

---

# Mecanismos de implantación de la hipertrofia y de la apoptosis en el cardiomiocito; progresión hacia la remodelación

## Mechanism of implantation of the hypertrophy and apoptosis in the cardiomyocytes and the progression towards remodeling

Jaime F. Flores A.\*  
Bélgica Jacho Z.\*

### Resumen

*Los cambios morfológicos observados en el tejido muscular en enfermedades cardíacas, son resultado del efecto de prendido - apagado de una serie de vías reguladoras. Este mecanismo se encuentra controlado tanto por agentes físicos como tróficos cuya función la ejercen al estimular la maquinaria bioquímica del cardiomiocito ya sea directa o indirectamente. Estos agentes van a ser causantes de la implantación y desarrollo de la hipertrofia, apoptosis y/o necrosis celular y, por medio de estos fenómenos, van a permitir que se establezca un estado de remodelación tisular comprometiendo la función de bomba del corazón. En estadios iniciales, la hipertrofia de los miocitos puede permitir una compensación parcial de la disminución de la contractibilidad pero, si se mantiene el estímulo agresor el daño progresará y finalmente sobrevendrá la insuficiencia cardíaca a medida que el remodelamiento progresa por la pérdida de miocitos.*

**Palabras claves:** Hipertrofia, Apoptosis, Remodelación.

### Summary

*The morphologic changes observed in cardiac musculature on heart diseases are the result of an on – off effect over a series of regulatory pathways. Physical and trophic agents, whose function is exerted by stimulation of the cardiomyocytes biochemical machinery, directly or indirectly, control this mechanism. These agents are responsible for initiating and developing the hypertrophy, apoptosis and/or cell necrosis, and by these means, they allows the implantation of a tissular remodeling phenomenon compromising the hearts bomb function. During onset the cardiomyocytes' hypertrophy can allow a partial compensation in the contractibility diminution, but, if the aggressors' stimuli is kept, the damage will progress and the heart failure will overcome as the remodeling process progress by means of cardiomyocytes loss.*

**Key words:** Hypertrophy, Apoptosis, Remodeling

### Introducción

El músculo cardíaco, al ser una estructura mecánica y hemodinámicamente activa, necesita un aporte de nutrientes y oxígeno que se mantenga constante a través de un buen flujo sanguíneo. En condiciones basales existen mecanismos que se encargan de regular la perfusión adecuada de los miocitos durante cada ciclo cardíaco. Estos mecanismos incluyen el control nervioso reflejo, la regulación del flujo coronario y la regulación del volumen sanguíneo; sin embargo, estos mecanismos, a su vez, son dependientes tanto de factores extrínsecos como intrínsecos al corazón. Dichos factores incluyen: la precarga, poscarga, contractibilidad, frecuencia cardíaca y los requerimientos basales de oxígeno (10).

Es del constante equilibrio existente entre estos mecanismos y factores, que dependa que los miocitos reciban un aporte adecuado de oxígeno y nutrientes, manteniendo una buena relación entre la oferta y la demanda.

Cuando este equilibrio se altera, por alguna agresión que comprometa al tejido cardíaco, entonces sobreviene la cascada de cambios adaptativos en el miocito, necesarios para lograr su subsistencia. Estos cambios y su progresión dependerán de si el proceso que los origina es agudo o crónico (isquemia, pérdida de masa, sobrecarga hemodinámica) (6). Es importante recalcar que en algunos individuos estos procesos tienen una base genética que facilita su aparición (2, 16, 33).

Frente a la agresión aguda, la respuesta del miocito tiende a ser más del tipo metabólica y bioquímica en un principio, ya que si la injuria persiste, entonces aparecen los cambios estructurales. Así tenemos que una de las respuestas celulares más conocidas en la agresión aguda, es la síntesis de las proteínas de choque térmico (ejem. hsp27, hsp60, hsp70 y hsp90), formadas por estimulación de factores causantes de estrés celular como el calor, el frío, la privación de oxígeno, presencia de especies reactivas del oxígeno y la depleción de ATP (7, 36). La función de estas proteínas es la de evitar la degeneración de estructuras proteínicas vitales, favorecer las conformaciones nativas de ciertas proteínas claves en el metabolismo intermediario, favorecer la eliminación de proteínas desnaturalizadas y reducir el metabolismo como medida de protección (7, 36, 40).

En la agresión crónica, por otra parte, los cambios celulares pueden ir desde la hipertrofia hasta la muerte celular programada (6, 19).

### **Hipertrofia:**

El crecimiento del cardiomiocito se hace a expensas del aumento en su diámetro transversal. En él se observa un núcleo aumentado de tamaño con pérdida de su figura fusiforme, aumento en el número de mitocondrias, en el número de vesículas de Golgi, en el número de miofibrillas del citoesqueleto, aumento de la síntesis de proteínas sin que se produzca división, metabolismo glicolítico aumentado, disminución de disponibilidad de ATP y desequilibrio iónico (>Ca, <K, >Na).

Este estado se encuentra regulado en parte por la intervención de ciertas sustancias presentes en el medio extracelular, que actúan a través de la estimulación de receptores en la membrana citoplasmática. Receptores como el gp 130 - FIL cuyos ligandos son la cardiotropina tipo 1 y la IL-6 y del que se sabe su parte gp 130, activada por su ligando, estimula la hipertrofia mientras su parte FIL, activada, estimula la apoptosis; o los receptores acoplados a la proteína G (GTP dependiente), estimulados por ligandos como la endotelina 1, angiotensina II, IL - 6, cardiotropina - 1, péptido natriurético atrial y factor de crecimiento I semejante a la insulina (IGF - 1) y que inducen la hipertrofia a través de la Gq - alfa

(40). La proteína Gq activada se encarga entonces de reclutar a la fosfolipasa C que a su vez se encarga de formar diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP3) al descomponer el difosfatidilinositol; el DAG forma un complejo con la proteína quinasa C y el calcio, iniciando la fosforilación de proteínas reguladoras intracelulares (MAPKs) a través de quinasas de proteína serina / treonina, estimulando de esta manera el incremento en la síntesis de colágeno, miosina por medio de la activación de factores de transcripción que a su vez regulan la inducción de genes de respuesta inmediata temprana (c-fos, c-jun, c-myc) (7, 14, 48). La hipertrofia gatillada por la activación de las vías de señalización de las proteínas quinasa activadas por mitógenos (MAPKs), se realiza específicamente a través de la ERK 1/2 y ERK 5 (subfamilia ERK) o la subfamilia JNK (activada por estrés) (29).

Ciertos factores físicos también están relacionados con la hipertrofia (tensión - volumen). En las sobrecargas de presión se produce una desensibilización de los receptores B adrenérgicos por aumento de la expresión de quinasas 1 para receptores B adrenérgicos (BARK-1) que causan fosforilación de dichos receptores, fenómeno que se encuentra asociado a hipertrofia (24). El estiramiento mecánico va a provocar hipertrofia a través de la modulación de vías enzimáticas intracelulares mediadas por la estimulación de la angiotensina II, la endotelina 1 y la ERK.

Otros agentes tróficos como la hormona del crecimiento (a través de la IGF-1) y la aldosterona, también han sido relacionados como incitadores de la hipertrofia de los cardiomiocitos.

### **Apoptosis:**

La apoptosis es un proceso regulado genéticamente y dependiente de energía, en el que la propia célula decide y ejecuta su autodestrucción y eliminación selectiva sin daño alguno a las células vecinas (19).

Entre los agentes proapoptóticos, que se encargan de estimular la apoptosis en el cardiomiocito, encontramos: las especies reactivas del oxígeno (ERO) (cuadro A), los derivados del óxido nítrico (cuadro A), Factores de crecimiento (plaquetario y de fibroblastos por > expresión de iNOS), estrés mecánico, ceramidas, angiotensina II (a través de ERO), la hipoxia, citoquinas (TNF alfa, IL-1B,

IFN gamma, FAS ligando) y las MAPKs (JNK, P-38 MAPK, NF-kB) (1, 18, 27).

pueden hacer frente a los ERO que entonces se sintetizan (9, 11, 43, 49).

**Cuadro A**

**Cuadro B**

AGENTE	SÍNTESIS	EFFECTOS
Especies reactivos del oxígeno	1) 3% de electrones de NADH, por la incompleta reducción del oxígeno en la cadena respiratoria se desvían para la síntesis de EROs	<b>*1O2:</b> activa transcripción de AP-2, activa las quinasas de la región N terminal de C - Jun causa lesión del ADN induce la síntesis de HO-1, MMP-1, IL - 1 A/B, IL - 6, ICAM 1 ligando Fa5
* Anión Superóxido (O <sup>2-</sup> )	2) Mediante reacción de la NADPH - oxidasa sobre el sustrato.	<b>*HO:</b> participa en la formación de radicales libres orgánicos.
* Radical Oxidriló (HO)	3) Por reacción del peróxido de H con metales divalentes como hierro.	<b>*H2O2:</b> participa en la síntesis de HO.
* Peróxido de Hidrógeno (H2O2)	4) Hidroxilación y abstracción de H de macromoléculas biológicas.	
* Oxígeno Singlete (1O2)	5) Por reacción de la Xantino Oxidasa sobre la Xantina (3)	
* Hipoclorito (ClO <sup>-</sup> )		
* Otros radicales libres (21)		
Derivados del Óxido Nítrico	1) El ON se sintetiza a partir de la l-arginina por acción de la NOS.	<b>*NO:</b> en bajas concentraciones favorece la vasodilatación y el reclutamiento de neutrófilos.
* Dióxido de Nitrógeno (NO2)	2) También puede sintetizarse por acción de isoformas enzimáticas como la nNos - eNos y iNos de importancia en las agresiones (46).	<b>*NO:</b> en altas concentraciones disminuye la capacidad de adhesión celular e induce la apoptosis (41).
* Trióxido de Dinitrógeno (N2O3)		<b>*El peroxinitrito</b> puede provocar inhibición del complejo I de la cadena respiratoria (39).
* Tetraóxido de Dinitrógeno (N2O4)		<b>*Pueden</b> inhibir la síntesis proteica o de ADN (8)
* Peroxinitritos (ONOO <sup>-</sup> )		<b>*Pueden</b> causar depleción de GSH o de ATP (31, 35)

AGENTE	ACCIÓN
Superóxido Dismutasa (SOD)	
* Isoforma citosólica dependiente de Cu/Zn	* Puede actuar impidiendo la apoptosis
* Isoforma mitocondrial dependiente de Mn.	* Dismuta al O2'
* Tipo extracelular dependiente de Cu/Zn (24)	
Catalasas en sangre	Descompone al peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno.
Glutatión peroxidasa	Cataliza la reducción de peróxidos aprovechando el GSH.
Glu 6p deshidrogenasa	Asegura el suplemento de NADPH
Tiorredoxina reductasa	Participa en la restauración de los niveles de Glutatión reducido.
Glutatión reductasa	Reduce el GSSG + NADHH + H* en 2 glutatión y NADP.
Vitaminas E - A - C	Ceden un electrón a las ERO y/o ERN, realizan trabajo en cadena, por sí solas la vit. E y la A pueden actuar como radicales.
Isoferritina ácida	Secuestran el hierro e impiden la reacción de Fenton para la síntesis de radicales libres.
Transferrina	Neutralizador de radicales libres OH.
Melatonina	<b>Selenio:</b> neutralizador de radicales libres, acción antiinflamatoria, componente de glutatión peroxidasa
Co - factores enzimáticos	<b>Cinc:</b> cofactor de enzima antioxidante
Selenio - Zn	

Una de las vías a través de la cual algunos de estos agentes pueden desencadenar el estímulo proapoptótico es mediante la inducción de un estado de desequilibrio en la actividad redox del cardiomiocito (30). En estado fisiológico, el glutatión reducido (gamma - L - glutamil - L - cisteinil - glicina) se encuentra en altas concentraciones en el ámbito intracelular, lo que lo convierte en un importante regulador homeostático del estado de óxido - reducción celular. Sin embargo, cuando su forma oxidada (1% del total) se incrementa, entonces aparecen alteraciones en la actividad o inactividad de algunos factores de transcripción (20). Este desbalance se puede presentar en situaciones de isquemia/reperfusión donde se produce un déficit energético en la célula, lo que además sobreañade un problema de estrés oxidativo cuando los antioxidantes (cuadro B) no

Otra vía incluye una acción directa a través de la estimulación de receptores específicos en la membrana celular (receptores de muerte).

Una vez que los agentes estimulantes de la apoptosis se hacen presentes, esta puede desencadenarse en el cardiomiocito por dos vías transduccionales independientes, a saber, la mediada a través de receptores de muerte y la mitocondrial (4). Pero, antes de que se lleve a cabo esta muerte celular programada, los agentes proapoptóticos tienen que sortear la inhibición a la que están sujetos a cargo de los factores de supervivencia como la IGF-1, la cardiotropina 1 y neuroregulinas que activan algunas proteínas quinasa (PKC, ERK 1/2, P13K/AKT y otras isoformas de P38 MAPK) que ejercen su acción antiapoptótica a través de: un aumento en la expresión de proteínas antiapoptóticas Bcl-2 y Bcl-XL, de la represión de proteínas proapoptóticas Bax y Bad, y la inhibición del apoptosoma (13, 29).

El factor de necrosis tumoral alfa también puede inhibir la apoptosis vía el factor transcripcional

NF- $\kappa$ B que induce la expresión de IAP, un inhibidor de las Caspasas 3, 7 y 9 (29).

### Receptores de Muerte:

Los receptores mejor caracterizados son el APO-1 / CD95 (FAS) y el receptor para el factor de necrosis tumoral tipo 1 (TNFR1), inducidos por procesos de isquemia - reperfusión, peróxido y NO (19, 44). Cuando estos se unen a sus ligandos (FasL - TNF alfa) se activan interactuando con otros elementos transduccionales por medio de los dominios de muerte para poder activar la cascada de las caspasas (4, 12). Así tenemos que por esta vía se origina la activación de las caspasas 8 - 10, y a través de estas, las caspasas 3 - 6 y 7.

### Mitocondrial:

Tres señales principales causan la liberación de mediadores apoptogénicos de parte de la mitocondria hacia el espacio intracelular, a saber: miembros proapoptóticos de la familia de las proteínas Bcl-2 (Bax, Bad y Bid), niveles intracelulares elevados de calcio y EROs. Los mediadores mitocondriales liberados son: el citocromo C, proteínas Smac / Diablo, factor inductor de apoptosis y endonucleasa G (17, 47). El citocromo C libre en el citoplasma se une a la proteína APAF-1 para formar el apoptosoma en compañía de ATP y procaspasa 9. De esta manera, conformado el apoptosoma, se activa la caspasa 9, misma que va a activar a la procaspasa 3 (4, 25). Las proteínas Smac / Diablo se unen a inhibidores de las caspasas ya activas permitiendo que la activación se mantenga y se extienda a otras inactivas. El factor inductor de la apoptosis y la endonucleasa G, estimulan la muerte celular por otras vías no dependientes de caspasas.

### Caspasas:

Las caspasas son proteasas aspartato - específicas dependientes de cisteína que se encargan de impulsar la apoptosis en las células cardíacas (19). En condiciones fisiológicas se encuentran en forma de procaspasas, precursores latentes, en espera de algún estímulo que permita su activación. Existen dos grupos de caspasas:

a) Las de posición alta, que comprenden a su vez dos subgrupos:

- Con dominio reclutador de caspasa (CARD): caspasas 1,2,4,5,9,11,12 y 13.
- Con dominio efector de muerte (DED): caspasas 8 y 10.

Estos dominios dependen de moléculas reguladoras para activarse, a saber, moléculas caspasa - específicas y gatillo - específicas que actúan a nivel de la membrana celular. Además, estas caspasas de posición alta varían en cuanto a su función ya que las caspasas 2,8,9 y 10 actúan como iniciadoras de la apoptosis, mientras que las 1,4,5,11,12 y 13 están relacionadas con la activación de citoquinas (44).

b) Las de posición baja que se conocen como ejecutoras, lo cual es cierto para las caspasas 3,6 y 7 que son efectoras de la apoptosis a diferencia de la 14 que se relaciona con la maduración de citoquinas. Este grupo de caspasas se activan por acción catalítica ejercida sobre sus precursores por las caspasas de posición alta (5, 44).

Una vez que se han activado las caspasas efectoras, estas comienzan a proteolizar sustratos celulares provocando la desorganización celular característica de la apoptosis. El daño nuclear por fragmentación lo llevan a cabo mediante la activación del factor de fragmentación del DNA (DFF40), de la ADNasa activada por caspasa (CAD) y del NUC70.

Morfológicamente los cambios que se observan en la célula apoptótica son:

- Pérdida de estructuras de superficies especializadas, por lo que la célula se ve redonda, lisa y separada de otras células.
  - Disminución del volumen celular, por compactación de la cromatina y formación de cuerpos apoptóticos.
  - Conservación de la integridad de las organelas citoplásmicas.
  - Condensación de la cromatina.
- (38, 42).

Cuando se han formado los cuerpos apoptóticos, de forma redonda u oval, estos atraen a los macrófagos a través de una señal de reconocimiento producida por el contenido de fosfatidilserina en la capa externa de sus membranas. La fagocitosis se realiza sin originar proceso inflamatorio alguno, a diferencia de lo que ocurre en la necrosis.

**Necrosis:**

La necrosis es una forma de muerte que compromete a los cardiomiocitos que resulten severamente afectados por un colapso bioquímico abrupto que provoque la síntesis de EROs y excitotoxinas (glutamato, citoquinas citotóxicas), en presencia de calcio. Los cambios morfológicos apreciables son:

- Edema mitocondrial y nuclear.
- Disolución de organelas.
- Condensación de cromatina.
- Ruptura de las membranas, nuclear y citoplásmica.
- Degradación del DNA celular.

Una vez que el daño se ha establecido en el miocardio, y se ha producido pérdida de miocitos, ya sea por apoptosis o necrosis, entonces el espacio libre que estos dejan es ocupado por un tejido con poca actividad funcional. Conocida como remodelación, esta forma de cicatrización a predominio de la matriz extracelular (MEC) va a influir en la capacidad contráctil y de conducción del corazón, comprometiendo su función de bomba. Si el proceso que causó la remodelación persiste, va a provocar que esta progrese y finalmente ocasionará que se instituya un estado de insuficiencia cardíaca (34).

La MEC se encuentra constituida por:

- a) Fibras conjuntivas, donde se incluyen las fibrillas de colágeno tipo I - III y fibras elásticas (7).
- b) Sustancia fundamental, que comprende a las glicoproteínas de adhesión (fibronectina, laminina y trombospondina) y proteoglicanos (22).
- c) Membrana basal, constituida por colágeno tipo IV, perlecan laminina, entactina, fibronectina y colágeno tipo VII.

En los procesos de remodelación la macromolécula de colágeno que va a predominar es la de tipo I, constituida por 2 cadenas de polipéptidos tipo alfa 1 y 1 cadena de tipo alfa 2 reunidas en una triple espiral (15, 23). Este tipo de colágeno se encuentra depositada hacia el intersticio a diferencia de la tipo III que es de localización perivascolar.

Entre los agentes bioquímicos que se encargan de estimular la síntesis de colágeno encontramos al

PDGF, al TGF-B, al FNT y algunas citoquinas como la IL-1 y la IL-4. Por otra parte, su degradación se encuentra a cargo de las metaloproteinasas (cuadro C) y de las proteínas de la serina, agentes que también degradan otros componentes de la MEC (11).

**Cuadro C**

TIPO	SÍNTESIS	EFFECTOS
Colagenasas Intersticiales	Fibroblastos Macrófagos Neutrófilos	Degradan el colágeno fibrilar (tipo I -II- III)
Gelatinasas	Células epiteliales Células sinoviales Por estimulación debida a PDGF - EGF - FNT Alfa - IL - 1 (28, 45)	Degradan el colágeno amorfo y la fibronectina
Estromelisinias		Degradan proteoglicanos, laminina, fibronectina y colágenos amorfos.

Metaloproteinasas

**Conclusiones**

La remodelación es una forma de respuesta tisular que a largo plazo tiende a sobreañadir mayor estrés oxidativo al cardiomiocito ya agraviado por la patología subyacente que la desencadenó. Esto permite que se establezca un cuadro vicioso de retroalimentación positiva que finalmente lleva a la insuficiencia cardíaca y a la muerte.

Conocer a los agentes que intervienen en las diferentes vías de activación o inhibición, así como a ellas mismas, y el papel que juegan en el desarrollo de fenómenos que inducen a la remodelación tisular, se ha vuelto importante a medida que se impone la necesidad de desarrollar nuevos métodos de acercamiento terapéutico destinados a preservar la funcionalidad e integridad del miocardio a través del salvamento de los miocitos comprometidos por alguna cardiopatía subyacente, o, a través del cardioimplante celular autólogo, permitir que las células implantadas tengan una buena evolución (26, 29, 32, 37).

**Referencias bibliográficas**

1. Aikawa R y col: Oxidative Stress Activates extracellular Signal - Regulated Kinases Throug Src and Ras in Cultured Cardiac Myocytes of Neonatal Rats. J Clin Invest 100: 1813-1821, 1997

2. Berger KE, Tian H y col: Acumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science* 290: 1771-1775, 2000
3. Bermúdez Fajardo A: xantina oxidasa. Cap 2.1. Estrés oxidativo en Biomedicina. Libro electrónico. Ed Biomed-CECAM, La Habana – Cuba, 2001
4. Bishopric NH, Andreka P y col: Molecular Mechanisms of Apoptosis in the cardiac Muocyte. *Curr Opin Pharmacol* 1: 141-50, 2001
5. Bouchier - Hayes L, Martin SJ: CARD Games in Apoptosis and Immunity. *EMBO Rep* 3: 616-621, 2002
6. Braunwald E, Fauci A, Kasper DL, Hauser SL: Harrison. *Medicina Interna*. 14ª ed, Mc Graw Hill Interamericana, España, 1469, 1558, 1559, 2484-2485, 1998
7. Broche Valle F y col: Bases moleculares de la hipertrofia ventricular izquierda. papel del estrés oxidativo. *Rev Cub Invest Biomed* 16 (2): 83-92, 1997
8. Bundy RE, Marczin N y col: A redox - based mechanism for nitric oxide - induced inhibition of DNA synthesis in human vascular smooth muscle cells. *Br J Pharmacol* 129: 1513-1521, 2000
9. Chandra J, Samali A y col: Triggering and Modulation of Apoptosis by Oxidative Stress. *Free Radical Biol Med* 29: 323-333, 2000
10. Cooper JA, Pappas PG: Cecil. *Medicina Interna*. 6ª ed, Mc Graw Hill Interamericana, España 209-214, 1998
11. Cotran, Kumar, Robbins: *Patología Estructural y funcional*. 5ª ed, Mc Graw Hill Interamericana, España 576-578, 1470, 1995
12. Denecker G, Vercarmen D y col: Apoptotic and Necrotic Cell Death Induced By Death domain receptors. *Cell Mol Life Sci* 58: 356-70, 2001
13. Deveraux QL, Schendel SL y col: Antiapoptotic proteins: The bcl - 2 and Inhibitor of Apoptosis Protein families. *Cardiol Clin* 19: 57-74, 2001
14. Esposito G, Prasad SVN y col: Cardiac Overexpression of a Gq Inhibitor Blocks Induction of Extracellular Signal-regulates Kinase and c- Jun NH2 - terminal kinase Activity in In Vivo Pressure Overload. *Circulation* 103: 1453-58, 2001
15. E s t r u c t u r a   d e l   C o l á g e n o . <http://cueronet.com/tecnica/colageno.htm>
16. Goldstein JL, Brown MS: The cholesterol quartet. *Science* 296: 1310-1312, 2001
17. Gross A, McDonnell JM y col: BCL - 2 Family Members and the Mitochondria in Apoptosis. *Genes Dev* 13: 1899-1911, 1999
18. Hassain HH, Glodschmidt-Clermont PJ: Rac, superoxide, and signal transduction. en: *Antioxidant and Redox Regulation of Genes*. Ed.: Sen C. K., SEis H, Beaeverle P. A. Acad. Press, San Diego. Cap. 3: 47-79, 2001
19. Hengartner MO: The biochemistry of Apoptosis. *Nature* 407: 770-776, 2000
20. Klatt P, Lamas S: Regulation of Protein Function by S- glutathiolation in Response to Oxidative and Nitrosative Stress. *Eur J Biochem* 267: 4928-4944, 2000
21. Klotz L-O, Briviba K, Sies H: Signaling By Singlet Oxygen in Biological Systems. En: *Antioxidant and Redox Regulation of Genes*. Ed.: SE n c. K., Seis H, Baeverle P.A. Acad. Press, San Diego Cap.1: 3-20, 2001
22. Kumar Vinay y col: *Patología Humana*. 6ª ed, Mc Graw Hill interamericana 56-58, 1999
23. L a   C o l á g e n a . <http://depa.pquim.unam.mx/bioquimica/colagena.htm>
24. Laccarino G, Dolber PC y col: Adrenergic Receptor Kinase - 1 Levels in Cathcolamine- induced Myocardial Hypertrophy. Regulation by beta- but not alfa1. Adrenergic Stimulation. *Hypertension* 33: 396-401, 1999
25. Li P, Nijhawan D y col: Cytochrome c and dATP - Dependent formation of Apaf-1/caspase - 9 Complex Iniates an Apoptotic Protease Cascade. *Cell* 93: 519-529, 1998
26. Li RK, Jia ZQ y col: Smooth Muscle Cell Transplantation into Myocardial scar tissue Improves Heart Function. *J Moll Cell Cardiol* 513-522, 1999
27. Liu Jianhua, Yang Fang y col: NAD (P) H Oxidase Mediates Angiotensin II-Induced Vascular Macrophage Infiltration and Medial Hypertrophy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 776-781, 2003

28. Mach Francois, Schonbeck Uwe y col: T Lymphocytes Induce Endothelial Cell matrix Metalloproteinase Expression by a CD40L - Dependent Mechanism. *Am J Pathology* 154: 229-238, 1999
29. Maldonado C, Eisner V y col: Mecanismos moleculares en la apoptosis del cardiomiocito y sus Proyecciones Patológicas y Terapéuticas. *Rev Ch Cardiol* 20 (4): 351-362, 2001
30. Maulik N, Sasaki H y col: Regulation of Cardiomyocyte apoptosis by Redox - Sensitive Transcription factors. *FEBS lett* 485: 7-12, 2000
31. Melov S: Regulation of glutathion synthesis. *Curr Top Cell Regul* 36: 95-116, 2002
32. Menasche P, Hagege A y col: Myoblast Transplantation heart failure. *Lancet* 357 : 279 - 280, 2001
33. Nabel EG: Cardiovascular Disease. *N Eng J Med* 349: 60-72, 2003
34. Oliveri R: Apoptosis en la insuficiencia cardiaca. *Rev Argent Cardiol* 68: 603-607, 2000
35. Pieper AA, Berma A y col: Poly (ADP - ribose) polymerase, nitric oxide and cell death. *Trends Pharmacol. Sci* 20: 171-181, 1999
36. Qingbo Xu y col: Hypertension. Activation of Heat Shock Transcription Factor 1 in Rat Aorta in response to High Blood Pressure. *Hypertension* 28: 53-57, 1996
37. Rajnoch C, Chachques JC y col: Cellular Therapy Reverses Myocardial Dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 121: 871 - 878, 2001
38. Ranganath RM, Nagasshree NR: Role of Programmed Cell Death in Development. *Int Rev Cytol* 202: 159-242, 2001
39. Riobó N A, Clementi E y col: Nitric oxide inhibits mitochondrial NADH: ubiquinone reductase activity through peroxynitrite formation. *Biochem J* 359: 139-145, 2001
40. Rosas Peralta M: Mecanismo de progresión en insuficiencia cardiaca. *Arch Cardiol México* 71: 153-156, 2001
41. Ross R, Reske-Kuntz AB: The role of nitric oxide in contact hipersensitivity. *Int Immunopharmacol* 1: 1469-1478, 2001
42. Saraste A, Pulkki K: Morphologic and Biochemical Hallmarks of Apoptosis. *Cardiovasc Res* 45: 528-37, 2000
43. Schulz JB, Lindenau J y col: Gluthanione, oxidative stress and neurodegeneration. *Eur J Biochem* 267: 4904-4911, 2000
44. Shi Y: Mechanism of Caspase Activation and Inhibition During apoptosis. *Mol Cell* 9: 459-470, 2002
45. Tripathi B y col: Inflammatory Cytokines and Oxidized Low Density Lipoproteins Increase Endothelial Cell Expressions of Membrane Type 1-Matrix Metalloproteinase. *J Biol Chem* 274: 11924-11929, 1999
46. Van der Veen RC: Nitric oxide and t helper cell immunity. *Int Immunopharmacol* 1: 1491-1500, 2001
47. Wang X: The Expanding Role of Mitochondria in Apoptosis. *Genes Dev* 15: 2922-2933, 2001
48. Yamamoto K, Dang QN y col: Regulation of cardiomyocyte Mechanotransduction by the Cardiac Cycle. *Circulation* 103: 1459-64, 2001
49. Zanetti M, Zwacka RM y col: Superoxide Anions and endothelial cell Proliferation in Normoglycemia and Hyperglycemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 195-200, 2001

**Dr. Jaime Flores A.**  
**Teléfono: 593-04-2274476**  
**Correo electrónico: cachalodon@yahoo.com**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
 DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL