

Puesta al día: Síndromes coronarios agudos (IV)

Protección contra el daño miocárdico por isquemia-reperfusión en la práctica clínica



David Garcia-Dorado*, Antonio Rodríguez-Sinovas, Marisol Ruiz-Meana y Javier Inserte

Hospital Universitario e Institut de Recerca Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Historia del artículo:

On-line el 1 de abril de 2014

Palabras clave:

Daño por reperfusión

Infarto de miocardio

Condicionamiento isquémico remoto

Proteína G

RESUMEN

Pese a recibir lo más tempranamente posible la terapia de reperfusión, un amplio número de los pacientes que sufren infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST tienen infartos que comprometen su supervivencia y su calidad de vida. Parte de la muerte celular secundaria a una oclusión coronaria transitoria ocurre durante la reperfusión, por mal manejo del calcio en el sistema retículo sarcoplasmático-mitocondria, activación de calpaínas, estrés oxidativo y fallo mitocondrial, favorecidos por la rápida normalización del pH intracelular. Varios ensayos clínicos han demostrado que se puede limitar el tamaño del infarto mediante estrategias no farmacológicas —como el poscondicionamiento isquémico y el condicionamiento isquémico remoto— o farmacológicas —como la estimulación de la síntesis de guanosina monofosfato cíclico, la insulina, los agonistas del péptido glucagonoide tipo 1, los bloqueadores beta o la ciclosporina. Diversos ensayos clínicos han dado resultados negativos, en la mayoría de los casos por falta de datos preclínicos consistentes o un diseño equivocado, en particular, administración tardía. Son necesarios, pues, ensayos clínicos grandes con variables clínicas primarias y terapias combinadas y que consideren edad, sexo y comorbilidades, para que la protección contra el daño por reperfusión se convierta en un tratamiento estándar para los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Protection Against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury in Clinical Practice

ABSTRACT

Even when reperfusion therapy is applied as early as possible, survival and quality of life are compromised in a considerable number of patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. Some cell death following transient coronary occlusion occurs during reperfusion, due to poor handling of calcium in the sarcoplasmic reticulum-mitochondria system, calpain activation, oxidative stress, and mitochondrial failure, all promoted by rapid normalization of intracellular pH. Various clinical trials have shown that infarct size can be limited by nonpharmacological strategies—such as ischemic postconditioning and remote ischemic conditioning—or by drugs—such as cyclosporine, insulin, glucagon-like peptide-1 agonists, beta-blockers, or stimulation of cyclic guanosine monophosphate synthesis. However, some clinical studies have yielded negative results, largely due to a lack of consistent preclinical data or a poor design, especially delayed administration. Large-scale clinical trials are therefore necessary, particularly those with primary clinical variables and combined therapies that consider age, sex, and comorbidities, to convert protection against reperfusion injury into a standard treatment for patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Reperfusion injury

Myocardial infarction

Remote ischemic conditioning

Protein kinase G

Sección patrocinada por AstraZeneca

INTRODUCCIÓN

Importancia del problema. Contribución de la muerte celular al impacto social de la cardiopatía isquémica

La cardiopatía isquémica es la primera causa de muerte en el conjunto de la población mundial y, si no se producen cambios de tendencia imprevistos, seguirá siéndolo en 2030¹. El impacto social de la cardiopatía isquémica es enorme no solo por la mortalidad que causa, sino por la morbilidad, la pérdida de calidad de vida y el elevado coste económico de todo ello. Este impacto se debe en su mayor parte a un mecanismo fisiopatológico: la muerte de los cardiomiocitos. En la cardiopatía isquémica, dicha muerte se

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron e Institut de Recerca, Universitat Autònoma de Barcelona, Pg. Vall d'Hebron 119–129, 08035 Barcelona, España.

Correo electrónico: dgdorado@vhebron.net (D. Garcia-Dorado).

Abreviaturas

IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
 mPTP: poro de transición mitocondrial
 PKG: proteincinasa G
 PostC: poscondicionamiento
 RIC: condicionamiento isquémico remoto

produce casi exclusivamente en el contexto de episodios de isquemia miocárdica grave y prolongada, que ocurren como consecuencia de la complicación trombótica de placas de ateroma de las arterias coronarias epicárdicas, en lo que se conoce como síndrome coronario agudo. La muerte de los cardiomiocitos es más importante cuando la isquemia ocurre por oclusión coronaria completa, en ausencia de circulación colateral bien desarrollada, afecta a la mayor parte del espesor de la pared del ventrículo izquierdo y cursa con elevación del segmento ST en el electrocardiograma (infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST [IAMCEST]).

La muerte celular que ocurre en el síndrome coronario agudo no solo produce una pérdida directa de la actividad contráctil, sino que, además, puede causar cambios geométricos en la pared infartada, y cambios adaptativos en el miocardio restante, que conducen finalmente a disfunción general y dilatación del ventrículo, en un proceso denominado remodelado adverso^{2,3}. La cicatriz y el remodelado adverso conducen a insuficiencia cardíaca y favorecen la aparición de arritmias ventriculares potencialmente letales⁴, de modo que la muerte celular ocurrida durante el síndrome coronario agudo acaba por determinar no solo la mortalidad en la fase aguda, sino la morbimortalidad a largo plazo⁵.

Disminuir la muerte celular durante el síndrome coronario agudo, y en particular durante el IAMCEST, parece pues una estrategia lógica para disminuir el impacto de la cardiopatía isquémica en la salud y la sociedad.

La prevención del daño por reperfusión en el conjunto de estrategias para disminuir el impacto de la cardiopatía isquémica

La cardiopatía isquémica es una enfermedad de etiología mixta, genética y ambiental, cuyo sustrato anatomopatológico es la placa de ateroma. La ateromatosis coronaria se desarrolla de modo clínicamente silente durante años y solo produce manifestaciones clínicas cuando la luz del vaso se estrecha mucho, ya sea como consecuencia del crecimiento de la placa de ateroma o por la aparición de trombosis intracoronaria debida a la complicación de la placa, lo que da lugar a una pérdida de la continuidad endotelial por erosión, fisura o rotura del endotelio⁶. Por lo tanto, prevenir la aparición de placas de ateroma coronarias o su progresión es la primera línea de actuación contra la enfermedad.

Sin embargo, la prevención de la cardiopatía isquémica no está exenta de dificultades. Las intervenciones en el conjunto de la población son de gran coste y no pueden ser muy agresivas, ya que, de lo contrario, el precio en efectos adversos sería muy alto. Las intervenciones más agresivas, encaminadas a evitar el crecimiento de la placa, disminuir el riesgo de complicaciones o atenuar la trombosis secundaria, deben limitarse al tratamiento de sujetos con alto riesgo de sufrir la enfermedad. Aunque se ha avanzado mucho en la identificación de los factores de riesgo y el desarrollo de métodos para calcular el riesgo individual⁷, la eficacia en el control de los factores de riesgo de la enfermedad convencionales

es escasa⁸. Por otra parte, los estudios genéticos han identificado múltiples *loci* asociados a la aparición de la enfermedad ateromatosa, pero esta asociación es muy débil y su efecto en la capacidad predictiva de los factores de riesgo convencionales es escasa, especialmente cuando se tiene en cuenta los antecedentes familiares. La dificultad en prevenir la cardiopatía isquémica queda clara cuando se observa la evolución de su incidencia en distintas poblaciones. En España concretamente, se está lejos de controlar la cardiopatía isquémica con medidas de prevención, teniendo en cuenta, además, que la incidencia de los factores de riesgo convencionales se mantiene esencialmente estable y en algunos casos se prevé que aumente, como ocurre con la diabetes mellitus tipo 2, favorecida por la creciente frecuencia de obesidad infantil^{9,10}.

Es importante tener en cuenta que la eficacia de las estrategias de estratificación del riesgo y la prevención debe medirse no solo por su capacidad para disminuir la aparición de manifestaciones clínicas de cardiopatía isquémica, sino más específicamente, por su capacidad para disminuir la incidencia de síndrome coronario agudo y, en concreto, infarto agudo de miocardio (IAM), que originan la mayor parte de la morbilidad y la mortalidad asociadas a la enfermedad. Sin embargo, existe amplia evidencia de que la ocurrencia de IAM es muy difícil de predecir. En un gran estudio reciente, realizado en 542.008 pacientes con un primer infarto de miocardio, aproximadamente la mitad tenía uno o ningún factor de riesgo convencional^{11,12}. Más aún, cuando se analizó la mortalidad hospitalaria en distintos subgrupos de pacientes, esta fue inversamente proporcional al número de factores de riesgo clásicos que presentaban¹¹. Considerando ambas observaciones conjuntamente, se puede calcular que la gran mayoría de los pacientes que mueren en el hospital por un primer IAM presentaban un perfil de riesgo bajo, con 0-1 factores de riesgo. Por lo tanto, aunque es obvio que los esfuerzos para mejorar la estratificación del riesgo y la prevención de la cardiopatía isquémica son esenciales, no lo es menos la necesidad de mejorar la eficacia del tratamiento del IAM, de modo que su pronóstico mejore. En muchos casos, esta es la primera y única opción que tenemos de alterar el curso de la enfermedad.

El pronóstico del IAM depende fundamentalmente de su extensión, es decir, de la cantidad de células que mueren durante el evento¹³. El tamaño final de una necrosis depende fundamentalmente de la velocidad de progresión del daño isquémico (influida por el flujo residual, ya sea a través de la lesión o la circulación colateral, y por la temperatura, entre otros factores) y la duración de la isquemia^{14,15}. El tratamiento más efectivo para limitar el tamaño del infarto es la reperfusión precoz¹⁶⁻¹⁸. Sin embargo, la cantidad de miocardio salvado por la reperfusión disminuye rápidamente a medida que esta se retrasa y la ventana de tiempo durante la cual la reperfusión limita efectivamente el tamaño del infarto en pacientes con IAMCEST es breve. Después de 3 h de isquemia, en ausencia de circulación colateral y flujo residual (TIMI [Thrombolysis in Myocardial Infarction] 0), la cantidad de miocardio salvado es, en la mayoría de los casos, pequeña o nula¹⁹. La reperfusión más tardía también es beneficiosa, y se recomienda realizarla, en general, durante las primeras 12 h tras la aparición de los síntomas²⁰, pero en este caso el beneficio se debe a los efectos positivos de la reperfusión para la cicatrización, que limita su expansión y el remodelado adverso secundario²⁰ (figura 1).

La breve ventana disponible para limitar el tamaño del infarto mediante la reperfusión hace que, incluso cuando se dispone de sistemas adecuados de administración rápida de tratamiento de reperfusión (angioplastia primaria o trombolisis sin pasar por urgencias, antiagregación y anticoagulación óptimas, etc.), este no evite, en la gran mayoría de los pacientes, la aparición de necrosis que afecta a la mayor parte del espesor de la pared ventricular, lo que produce ondas Q, con consecuencias desfavorables para el pronóstico. La visión convencional es que, cuando el paciente con

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3013947>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3013947>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)