



SOCIEDAD
COLOMBIANA
DE CARDIOLOGÍA Y
CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

Revista Colombiana de Cardiología

www.elsevier.es/revcolcar



CARDIOLOGÍA DEL ADULTO – REVISIÓN DE TEMAS

Isquemia miocárdica: conceptos básicos, diagnóstico e implicaciones clínicas. Segunda parte



Pedro R. Moreno^a y Juan H. del Portillo^{b,*}

^a Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA

^b Departamento de Cardiología, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

Recibido el 10 de noviembre de 2015; aceptado el 15 de enero de 2016

Disponible en Internet el 31 de octubre de 2016

PALABRAS CLAVE

Enfermedad coronaria;
Isquemia;
Cardiopatía isquémica;
Hibernación;
Flujo sanguíneo

KEYWORDS

Coronary disease;
Ischemia;
Ischemic cardiac pathology;
Hibernation;
Blood flow

Resumen La isquemia miocárdica puede ser irreversible o reversible dependiendo de diferentes factores moleculares y fisiológicos. En la isquemia miocárdica irreversible se presentan tres tipos de muerte celular a nivel miocárdico: la necrosis, la apoptosis y la autofagia; mientras en la isquemia reversible la restauración de la función de los miocitos está determinada por factores como el restablecimiento temprano del flujo sanguíneo coronario y fenómenos de pre y posacondicionamiento isquémico. Conceptos como el miocardio aturcido (disfunción mecánica temporal luego de una lesión isquémica pero con flujo sanguíneo normal en ausencia de cualquier lesión irreversible) y el miocardio hibernante (región miocárdica viable, sin contractilidad) son formas quiescentes de la función cardíaca y explican un poco la capacidad del miocardio de restablecer su funcionamiento normal luego de un episodio de isquemia.

© 2016 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Myocardial ischemia: basic concepts, diagnosis and clinical implications. Part two

Abstract Myocardial ischemia can be irreversible or reversible depending on multiple molecular and physiological factors. In irreversible myocardial ischemia there are three types of cell death on a myocardial level: necrosis, apoptosis and autophagy; whereas in reversible ischemia the restoration of the myocytes is determined by factors such as early recovery of coronary blood flow and pre- and postischemic conditioning phenomena. Concepts such as stunned myocardium (temporary mechanical dysfunction following an ischemic episode but with normal

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: drdelportillo@gmail.com (J.H. del Portillo).

blood flow and without irreversible damage) and hibernating myocardium (viable myocardial region without contractility) are quiescent forms of the cardiac function and explain the ability of the myocardium to resume its normal functioning after an ischemic episode.

© 2016 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Isquemia miocárdica irreversible

Tipos de muerte celular (necrosis, apoptosis, autofagia)

La muerte celular de los cardiomiocitos puede estar mediada por 3 procesos citológicos diferentes llamados: la necrosis, la apoptosis y la autofagia. La muerte irreversible es más comúnmente mediada por la necrosis, una pérdida permanente de la viabilidad dada por los cambios isquémicos irreparables. Tradicionalmente la triada de: la necrosis, la apoptosis y la autofagia controlan la muerte celular y la duración de las vías que generan estos procesos, que son distintas y diferentes. La necrosis es una muerte celular no controlada, accidental y regulada eficientemente por la pérdida celular intrínseca para mantener o guardar la viabilidad celular. De otro lado, la apoptosis es una muerte celular programada bien controlada, por mecanismos moleculares tanto extrínsecos como intrínsecos. Un nuevo concepto muy interesante para la muerte celular es la autofagia, que es un mecanismo de sobrevida celular, inicialmente mediado por la degradación y reciclaje de organelas celulares que cuando fracasa lleva a un exceso en la degradación celular y desencadena un mecanismo de muerte celular. En efecto, algunos estudios muestran daño de los cardiomiocitos con características de autofagia durante la falla cardíaca¹.

Necrosis

La necrosis es frecuentemente definida como una muerte no controlada, carente de características encontradas en la muerte celular programada². Esta muestra características como: la ruptura de la membrana plasmática y la dilatación de las organelas citoplasmáticas, especialmente, la mitocondria^{3,4}. Las mitocondrias son la fuente para la producción de energía, la homeostasis del Ca^{2+} y finalmente, la muerte celular. La permeabilidad transicional de la membrana mitocondrial, conocida como despolarización mitocondrial, se define como la pérdida del potencial transmembrana de la membrana interna de la mitocondria regulada por el incremento del Ca^{2+} , del cual depende la permeabilidad de la membrana mitocondrial^{5,6}. Además, la permeabilidad transicional de la membrana es inducida por la translocación del nucleótido de adenina 42 CypD, familia de la ciclofilina y las moléculas transisomerasa⁷. La falta de regulación en la permeabilidad transicional de la membrana resulta en la pérdida del gradiente de los protones y acaba con la producción del ATP de la fosforilación oxidativa, llevando a la tumefacción mitocondrial y ruptura de la membrana externa. Los canales de permeabilidad

transicional de la membrana mitocondrial también abren sus poros a través de la membrana interna mitocondrial para estimular el incremento del Ca^{2+} , el fosfato inorgánico, el pH alcalino y las especies reactivas de oxígeno. Estas especies reactivas de oxígeno han mostrado potenciar la muerte celular necrótica en patologías isquémicas del miocardio como la isquemia de reperfusión al lesionar el cardiomiocito^{8,9}. El estrés oxidativo, además, induce un aumento de necrosis abriendo el poro de permeabilidad transicional de la membrana y disminuyendo la cantidad de ATP^{10,11}. Curiosamente, la deficiencia de CypD en modelos de ratones muestra una reducción en el tamaño del infarto y resistencia a la isquemia de reperfusión inducida por la lesión del cardiomiocito⁸.

Apoptosis

La apoptosis se caracteriza por un proceso bien conocido de la muerte celular, programado o guiado por los mediadores celulares, los moleculares y los bioquímicos. Los eventos celulares muestran cambios característicos a nivel nuclear y citoplasmático incluyendo: condensación y fragmentación de la cromatina, cambios menores en los organelos citoplasmáticos, contracción celular, protrusión de la membrana plasmática y formación de cuerpos apoptóticos¹². Procesos moleculares y bioquímicos son mediados por las vías intrínsecas y extrínsecas. En la vía intrínseca, las moléculas de proteínas de la familia BCL2 que promueven la apoptosis, aumentan la permeabilidad en la membrana externa mitocondrial llevando a un incremento en la conducción del citocromo c dentro del espacio intermembrana del citoplasma; este se une con la proteasa apoptótica activadora del factor γ en presencia de ATP llevando a la formación del «apoptosoma»¹. Esto genera la fragmentación de la procaspasa-9, formando la caspasa-3 activa, la cual causa la muerte celular¹³.

En la vía extrínseca, el ligando de la muerte celular FAS ligando es activado junto con el factor de necrosis tumoral alfa y se une con los receptores de la muerte intracelular afines en la membrana plasmática. Este proceso inicia la liberación de la caspasa-8 activa a través de proteínas adaptadoras, lo que genera regulación decreciente de la vía, debido a la inducción de la caspasa-3 activa sin la mediación de la proteína BCL2^{14,15}.

La apoptosis es muy rara en los cardiomiocitos normales con una relación de 1:10.000-100.000¹⁶. Al contrario, la apoptosis está notablemente incrementada y juega un rol central en la fisiopatología de la progresión de enfermedades como la cardiomiopatía, el infarto del miocardio, la hipertrofia cardíaca y la falla cardíaca¹⁷⁻¹⁹. La quinasa 1 reguladora de señal de la apoptosis (ASK1) es una

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5620350>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5620350>

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