

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
HOSPITAL UNIVERSITARIO "DR. AGOSTINHO NETO"
(SERVICIO DE MEDICINA INTENSIVA Y EMERGENCIAS)
PROVINCIA DE GUANTANAMO

IMPACTO DE LA ISQUEMIA EN EL MIOCARDIO. ACTUALIZACION.

Dr. Reinaldo Elías Sierra¹, Dr. Jaime Saap Nuño², Dr. Leonardo Fernández Fernández², Dr. José Alfredo Estevan Soto², Dra. Dalilis Druyet Castillo³.

(Agradecemos la colaboración del estudiante de medicina Neudis Simón Mazorra)

RESUMEN

Se presentan referentes teóricos de interés relacionados con las consecuencias miocárdicas de la isquemia, de acuerdo con la visión del proceso en los años contemporáneos, lo que permitirá al médico general integral familiarizarse con las bases terapéuticas actuales del infarto agudo del miocardio (IMA), y lo motivará a la construcción continuada de su cultura al respecto.

Palabras clave: **INFARTO DEL MIOCARDIO/quimioterapia; CARDIOPATIA ISQUEMICA.**

DESARROLLO

En el presente artículo abordamos el impacto de la isquemia sobre el miocardio. El déficit del flujo sanguíneo coronario (FSC) disminuye el aporte de O₂ y de substratos metabólicos, disminuye la reserva de fosfocreatina, ATP y glucógeno, y la

1 Especialista de II Grado en Cardiología. Especialista de II. Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar de Medicina Interna.

2 Especialista de I Grado en Medicina Interna. Verticalizado en Medicina Intensiva y Emergencias.

3 Especialista de I Grado en Anestesiología y Reanimación.

actividad de la adenilciclasa, y aumenta la concentración citoplasmática de fósforo inorgánico, H^+ y Mg^{++} , con acumulación extracelular de metabolitos, lo que afecta la contractilidad. Como el miocardio metaboliza ácidos grasos para generar ATP, con un consumo O_2 intenso, aumenta sus niveles bruscamente.¹

Al nivel central del área isquémica se produce una discinesia, aumenta la longitud telediastólica y telesistólica de la fibra cardíaca, y el acortamiento y engrosamiento fibrilar es sustituido por la distensión sistólica y el adelgazamiento de la pared muscular. En el área perisquémica la isquemia no es total, posiblemente por el efecto de la circulación colateral coronaria; en ésta la fracción de acortamiento (FS) y el engrosamiento de la fibra cardíaca disminuyen, lo que origina una hipoquinesia. En el resto del miocardio no isquémico, bien por el efecto de la ley de Frank Starling o por la acción de las catecolaminas, aumenta la FS y se establece una hiperquinesia compensadora. Si la isquemia es muy transitoria, la recuperación de la función contráctil es rápida y no deja secuelas, pero si se prolonga puede que no se produzca una recuperación inmediata de la función contráctil. Si al establecerse el estado de hipoperfusión coronaria disminuye proporcionalmente las demandas energéticas del miocardio, y si este equilibrio se mantiene, la disfunción ventricular que se establece será reversible, independientemente de la duración del período de isquemia.

Este fenómeno de acoplamiento de la contracción-perfusión se puede manifestar de manera aguda, prolongada o crónica, lo que se contextualiza clínicamente en las definiciones de miocardio aturdido, miocardio hibernado breve o miocardio hibernado crónico, cuyo significado clínico-terapéutico deviene isquemia rápida y reversible en el primer caso, reversible, pero que si se prolonga puede determinar una necrosis subendocárdica en el segundo caso, y en el tercero se produce una isquemia total o parcialmente reversible con las técnicas de revascularización miocárdica.²

El grado de disfunción ventricular estará determinado por la extensión del miocardio afectado, que depende del nivel de la oclusión coronaria, de la gravedad de la isquemia, de su duración y de la existencia de circulación colateral eficaz.^{2,3} En nuestra opinión, también interviene la situación hemodinámica durante la oclusión (presencia de hipotensión o hipertensión arterial, bradicardia o taquicardia).

El miocardio expuesto a períodos de isquemias breves, reversibles, separados por períodos de reperfusión, resiste mejor una posterior oclusión coronaria prolongada, pues se preacondiciona a la isquemia, lo que reduce el área de necrosis ocasionada por una isquemia posterior sostenida, proceso denominado "preacondicionamiento miocárdico", definido como "una respuesta rápida y adaptativa del miocardio a una isquemia breve, que retarda la tasa de muerte celular durante un posterior período de isquemia prolongada", e implica un mecanismo de cardioprotección, asociado a una menor pérdida de ATP, no depende de un aumento del flujo por la circulación colateral, y su efecto citoprotector puede perderse cuando la duración de la isquemia sostenida se eleva por encima de los 90 min a 3 h en los modelos animales^{4,6}; puede

aparecer tolerancia al preacondicionamiento con abolición de su efecto benéfico cuando se presenta un exceso de isquemias breves y repetidas.⁶ Se ha descrito una segunda fase de protección frente a la necrosis, que reaparece 24 h después del episodio isquémico preconditionante inicial.⁶

De esta manera, se establece que la protección aparece poco después del episodio isquémico preconditionante, disminuye tras varias horas y retorna un día después en algunas especies, y su mecanismo parece depender de mediadores distintos de los responsables del preacondicionamiento "inmediato".⁶

Aunque el verdadero estándar de citoprotección por preacondicionamiento es la reducción del tamaño de la necrosis, algunos autores señalan, también, a la mejoría de la función contráctil y a la disminución de arritmias ventriculares malignas, si bien estos dos aspectos son objeto de polémicas.

Se plantea que en el proceso de preacondicionamiento isquémico se activan receptores de adenosina, que inician procesos intracelulares que devienen fosforilación de la proteína de la membrana que tiene función protectora, cuyo precursor principal es el potasio ATP-dependiente que, cuando se activa, causa disminución de la duración del potencial de acción, una disminución en la entrada del calcio, reduce la contractilidad y por ello reserva energía.⁶ Las implicaciones del preacondicionamiento isquémico estimulan el interés por los fármacos estimuladores de los canales de potasio ATP-dependientes como el nicorandil, el bimakalim y otros agentes mimeticoprecondicionantes.^{2,3}

Tras el cese del flujo sanguíneo se agota el contenido de O₂ y de fosfatos de alta energía en la zona isquémica, el metabolismo se convierte en anaeróbico y, consecuentemente, se alteran las propiedades lusitrópicas del miocardio, cesa la actividad contráctil, disminuye el potencial de acción y aparecen cambios electrocardiográficos. Al alterarse las propiedades eléctricas de las células cardíacas, por el desequilibrio en el intercambio Na-K-Ca, se generan arritmias cardíacas que pueden ser letales.¹

Una isquemia transitoria, aun de unos minutos de duración, deprime la contractilidad, que puede prolongarse hasta por una semana (miocardio "aturdido"), aunque de mantenerse de forma crónica, ésta es abolida o intensamente reducida, pero se normaliza cuando se restablece el FSC (miocardio hibernado). El "aturdimiento miocárdico" significa una disfunción mecánica postisquémica transitoria, totalmente reversible, que aparece tras un episodio de isquemia de corta duración, pero significativo, que persiste después de la reperusión, a pesar de que no exista un daño miocárdico irreversible.^{4,5} En su génesis se plantean las acciones tóxicas de los radicales libres del O₂, el desacoplamiento de la excitación-contracción debido a la disfunción del retículo sarcoplasmático, la sobrecarga cálcica, la insuficiente producción de energía por las mitocondrias, limitaciones de las miofibrillas para

utilizar la energía, respuesta neural simpática inadecuada, perfusión miocárdica deficiente, daño de la matriz colágena extracelular y disminución de la sensibilidad de los miofilamentos al calcio.⁴

La hibernación miocárdica se refiere a una situación en la que la reducción crónica del FSC disminuye la contractilidad de los segmentos comprometidos con la correspondiente disminución del consumo de O₂ miocárdico proporcional a la reducción de la perfusión.^{4,5} Este nuevo equilibrio entre la oferta y demanda de O₂ es adecuado para mantener las funciones celulares vitales y la integridad de las membranas y, por tanto, la viabilidad del tejido, pero no es suficiente para mantener la función contráctil.⁶ La restauración de la perfusión puede, en tanto, mejorar la función contráctil. Probablemente, al nivel del miocardio disfuncionante exista una mezcla entre fenómenos de hibernación, aturdimiento y células inviables.

En la zona del miocardio infartado se verifican una serie de modificaciones anatómico-estructurales manifiestas por el aumento de volumen de ésta, ya sea de manera aguda debido a la distensión del segmento infartado, o más lentamente, por el deslizamiento de las conexiones entre los miocitos, lo que determina un cambio en la forma y tamaño del ventrículo y, por tanto, en su geometría, lo que genera su disfunción en período de meses o años, incluso, sin que incidan nuevos infartos.

Este deterioro continuo de la función ventricular está condicionado por mecanismos como⁷:

- La lesión miocárdica continua: inducida por la isquemia recurrente, la sobrecarga de presión o de volumen debido a disfunción ventricular, activación neurohumoral excesiva, miocarditis activa, etc.
- Remodelación miocárdica: expansión del infarto, deslizamiento de las fibras miocárdicas, hipertrofia y fibrosis del miocardio.
- Arritmias cardíacas interrecurrentes: del tipo de la fibrilación auricular, arritmias ventriculares, bloqueo cardíaco (contracción incoordinada por pérdida del sincronismo ventricular), bradiarritmias (incompetencia cronotrópica).
- Acción de fármacos: efectos adversos de medicamentos inotrópicos negativos, vasodilatadores periféricos, fármacos miotóxicos, etc.

De manera que en el período postinfarto se produce⁸⁻¹¹:

- Pérdida de miocitos con cicatrización segmentaria secundaria: implica muerte celular, pérdida de miocitos, fibrosis secundaria, y disfunción ventricular.

- Fibrosis intersticial: afecta a la matriz celular del miocardio no infartado, quizás porque se afectan las arterias coronarias intramiocárdicas por la liberación y activación local de angiotensina II, oxirradicales, etc.
- Deslizamiento miocárdico: se produce proliferación sarcómeras (que contienen productos genéticos de miocardio fetal) y el deslizamiento de fibras musculares y de las conexiones entre los miocitos, lo que contribuye a la expansión del área de infarto.
- Remodelación ventricular: se producen cambios en la estructura y arquitectura del miocardio ventricular, que incluye la expansión del área infartada y la hipertrofia compensadora del miocardio no infartado, lo que ocurre en respuesta a la muerte celular, al crecimiento y migración celular, y la producción y degradación de la matriz extracelular inducida por la isquemia miocárdica.
- Hipertrofia miocárdica: aumenta la síntesis de proteínas contráctiles (miosina de cadena pesada β , actina esquelética α , tropomiosina β), proteínas de la matriz extracelular (colágena tipo I, III, IV y V, fibronectina, laminina), proteínas de la homeostasia celular del calcio (intercambiador Na/Ca, canales del Ca del retículo sarcoplásmico), proteínas del metabolismo energético (isoenzima de β creatinasa, isoenzima M de láctico deshidrogenasa), otras proteínas (péptido auricular natriurético, proteína de estrés calórico, isoformas α -2 de la Na/K ATPasa).

El significado clínico del remodelado ventricular postinfarto plantea la necesidad de su diagnóstico por la disponibilidad de estrategias terapéuticas para su prevención y posible control, a fin de lograr la reparación cardiovascular. Diferentes factores modulan su expresión, algunos como desencadenantes [hemodinámicos: sobrecarga de volumen, de presión o ambas; individuales: genéticos, nutricionales, constitucionales; tróficos: hormonas vasoactivas, factor de crecimiento] que actúan sobre los miocitos y determinan el aumento de la síntesis de proteínas (miosina de cadena pesada β , que determina un aumento de tamaño del miocardio, incremento de su masa y la remodelación ventricular o sobre los fibroblastos e incrementan la síntesis de colágeno (tipo I y III), determinan la fibrosis intersticial, lo que aumenta la masa miocárdica y el remodelado ventricular.

Otros factores estimulan su desarrollo [Genéticos: sustrato que determina la predisposición al crecimiento del miocardio; Hemodinámicos: estímulo por el estiramiento de los mecanorreceptores del miocardiocito; No hemodinámicos: tono adrenérgico (catecolaminas, sistema renina angiotensina aldosterona), expresión de protooncogenes, factores de crecimiento (factor de crecimiento fibroblástico α y β , factor de crecimiento tumoral β -1, factor de crecimiento similar a la insulina, hormona tiroidea, hormona de crecimiento, endotelinas, hormona antidiurética, bradicininas, trombina, prostaglandinas, ingesta de sodio y aporte calórico].¹²⁻¹⁴

El área de infarto, y en dependencia de su extensión, reduce la capacidad del corazón para expulsar un volumen sistólico (VS) normal; para lograr esto tiene que aumentar entonces el volumen diastólico y, por tanto, la precarga. Por otro lado, la dilatación del miocardio no infartado es otro mecanismo de reserva con el que el corazón infartado consigue mantener la hemodinámica; ambos mecanismos compensadores se activan secuencialmente. Así, ante una sobrecarga hemodinámica, el ventrículo responde inicialmente aumentando la longitud de las sarcómeras.

Más tarde, se produce un aumento de la masa muscular por medio de la hipertrofia. En etapas posteriores existe una disminución del inotropismo y el corazón recurre a la estimulación simpática. Finalmente, se produce necrosis celular con formación de fibrosis y tejido cicatricial, lo que provoca una sobrecarga adicional sobre el resto del miocardio. Se produce entonces una hipertrofia de los miocitos viables.

Tanto la sobrecarga de presión como la de volumen alteran la geometría y el grosor del VI y tienden a compensar la tensión sistólica de la pared. Ante la sobrecarga hemodinámica se activan diversos receptores de la membrana de los miocitos que responden a la hormona del crecimiento, la angiotensina II, la noradrenalina, el TNF- α , las IL-1 y 5, el factor de crecimiento tisular y PDGF, la vasopresina, el O₃, el péptido natriurético auricular (PAN) y el EDGF. La activación de estos receptores estimula la síntesis de proteínas inmaduras por reexpresión genética, lo que da lugar a un aumento del RNA total y del RNA mensajero.

De esta manera, la sobrecarga hemodinámica aumenta la síntesis global de proteínas cualitativamente anormales, del tipo de las presentes durante la vida fetal y neonatal, cuando la síntesis proteica en el corazón es también rápida. Este hecho produce una hipertrofia de los miocitos cardíacos, con mala adaptación y menor capacidad contráctil, y puede crear un entorno en el que se inicie de forma prematura la muerte celular programada o apoptosis, por condensación del miocito, sin rotura de la membrana celular, aunque, ocasionalmente, se produce fragmentación celular con pinocitosis y fagocitosis del contenido celular por parte de células vecinas, probablemente mediado por la exposición a superóxidos, al estiramiento físico y a las citoquinas.⁹⁻¹¹

En respuesta al incremento de la poscarga, el corazón insuficiente produce TNF- α (inotropa negativa). El descenso del GC activa una serie de neurohormonas con el objetivo de mantener la perfusión periférica. Este mecanismo puede causar un excesivo aumento de la poscarga, retención de sal y líquidos, alteraciones electrolíticas y arritmias. La disminución de la presión de perfusión renal, el aumento de la actividad del SNS y la reducción del aporte de sodio a la mácula densa estimulan el SRAA, responsable de la retención de Na y agua, el que interactúa con el SNS y aumenta el tono vascular. La vasopresina también se activa y reduce la excreción de agua, lo que favorece la hipoosmolaridad. La hipervolemia resultante aumenta la presión venosa y las resistencias periféricas con la redistribución del flujo regional.

Por otra parte, por el aumento del estiramiento de la aurícula derecha se libera PAN (vasodilatador natriurético). El aumento sostenido de la poscarga reduce más la FE y el GC.¹⁵ En definitiva, la evolución del IMA, aunque matizada por disímiles factores, podría conducir al empeoramiento progresivo del enfermo, hasta su muerte, si no intervenimos.

BIBLIOGRAFIA

1. Antman EM. Another chapter of the antithrombin story has been written. *Eur Heart J* 1997;18: 1365-1367.
2. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betriu A, Col J, Simoons M, *et al.* Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41 021 patients. *Circulation* 1995; 91: 1659-1668.
3. Canto JG, Rogers WJ, Bowlby LJ, French WJ, Pearce DJ, Weaver WD. The prehospital electrocardiogram in acute myocardial infarction: is its full potential being realized? National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 498-505.
4. Qiu Y, Tang XL, Park SW, Sun JZ, Kalya A, Bolli R. The early and late phases of ischemic preconditioning: a comparative analysis of their effects on infarct size, myocardial stunning, and arrhythmias in conscious pigs undergoing a 40-minute coronary occlusion. *Circ Res* 1997; 80: 730-742.
5. Pallarés V, Hernández A, Cosín J, Portolés M, Capdevila C, Pomar F, *et al.* Evolución a lo largo de 10 días de un modelo de miocardio aturdido mediante isquemias muy breves y repetidas. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 254-259.
6. Martí SCL, Pallarés VC, Capdevila CC, Hernández AM, Portolés MS, Cosín JA. Preacondicionamiento isquémico. ¿Es siempre un fenómeno beneficioso? *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 429-436.
7. Klein W, Buchwald A, Stewart W, *et al.* For the FRIC investigators: Fragmin in unstable angina pectoris or in non-Q-wave acute myocardial infarction (the FRIC study). *Am J Cardiol* 1997; 80 (5A): 30E-4E.
8. Chambless L, Keil U, Dobson A, Mahonen M, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, *et al.* Population versus clinical view of case fatality from acute coronary heart disease: results from the WHO MONICA Project 1985-1990. Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. *Circulation* 1997; 96: 3849-3859.
9. Bermejo J, Muñoz JC, de la Fuente L, Álvarez A, Rubio J, Gimeno F, *et al.* Implicaciones pronósticas del alta precoz de la unidad coronaria en pacientes con infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 192-198.

10. The OASIS Investigators. Comparison of the effects of two doses of r-hirudin compared with heparin in patients with acute myocardial ischemia without ST elevation: a pilot study. *Circulation* 1997; 97:769-777.
11. The CAPTURE Investigators: Randomized placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina. *Lancet* 1997;349:1429-1435.
12. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, *et al* for the ESSENCE study group: A comparison of low-molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337:447-452.
13. Brass LF. Thrombin receptor antagonists: a work in progress. *Coronary Artery Disease* 1997; 8: 49-58.
14. Castiella J, Valdearcos S, Alquezar ML Análisis de las causas que motivan una excesiva demora prehospitalaria en pacientes con infarto agudo de miocardio en la provincia de Teruel. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 860-869.
15. Pinedo M de Mora, Barakat S, Rubio A, Alvarez J, Urda T, Zafra J, *et al*. Electrocardiografía Clínica. Capítulo 2: Parte II: Implicaciones del electrocardiograma en el manejo y pronóstico de la cardiopatía isquémica FORMACIÓN CONTINUADA EN CARDIOLOGÍA. url: <<http://www.revespcardio.org>>.