

Revista del
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

Volumen
Volume **3**

Número
Number **4**




Julio-Septiembre
July-September **2001**

Artículo:

**Mecanismos fisiopatogénicos de la
falla cardiaca crónica**

Derechos reservados, Copyright © 2001:
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



medigraphic.com

Mecanismos fisiopatogénicos de la falla cardiaca crónica

Isauro Gutiérrez Vázquez,¹ Arturo Domínguez Maza²

RESUMEN

La falla cardiaca ha sido definida como la falla mecánica del corazón para mantener la perfusión sistémica de acuerdo con los requerimientos del metabolismo tisular.

La disfunción ventricular izquierda generalmente lleva a una falla cardiaca total, y una vez que la falla se establece la falla miocárdica y remodelación son progresivas.

Cuando el corazón es dañado por un insulto, mecanismos compensadores son activados para estabilizar la función miocárdica. Estos mecanismos a través de un aumento en la frecuencia cardiaca, contractilidad, expansión de volumen e hipertrofia, estabilizan la función del miocardio por un corto tiempo. Sin embargo, el uso crónico de esos mecanismos compensadores son el apoyo para que la falla cardiaca se establezca en forma definitiva. La activación de vías de señalización neurohumoral, citosinas y de alargamiento mecánico, alteran la expresión genética, la pérdida de miocitos cardiacos y remodelación celular, todo lo cual contribuye a la progresión de la disfunción miocárdica y remodelación representando parte de la historia natural de la falla cardiaca.

La evidencia de un aumento en la frecuencia de apoptosis ha sido detectada en falla cardiaca de pacientes sometidos a trasplantes cardiacos, así como en corazones de animales a los que se les induce en forma experimental hipertrofia y cardiomiopatía.

Este artículo se enfoca en cada una de las diferentes anomalías patofisiológicas encontradas en pacientes con severa falla cardiaca con una revisión de las investigaciones actuales sobre la patogénesis de esta condición.

Palabras clave: Falla cardiaca, remodelación, hipertrofia del miocito, deslizamiento del miocito, fibrosis intersticial, apoptosis cardiaca, activación de la inmunidad celular.

INTRODUCCIÓN

La falla cardiaca ha sido definida como la falla mecánica del corazón para mantener una perfusión sistémica

ABSTRACT

Heart failure has been defined as the mechanical failure of the heart to maintain systemic perfusion commensurate with the requirements of metabolizing tissues.

Left-ventricular dysfunction generally leads to overt heart failure, and once overt heart failure occurs myocardial failure and remodeling are likely to be progressive.

When the heart is damaged by an insult, compensatory mechanisms are activated to stabilize myocardial performance. These mechanisms, through increase in heart rate, contractility, volume expansion, and hypertrophy, stabilize myocardial performance for a short time. However, continued chronic use of these compensatory mechanisms to support the failing heart has definite downside.

Activation of neurohormonal, cytokine, and mechanical stretch signaling pathways alters gene expression, cardiac myocyte loss, and cell remodeling, which all contribute to the progression of the myocardial dysfunction and remodeling that is part of the natural history of heart failure. Evidence of an increased rate of apoptosis has been detected in failing heart at the time of transplantation in humans, as well as in hearts from animals with experimentally induced hypertrophy and cardiomyopathy.

This article will focus on each of the various pathophysiological abnormalities found in patients with severe heart failure with a review of current research on the pathogenesis of this increasingly common condition.

Key words: Heart failure, remodeling, myocyte hypertrophy, myocyte slippage, interstitial change, apoptosis cardiac, cellular immune activation.

acorde con los requerimientos del metabolismo tisular.¹ Conceptos actuales de la patogénesis de la falla cardiaca independientemente de la causa descansan sobre dos pilares, la remodelación cardiaca y activación neuroendocrina, en forma primaria a través de los sistemas simpático y renina-angiotensina (RA). Esos procesos son inicialmente compensadores y sirven para restaurar el gasto cardiaco, sin embargo, a largo plazo llegan a ser deletéreos.

La falla cardiaca no debe ser considerada como un estadio final, sino más bien como un estado dinámico

¹ Subdirector de Áreas Críticas.

² Médico adscrito. Departamento de Urgencias.

Correspondencia:

Isauro Gutiérrez Vázquez

Calzada de Tlalpan 4800, Col Toriello Guerra, México, D.F. 14000.

en el cual numerosas fuerzas mecánicas, moleculares, inmunológicas, isquémicas, pro arrítmicas, vasculares y del músculo esquelético contribuyen a los síntomas y deterioro continuo observado en esta entidad.²

Durante los últimos 50 años, los médicos han desarrollado tres modelos conceptuales distintos de falla cardiaca los cuales han proporcionado una base racional para el tratamiento de la enfermedad. De los años 40 a los 60 los médicos consideraron a la falla cardiaca principalmente como una enfermedad edematosa y formularon un Modelo Cardiorrenal de la enfermedad en un intento para explicar la retención de sodio de estos pacientes. Este modelo llevó al amplio uso de digital y diuréticos. En los 70 y 80, consideraron a la falla cardiaca como una enfermedad hemodinámica y formularon un Modelo Cardio-circulatorio de la enfermedad en un intento por explicar los síntomas y la incapacidad de los pacientes. Este modelo llevó al amplio uso de vasodilatadores y al desarrollo de nuevos agentes inotrópicos positivos. Ahora en los 90, se piensa en la falla cardiaca como una Enfermedad Neurohormonal en un intento para explicar la progresión de la enfermedad y su pobre sobrevivencia a largo plazo. Este nuevo esqueleto conceptual ha llevado al amplio uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECAS) y el desarrollo de betabloqueadores para el tratamiento de la falla cardiaca.³

El concepto de la patofisiología de la falla cardiaca está en una constante evolución.^{3,4} Considerada previamente como un problema simple de disfunción de bomba ventricular izquierda, actualmente se le considera como un síndrome clínico altamente complejo que es manifestado por muchas características extracardiacas, incluyendo activación neuroendocrina y liberación de citosinas. No obstante que el modelo hemodinámico todavía se aplica al manejo de la falla cardiaca en el medio hospitalario, el nuevo paradigma neurohormonal es dirigido para la prevención de la progresión de la falla cardiaca en pacientes ambulatorios.

Previamente se pensó que alteraciones en la contractilidad en el medio celular explicaban la lesión esencial de la falla cardiaca. Sin embargo, ninguna base bioquímica para esa creencia ha sido claramente identificada. De acuerdo a la hipótesis neurohumoral, la falla cardiaca se desarrolla y progresa como una consecuencia de la activación de neurohormonas endógenas y citosinas que a su vez representan una respuesta a un "evento índice"

inicial como puede ser daño agudo al corazón o a una mutación genética.^{5,6} El síndrome de falla cardiaca ha sido redefinido como el desarrollo y progresión de remodelación miocárdica del ventrículo izquierdo.⁷

EVENTO ÍNDICE

¿CÓMO EMPIEZA LA FALLA CARDIACA?

Actualmente sabemos que los pacientes cursan con un periodo de latencia o aún de disfunción ventricular izquierda asintomática antes del desarrollo de signos y síntomas bien establecidos.^{8,9} Presumiblemente en la mayoría de los casos existe un "evento índice". Este evento puede tomar la forma de un infarto agudo de miocardio anterior extenso con pérdida del tejido contráctil, el inicio de una florida inflamación miocárdica que resulta en una miocarditis aguda, el desarrollo gradual de hipertensión sistémica y una sobrecarga de presión, el inicio de insuficiencia valvular y un estado de sobrecarga de volumen, o la expresión de mutaciones de un gen o grupo de genes resultando en la producción de una proteína disfuncional o anormal que finalmente lleva a un nuevo fenotipo de disfunción miocárdica. Sin embargo, virtualmente cualquier forma de enfermedad cardiaca puede llevar a falla cardiaca. En muchos casos la génesis del evento índice es completamente desconocido, clínicamente silente, o pobremente entendido. Esto es particularmente cierto en pacientes con cardiomiopatía dilatada idiopática. Por lo tanto las causas que condicionan falla cardiaca son diversas y multifactoriales.⁷

En los Estados Unidos de América, la mayoría de los casos de falla cardiaca parecen ser el resultado de enfermedad de las arterias coronarias, o ser la combinación de hipertensión sistémica, hipertrofia ventricular izquierda o diabetes mellitus.^{10,11} En pacientes con enfermedad de las arterias coronarias, el infarto agudo de miocardio lleva a la pérdida de tejido contráctil con el desarrollo tanto de fibrosis de sustitución como intersticial. Sin embargo, la falla cardiaca en el ámbito de la enfermedad de las arterias coronarias es por sí misma una condición heterogénea, con muchos posibles factores que contribuyen a la disfunción del ventrículo izquierdo.¹² Eventualmente, la remodelación del ventrículo izquierdo y una severa disfunción miocárdica sobreviene expresándose completamente el síndrome de falla cardiaca.

REMODELACIÓN CARDIACA

La falla cardíaca es acompañada por un cambio en la forma y dimensión ventricular, un proceso conocido como remodelación. La remodelación puede ser regional o global dependiendo del daño inicial a la función ventricular (infarto regional vs cardiomiopatía) desencadenando un aumento en la masa miocárdica, un aumento en el volumen ventricular, un cambio en la forma ventricular y crecimiento intersticial. El mal funcionamiento del corazón compromete el volumen latido y un mecanismo de adaptación compensador para mantener esto es el aumento del volumen ventricular de tal forma que a pesar de que se reduzca la fracción de eyección, este mecanismo resulte en un mayor volumen latido.²

La remodelación también comprende un aumento en la masa miocárdica e intersticial que aumenta el grosor de la pared para reducir el estrés de la pared y aumentar la contractilidad obedeciendo a la Ley de Laplace.¹³

La remodelación cardíaca implica 3 procesos a nivel celular, Hipertrofia de miocitos, deslizamiento de miocitos y crecimiento o fibrosis intersticial (*Figura 1*).

I HIPERTROFIA MIOCÁRDICA

La hipertrofia miocárdica es un hito temprano durante el curso clínico de la falla cardíaca y un importante

factor de riesgo para morbilidad y mortalidad. En respuesta a una variedad de estímulos como pueden ser mecánicos, hemodinámicos, hormonales y patológicos, el corazón se adapta a un incremento en la demanda aumentando la masa muscular a través del inicio de la respuesta hipertrófica.¹⁴ A nivel celular, los miocitos cardíacos responden al estrés biomecánico iniciando diferentes procesos que llevan a la hipertrofia (*Figura 2*).

La así llamada hipertrofia fisiológica que se presenta en atletas se asocia a un aumento proporcional en la longitud y ancho del miocito cardíaco. Por el contrario, la unión de unidades de proteínas contráctiles en serie caracteriza a la hipertrofia excéntrica que ocurre en pacientes con cardiomiopatía dilatada, con un relativo mayor aumento en la longitud que en la amplitud de los miocitos. Durante la sobrecarga de presión, nuevas unidades de proteínas contráctiles son ensambladas en paralelo, resultando en un aumento relativo en la amplitud del miocito cardíaco estableciéndose una hipertrofia concéntrica. En la cardiomiopatía hipertrófica, las proteínas contráctiles mutantes llevan a un desorden miofibrilar e hipertrofia secundaria de miocitos.¹⁴ En la mayoría de las formas de hipertrofia cardíaca, existe un aumento en la expresión de genes embriogénicos, incluyendo los genes para péptidos natriuréticos y proteínas contráctiles fetales.¹⁵ La inducción de genes para péptidos natriuréticos es una característica de la hipertrofia en todas

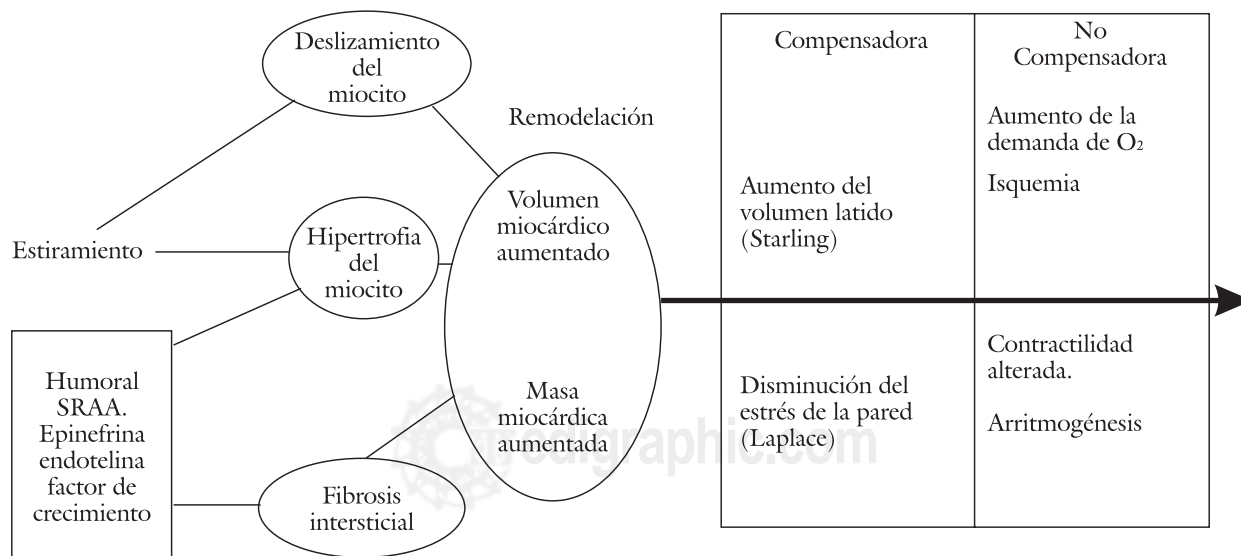


Figura 1. Factores que influyen en la remodelación del miocardio en la falla cardíaca.

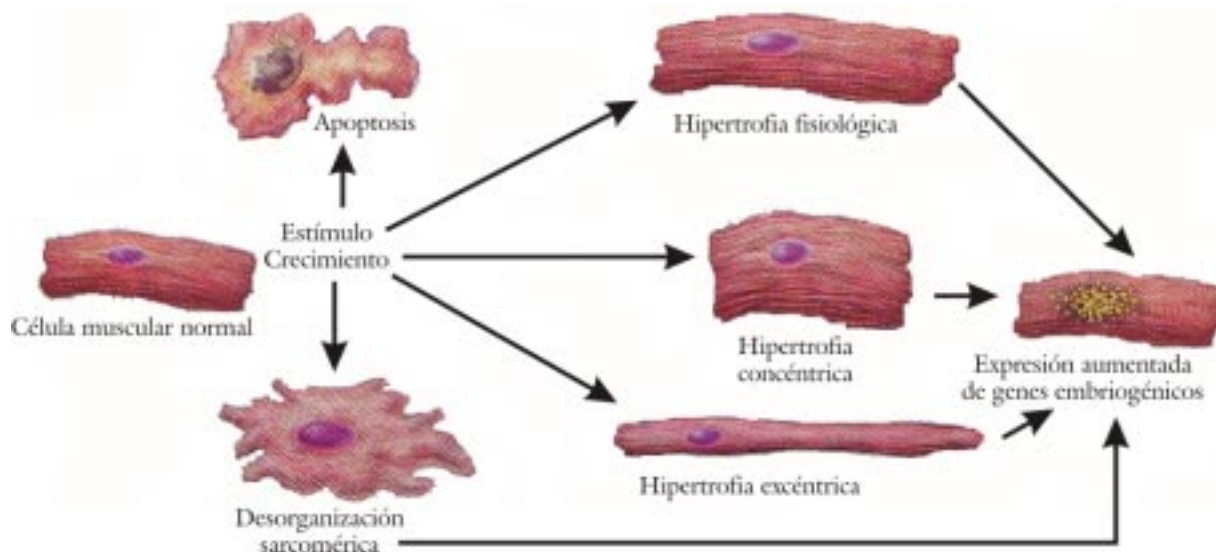


Figura 2. Morfología de las células musculares en la hipertrofia y falla cardíaca.

las especies mamíferas y es un indicador pronóstico de severidad clínica. Recientemente la evidencia de pérdida de miocitos como resultado de una muerte celular programada (apoptosis) ha sido reportado en hipertrofia cardíaca clínica y experimental (*Figura 3*). La habilidad para cultivar miocitos cardíacos ha resultado en la disponibilidad de un sistema *in vitro* bien caracterizado en el cual se estudia la respuesta hipertrofica. No obstante que estos estudios están basados en células musculares cardíacas de neonatos, el estudio de esos cultivos ha llevado a la identificación de vías de señalización que activan la respuesta celular que se sabe que ocurre durante la hipertrofia en vivo, incluyendo un aumento en el tamaño celular, un aumento en la expresión de genes embriogénicos, y la acumulación y ensamblado de proteínas contráctiles.¹⁶ La alteración en la expresión de genes específicos en miocitos cardíacos cultivados, en respuesta a hormonas peptídicas, factores de crecimiento y citosinas han sido identificados que pueden activar características específicas de la respuesta hipertrofica.¹⁷ Entre las más estudiadas de esas sustancias están la endotelina, angiotensina II, factor de crecimiento 1 semejante a la insulina, otros factores de crecimiento que activan vías de señalización heteromérica Gq, proteínas de unión de trifosfato de guanosina de bajo peso molecular (ras) así como cardiotrofina 1 y otros miembros de la familia de citosinas 6 de interleucina que activan la respuesta

celular por medio de transductores de señales transmembrana como gp 130 (*Figura 3*).

El estrés biomecánico tal como la hipertensión crónica y la sobrecarga de presión, activa múltiples y convergentes señales para la hipertrofia y la apoptosis, lo cual origina dos distintos resultados. Al mismo tiempo, el estrés biomecánico también lleva a la inducción de ligandos dependientes de gp130, tales como cardiotrofina 1. Esta citosina se une a su receptor heterodímero, el cual consiste de gp130-FIL (Factor

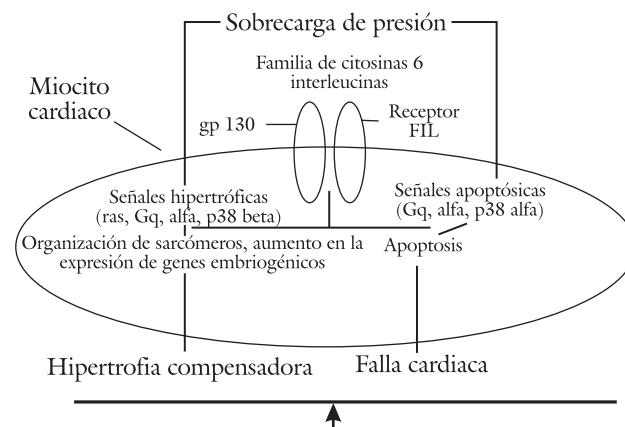


Figura 3. Vías involucradas en la hipertrofia, apoptosis y sobrevivencia del miocardio durante la transición entre hipertrofia cardíaca y falla cardíaca en respuesta a estrés biomecánico.

Inhibidor de Leucemias), resultando en la activación de vías gp130 que bloquean la acción de las vías apoptóticas. En ausencia de gp130, la respuesta del miocito cardíaco al estrés biomecánico es desviado hacia la apoptosis, resultando en la pérdida del miocito funcional y el inicio de la falla cardíaca. Así el resultado del estrés biomecánico depende del balance entre esas dos vías contrarias de transducción de señales (*Figura 3*). Un patrón relativamente distinto de respuesta celular cardíaca ha sido asociado con cada una de esas sustancias, implicando que sus acciones son específicas. Esta especificidad refleja la activación de diferentes cascadas de cinasas intracelulares que estimulan la aparición de características específicas de la hipertrofia celular miocárdica (*Figura 3*).

El estudio de esas vías de señalización ha identificado cinasas que generan primariamente hipertrofia, apoptosis y señales anti-apoptóticas,^{18,19} así como cinasas que regulan el ensamblado de miofilamentos (rho cinasas).²⁰ Así mismo, proteínas de señalización nuclear han sido señaladas como activadoras y supresoras de varios genes cardíacos durante la hipertrofia.¹⁷

La extensión de la hipertrofia ventricular en pacientes es un poderoso predictor de eventos adversos, de acuerdo a esto la identificación de señales que median las vías de estrés mecánico y eventos celulares han sido una mayor área de interés. Ambos miocitos y no miocitos, son sensores biomecánicos directos de carga hemodinámica. Las señales de crecimiento son generadas por la liberación de factores de crecimiento y citosinas las cuales llevan a una respuesta regionalmente localizada. Como se comentó previamente los factores que han sido implicados en esta respuesta incluyen péptidos que estimulan a los receptores acoplados de proteína G como endotelina 1,^{21,22} angiotensina II,^{23,24} citosinas relacionadas a interleucina 6 como cardiotrofina 1^{25,26} y un factor de crecimiento que activa al receptor tirosina cinasa como el factor de crecimiento 1 semejante a la insulina.^{27,28} Uno de los primeros modelos definidos genéticamente de hipertrofia ventricular concéntrica resulta de la sobreexpresión dirigida de los receptores adrenérgicos alfa 1B.²⁹ La estimulación alfa adrenérgica induce una respuesta hipertrófica, de tal forma que los receptores alfa adrenérgicos comparten vías de señalización intracelulares comunes con otros factores de crecimiento que incluyen angiotensina II y endotelina 1. En cada una de esas vías, la señalización que resulta en hipertrofia, avanzan por medio de la subunidad Gq alfa de la

proteína G heteromérica, la cual se encontró ser necesaria y suficiente para causar hipertrofia en las células musculares cardíacas cultivadas.³⁰ Subsecuentemente, la sobreexpresión por sí misma de Gq alfa induce tanto hipertrofia como respuesta apoptótica.^{31,32} Esos resultados sugieren que la vía dependiente de Gq alfa tiene un papel crítico en el desarrollo de hipertrofia miocárdica (*Figura 3*). La activación de los receptores de superficie celular y sus sustratos específicos, tales como ras y Gq alfa, es el primer punto en el crecimiento inicial de los miocitos. El aumento en las concentraciones de calcio intracelular en respuesta a esos factores de crecimiento puede también activar la vía dependiente de calmodulina.^{33,34} De acuerdo a resultados *in vitro* e *in vivo* los efectores primarios son las proteincinasas activadas por mitógenos, incluyendo c-jun N-terminal cinasa y p38.^{17,19,35,36} Esas cinasas son en forma particular importantes interruptores entre las vías de apoptosis e hipertrofia compensadora. En ratones las proteincinasas p38 son fuertemente inducidas por sobrecarga de presión, y las cinasas que específicamente activan p38 causan el crecimiento de miocitos cultivados. Sin embargo, la activación de p38 es también acompañada por un aumento en la frecuencia de apoptosis.³⁵ Las dos isoformas de p38, alfa y beta, tienen efectos opuestos sobre la apoptosis, p38 alfa aumenta la apoptosis, mientras que p38 beta la inhibe (*Figura 3*).³⁵

CONSIDERACIONES MECÁNICAS EN LA FALLA CARDIACA

Los pacientes con falla cardíaca avanzada tienen ventrículos elongados, situación que los coloca con varias desventajas mecánicas. De acuerdo a la ley de Laplace el aumento en el radio aumenta el estrés de la pared, lo cual es incompletamente compensado por el aumento que ocurre en el grosor de la pared. Además, el corazón opera en una posición plana en la curva que representa el mecanismo de Starling. No obstante que en reposo el gasto cardíaco y la función ventricular pueden ser normales, durante el ejercicio puede ocurrir una marcada elevación en la presión pulmonar sin aumento en la circulación cardíaca anterógrada.¹

En la falla cardíaca avanzada y dilatación, el ventrículo puede asumir una forma más esférica, la esferalización es asociada con un estrés mayor de la pared al final de la sístole y una distribución anormal del acortamiento de la fibra. Ventrículos más esféricos demuestran en

reposo una contractilidad más deprimida cuando esto es determinado por la medición de la velocidad de estrés circunferencial.³⁷ La presencia de ventrículos esféricos se correlaciona con una reducción en la supervivencia.³⁷ Lamas y cols.³⁸ estudiaron la esfericidad en pacientes con infarto agudo de miocardio. Ellos definieron un "índice de esfericidad" como "la relación entre el volumen ventricular observada en dos planos (longitudinal y transversal) dividido entre el volumen ventricular teórico también medido en dos planos". Pacientes con altos índices de esfericidad (forma más globular) tienen fracciones de eyección bajas, más falla cardiaca y pobre capacidad para el ejercicio.³⁸

II DESLIZAMIENTO DE MIOCITOS

Durante el proceso de deslizamiento de los miocitos los músculos son agrupados en haces distribuidos en una forma espiral separados por divisiones planas. El deslizamiento entre los haces es probablemente una de las causas de dilatación ventricular en la cardiomiopatía y en segmentos no infartados después de un infarto agudo de miocardio.³⁹

DILATACIÓN DE LA CÁMARA Y CARDIOMIOPATÍA DILATADA

La cardiomiopatía dilatada representa una vía común final del miocardio en respuesta a diferentes condiciones etiológicas. Esto ha llevado a la conclusión que existen vías comunes para la dilatación y falla cardiaca. El daño miocárdico local puede causar una progresiva y en ocasiones deletérea dilatación así como adelgazamiento de la pared ventricular. En cerca del 25% de pacientes con cardiomiopatía dilatada, la alteración es familiar y genética, situación que es semejante en algunos casos no familiares.¹⁴ La disfunción de bomba en una cardiomiopatía dilatada puede ser causada por disfunción contráctil del miocito cardiaco o por disfunción de bomba en ausencia de disfunción del miocito. En ambos casos, la alteración en el fenotipo es producida por una alteración en la expresión genética. Cambios en la matriz extracelular contribuyen a alteraciones en la expresión del gen miocárdico que puede producir disfunción de bomba.⁴⁰ Hay tres categorías generales de mecanismos donde la expresión genética alterada puede llevar a cambios fenotípicos en el miocardio ventricular.

El primer mecanismo es defectos en un gen individual. Por ejemplo: defectos en el codon 403 de la

cadena pesada de beta Miosina, alteración que se presenta en la cardiomiopatía familiar hipertrófica, defectos en distrofinas en la cardiomiopatía dilatada familiar de Becker-Duchenne,⁴¹ defectos en la actina cardiaca en algunas cardiomiopatías dilatadas autosómicas dominantes⁴² y defectos genéticos indeterminados en el cromosoma 1,⁴³ 9,⁴⁴ ó 3⁴⁵ en otra familia de cardiomiopatías dilatadas.

El segundo mecanismo es la variación polimórfica en genes modificadores tales como el gen de la enzima convertidora de angiotensina, componentes del sistema renina-angiotensina,^{46,47} y receptores beta adrenérgicos.^{48,49}

El tercer mecanismo de expresión alterada consiste en una mala adaptación de genes completamente normales que codifican las proteínas involucradas en la regulación de la función contráctil o estructura de la cámara.

MECANISMO DE DISFUNCIÓN MIOCÁRDICA SISTÓLICA

La función contráctil del miocito cardiaco puede ser subdividida en dos categorías (panel 1).⁵⁰ La primera es la función intrínseca, la cual comprende el mecanismo responsable para la contracción y relajación del corazón en reposo o basal. La función intrínseca se define como la contracción y relajación miocárdica en ausencia de influencias extrínsecas, tales como neurotransmisores u hormonas. La segunda categoría es la función modulada, la cual comprende el mecanismo mediante el cual el corazón responde a varios estímulos físicos y fisiológicos condicionando un aumento o disminución en su función (2 a 3 veces). Órganos vitales como el cerebro, riñón e hígado no tienen esta cualidad. La función modulada es definida como la estimulación o la inhibición de la función contráctil por compuestos bioactivos endógenos que incluyen neurotransmisores, citosinas, sustancias autocrinas/paracrinas y hormonas.

En la falla cardiaca humana ocurren cambios en la expresión de genes potencialmente responsables para ambas categorías de función miocárdica como se demuestra en el panel 1.

Anormalidades en la función intrínseca incluyen alteraciones en: a) relación tensión-longitud,^{51,52} b) respuesta fuerza-frecuencia disminuida,^{53,54} c) señales responsables para la remodelación celular.⁵⁵ La evidencia favorece una función contráctil anormal exclu-

siva del miocito cardíaco.⁵⁶ Esas anomalías probablemente residen en las proteínas contráctiles o sus elementos reguladores, mecanismos involucrados en el acoplamiento contracción-excitación, alteración en la transducción de señales beta adrenérgicas,⁵⁷ deficiencias en mecanismos energéticos⁵⁸ o quizás alteraciones en el citoesqueleto.⁵⁹

En contraste con las anomalías de la función intrínseca, un consenso ha sido alcanzado con relación a varias anomalías específicas en los componentes de estimulación de la función modulada. La mayoría de esos cambios incluyen transducción de señales beta adrenérgicas. La habilidad de la estimulación beta adrenérgica⁵⁷ para aumentar la frecuencia cardíaca y contractilidad es sustancialmente atenuada en la falla cardíaca debido a múltiples cambios a nivel de los receptores,⁶⁰⁻⁶² proteínas G⁶¹⁻⁶³ y adenilato-ciclasa.⁶¹⁻⁶⁴ Tales cambios producen una anomalía mayor en la estimulación de los componentes de la función modulada, lo cual comprende la reserva miocárdica^{65,66} y la respuesta al ejercicio.⁶⁷ Además, la inhibición del componente de la función modulada es también anormal en la falla cardíaca, debido a una reducción en el trabajo parasimpático.⁶⁸ Hay una obvia coincidencia entre esas dos mayores subdivisiones de la función miocárdica. Datos han indicado que aun en ausencia de función beta adrenérgica, los receptores betaadrenérgicos tienen actividad intrínseca, por ejemplo una pequeña proporción de receptores se activan sin ser ocupados por agonistas, dicha propiedad apoya la función intrínseca del miocardio.^{69,70} Así la sobreexpresión de receptores beta adrenérgicos aumenta en forma importante la función miocárdica intrínseca,⁷⁰ al aumentar la captura de calcio por el retículo sarcoplásmico y activar al gen de fosfolamban.⁷¹ La actividad intrínseca de los receptores beta adrenérgicos no ocupados por agonistas sustenta la base de los mecanismos adenilato-ciclasa-(RG)-proteína G- sistema renina angiotensina en ambas categorías como se describe en el panel 1.

La vía del receptor beta adrenérgico es un punto crítico de control para la contractilidad cardíaca en corazones sanos y en falla (*Figura 4*). La alteración primaria funcional en la cardiomiopatía dilatada es la contractilidad alterada, aun cuando la contractilidad es disminuida en ratones por sobre expresión de proteínas fosfolambanes reguladoras de calcio, la masa y volumen de la cámara cardíaca no son diferentes de las de ratones normales.⁷² Más aún, cuando la contractili-

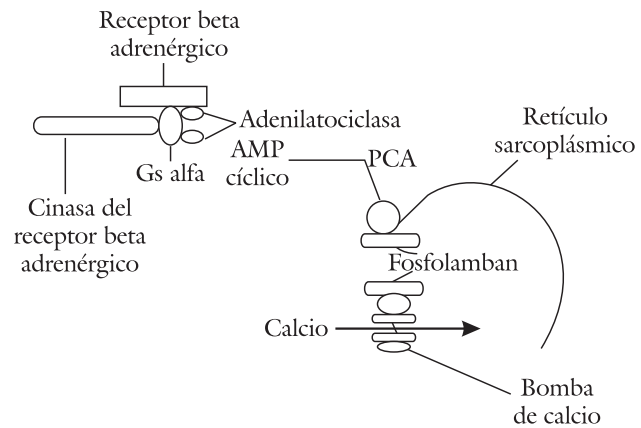


Figura 4. Regulación de la función contráctil del miocito.

dad es disminuida, como en ratones con mutaciones en la cadena pesada de miosina, el resultado es una cardiomiopatía hipertrófica, sin dilatación de la cámara.⁷³ Esas observaciones, así como estudios experimentales y clínicos con bloqueadores beta adrenérgicos en pacientes con falla cardíaca sugieren que la alteración en la contractilidad en ciertas formas de cardiomiopatía dilatada puede ser un fenómeno secundario, quizás como resultado de alteraciones en el metabolismo energético o en el manejo del calcio intracelular.

Estudios animales han descubierto que existe un aumento en la función contráctil ventricular como una característica primaria. Estos estudios incluyeron ratones que sobreexpresan receptores adrenérgicos beta 1 y beta 2^{74,75} o proteína Gs alfa a la cual éstos están acoplados,⁷⁶ ratones que sobreexpresan un péptido inhibidor de la cinasa del receptor beta adrenérgico la cual es la principal desensibilizadora de receptores beta adrenérgicos,⁷⁷ y ratones en los cuales el gen de fosfolamban ha sido alterado.⁷⁸ El riesgo aumentado de muerte en pacientes con falla cardíaca que se asocia con la estimulación crónica de agonistas beta adrenérgicos puede ser reproducido exactamente en ratones con cardiomiopatía dilatada debido a una mutación en el gen del citoesqueleto.⁷⁹ Los descendientes del cruce genético entre esos ratones⁷⁹ y aquellos que sobreexpresan receptores adrenérgico beta 275 tienen muy alta tasa de mortalidad.⁸⁰ Sin embargo, el cruce genético entre el ratón cardiomiopático⁷⁹ y aquellos que sobreexpresan el péptido inhibidor de la cinasa del receptor beta adrenérgico resulta en un ratón con disminución en las dimensiones de la cámara y mejoría de la función contráctil.⁸⁰ Esto sugiere que

los efectos deletéreos de la exposición a largo plazo a inotrópicos, tales como inhibidores de la fosfodiesterasa, en pacientes con falla cardíaca no son debidos únicamente a cambios en la contractilidad.⁸⁰

Los efectos diferentes de la sobreexpresión de los receptores beta 2 adrenérgicos y la sobreexpresión del inhibidor de la cinasa del receptor beta adrenérgico puede también reflejar diferentes cambios en la cascada de la relajación cardíaca,⁸¹ al igual que los efectos patológicos de la sobreestimulación beta adrenérgica crónica⁷⁴ cuando se comparan con aquellos que resultan del alivio de la desensibilización.⁸⁰ Al respecto, los fosfolambanes regulan negativamente la captura de calcio por el retículo sarcoplásmico (*Figura 4*), y una deficiencia de fosfolamban puede detener la progresión de la cardiomiopatía dilatada y falla cardíaca.⁸¹ La vía beta adrenérgica lleva a la fosforilación de fosfolamban, el cual reduce su actividad y aumenta la actividad ATPasa en el retículo sarcoplásmico.

La vía más importante para regular rápidamente la contractilidad en el corazón de los mamíferos es la vía de transducción de señales beta adrenérgica (*Figura 5*).

Este mecanismo es importante como una medida de respuesta a la liberación de neurotransmisores (norepinefrina) u hormonas (epinefrina), y puede proporcionar la modulación tónica de la contractilidad vía la actividad intrínseca de receptores no ocupados. La *figura 5* demuestra que hay dos receptores beta adrenérgicos acoplados a una respuesta inotrópica o cronotrópica positiva en el corazón humano: beta 1 y beta 2.

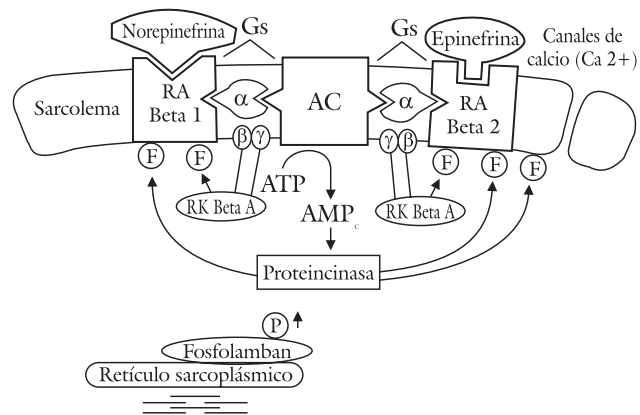


Figura 5. Componentes mayores de la transducción de señales beta adrenérgicas en el miocito cardíaco humano.

AC= Adenilato ciclasa. AR= Receptor adrenérgico. Alfa, beta y gamma= Subunidades Gs. RK Beta A= Receptor quinasa Adrenérgico Beta. F= Fosforilación.

Los primeros defectos moleculares identificados que disminuyen la función sistólica en la falla cardíaca humana son una disminución en un componente específico de la transducción de señales del receptor beta adrenérgico, y una regulación a la baja en la expresión del gen del receptor beta 1.⁶⁰ La interpretación original de este hallazgo es que la función moduladora puede ser afectada a través de una disminución en la respuesta a señales adrenérgicas.⁶⁰⁻⁸²

Trabajos más recientes, resaltan el potencial de la transducción de señales alteradas del receptor beta como factor que altera la función intrínseca.⁷⁰ En la falla cardíaca humana, existen anomalías a múltiples niveles en las vías del receptor beta adrenérgico (*Panel 1*). Existen también subtipos de variaciones en la expresión de esas anomalías dependiendo del tipo de cardiomiopatía asociada con la disfunción sistólica (*Panel 1*). Por ejemplo la regulación a la baja de receptores beta 1 adrenérgicos ocurre en todos los tipos de cardiomiopatía que exhiben disfunción sistólica, pero es más severa en falla cardíaca terminal por sobrecarga de presión (falla ventricular derecha por hipertensión pulmonar primaria)⁶⁴ y es menos severa en cardiomiopatía isquémica. El desacoplamiento del receptor beta, causado por fosfori-

PANEL 1. Resumen de las anomalías de la vía beta adrenérgica en varias clases de cardiomiopatía dilatada.

Anormalidad	CDI (VI, VD)	CDIS (VI, VD)	HPP (sóloVD)
Regulación a la baja de los receptores beta 1 adrenérgicos	++	+	+++
Desacoplamiento de los receptores beta 2 adrenérgicos	+	+	+
Desacoplamiento de los receptores beta 1 adrenérgicos	-	++	-
Sobrerregulación del RKBA-1	++	++	?
Aumento en la actividad de Gi	+	+	-
Disminución en la actividad catalítica de adenilato ciclasa.	+(sóloVD)	-	++

CDI= Cardiomiopatía dilatada idiopática, VI= Ventrículo izquierdo; VD= Ventrículo derecho; CDIS= Cardiomiopatía dilatada isquémica; HPP= Hipertensión pulmonar primaria; RKBA-1= Receptor quinasa beta adrenérgico-1.

PANEL 2. Categorías de la función del miocito cardíaco y mecanismos específicos que pueden ser anormales en la falla cardíaca humana.

Intrínseca

Función en ausencia de influencia neural u hormonal.

- Proteína contráctil.
- Mecanismos de enganche electrocardiográficos.
- Vías de adenilato ciclasa-R-G.
- Bioenergéticas.
- Citoesqueleto.

Modulada

Función que puede ser estimulada o inhibida por factores extrínsecos incluyendo neurotransmisores, citosinas, u hormonas.

- Vías de la adenilato ciclasa-R-G.
- Vías de la fosfolipasa C-R-G.

lación del receptor,⁶² sobreexpresión de G_i^{61-63} o secuestro de receptores, son probablemente hallazgos universales, sin embargo, pueden ser detectados sólo cuando la regulación a la baja de los receptores está ausente (receptores beta 2) o apenas disminuida (receptores beta 1 en cardiomiopatía isquémica).⁶¹ Existen además anomalías en la expresión del gen de adenilato ciclasa detectadas exclusivamente en ventrículos tanto izquierdo como derecho con sobrecarga de presión.⁶¹⁻⁶⁴⁻⁸³

El mayor debate sobre esas anomalías en la transducción de señales en el receptor beta se enfoca sobre sus efectos en la función miocárdica intrínseca (Panel 2). Las observaciones más críticas son en relación a si en las cardiomiopatías dilatadas, la modulación en la expresión del receptor mejora la función o afecta adversamente la historia natural de la disfunción miocárdica, y si en el corazón humano con falla, cambios dinámicos en la función ventricular son estrechamente asociados con cambios en la transducción de señales de los receptores beta.

En seres humanos, una sobreexpresión en la expresión de los receptores beta^{84,85} y una regulación a la baja de G_i^{86} acompaña a una mejoría en la función ventricular en respuesta al tratamiento con agentes bloqueadores de los receptores beta 1 como el metoprolol, sugiriendo que la restauración en la transducción de señales y la mejoría en la función miocárdica están directamente relacionadas. Sin embargo, con agentes betabloqueadores como el carvedilol, cambios en la expresión de los receptores beta y mejoría en la

función cardíaca pueden ser completamente disociadas,⁸⁵ lo que es similar a cambios en la dinámica de la expresión de receptores y su función observado en estudios longitudinales en corazones intactos en falla.⁸⁷

Otra forma en la cual la función contráctil miocárdica puede ser alterada en una cardiomiopatía dilatada es por cambios que afectan la habilidad de la cámara para contraerse normalmente a pesar de una función contráctil del miocito conservada. Por ejemplo, en la disfunción de bomba secundaria a remodelación del miocito cardíaco,⁸⁸ el miocito llega a ser ampliamente alargado con relación a cualquier aumento en el diámetro transversal observado en cardiomiopatías dilatadas.⁸⁹ Este tipo de remodelación coloca a la cámara y al miocito en una desventaja energética debido a un concomitante aumento en el estrés de la pared,⁹⁰ lo cual es uno de los mayores determinantes del consumo de oxígeno miocárdico. La producción inadecuada de energía del miocito, particularmente asociada a mecanismos clave del flujo subcelular de iones o con el ciclo ATPasa de miosina⁹¹ contribuyen a la disfunción contráctil del miocito. Otra característica del proceso de remodelación, por lo menos en algunas circunstancias, es la pérdida del miocito cardíaco en el contexto de hipertrofia de la cámara y dilatación.⁹²

Hay dos vías en las cuales, las células de cualquier tipo, incluyendo miocitos cardíacos, mueren: necrosis y apoptosis. La necrosis típicamente ocurre en el campo de algún proceso catastrófico patológico, tal como severa inflamación o interrupción del aporte sanguíneo, y es acompañado por liberación de productos de ruptura celular, los cuales atraen infiltrados por polimorfonucleares.

La apoptosis es la muerte de la célula de forma natural, y la célula muerta es usualmente fagocitada sin evidencia de una respuesta inflamatoria. Debido a que los miocitos cardíacos generalmente no se dividen (o se dividen infrecuentemente), la pérdida de células cardíacas amenaza la integridad de la función miocárdica. Cuando la pérdida celular ocurre en el campo de la cardiomiopatía dilatada⁹² o la senectud.⁹³ La mayor medida de compensación es la hipertrofia de los miocitos restantes, lo cual a su vez puede ser acompañado por alteraciones en la expresión genética llevando a la disfunción contráctil.

III FIBROSIS INTERSTICIAL

Considerable interés ha emergido en recientes años con respecto a alteraciones en el intersticio cardíaco de

corazones en falla o hipertrofiados. Es ahora reconocido que la acumulación de colágeno ocurre en el espacio intersticial de estos corazones, un proceso conocido como "fibrosis intersticial reactiva".^{94,95} La fibrosis intersticial miocárdica ocurre tanto en la falla cardíaca por isquemia como en la falla secundaria a cardiomiopatía dilatada. La expansión de tejido fibrótico es estimulada por el alargamiento ventricular *per se* y por angiotensina II y aldosterona. El aumento dos a tres veces en el contenido de colágeno miocárdico altera las propiedades de llenado ventricular particularmente por aumento en la rigidez diastólica. Un aumento de 4 veces o mayor afectará también a la función sistólica.⁹⁶ La fibrosis en la falla cardíaca es un proceso activo en curso y no simplemente una respuesta al daño del miocito. En corazones extraídos de pacientes sometidos a tra splantes por falla cardíaca isquémica avanzada, el examen microscópico ha revelado fibrosis intersticial desproporcionada al daño original.⁹⁷ El principal estímulo inicial para la hipertrofia del miocito es el estiramiento mecánico, mientras que el estímulo para la fibrosis es humoral,^{98,99} como se observa en modelos animales que producen sobrecarga ventricular sin activación del sistema renina angiotensina, resultando en hipertrofia del miocito pero no en fibrosis miocárdica.^{99,100} Hay evidencia que el sistema renina angiotensina es el responsable para la estimulación de fibrosis en la falla cardíaca avanzada; estudios *in vitro* han demostrado que la angiotensina II es tóxica para los miocitos y produce acumulación de colágeno.¹⁰¹ La angiotensina II y la aldosterona estimulan la síntesis de colágeno en fibroblastos cardíacos cultivados, y la angiotensina II inhibe la degradación de colágeno.^{102,103} Además, se ha demostrado regresión de la fibrosis con terapia a base de iECAS. No obstante que factores mecánicos causan hipertrofia pero no fibrosis, lo contrario no es el caso; es decir, factores humorales incluyendo péptidos vasoactivos tales como la endotelina 1 (ET-1),^{104,105} angiotensina II,^{106,107} agonistas tales como norepinefrina,¹⁰⁸ y varios factores de crecimiento^{109,110} son también involucrados en la patogénesis de la hipertrofia del miocito.

En el ventrículo izquierdo de perros con falla cardíaca crónica, se ha demostrado que la fibrosis intersticial reactiva severa es asociada con una densidad capilar reducida, aumento en la distancia de difusión de oxígeno y aumento en la actividad de la lactato deshidrogenasa del miocito, condiciones que favorecen el desarrollo de hipoxia crónica. El aumento en la distancia de difusión de oxígeno del capilar al miocito parece ser inicialmente

debido a una expansión del espacio intersticial mediado por el depósito de colágeno aunado a la hipertrofia del miocito.¹¹¹ Modelos de estudio por Rakusan han demostrado que un pequeño aumento en la distancia de difusión del oxígeno, cuando los determinantes de oxígeno restante son normales, puede resultar en hipoxia, mientras un aumento al 70% de lo normal puede disminuir la presión de oxígeno miocárdico a cero.¹¹²

El concepto que la fibrosis miocárdica lleva a hipoxia en el miocito es apoyado por estudios histológicos en perros con falla cardíaca, los cuales revelan un aumento casi al doble en la actividad de la lactato deshidrogenasa en miocitos que constituyen regiones miocárdicas con fibrosis intersticial comparada a miocitos de regiones con poca o nula fibrosis.¹¹³

CAMBIOS MOLECULARES

En la falla cardíaca avanzada varias anormalidades moleculares han sido identificadas, afectando en particular la función de las proteínas contráctiles y el acoplamiento contracción-excitación. Se ha demostrado que estas anormalidades son causadas por una variedad de fuerzas mecánicas, neurohumorales y autocrinas. Cambios en la función de las proteínas contráctiles, parecen comprender un aumento inicial en la producción de proteínas en respuesta a sobrecarga ventricular, acompañado por una reversión a formas más fetales y a una eventual reducción en la síntesis de proteínas vistas en la falla cardíaca avanzada.

La miosina está compuesta de dos cadenas ligeras y dos pesadas. La cadena pesada de miosina contiene trifosfato de adenosina (ATPasa) el cual es responsable del desenganchamiento de las uniones cruzadas durante el proceso de contracción. En un modelo de rata con falla cardíaca, los subtipos de miosina cambian de aa (rápida, con actividad ATPasa alta) a BB (lenta, con actividad ATPasa baja). Esto no es importante en ventrículos humanos, debido a que éstos contienen en forma primaria la isoforma BB. Sin embargo, en la falla cardíaca humana ocurre una desviación de aa a BB a nivel de la aurícula.¹²⁸ Más importante aún es una caída en la producción de proteínas contráctiles. Una marcada reducción de proteínas miofibrilares ha sido demostrada en micrográficas electrónicas en corazones humanos con falla.¹²⁹ Esto es compatible con reportes de actividad ATPasa disminuida en humanos que mueren de falla cardíaca y modelos animales. Otras posibles causas de función contráctil disminuida son las altera-

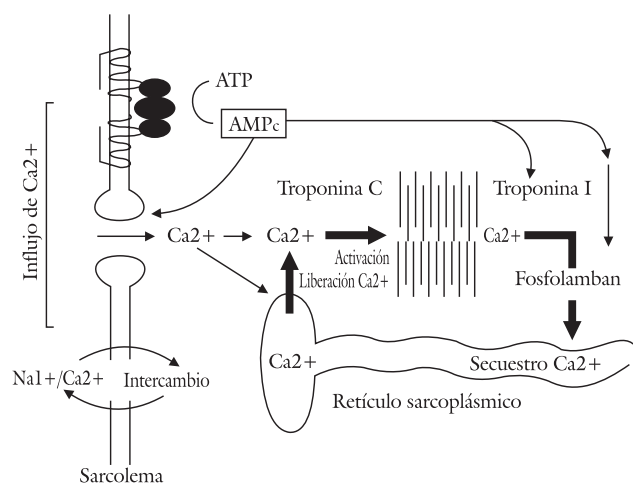


Figura 6. Mecanismos de manejo del calcio en el miocito cardíaco.

ciones en la expresión de proteínas reguladoras. En la falla cardíaca avanzada una isoforma de troponina T anormal (T2) es producida.¹³⁰ Su significado es incierto. En el tejido auricular de humanos con falla cardíaca la sensibilidad al calcio es reducida.

ANORMALIDADES EN EL MANEJO DEL CALCIO EN LA DISFUNCIÓN SISTÓLICA Y FALLA MIOCÁRDICA CRÓNICA

Quizás más relevante desde el punto de vista molecular que las observaciones previamente descritas son las alteraciones en el manejo del calcio (*Figura 6*).⁴⁰

En la falla cardíaca el tránsito del calcio es prolongado.¹³¹ Esto se asocia con una expresión alterada de genes que codifican la ATPasa del retículo sarcoplásmico (SERCA 2), la cual es la responsable para la recaptura de calcio, y fosfolamban el que a su vez activa SERCA 2 en estado fosforilado.¹³² Otros estudios han demostrado que el ciclo del calcio es reducido en un 50%.¹³³ Por otro lado, parece haber un incremento en la actividad de intercambio calcio-sodio en el sarcolema.¹³⁴ Este aumento puede compensarse por una reducción en la actividad de SERCA 2, sin embargo, puede predisponer a arritmias por un aumento en la entrada de sodio y prolongación del potencial de acción. En corazones de ratones, que son manipulados en forma transgénica para provocar un aumento en la función del retículo sarcoplásmico, su función sistólica es sustancialmente aumentada,⁷¹⁻¹³⁵ y cuando su función ha sido genéticamente reducida su función miocárdica es reducida.¹³⁶ Más aún, en un

modelo de ratas con sobrecarga de presión, la prevención de una regulación a la baja en la ATPasa de calcio del retículo sarcoplásmico con hormonas tiroideas también previene el desarrollo de disfunción sistólica.¹³⁷ No sólo las alteraciones en el manejo del calcio afectan la función contráctil, cambios en la expresión de genes sensibles al calcio, siempre y cuando la concentración diastólica de calcio se eleva, se han observado en miocitos aislados de corazones humanos en falla.¹³⁸ Uno de tales genes o vías es el factor nuclear calcineurina o vía 3 de células T activadas el cual produce hipertrofia patológica y finalmente dilatación y falla cardíaca.¹³⁹

PAPEL DE LAS VÍAS NEUROHUMORALES EN LA FALLA CARDIACA

Un innumerable sistema de señales de péptidos existen en el cuerpo, pero en recientes años la atención se ha enfocado sobre dos sistemas que se ha demostrado están íntimamente ligados a la aparición de falla cardíaca congestiva: Los péptidos natriuréticos y las endotelinas (*Figura 6*).

Los péptidos natriuréticos, como el péptido natriurético auricular (PNA) de 28 aminoácidos y el péptido natriurético cerebral (PNC) de 32 aminoácidos son moléculas pequeñas que contribuyen al mantenimiento del balance del volumen y sal. El PNA fue en forma inicial detectado que era producido a nivel auricular. Sin embargo, actualmente también se ha identificado en los ventrículos. El PNA-N es el residuo N terminal (98 aminoácidos en longitud) cuando el PNA es separado de su pro hormona de 126 aminoácidos.^{210,211} El PNC fue inicialmente identificado en el cerebro de cerdos y subsecuentemente se ha identificado en la aurícula y ventrículos, siendo su secreción en forma predominante a través de los ventrículos.^{212,213} Una infusión experimental en humanos con falla cardíaca de PNA ha demostrado que altera en forma benéfica la presión en cuña capilar pulmonar y la resistencia sistémica mediante la reducción de ambas y aumenta el volumen latido cardíaco, causando diuresis y natriuresis, así mismo previene la activación refleja de los sistemas simpático y RA.^{214,215} El PNC tiene los mismos efectos a excepción de que no produce una inhibición del sistema nervioso simpático.²¹⁶ El PNA se eleva en pacientes con disfunción ventricular izquierda asintomática (aunque menos que en pacientes con falla cardíaca bien establecida), siendo útil como un marcador pronóstico después de IAM.^{217,218}

Recientes estudios han confirmado que el PNC también tiene significado pronóstico independiente de la fracción de eyección ventricular izquierda después de que el IAM ocurre.²¹⁹ La elevación del PNC en plasma es mayor a la del PNA después de IAM, teniendo una elevación secundaria al quinto día después del infarto, lo cual puede representar evidencia de remodelación ventricular.²²⁰

Recientemente ha sido documentado que ambos péptidos se encuentran elevados en pacientes con falla cardiaca severa pero con función sistólica normal, sugiriendo que la disfunción diastólica ventricular por sí sola es suficiente para activar el sistema de péptidos natriuréticos.²²¹

La endotelina 1 (ET-1) es la única citosina producida por las células endoteliales, donde no es almacenada, sino más bien sintetizada por sobreexpresión en la transcripción de RNAm en respuesta a un estímulo apropiado.²²² Esto puede permitir la producción de endotelina en pocos minutos, permitiendo un control local estrecho de la función paracrina vascular. Su acción se establece a través de receptores específicos ET de dos tipos designados como A y B. La mayoría de la ET-1 es dirigida hacia la superficie no luminal de la célula endotelial, donde causa vasoconstricción a través de las células del músculo liso.²²³

El papel de la ET ha sido postulada en isquemia cardiaca aguda y falla cardiaca crónica. Se ha demostrado en humanos y animales que la infusión de ET-1 reduce la perfusión coronaria en un 90%.²²⁴ Inversamente, el pre-tratamiento con anticuerpos anti-ET-1 en ratas antes de producirles en forma experimental un IAM, reduce en un 45% el grado de daño miocárdico.²²⁵ Los niveles de ET-1 en plasma son también elevados en humanos con falla cardiaca severa,^{226,227} y una correlación existe entre los niveles plasmáticos y la severidad de la falla cardiaca. Esta relación parece independiente de la causa de la enfermedad. La infusión en animales de ET-1 causa un aumento en la resistencia vascular sistémica y tiene un efecto inotrópico negativo.²²⁸ En humanos con falla cardiaca, el uso de bosentan, un antagonista de los receptores de ET, ha sido observado que reduce la presión arterial sistémica, la presión arterial pulmonar, la presión capilar pulmonar en cuña y la presión de la aurícula derecha.²²⁹

Si una analogía puede ser tomada con el uso de iECAS (enalapril) en falla cardiaca, el antagonismo de ET puede ser benéfico en falla cardiaca, a través de la inhibición de la remodelación cardiaca, previniendo la

dilatación ventricular. Actualmente es desconocido si el antagonismo de ET debe ser enfocado a los receptores ETA o ETB o a la enzima convertidora de endotelina que es la responsable de la conversión final de ET-1 grande a ET-1, sólo estudios futuros de terapia crónica responderán esta pregunta.

PÉRDIDA DEL MIOCITO

En la falla cardiaca avanzada, la pérdida de miocitos es una característica del proceso miopático,¹⁴⁵ y puede ocurrir por necrosis o apoptosis. La estimulación beta adrenérgica incluyendo liberación de norepinefrina y exposición a angiotensina II¹⁰¹ pueden producir necrosis del miocito en sistemas modelos. Además la aldosterona^{146,147} ha demostrado que produce necrosis del miocito en ratas después de terapia prolongada (3 semanas). En este modelo la espironolactona fue protectora, como fueron los suplementos de potasio, indicando que el modelo de acción pudo haber sido a través de la depleción de potasio. Sumado a esos factores humorales, la isquemia puede mediar la necrosis del miocito.

APOPTOSIS EN LA FALLA CARDIACA

Cuando el concepto de apoptosis fue introducido en los 70,¹⁴⁸ sólo atrajo una atención limitada. Sin embargo, desde hace dos décadas, Horvitz y cols.^{149,150} identificaron sus componentes genéticos esenciales en la lombriz *Caenorhabditis elegans*, y la apoptosis emergió como un frente de investigación muy significativo. A pesar de la evidencia acumulada en los últimos años (más de 25,000 estudios), aún existe mucho debate y controversia con relación al papel de la apoptosis en la falla cardiaca. La etiología de la falla cardiaca involucra múltiples agentes y condiciones, sin embargo, la pérdida progresiva de miocitos cardiacos es uno de los más importantes componentes patogénicos. La apoptosis puede ser un importante modo de muerte celular durante la falla cardiaca. Por lo tanto la posibilidad de limitar la pérdida del miocito cardiaco por inhibición de la apoptosis, tiene implicaciones potenciales en el tratamiento de la falla cardiaca. Las más comunes formas de falla cardiaca asociada con apoptosis son la cardiomiopatía dilatada idiopática y la cardiomiopatía isquémica, no obstante, la apoptosis ha sido observada en otras formas de falla cardiaca.^{151,153} La apoptosis o muerte celular programada es una actividad que requiere de energía en la cual las células son destruidas por catálisis

enzimática de su propio DNA.¹⁵⁴ Esto involucra la pérdida de la superficie de contacto con células vecinas, encogimiento celular, condensación de cromatina y fragmentación del DNA cromosomal (pero no mitocondrial).^{155,156} Las células apoptóticas entonces sufren degeneración extracelular o fagocitosis por macrófagos.

Por otro lado la necrosis, es caracterizada por la depleción de ATP, daño a organelos intracelulares, edema celular y ruptura de las membranas celulares.¹⁵⁷ La apoptosis es fisiológicamente importante en la maduración de sistemas orgánicos (embriogénesis o involución del timo) y en la senectud. Esto no se creía que sucediera en células finalmente diferenciadas en condiciones normales tales como los miocitos y las células neurales.

Genes involucrados en la apoptosis tales como p53 son sobreexpresados en la falla cardíaca. En sistemas modelos el Factor de Necrosis Tumoral alfa (FNT alfa), el cual se incrementa en la falla cardíaca, es un inductor de la apoptosis. La vía mayor apoptótica es iniciada por la liberación de citocromo c desde la mitocondria en respuesta a un estímulo apoptótico. La liberación de citocromo c en presencia de dATP, forma un complejo activo con el factor 1 activador de proteínas apoptóticas y caspasa 9 que activan la cascada de caspasas para ejecutar las alteraciones bioquímicas y morfológicas finales.^{158,159} Esta vía es estrechamente regulada por un grupo de proteínas antiapoptóticas, tales como Bcl-2, y proteínas proapoptóticas, tales como Bax,^{160,161} además la regulación también ocurre por varios inhibidores de caspasas.¹⁶² Hay reciente evidencia que sugiere que el miocito cardíaco también usa una vía apoptótica dependiente de mitocondrias.^{163,164} El citocromo citosólico c y la activación de caspasas, han sido observados en modelos animales y humanos de falla cardíaca.¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ Los niveles de Bcl-2 son sobreexpresados rápidamente después de oclusiones coronarias agudas, especialmente en el miocardio salvable,¹⁶⁸⁻¹⁷⁰ pero es disminuido después de falla cardíaca crónica por sobrecarga de presión.¹⁷¹

La sobreexpresión de Bcl-2 reduce en el corazón el daño miocárdico por reperusión al reducir la apoptosis del miocito cardíaco.¹⁷² Más aún algunos estudios sugieren que el balance entre Bcl-2/Bax puede ser importante en un aumento en la frecuencia de apoptosis en el miocito cardíaco.^{165-171-173,174} Esos hallazgos son apoyados por la reversión de la relación Bcl-2/Bax en el corazón, después de la colocación de un dispo-

sitivo de asistencia ventricular izquierdo.¹⁷⁵ Ha sido sugerido que el miocito cardíaco puede también usar una vía apoptótica, alternativa que activa la cascada de caspasas vía "receptores de la muerte" (ejemplo, receptores Fas, o de Factor de Necrosis Tisular) y caspasa-8.^{176,177} La expresión de los receptores de muerte fas son sobreexpresados en el miocito cardíaco en falla cardíaca e isquemia miocárdica,¹⁶⁸⁻¹⁷⁴⁻¹⁷⁷⁻¹⁷⁸ y niveles aumentados de ligandos fas solubles y FNT alfa han sido reportados en pacientes con falla cardíaca en estadio final.¹⁷⁹ Además se ha observado en cardiomiopatías mediadas por alteraciones inmunes que la apoptosis cardíaca es asociada con un aumento en el sistema Fas/FasL.¹⁸⁰ Sin embargo, la sobreexpresión cardíaca específica de ambos, FNT alfa y Fas L, no resulta en un aumento en la apoptosis del miocito cardíaco.^{181,182}

ACTIVACIÓN DE LA INMUNIDAD CELULAR EN LA FALLA CARDIACA

Las citosinas son pequeños polipéptidos producidos por una variedad de células inmunes y esencialmente representan un sistema de señales intercelulares. El sistema es complicado; citosinas individuales pueden ser producidas por más de un tipo de células y pueden a su vez estimular o inhibir a más de un tipo de células.^{183,184} La elevación en el FNT alfa es asociado con caquexia en condiciones infecciosas, autoinmunes y neoplásicas,^{185,186} estando también elevado en falla cardíaca severa,¹⁸⁷ donde la misma asociación con caquexia es evidente. Esta elevación es acompañada por una elevación en los niveles plasmáticos de receptores solubles de FNT alfa.^{188,189} La elevación de FNT alfa en la falla cardíaca ha sido asociada a un pobre pronóstico,^{190,191} esto es apoyado por evidencia clínica y experimental de los efectos del FNT alfa en el sustrato fundamental de la falla cardíaca, como es la disfunción ventricular,¹⁹⁰ edema pulmonar,^{191,192} remodelación ventricular izquierda,^{193,194} fibrosis y formación de cicatrices.¹⁹⁶ El FNT alfa puede también aumentar la disfunción del músculo esquelético que contribuye a la limitación del ejercicio en la falla cardíaca severa,^{197,198} por su habilidad para alterar la síntesis y acelerar el catabolismo de proteínas en el músculo esquelético.¹⁹⁹ La administración en perros de FNT alfa causa una disminución gradual en la función cardíaca,^{194,195} sin embargo, en un modelo hubo una reducción aguda más rápida en la contractilidad

cardiaca en minutos después de la inyección de FNT alfa.²⁰⁰ Estudios *in vitro* de miocitos cardiacos apoyan estos hallazgos,^{201,202} sugiriendo que el factor de necrosis tumoral alfa actúa en forma sistémica y paracrina para alterar la función cardiaca. Similares efectos inotrópicos negativos *in vitro* han sido vistos con Interleucina 1 beta (IL-1 beta).²⁰³

Varios reportes han identificado que la producción de sintetasa de óxido nítrico inducible (iNOS) a partir de las células endoteliales, células del músculo liso vascular, y miocito cardiaco, puede ser estimulada por citosinas, especialmente FNT alfa, IL-1 beta o IL-6.^{204,205} La importancia de esto radica en que esta estimulación de iNOS por citosinas sobre todo en las células endoteliales y miocitos se asocia a disminución en la capacidad inotrópica miocárdica observada en modelos animales.^{204,205} En humanos, recientes estudios han documentado también un aumento similar en iNOS en pacientes con falla cardiaca independientemente de la causa^{206,207} y que las catecolaminas, angiotensina II, y vasopresina arginina, todos son capaces de aumentar la inducción de iNOS por citosinas en el miocito cardiaco.^{208,209}

ENFERMEDAD DE LAS ARTERIAS CORONARIAS

La falla cardiaca en el campo de la enfermedad de las arterias coronarias es una condición heterogénea con varios factores que contribuyen a la disfunción ventricular izquierda, éstos incluyen el infarto agudo de miocardio con pérdida de la función de miocitos, desarrollo de fibrosis miocárdica, y remodelación ventricular. Además la presencia de enfermedad coronaria origina las condiciones de aturdimiento e hibernación.

El aturdimiento miocárdico se define como un retraso en la recuperación de la función miocárdica a pesar de la restauración del flujo sanguíneo coronario en un miocardio previamente isquémico, en ausencia de daño irreversible.^{114,115} Este fenómeno fue primero descrito en un modelo de perros en 1975.¹¹⁶ Sin embargo, su importancia en humanos se estableció después de la introducción de terapia de reperfusión para el infarto agudo de miocardio. La diferencia principal entre hibernación y aturdimiento es que en la primera condición el flujo sanguíneo es reducido, no así en la segunda. Cambios metabólicos después del aturdimiento incluyen un aumento en la captura de oxígeno miocárdico

con una reducción en el consumo máximo y aumento en la captura de glucosa durante varios días después del evento.¹¹⁷ El mecanismo es probablemente multifactorial, con daño causado por la generación de radicales libres de oxígeno y alteración en la homeostasis del calcio, induciendo su aumento en el citosol.¹¹⁸ El tiempo de recuperación del aturdimiento depende de la duración de la isquemia.¹¹⁹

En el contexto de la falla cardiaca avanzada y enfermedad coronaria, la isquemia transitoria puede producir un deterioro agudo en la función ventricular, llevando al así llamado "edema pulmonar relámpago".

El miocardio hibernante se define como la disfunción miocárdica persistente en reposo, causada por perfusión coronaria reducida, los miocitos permanecen viables y la función puede ser restaurada por revascularización. Este concepto fue propuesto en 1985 por Robitoola¹²⁰ quien hipotetizó que el miocardio regulaba su función y metabolismo a la baja para sobrevivir en un ambiente de aporte de oxígeno reducido. No obstante que el mecanismo permanece controversial, es indiscutible que la capacidad de la función ventricular izquierda se recupera después de revascularización en un subtipo de pacientes con enfermedad coronaria y disfunción ventricular izquierda.^{121,122} La demanda de oxígeno miocárdico en pacientes con falla cardiaca avanzada está aumentada, secundaria a taquicardia y a un incremento en el estrés de la pared. Una cavidad ventricular izquierda dilatada también lleva a un aumento en la necesidad de oxígeno debido a un incremento en el estrés de la pared de acuerdo a la ley de Laplace. En vista de que la presión intramiocárdica tiene su mayor efecto sobre el subendocardio, esta área tendrá el mayor estrés en la pared y las mayores necesidades de oxígeno.¹²³ El inadecuado aporte de oxígeno al miocardio es relacionado a enfermedad de las arterias coronarias y a una disminución del flujo sanguíneo coronario aun en pacientes con cardiomiopatía primaria. El subendocardio es la primera área en ser privada de flujo sanguíneo en cualquier estado de flujo sanguíneo coronario disminuido.¹²⁴ La taquicardia, un signo frecuente en la falla cardiaca avanzada, es un determinante mayor del consumo de oxígeno miocárdico. Además tomando en cuenta que el flujo sanguíneo coronario es diastólico, la taquicardia en la falla cardiaca no sólo aumenta la demanda de oxígeno sino también disminuye el aporte.¹²⁵ La presión elevada del llenado ventricular diastólico también altera la perfu-

sión al subendocardio.¹²⁶ En resumen, la reserva coronaria del subendocardio se compromete debido a un flujo coronario bajo, taquicardia y al aumento en la resistencia al flujo en el subendocardio, como resultado de un incremento en la presión de llenado.

Varios estudios han demostrado las consecuencias del flujo sanguíneo subendocárdico en pacientes con cardiomiopatía primaria. Esos cambios consisten de fibrosis, sumados a cambios histológicos. Cambios bioquímicos también ocurren con la producción de lactato y depresión de fosfato de creatinina y trifosfato de adenosina. Varios estudios han demostrado la depleción de fosfatos de alta energía por hipoxia o isquemia.¹²⁷

ARRITMOGÉNESIS

Varios mecanismos pueden llevar a la generación de arritmias ventriculares en falla cardíaca avanzada. En pacientes con un corazón dilatado causado por enfermedad de las arterias coronarias, algunas zonas cicatrizadas infartadas contienen miocitos vivos a través de los cuales la velocidad de conducción es alterada, resultando en circuitos de reentrada y arritmias ventriculares malignas.^{140,141} Otros mecanismos incluyen depresión en los potenciales de membrana en reposo, lo que condiciona un aumento en el umbral de excitabilidad, fibrosis intersticial con retraso en la conducción y alteraciones en el manejo del calcio intracelular.¹⁴² El tono simpático elevado también contribuye a la arritmogénesis,¹⁴³ así como fluctuaciones en el balance de potasio y magnesio, frecuentemente vistas en pacientes con falla cardíaca avanzada.¹⁴⁴

CONCLUSIÓN

La falla cardíaca es una enfermedad progresiva de remodelación del ventrículo izquierdo que ocurre después de un evento índice. Es quizás un problema estructural y no el resultado de una disminución inherente de la contractilidad como antes se creía. Virtualmente cualquier forma de enfermedad cardíaca puede llevar a falla cardíaca, y anormalidades en la función sistólica y diastólica frecuentemente coexisten. La falla cardíaca severa causa la activación de mecanismos neurohumorales e inmunológicos compensadores. Aunque quizás diseñados para ser fisiológicamente benéficos, esos mecanismos pueden ser completamente insuficientes, o en forma paradójica empeorar la descompensación cardíaca.

Estos avances en el entendimiento de la fisiopatología de la falla cardíaca sin duda darán en un futuro las bases para el desarrollo de mejores opciones terapéuticas. Simultáneamente, la reciente identificación de esos constituyentes en plasma pueden permitir una estratificación de riesgo más certero en individuos con disfunción ventricular y descompensación cardíaca.

REFERENCIAS

- Colucci W, Braunwald E. *Pathophysiology of heart failure*. Braunwald Editors Heart disease Philadelphia: WS Saunders 1997: 394-420.
- M Kamran Baig. The pathophysiology of advanced heart failure. *Heart and Lung* 1999; 28: 2.
- Milton Packer MD. How should physicians view evolution of three conceptual models of the disease. *Am J Cardiol* 1993; 71: 3c-11C.
- Packer M. Evolution of the neurohormonal hypothesis to explain the progression of chronic heart failure. *Eur Heart J* 1995; 16(suppl F): 4-6.
- Francis GS, McDonald KM. Neurohumoral activation in preclinical heart failure: Remodeling and the potential for intervention. *Circulation* 1993; 87: IV-90-IV-96.
- Francis GS, McDonald KM. Left ventricular hypertrophy: an initial response to Myocardial injury. *Am J Cardiol* 1992; 69: 3G-9G.
- Gary S, Francis MD. Pathophysiology of Chronic Heart Failure. *Am J Med* 2001; 110(7A): 37S-46S.
- Thomas KG. Asymptomatic left ventricular dysfunction. *Heart Fail Rev* 1997; 2: 11-22.
- Vasam RS. Left ventricular dilatation and the risk of congestive heart failure in people without myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 1350-1335.
- Smith WM. Epidemiology of congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985; 55: 3A-8A.
- Kannel WB. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 1991; 121: 951.
- Gheorghiade M. Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. *Circulation* 1998; 97: 282-289.
- Pfeffer MM, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; 61: 1961-72.
- John J, Hunter MD. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. *N Engl J Med* 1999; 341:1276-1282.
- Chien KR. Transcriptional regulation during cardiac growth and development. *Annu Rev Physiol* 1993; 55: 77-95.
- Chien KR. Regulation of cardiac gene expression during myocardial growth and hypertrophy: molecular studies of an adaptive physiologic response. *FASEB J* 1991; 5: 3037-46.
- Hunter JJ. Molecular and cellular biology of cardiac hypertrophy and failure. In: Chien KR, ed. *Molecular basis of heart disease: a companion to Braunwald's Heart disease*. Philadelphia. WB Saunders, 1999: 302-312.
- Xia Z. Opposing effects of ERK and JNK-p38 MAP kinases on apoptosis. *Science* 1995; 270: 1326-31.
- Wang Y. Cardiac hypertrophy induced by mitogen-activated protein kinase kinase 7, a specific activator for c-jun NH2-terminal kinase in ventricular muscle cells. *J Biol Chem* 1998; 273: 5423-26.

20. Sah VP. Rho is required for Galphaq and alpha 1- adrenergic receptor signaling in cardiomyocytes: dissociation of Ras an Rho pathways. *J Biol Chem* 1996; 271: 31185-89.
21. Shubeita HE, McDonough PM, Harris AN et al. Endothelin induction of inositol phospholipid hydrolysis, sarcomere assembly, and cardiac gene expression in ventricular myocytes: a paracrine mechanism for myocardial cell hypertrophy. *J Biol Chem* 1990; 265: 20555-62.
22. Yamazaki T, Komuro I, Kudoh S et al. Endothelin-1 is involved in mechanical stress-induced cardiomyocyte hypertrophy. *J Biol Chem* 1996; 271: 3221-8.
23. Sadoshima J, Izumo S. Molecular characterization of angiotensin II-induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts: critical role of the AT1 receptor subtype. *Circ Res* 1993; 73: 413-23.
24. Sadoshima J, Izumo S. The heterotrimeric G q protein-coupled angiotensin II receptor activates p21 ras via the tyrosine kinase-Shc-Grb2-Sos pathway in cardiac myocytes. *EMBO J* 1996; 15: 775-87.
25. Wollert KC, Taga T, Saito M et al. Cardiotrophin-1 activates a distinct form of cardiac muscle cell hypertrophy: assembly of sarcomeric units in series VIA gp130/leukemia inhibitory factor receptor-dependent pathways. *J Biol Chem* 1996; 271: 9535-45.
26. Sheng Z, Knowlton K, Chen J, Hoshijima M, Brown JH, Chien KR. Cardiotrophin 1 (CT-1) inhibition of cardiac myocyte apoptosis via a mitogen-activated protein kinase-dependent pathway: divergence from downstream CT-1 signals for myocardial cell hypertrophy. *J Biol Chem* 1997; 272: 5783-91.
27. Ito H, Hiroe M, Hirata Y et al. Insulin-like growth factor-I induces hypertrophy with enhanced expression of muscle specific genes in cultured rat cardiomyocytes. *Circulation* 1993; 87: 1715-21.
28. Duerr RL, Huang S, Miraliakbar HR, Clark R, Chien KR, Ross J Jr. Insulin-like growth factor-1 enhances ventricular hypertrophy and function during the onset of experimental cardiac failure. *J Clin Invest* 1995; 95: 619-27.
29. Milano CA, Dolber PC, Rockman HA et al. Myocardial expression of a constitutively active alpha 1B-adrenergic receptor in transgenic mice induces cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 10109-13.
30. LaMorte VJ, Thorburn J, Absher D et al. Gq-and ras-dependent pathways mediate hypertrophy of neonatal rat ventricular myocytes following alpha 1-adrenergic stimulation. *J Biol Chem* 1994; 269: 13490-6.
31. D'Angelo DD, Sakata Y, Lorenz JN et al. Transgenic Galphaq overexpression induces cardiac contractile failure in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 8121-6.
32. Adams JW, Sakata Y, Davis MG et al. Enhanced Galphaq signaling: a common pathway mediates cardiac hypertrophy and apoptotic heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 10140-5.
33. Gruver CL, DeMayo F, Goldstein MA. Means AR. Targeted developmental overexpression of calmodulin induces proliferative and hypertrophic growth of cardiomyocytes in transgenic mice. *Endocrinology* 1993; 133: 376-88.
34. Mende U, Kagen A, Cohen A, Aramburu J, Schoen FJ, Neer EJ. Transient cardiac expression of constitutively active Galphaq leads to hypertrophy and dilated cardiomyopathy by calcineurin-dependent and independent pathways. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 13893-8.
35. Wang Y, Huang S, Sah VP et al. Cardiac muscle cell hypertrophy and apoptosis induced by distinct members of the p38 mitogen-activated protein kinase family. *J Biol Chem* 1998; 273: 2161-8.
36. Sheng Z, Knowlton K, Chen J, Hoshijima M, Brown JH, Chien KR. Cardiotrophin 1 (CT-1) inhibition of cardiac myocyte apoptosis via a mitogen-activated protein kinase-dependent pathway: divergence from downstream CT-1 signals for myocardial cell hypertrophy. *J Biol Chem* 1997; 272: 5783-91.
37. Borow KM, Neumann A, Wynne J. Sensitivity of end-systolic pressure-dimension and pressure-volume relations to the inotropic state in humans. *Circulation* 1982; 65: 988-97.
38. Lamas GA, Vaughan DE, Parisi AF, Pfeffer MA. Effects of left ventricular shape and captopril therapy on exercise capacity after anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1167-73.
39. Caulfield JB, Borg TK. The collagen network of the heart. *Lab Invest* 1979; 40: 364-72.
40. Michael R Bristow. Why does the myocardium fail? Insights from basic science. *The lancet* 1998; 352: S19-13.
41. Milasin J, Francesco M, Severini GM et al. A point mutation in the 5[prime] splice site of the dystrophin gene first intron responsible for X-linked dilated cardiomyopathy. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 73-79.
42. Olson TM, Michels VV, Thibodeau SN, Keating MT. Actin mutations in dilated cardiomyopathy, a heritable form of heart failure. *Science* (in press).
43. Durand J-B, Bachinski LL, Beiling LC et al. Localization of a gene responsible for familial dilated cardiomyopathy to chromosome 1q32. *Circulation* 1995; 92: 3387-89.
44. Krajcinovic M, Pinamonti B, Sinagra G et al. And the Heart Muscle Disease Study Group. Linkage of familial dilated cardiomyopathy to chromosome 9. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 846-52.
45. Olson TM, Keating MT. Mapping a cardiomyopathy locus to chromosome 3p22-p25. *J Clin Invest* 1996; 97: 528-32.
46. Raynolds MV, Bristow MR, Bush E et al. Angiotensin converting enzyme DD genotype in patients with ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1073-75.
47. Zerjal T, Vatta M, Gregori D et al. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (suppl A): 350A.
48. Green SA, Cole G, Jacinto M, Innis M, Liggett SB. A polymorphism of the human [small beta, Greek]2-adrenergic receptor within the fourth transmembrane domain alters ligand binding and functional properties of the receptor. *J Biol Chem* 1993; 268: 23116-21.
49. Turki J, Lorenz JN, Green SA, Donnelly ET, Jacinto M, Liggett SB. Myocardial signaling defects and impaired cardiac function of a human [small beta, Greek]2-adrenergic receptor polymorphism expressed in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 10483-88.
50. Bristow MR, Gilbert EM. Improvement in cardiac myocyte function by biologic effects of medical therapy: a new concept in the treatment of heart failure. *Eur Heart J* 1995; 16 (suppl F): 20-31.
51. Ross J, Braunwald E. Studies of Starling's law of the heart IX. The effects of impeding venous return on performance of the normal and failing ventricle. *Circulation* 1964; 30: 719-27.
52. Holubarsch C, Thorsten R, Goldstein DJ et al. Existence of the Frank-Starling mechanism in the failing human heart: investigations on the organ, tissue, and sarcomere levels. *Circulation* 1996; 94: 683-89.
53. Feldman MD, Gwathmey JK, Phillips P, Schoen F, Morgan JP. Reversal of the force-frequency relationship in working myocardium from patients with end-stage heart failure. *J Appl Cardiol* 1988; 3: 273-83.
54. Muleiri LA, Hasenfuss G, Ittleman F et al. Altered myocardial force-frequency relationship in the human heart failure. *Circulation* 1992; 85: 1743-50.
55. Cohn JN. Structural basis for heart failure: ventricular remodeling an its pharmacological inhibition. *Circulation* 1995; 91: 2504-07.

56. Davies CH, Davia K, Bennett JG, Pepper JR, Poole-Wilson PA, Harding SE. Reduced contraction and altered frequency response of isolated ventricular myocytes from patients with heart failure. *Circulation* 1995; 92: 2540-49.
57. Bristow MR. Mechanism of action of [small beta, Greek]-blocking agents in heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 80(11A): 26L-40L.
58. Nascimben L, Ingwall JS, Pauletto P et al. Creatine kinase system in failing and nonfailing human myocardium. *Circulation* 1996; 94: 1894-901.
59. Tsutsui H, Ishihara K, Cooper G IV. Cytoskeletal role in the contractile dysfunction of hypertrophied myocardium. *Science* 1993; 260: 682-8.
60. Bristow MR, Ginsburg R, Minobe WA et al. Decreased catecholamine sensitivity and [small beta, Greek]-adrenergic receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med* 1982; 307: 205-11.
61. Bristow MR, Anderson FL, Port JD et al. Differences in [small beta, Greek]-adrenergic neuroeffector mechanisms in ischemic/idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1991; 84: 1024-39.
62. Ungerer M, Bohm M, Elce JS, Erdmann E, Lohse MJ. Altered expression of [small beta, Greek]-adrenergic receptor kinase and [small beta, Greek]-1-adrenergic receptors in the failing human heart. *Circulation* 1993; 87: 454-63.
63. Bohm M, Eschenhagen T, Gierschik P et al. Radioimmunochemical quantification of Gi [small alpha, Greek] in right and left ventricular failure. *J Mol Cell Cardiol* 1994; 26: 133-49.
64. Bristow MR, Minobe W, Rasmussen R et al. [Small beta, Greek]-adrenergic neuroeffector abnormalities in the failing human heart are produced by local, rather than systemic mechanisms. *J Clin Invest* 1992; 89: 803-15.
65. Fowler MB, Laser JA, Hopkins GL, Minobe W, Bristow MR. Assessment of the [small beta, Greek]-adrenergic receptor pathway in the intact failing human heart: progressive receptor down-regulation and subsensitivity to agonist response. *Circulation* 1986; 74: 1290-302.
66. Colucci WS, Denniss AR, Leatherman GF et al. Intracoronary infusion of dobutamine to patients with and without severe congestive heart failure. *J Clin Invest* 1988; 81: 1103-10.
67. White M, Yanowitz F, Gilbert EM et al. Role of [small beta, Greek]-adrenergic receptor downregulation in the peak exercise response of patients with heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1995; 76: 127.
68. Binkley PF, Nunziata E, Haas GH, Nelson SD, Cody RJ. Parasympathetic withdrawal is an integral component of autonomic imbalance in congestive heart failure: demonstration in human subjects and verification in a paced canine model of ventricular failure. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 464-72.
69. Chidiac P, Hebert TE, Valiquette M, Dennis M, Bouvier M. Inverse agonist activity of [small beta, Greek]-adrenergic antagonists. *Mol Pharm* 1994; 45: 490-99.
70. Milano CA, Allen LF, Rockman HA et al. Enhanced myocardial function in transgenic mice overexpressing the [small beta, Greek]-2-adrenergic receptor. *Science* 1994; 264: 562-66.
71. Luo W, Grupp IL, Ponniah S et al. Targeted ablation of the phospholamban gene is associated with markedly enhanced myocardial contractility and loss of [small beta, Greek]-agonist stimulation. *Circ Res* 1994; 75: 401-09.
72. Kadambi VJ, Ponniah S, Harrer JM et al. Cardiac-specific overexpression of phospholamban alters calcium kinetics and resultant cardiomyocyte mechanics in transgenic mice. *J Clin Invest* 1996; 97: 533-9.
73. Geisterfer-Lowrance AA, Christe M, Conner DA et al. A mouse model of familial hypertrophic cardiomyopathy. *Science* 1996; 272: 731-4.
74. Engelhardt S, Hein L, Wiesmann F, Lohse MJ. Progressive hypertrophy and heart failure in beta1-adrenergic receptor transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7059-64.
75. Milano CA, Allen LF, Rockman HA et al. Enhanced myocardial function in transgenic mice overexpressing the beta 2-adrenergic receptor. *Science* 1994; 264: 582-6.
76. Iwase M, Bishop SP, Uechi M et al. Adverse effects of chronic endogenous sympathetic drive induced by cardiac GS alpha overexpression. *Circ Res* 1996; 78: 517-24.
77. Koch WJ, Rockman HA, Samama P et al. Cardiac function in mice overexpressing the beta-adrenergic receptor kinase or a beta ARK inhibitor. *Science* 1995; 268: 1350-3.
78. Luo W, Grupp IL, Harrer J et al. Targeted ablation of the phospholamban gene is associated with markedly enhanced myocardial contractility and loss of beta-agonist stimulation. *Circ Res* 1994; 75: 401-9.
79. Arber S, Hunter JJ, Ross J Jr et al. MLP-deficient mice exhibit a disruption of cardiac cytoarchitectural organization, dilated cardiomyopathy, and heart failure. *Cell* 1997; 88: 393-403.
80. Rockman HA, Chien KR, Choi DJ et al. Expression of a beta-adrenergic receptor kinase 1 inhibitor prevents the development of myocardial failure in gene-targeted mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 7000-5.
81. Xiao RP, Avdonin P, Zhou YY et al. Coupling of beta2-adrenoceptor to Gi proteins and its physiological relevance in murine cardiac myocytes. *Circ Res* 1999; 84: 43-52.
82. Bristow MR, Kantrowitz NE, Ginsburg R, Fowler MB. [Small beta, Greek]-adrenergic function in heart muscle disease and heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 1985; 17 (suppl 2): 41-52.
83. Chen L, Vatner DE, Vatner SF, Hittinger L, Homcy CJ. Decreased G (s) [small alpha, Greek] mRNA levels accompany the fall in Gs and adenylyl cyclase activities in compensated left ventricular hypertrophy: in heart failure, only the impairment in adenylyl cyclase activation progresses. *J Clin Invest* 1991; 87: 293-98.
84. Heilbrunn SM, Shah P, Bristow MR, Valantine HA, Ginsburg R, Fowler MB. Increased [small beta, Greek]-receptor density and improved hemodynamic response to catecholamine stimulation during long-term metoprolol therapy in heart failure from dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1989; 79: 483-90.
85. Gilbert EM, Abraham WT, Olsen S et al. Comparative hemodynamic, LV functional, and anti-adrenergic effects of chronic treatment with metoprolol vs carvedilol in the failing heart. *Circulation* 1996; 94: 2817-25.
86. Sigmund M, Jakob H, Becker H et al. Effects of metoprolol on myocardial [small beta, Greek]-adrenoceptors and Gi [small alpha, Greek]-proteins in patients with congestive heart failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 51: 127-32.
87. Bristow MR, Gilbert EM, Lowes BD et al. Changes in myocardial gene expression associated with [small beta, Greek]-blocker-related improvement in ventricular systolic function. *Circulation* 1997; 96: 1-92.
88. Anand IS, Liu D, Chugh SS et al. Isolated myocyte contractile function is normal in postinfarct remodeled rat heart with systolic dysfunction. *Circulation* 1997; 96: 3974-84.
89. Gerdes AM, Kellerman SE, Moore JA et al. Structural remodeling of cardiac myocytes from patients with chronic ischemic heart disease. *Circulation* 1992; 86: 426-30.
90. Zhang J, McDonald KM. Bioenergetic consequences of left ventricular remodeling. *Circulation* 1995; 92: 1011-19.
91. Sata M, Sugiura S, Yamashita H, Momomura S, Serizawa T. Coupling between myosin ATPase cycle and creatine kinase cycle facilitates cardiac actomyosin sliding in vitro: a clue to mechanical dysfunction during myocardial ischemia. *Circulation* 1996; 93: 310-17.

92. Narula J, Haider N, Virmani R et al. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 1182-89.
93. Olivetti G, Melissari M, Capasso JM, Anversa P. Cardiomyopathy of the aging human heart: myocyte loss and reactive cellular hypertrophy. *Circ Res* 1991; 68: 1560-68.
94. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1849-65.
95. Brilla CG, Weber KT. Reactive and reparative myocardial fibrosis in arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 1992; 26: 671-77.
96. Weber KT, Sun Y, Campbell SE. Structural remodelling of the heart by fibrous tissue: role of circulating hormones and locally produced peptides. *Eur Heart J* 1995; 16(suppl N): 12-8.
97. Beltrami CA, Finato N, Rocco M et al. Structural basis of end-stage failure in ischemic cardiomyopathy in humans. *Circulation* 1994; 89: 151-63.
98. Sadoshima J, Jahn L, Takahashi T, Kulik TJ, Izumo S. Molecular characterization of the stretch-induced adaptation of cultured cardiac cells. An *in vitro* model of load-induced cardiac hypertrophy. *J Biol Chem* 1992; 267: 10551-60.
99. Komuro I, Kaida T, Shibasaki Y et al. Stretching cardiac myocytes stimulates proto-oncogene expression. *J Biol Chem* 1990; 265: 3595-8.
100. Mann D, Kent R, Cooper G. Load reduction of the properties of adult feline cardiac myocytes: growth induction by cellular deformation. *Circ Res* 1989; 64: 1079-90.
101. Tan LB, Jalil JE, Pick R, Janicki JS, Weber KT. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res* 1991; 69: 1185-95.
102. Brilla CG, Maisch B. Regulation of the structural remodelling of the myocardium: from hypertrophy to heart failure. *Eur Heart J* 1994; 15(suppl D): 45-52.
103. Brilla CG, Matsuura L, Weber KT. Anti-aldosterone treatment and the prevention of myocardial fibrosis in primary and secondary aldosteronism. *J Mol Cell Cardiol* 1993; 25: 563-75.
104. Ito H, Hirata Y, Hiroe M et al. Endothelin-1 induces hypertrophy with enhanced expression of muscle-specific genes in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Circ Res* 1991; 69: 209-15.
105. Shubeita HE, McDonough PM, Harris AN et al. Endothelin induction of inositol phospholipid hydrolysis, sarcomere assembly, and cardiac gene expression in ventricular myocytes. A paracrine mechanism for myocardial cell hypertrophy. *J Biol Chem* 1990; 265: 20555-62.
106. Aceto JF, Baker KM. [Sar I] angiotensin II receptor-mediated stimulation of protein synthesis in chick heart cells. *Am J Physiol* 1990; 258: H806-13.
107. Baker KM, Aceto JF. Angiotensin II stimulation of protein synthesis and cell growth in chick heart cells. *Am J Physiol* 1990; 259: H610-8.
108. Iwaki K, Sukhatme VP, Shubeita HE, Chien KR. A- and b-adrenergic stimulation induces distinct patterns of immediate early gene expression in neonatal rat myocardial cells. fos/jun expression is associated with sarcomere assembly; Egr-1 induction is primarily an alpha 1-mediated response. *J Biol Chem* 1990; 265: 13809-17.
109. Parker TG, Schneider MD. Growth factors, proto-oncogenes, and plasticity of the cardiac phenotype. *Ann Rev Physiol* 1991; 53: 179-200.
110. Parker TG, Packer SE, Schneider MD. Peptide growth factors can provoke "fetal" contractile protein gene expression in rat cardiac myocytes. *J Clin Invest* 1990; 85: 507-14.
111. HN Sabbah, V.G. Sharov, S. Goldstein. Remodeling of the cardiac interstitium in the progression of heart failure. *J Clin Basic Cardiol* 1999; 2: 113-6.
112. Rakusan K. *Oxygen in heart muscle*. Charles C Thomas, Springfield, 1971; 22-23: 66-71.
113. Shimoyama H, Sabbah HN. Accumulation of interstitial collagen in the failing left ventricular myocardium is associated with increased anaerobic metabolism among affected cardiomyocytes (abstr). *J Am Coll Cardiol* 1994; Special Issue: 98A.
114. Patel B, Kloner RA, Przyklenk K, Braunwald E. Postischemic myocardial "stunning": a clinically relevant phenomenon. *Ann Intern Med* 1988; 108: 626-8.
115. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982; 66: 1146-9.
116. Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ, Maroko PR, Vatner SE. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *J Clin Invest* 1975; 56: 978-85.
117. Zimmer S, Bache R. Metabolic correlates of reversibly injured myocardium. In: Kloner R, Przyklenk K, editors. *Stunned myocardium. Properties, mechanisms and clinical manifestations*. New York: Marcel Dekker; 1997: 41.
118. Bolli R. Mechanism of myocardial "stunning". *Circulation* 1990; 82: 723-38.
119. Jeroudi MO, Cheirif J, Habib G, Bolli R. Prolonged wall motion abnormalities after chest pain at rest in patients with unstable angina: a possible manifestation of myocardial stunning. *Am Heart J* 1994; 127: 1241-50.
120. Rahimtoola SH. A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina. *Circulation* 1985; 72: V123-35.
121. Takeishi Y, Tono-oka I, Kubota I et al. Functional recovery of hibernating myocardium after coronary bypass surgery: does it coincide with improvement in perfusion? *Am Heart J* 1991; 122: 665-70.
122. Califf RM, Harrell FE Jr, Lee KL et al. Changing efficacy of coronary revascularization. Implications for patient selection. *Circulation* 1988; 78: 1185-91.
123. Archie J. Transmural distribution of intrinsic and transmitted left ventricular diastolic intramyocardial pressure in dogs. *Cardiovasc Res* 1978; 12: 255-62.
124. Bellamy R, Lowensohn H, Olsson R. Factors determining delayed peak flow in canine myocardial reactive hyperaemia. *Cardiovasc Res* 1979; 13: 147-510.
125. Bache R, Cobb F. Effect of maximal coronary vasodilation on transmural myocardial perfusion during tachycardia in the awake dog. *Circ Res* 1977; 41: 648-53.
126. Gallagher K, Folts J, Shebuski R, Rankin J. Subepicardial vasodilator reserve in the presence of critical coronary stenosis in dogs. *Am J Cardiol* 1980; 46: 67-73.
127. Unverferth D, Magorien R, Lewis R, Leier C. The role of subendocardial ischaemia in perpetuating myocardial failure in patients with non-ischaemic congestive cardiomyopathy. *Am Heart J* 1983; 105: 176-9.
128. Swynghedauw B. Developmental and functional adaptation of contractile proteins in cardiac and skeletal muscles. *Physiol Rev* 1986; 66: 710-71.
129. Hammond E, Anderson J, Menlove R. Prognostic significance of myofibrillar loss in patients with idiopathic cardiomyopathy, determined by electron microscopy. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 204A.
130. Anderson PA, Malouf NN, Oakeley AE, Pagani ED, Allen PD. Troponin T isoform expression in humans. A comparison among normal and failing adult heart, fetal heart, and adult and fetal skeletal muscle. *Circ Res* 1991; 69: 1226-33.

131. Patterson JH, Adams KF Jr. Pathophysiology of heart failure: changing perceptions. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 27S-36S.
132. Arai M, Alpert NR, MacLennan DH, Barton P, Periasamy M. Alterations in sarcoplasmic reticulum gene expression in human heart failure. A possible mechanism for alterations in systolic and diastolic properties of the failing myocardium. *Circ Res* 1993; 72: 463-9.
133. Hasenfuss G, Mulieri LA, Leavitt BJ et al. Alteration of contractile function and excitation-contraction coupling in dilated cardiomyopathy. *Circ Res* 1992; 70: 1225-32.
134. Studer R, Reinecke H, Bilger J et al. Gene expression of the cardiac Na(+)-Ca2+ exchanger in end-stage human heart failure. *Circ Res* 1994; 75: 443-53.
135. Baker DL, Reed T, Grupp IL et al. Overexpression of the cardiac SR Ca2+ ATPase increases myocardial performance. *Circulation* 1997; 96: 1-138.
136. Kadambi VJ, Ponniah S, Harrer JM et al. Cardiac-specific overexpression of phospholamban alters calcium kinetics and resultant cardiomyocyte mechanics in transgenic mice. *J Clin Invest* 1996; 97: 533-39.
137. Chang KC, Figueredo VM, Schreur JHM et al. Thyroid hormone improves function and Ca2+ handling in pressure overload hypertrophy. *J Clin Invest* 1997; 100: 1742-49.
138. Beuckelmann DJ, Nabauer M, Erdmann E. Intracellular calcium handling in isolated ventricular myocytes from patients with terminal heart failure. *Circulation* 1992; 85: 1046-55.
139. Molkentin JD, Lu J-R, Antos CL et al. A calcineurin-dependent transcriptional pathway for cardiac hypertrophy. *Cell* 1998; 93: 1-20.
140. Downar E, Kimber S, Harris L et al. Endocardial mapping of ventricular tachycardia in the intact human heart: II. Evidence for multiuse reentry in a function sheet of surviving myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 869-78.
141. Wit AL, Janse MJ. Experimental models of ventricular tachycardia and fibrillation caused by ischemia and infarction. *Circulation* 1992; 85: 132-42.
142. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, Saxon LA. Sudden death prevention in patients with advanced ventricular dysfunction. *Circulation* 1993; 88: 2953-61.
143. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819-23.
144. Packer M, Lee W. Provocation of hyper and hypokalemia sudden death during treatment with and withdrawal of converting-enzyme inhibition in severe chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1986; 57: 347-8.
145. Kajstura J, Zhang X, Liu Y et al. The cellular basis of pacing-induced dilated cardiomyopathy. Myocyte cell loss and myocyte cellular reactive hypertrophy. *Circulation* 1995; 92: 2306-17.
146. Hall C, Hall O. Hypertension and hypersalination. I. Aldosterone hypertension. *Lab Invest* 1965; 14: 285.
147. Young M, Fullerton M, Dilley R, Funder J. Mineralocorticoids, hypertension and cardiac fibrosis. *J Clin Invest* 1994; 93: 2578.
148. Kerr JF. Apoptosis: a basic biological phenomenon wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; 26: 239-257.
149. Ellis HM. Genetic control of programmed cell death in the nematode *C. elegans*. *Cell* 1986; 44: 817-829.
150. Horvitz HR. The genetics of programmed cell death in the nematode. Cold spring harb. *Symp Quant Biol* 1994; 59: 377-385.
151. Frustaci A. Cell death in acromegaly cardiomyopathy. *Circulation* 1999; 99: 1426-34.
152. Ino T. Apoptosis as a possible cause of wall thinning in end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1137-41.
153. Mallat Z. Evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1190-6.
154. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; 26: 239-57.
155. Arends MJ, Wyllie AH. Apoptosis: mechanisms and roles in pathology. *Internat Rev Exp Pathol* 1991; 32: 223-54.
156. Arends MJ, Morris RG, Wyllie AH. Apoptosis. The role of the endonuclease. *Am J Pathol* 1990; 136: 593-608.
157. Searle J, Kerr JF, Bishop CJ. Necrosis and apoptosis: distinct modes of cell death with fundamentally different significance. *Pathol Ann* 1982; 17: 229-59.
158. Liu X, Kim CN, Yang J, Jemmerson R, Wang X. Induction of apoptotic program in cell-free extracts: requirement for dATP and cytochrome *c*. *Cell* 1996; 86: 147-157.
159. Vander Heiden MG, Chandel NS, Williamson EK, Schumacker PT, Thompson CB. Bcl-xL regulates the membrane potential and volume homeostasis of mitochondria. *Cell* 1997; 91: 627-637.
160. Adams JM, Cory S. The Bcl-2 protein family: arbiters of cell survival. *Science* 1998; 281: 1322-1326.
161. Green DR, Reed JC. Mitochondria and apoptosis. *Science* 1998; 281: 1309-1312.
162. Deveraux QL, Reed JC. IAP family proteins: suppressors of apoptosis. *Genes Dev* 1999; 13: 239-252.
163. Adams JW, Armstrong RC, Kirshenbaum LA, Brown JH. Bcl-2 expression inhibits q-induced mitochondrial cytochrome *c* release and prevents caspase-dependent apoptosis. *Circulation* 1999; 100(suppl I): I-282.
164. Kang PM, Haunstetter A, Aoki H, Usheva A, Izumo S. Morphological characterization and appearance of cytosolic cytochrome *c* during reoxygenation-induced adult cardiac myocyte apoptosis. *Circulation* 1999; 100(suppl I): I-773.
165. Koglin J, Granville DJ, Glysing-Jensen T, Mudgett JS, Carthy CM, McManus BM, Russell ME. Attenuated acute cardiac rejection in NOS2 -/- recipients correlates with reduced apoptosis. *Circulation* 1999; 99: 836-842.
166. Jiang L, Huang Y, Yuasa T, Hunyor S, dos Remedios CG. Elevated DNase activity and caspase expression in association with apoptosis in failing ischemic sheep left ventricles. *Electrophoresis* 1999; 20: 2046-2052.
167. Narula J, Pandey P, Arbustini E, Haider N, Narula N, Kolodgie FD, Dal Bello B, Semigran MJ, Bielsa-Masdeu A, Dec GW et al. Apoptosis in heart failure: release of cytochrome *c* from mitochondria and activation of caspase-3 in human.
168. Kajstura J, Cheng W, Reiss K, Clark WA, Sonnenblick EH, Krajewski S, Reed JC, Olivetti G, Anversa P. Apoptotic and necrotic myocyte cell deaths are independent contributing variables of infarct size in rats. *Lab Invest* 1996; 74: 86-107.
169. Liu L, Azhar G, Gao W, Zhang X, Wei JY. Bcl-2 and Bax expression in adult rat hearts after coronary occlusion: age-associated differences. *Am J Physiol* 1998; 275: R315-R322.
170. Misao J, Hayakawa Y, Ohno M, Kato S, Fujiwara T, Fujiwara H. Expression of bcl-2 protein, an inhibitor of apoptosis, and Bax, an accelerator of apoptosis, in ventricular myocytes of human hearts with myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94: 1506-1512.
171. Condorelli G, Morisco C, Stassi G, Notte A, Farina F, Sgaramella G, de Rienzo A, Roncarati R, Trimarco B, Lembo G. Increased cardiomyocyte apoptosis and changes in proapoptotic and antiapoptotic genes bax and bcl-2 during left ventricular adaptations to chronic pressure overload in the rat. *Circulation* 1999; 99: 3071-3078.
172. Brocheriou V, Oubenaissa A, Hagege AA, Wassef M, Duriez M, Menasche P, Gilgenkrantz H. Cardiac functional

- improvement by a Bcl-2 transgene in a mouse model of ischemia/reperfusion injury. *Circulation* 1999; 100(suppl I): I-774.
173. Cheng W, Kajstura J, Nitahara JA, Li B, Reiss K, Liu Y, Clark WA, Krajewski S, Reed JC, Olivetti G et al. Programmed myocyte cell death affects the viable myocardium after infarction in rats. *Exp Cell Res* 1996; 226: 316-327.
 174. Liu Y, Cigola E, Cheng W, Kajstura J, Olivetti G, Hintze TH, Anversa P. Myocyte nuclear mitotic division and programmed myocyte cell death characterize the cardiac myopathy induced by rapid ventricular pacing in dogs. *Lab Invest* 1995; 73: 771-787.
 175. Bartling B, Milting H, Schumann H, Darmer D, Arusoglu L, Koerner MM, El-Banayosy A, Koerfer R, Holtz J, Zerkowski HR. Myocardial gene expression of regulators of myocyte apoptosis and myocyte calcium homeostasis during hemodynamic unloading by ventricular assist devices in patients with end-stage heart failure.
 176. Filippatos G, Leche C, Sunga R, Tsoukas A, Anthopoulos P, Joshi I, Bifero A, Pick R, Uhal BD. Expression of FAS adjacent to fibrotic foci in the failing human heart is not associated with increased apoptosis. *Am J Physiol* 1999; 277: H445-H451.
 177. Toyozaki T, Hiroe M, Tanaka M, Nagata S, Ohwada H, Marumo F. Levels of soluble Fas ligand in myocarditis. *Am J Cardiol* 1998; 82: 246-248.
 178. Yue TL, Ma XL, Wang X, Romanic AM, Liu GL, Loudon C, Gu JL, Kumar S, Poste G, Ruffolo RR Jr et al. Possible involvement of stress-activated protein kinase signaling pathway and Fas receptor expression in prevention of ischemia/reperfusion-induced cardiomyocyte apoptosis by carvedilol. *Circ Res* 1998; 82: 166-174.
 179. Nishigaki K, Minatoguchi S, Seishima M, Asano K, Noda T, Yasuda N, Sano H, Kumada H, Takemura M, Noma A et al. Plasma Fas ligand, an inducer of apoptosis, and plasma soluble Fas, an inhibitor of apoptosis, in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1214-1220.
 180. Ishiyama S, Hiroe M, Nishikawa T, Shimojo T, Abe S, Fujisaki H, Ito H, Yamakawa K, Kobayashi N, Kasajima T et al. The Fas/Fas ligand system is involved in the pathogenesis of autoimmune myocarditis in rats. *J Immunol* 1998; 161: 4695-4701.
 181. Nelson DP, Pietra BA, Setser E, Akanbi A, Klevitsky R, Osinska H, Hill RG, Robbins J. Life in the Fas L(ane): cardiac FasL expression is both pro-inflammatory and immune-protective. *Circulation* 1999; 100(suppl I): I-284. Abstract.
 182. Kubota T, McTiernan CF, Frye CS, Slawson SE, Lemster BH, Koretsky AP, Demetris AJ, Feldman AM. Dilated cardiomyopathy in transgenic mice with cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor-alpha. *Circ Res* 1997; 81: 627-635.
 183. Romagnani S. Lymphokine production by human T cells in disease states. *Annu Rev Immunol* 1994; 12: 227-57.
 184. Mann DL, Young JB. Basic mechanisms in congestive heart failure. Recognizing the role of proinflammatory cytokines. *Chest* 1994; 105: 897-904.
 185. Sharief MK, Hentges R. Association between tumor necrosis factor-alpha and disease progression in patients with multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 467-72.
 186. Beckham JC, Caldwell DS, Peterson BL et al. Disease severity in rheumatoid arthritis: relationships of plasma tumor necrosis factor-alpha, soluble interleukin 2-receptor, soluble CD4/CD8 ratio, neopterin, and fibrin D-dimer to traditional severity and functional measures. *J Clin Immunol* 1992; 12: 353-61.
 187. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumour necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990; 323: 236-41.
 188. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J et al. Tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation* 1996; 93: 704-11.
 189. 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: 1487-93.
 190. Wiedermann CJ, Beimpold H, Herold M, Knapp E, Braunsteiner H. Increased levels of serum neopterin and decreased production of neutrophil superoxide anions in chronic heart failure with elevated levels of tumor necrosis factor-alpha. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1897-901.
 191. Marriott JB, Goldman JH, Keeling PJ, Baig MK, Dalglish NA, McKenna WJ. Abnormal cytokine levels in idiopathic dilated cardiomyopathy correlate with prognosis. *Heart* 1995; 75: 287-90.
 192. Horgan MJ, Palace GP, Everitt JE, Malik AB. TNF-alpha release in endotoxemia contributes to neutrophil-dependent pulmonary edema. *Am J Physiol* 1993; 264: H1161-5.
 193. Stephens KE, Ishizaka A, Larrick JW, Raffin TA. Tumor necrosis factor causes increased pulmonary permeability and edema. Comparison to septic acute lung injury. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1364-70.
 194. Pagani FD, Baker LS, Hsi C, Knox M, Fink MP, Visner MS. Left ventricular systolic and diastolic dysfunction after infusion of tumor necrosis factor-alpha in conscious dogs. *J Clin Invest* 1992; 90: 389-98.
 195. Natanson C, Eichenholz PW, Danner RL et al. Endotoxin and tumor necrosis factor challenges in dogs simulate the cardiovascular profile of human septic shock. *J Exp Med* 1989; 169: 823-32.
 196. Castagnoli C, Stella M, Berthod C, Magliacani G, Richiardi PM. TNF production and hypertrophic scarring. *Cell Immunol* 1993; 147: 51-63.
 197. Mancini DM, Walter G, Reichel N et al. Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. *Circulation* 1992; 85: 1364-73.
 198. Caforio AL, Stewart JT, McKenna WJ. Type I fiber abnormalities in skeletal muscle of patients with hypertrophic and dilated cardiomyopathy: evidence of subclinical myogenic myopathy. *J Am Coll Cardiol* 1990; 14: 1464-73.
 199. Flores EA, Bistrian BR, Pomposelli JJ, Dinarello CA, Blackburn GL, Istfan NW. Infusion of tumor necrosis factor/cachectin promotes muscle catabolism in the rat. A synergistic effect with interleukin 1. *J Clin Invest* 1989; 83: 1614-22.
 200. Murray DR, Freeman GL. Tumor necrosis factor-alpha induces a biphasic effect on myocardial contractility in conscious dogs. *Circ Res* 1996; 78: 154-60.
 201. Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, Watkins SC, Hattler BG, Simmons RL. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science* 1992; 257: 387-9.
 202. Goldhaber JI, Kim KH, Natterson PD, Lawrence T, Yang P, Weiss JN. Effects of TNF-alpha on [Ca²⁺]_i and contractility in isolated adult rabbit ventricular myocytes. *Am J Physiol* 1996; 271: H1449-55.
 203. Liu S, Schreier KD. G protein-mediated suppression of L-type Ca²⁺ current by interleukin-1 beta in cultured rat ventricular myocytes. *Am J Physiol* 1995; 268: C339-49.
 204. Kelly RA, Balligand JL, Smith TW. Nitric oxide and cardiac function. *Circ Res* 1996; 79: 363-80.
 205. Shen W, Xu X, Ochoa M, Zhao G, Wolin MS, Hintze TH. Role of nitric oxide in the regulation of oxygen consumption in conscious dogs. *Circ Res* 1994; 75: 1086-95.
 206. Habib FM, Springall DR, Davies GJ, Oakley CM, Yacoub MH, Polak JM. Tumour necrosis factor and inducible nitric oxide synthase in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1996; 347: 1151-5.
 207. de Belder AJ, Radoski MW, Why HJ et al. Nitric oxide synthase activities in human myocardium. *Lancet* 1993; 341: 84-5.
 208. Hirono S, Islam MO, Nakazawa M et al. Expression of inducible nitric oxide synthase in rat experimental autoimmune myocarditis

- with special reference to changes in cardiac hemodynamics. *Circ Res* 1997; 80: 11-20.
209. Oddis CV, Simmons RL, Hattler BG, Finkel MS. cAMP enhances inducible nitric oxide synthase mRNA stability in cardiac myocytes. *Am J Physiol* 1995; 269: H2044-50.
 210. Yandle TG, Richards AM, Nicholls MG, Cuneo R, Espiner EA, Livesey JH. Metabolic clearance rate and plasma half life of alpha-human atrial natriuretic peptide in man. *Life Sci* 1986; 38: 1827-33.
 211. Mathisen P, Hall C, Simonsen S. Comparative study of atrial peptides ANF(1-98) and ANF(99-126) as diagnostic markers of atrial distension in patients with cardiac disease. *Scand J Clin Lab Invest* 1991; 53: 41-9.
 212. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991; 87: 1402-12.
 213. Mukoyama M, Nakao K, Saito Y et al. Increased human brain natriuretic peptide in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1990; 323: 757-8.
 214. Molina CR, Fowler MB, McCrory S et al. Hemodynamic, renal and endocrine effects of atrial natriuretic peptide infusion in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 175-86.
 215. Saito Y, Nakao K, Nishimura K et al. Clinical application of atrial natriuretic polypeptide in patients with congestive heart failure: beneficial effects on left ventricular function. *Circulation* 1987; 76: 115-24.
 216. Yoshimura M, Yasue H, Morita E et al. Hemodynamic, renal, and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1991; 84: 1581-8.
 217. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990; 82: 1724-9.
 218. Lerman A, Gibbons RJ, Rodeheffer RJ et al. Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as a marker for symptomless left-ventricular dysfunction. *Lancet* 1993; 341: 1105-9.
 219. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation* 1996; 93: 1963-9.
 220. Morita E, Yasue H, Hoshimura M et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 82-91.
 221. Clarkson PB, Wheeldon NM, MacFadyen RJ, Pringle SD, MacDonald TM. Effects of brain natriuretic peptide on exercise hemodynamics and neurohormones in isolated diastolic heart failure. *Circulation* 1996; 93: 2037-42.
 222. Nakamura S, Naruse M, Naruse K, Demura H, Uemura H. Immunocytochemical localization of endothelin in cultured bovine endothelial cells. *Histochemistry* 1990; 94: 475-7.
 223. Yoshimoto S, Ishizaki Y, Sasaki T, Murota S. Effect of carbon dioxide and oxygen on endothelin production by cultured porcine cerebral endothelial cells. *Stroke* 1991; 22: 378-83.
 224. Battistini B, D'Orleans-Juste P, Sirois P. Endothelins: circulating plasma levels and presence in other biologic fluids. *Lab Invest* 1993; 68: 600-28.
 225. Watanabe T, Suzuki N, Shimamoto N, Fujino M, Imada A. Endothelin in myocardial infarction. *Nature* 1990; 344: 114.
 226. Wei CM, Lerman A, Rodeheffer RJ et al. Endothelin in human congestive heart failure. *Circulation* 1994; 89: 1580-6.
 227. Pacher R, Bergler-Klein J, Globits S et al. Plasma big endothelin-1 concentrations in congestive heart failure patients with or without systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1293-9.
 228. Lerman A, Hildebrand FL Jr, Aarhus LL, Burnett JC Jr. Endothelin has biological actions at pathophysiological concentrations. *Circulation* 1991; 83: 1808-14.
 229. Kiowski W, Sutsch G, Hunziker P et al. Evidence for endothelin-1-mediated vasoconstriction in severe chronic heart failure. *Lancet* 1995; 346: 732-6.