARI M, PENNIX BWJH, NEWMAN AB, KRITCHEVSKY SB, NICKLAS BJ, SUTTON-TYRRELL K, ET AL: *Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study.* Circulation 2003; 108: 2317-2322.
 42. ROIG E, ORUS J, PARE C, AZQUETA M, FILILLA X, PEREZ-VILLA F, ET AL: *Serum interleukin-6 in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy.* Am J Cardiol 1998; 82: 688-690.
 43. SATO M, TAMURA G, SEGAWA I, TASHIRO A, HIRAMORI K, SATODATE R: *Expression of cytokine genes and presence of enteroviral genomic RNA in endomyocardial biopsy tissues of myocarditis and dilated cardiomyopathy.* Virchows Arch 1996; 427: 503-509.
 44. IKEDA U, OHKAWA F, SEINO Y, YAMAMOTO K, HIDAKA Y, KASAHARA T, ET AL: *Serum interleukin 6 levels become elevated in acute myocardial infarction.* J Mol Cell Cardiol 1992; 24: 579-584.
 45. GUILLÉN I, BLANES M, GÓMEZ-LECHÓN MJ, CASTELL JV: *Cytokine signaling during myocardial infarction: Sequential appearance of IL-1 β and IL-6.* Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 1995; 269: R229-235.
 46. NEUMANN FJ, OTT I, GAWAZ M, RICHARDT G, HOLZAPFEL H, JOCHUM M, ET AL: *Cardiac release of cytokines and inflammatory responses in acute myocardial infarction.* Circulation 1995; 92: 748-755.
 47. HACK CE, DE GROOT ER, FELT-BERSMA RJ, NUIJENS JH, STRACK VAN SCHIJNDEL RJ, EERENBERG-BELMER AJ, ET AL: *Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis.* Blood 1989; 74: 1704-1710
 48. SAWA Y, ICHIKAWA H, KAGISAKI K, OHATA T, MATSUDA H: *Interleukin-6 derived from hypoxic myocytes promotes neutrophil-mediated reperfusion injury in myocardium.* J Thorac Cardiovasc Surg. 1998; 116: 511-517.
 49. FINKEL MS, ODDIS CV, JACOB TD, WATKINS SC, ALTER BG, SIMMONS RL: *Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated nitric oxide.* Science 1992; 257: 387-389.
 50. KINUGAWA K, TAKAHASHI T, KOHMOTO O, YAO A, AOYAGI T, MOMOMURA S, ET AL: *Nitric oxide-mediated effects of interleukin-6 on [Ca²⁺]_i and cell contraction in cultured chick ventricular myocytes.* Circ Res 1994; 75: 285-295.
 51. SUGISHITA K, KINUGAWA K, SHIMIZU T, HARADA K, MATSUI H, TAKAHASHI T, ET AL: *Cellular basis for the acute inhibitory effects of IL-6 and TNF- α on excitation-contraction coupling.* J Mol Cell Cardiol 1999; 31: 1457-1467.
 52. YU X-W, CHEN Q, KENNEDY RH, LIU SJ: *Inhibition of sarcoplasmic reticular function by chronic interleukin-6 exposure via iNOS in adult ventricular myocytes.* J Physiol 2005; 566: 327-340.
 53. HIROTA H, YOSHIDA K, KISHIMOTO T, TAGA T: *Continuous activation of gp 130, a signal-transducing receptor component for interleukin 6-related cytokines, causes myocardial hypertrophy in mice.* Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92: 4862-4866.
 54. HIRANO T: *Interleukin 6 and its receptor: ten years later.* Int Rev Immunol 1998; 16: 249-284.
 55. RAIG R, LARKIN A, MINGO AM, THUERAUF DJ, ANDREWS C, McDONOUGH PM, ET AL: *p38 MAPK and NF κ B collaborate to induce interleukin-6 gene expression and release. Evidence for a cytoprotective autocrine signaling pathway in a cardiac myocyte model system.* J Biol Chem 2000; 275: 23814-23824.
 56. GALLUCI RM, SIMEONOVA PP, MATHESON JM, KOMMINENI C, GURIEL JL, SUGAWA T, ET AL: *Impaired cutaneous wound healing in interleukin-6-deficient and immunosuppressed mice.* FASEB J 2000; 14: 2525-2531.
 57. HOSENPUD JD, CAMPBELL SM, MENDELSON DJ: *Interleukin-1-induced myocardial depression in an isolated beating heart preparation.* J Heart Transplant. 1989; 8: 460-464.
 58. SUZUKI K, MURTUZA B, SMOLENSKI RT, SAMMUT IA, SUZUKI N, KANEDA Y, ET AL: *Overexpression of interleukin-1 receptor antagonist provides cardio-protection against ischemia-reperfusion injury*

- associated with reduction in apoptosis.* Circulation 2001; 104: I308-I313.
59. TSUJINO M, HIRATA Y, IMAI T, KANNO K, EGUCHI S, ITO H, ET AL: *Induction of nitric oxide synthase gene by interleukin-1b in cultured rat cardiocytes.* Circulation. 1994; 90: 375-383.
 60. PINSKY DJ, CAI B, YANG X, RODRÍGUEZ C, SCIACCA RR, CANNON PJ: *The lethal effects of cytokine-induced nitric oxide on cardiac myocytes are blocked by nitric oxide synthase antagonism or transforming growth factor β .* J Clin Invest 1995; 95: 677-685.
 61. CLEUTJENS JP, VERLUYTEN MJ, SMITHS JF, DAEMEN MJ: *Collagen remodeling after myocardial infarction in the rat heart.* Am J Pathol 1995; 147: 325-338.
 62. HWANG MW, MATSUMORI A, FURUKAWA Y, ONO K, OKADA M, IWASAKI A, ET AL: *Neutralization of interleukin-1 beta in the acute phase of myocardial infarction promotes the progression of left ventricular remodeling.* J Am Coll Cardiol. 2001; 38: 1546-1553.
 63. DESMOULIERE A, GEINOZ A, GABBIANI F, GABBIANI G: *Transforming growth factor-beta 1 induces alpha-smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts.* J Cell Biol 1993; 122: 103-111.
 64. SIGUSCH HH, CAMPBELL SE, WEBER KT: *Angiotensin II-induced myocardial fibrosis in rats: role of nitric oxide, prostaglandins and bradykinin.* Cardiovasc Res 1996; 31: 546-554.
 65. GOODFRIEND TL, ELLIOTT ME, CATT KJ: *Angiotensin receptors and their antagonists.* New Engl J Med 1996; 334(25): 1649-1654.
 66. WEBER KT: *Extracellular matrix remodeling in heart failure: a role for de novo angiotensin II generation.* Circulation. 1997; 96: 4065-4082.
 67. GUARDA E, KATWA LC, MYERS PR, TYAGI SC, WEBER KT: *Effects of endothelins on collagen turnover in cardiac fibroblasts.* Cardiovasc Res 1993; 27: 2130-2134.
 68. YANG Z, ZINGARELLI B, SZABÓ C: *Crucial role of endogenous interleukin-10 production in myocardial ischemia/reperfusion injury.* Circulation. 2000; 101: 1019-1026.
 69. YAMAOKA M, YAMAGUCHI S, OKUYAMA M, TOMOIKE H: *Anti-inflammatory cytokine profile in human heart failure: behavior of interleukin-10 in association with tumor necrosis factor-alpha.* Jpn Circ J 1999; 63: 951-956.
 70. STUMPF C, LEHNER C, YILMAZ A, DANIEL WG, GARLICH CD: *Decrease of serum levels of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 in patients with advanced chronic heart failure.* Clin Sci (Lond) 2003; 105: 45-50.

