

Daño miocárdico por reperfusión

Sergio Férez, Raymundo Ocaranza Sánchez, Manlio F Márquez

Resumen

La oclusión arterial coronaria produce cambios isquémicos con cesación del metabolismo aeróbico, depleción de creatinfosfato, acumulación de metabolitos anóxicos en el tejido isquémico y alteraciones en la regulación del calcio. Al restaurar el flujo sanguíneo disminuye el daño miocárdico isquémico, delimita la zona infartada y mejora la sobrevida, pero se ha demostrado que existe un efecto adverso inducido por la reperfusión de las células isquémicas con producción de radicales libres, alteración en el metabolismo de la glucosa y ácidos grasos y alteración en el flujo de calcio intracelular. Se han propuesto 4 tipos de daño por reperfusión entre los que se encuentran el miocardio aturrido, las arritmias por reperfusión, el fenómeno de no reflujo y la muerte celular. Cada uno de los cuales con su propia fisiopatología pero con una base en común. Actualmente existen múltiples apoyos de gabinete para llegar a su diagnóstico y aunque el tratamiento disponible aún se encuentra en la mayoría de los casos en fase experimental, este campo tiene una gran proyección a futuro. En este artículo se revisan algunos de los conceptos actuales.

Palabras clave: Reperfusión. No-reflujo. Miocardio aturrido.

Key words: Reperfusion. No-reflow. Stunned myocardium.

Introducción

La oclusión arterial coronaria, produce isquemia miocárdica y cambios en el área irrigado por ésta. Estas son: la cesación de metabolismo aeróbico, depleción de creatin fosfato, inicio de glicólisis anaeróbica y acumulación de metabolitos anóxico en el tejido isquémico (*Fig. 1*).

Con los métodos de reperfusión oportuna y temprana, disminuye el daño del miocardio isquémico; así como una delimitación de la zona infartada y mejoría de la sobrevida. Ya que existe daño al realizarse tardíamente, por un efecto adverso inducido por la reperfusión de las células isquémicas, que si podemos disminuirlo o evitarlo; ya sea médica o farmacológicamente ten-

Summary

REPERFUSION MYOCARDIAL DAMAGE

Arterial coronary occlusion produces ischaemic changes, and alter the aerobic metabolism, creatinphosphate depletion and accumulation of anoxic metabolites in the ischaemic tissue, with an alteration in the calcium regulation. With the recovery of the blood flow, the myocardial ischaemic injury and infarct zone are diminished, leading to an improvement of survival. The adverse effect induced by the reperfusion of ischaemic cells with the production of free radicals and derangements in the glucose metabolism, fatty acids and intracellular calcium flow as well, has been proven. There are 4 kinds of reperfusion damage: stunned myocardium, reperfusion arrhythmia, no-reflow phenomena, and cellular death, all of them with a particular physiopathology. Nowadays, there are too many paraclinics in order to reach a diagnosis, and perhaps the only available treatment is still under research. This field has great expectancy in the future. In this article, some of the contemporary concepts are reviewed.

dremos una mejor evolución. Fueron Buckberg y Rosenkrnz los primeros en llamar Daño por reperfusión a aquellos mecanismos que disminuyen el éxito e inclusive, alcanza efectos deletéreos después de recanalizar una arteria coronaria ocluida. Braunwald y Kloner señalan los beneficios, pero resaltaron efectos adversos a corto plazo y consecutivos a la reperfusión. Las causas: factores metabólicos cardiocelulares, factores humorales y celulares de la inflamación; así como alteraciones en el metabolismo de la glicólisis y ácidos grasos. Al restaurar el flujo sanguíneo en corazones isquémicos se producen radicales libres (*Fig. 2*).²

Con la mayor permeabilidad de la membrana, se incrementa la entrada de calcio intracelular. Como

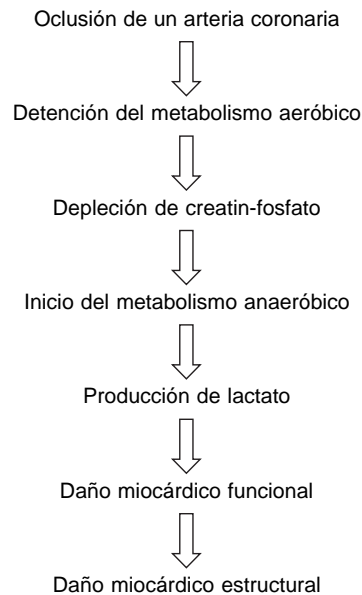


Fig. 1. Fisiopatología del daño por hipoperfusión.

fuentes de radicales de oxígeno, está el mecanismo de la xantina-oxidasa, el sistema respiratorio mitocondrial; así como la acumulación de neutrófilos en el miocárdico isquémico.³

R. Kloner ha clasificado 4 tipos de daño miocárdico por reperfusión (*Tabla I*):

1. Miocardio aturdido, 2. Las arritmias de reperfusión, 3. El daño microvascular por reperfusión (Fenómeno de no reflujo), 4. La muerte celular.

Miocardio aturdido: En 1975 Vatner, lo define como la disfunción miocárdica después de la reperfusión pese a que el daño puede ser reversible al restablecerse a lo normal el flujo coronario. Por lo tanto, el diagnóstico de aturdimiento miocárdico requiere de que la disfunción contráctil sea reversible y el flujo sea casi normal. Existe similitud entre el miocardio aturdido y el miocardio hibernante ya que en ambos, la disfunción ventricular es reversible; sin embargo, la diferencia está en que el

miocardio hibernante tiene un flujo sanguíneo deteriorado. Oclusiones menores a 120 seg dan discinesia segmentaria del miocárdico, con restablecimiento de la función ventricular sistólica en los siguientes 5 min. La disfunción diastólica persiste un mayor tiempo (7 días) después de la ACTP, lo cual es un marcador más sensible de aturdimiento miocárdico (*Tabla II*).⁴

Fisiopatología: Si la oclusión coronaria es permanente es irreversible la isquemia y la lesión celular y llegan a la necrosis. Sin embargo, si la reperfusión ocurre, la reversibilidad permite la recuperación de las células; en ocasiones en contra de lo esperado, algunas células sufren mayor daño, condicionado por la reperfusión debido al incremento brusco de oxígeno y del calcio. A estos fenómenos se les ha llamado paradójicos (*Fig. 3*).⁵

La paradoja del oxígeno: La teoría de los radicales libres, conocida como paradoja del oxígeno, se observa durante la realización de ACTP y se elevan los marcadores indirectos de radicales libres de oxígeno a nivel del seno coronario, tales como el malondialdehido, ácido úrico, glutat  n oxidado, etc. Los principales radicales libres: peróxido, hidroxilo y superóxido, ellos actúan y producen daño a nivel de las membranas de los cardiocitos, con el desarrollo del proceso de inflamación y permiten cambios en la permeabilidad e incremento y el flujo de entrada del calcio a la célula y a la microvasculatura.

La paradoja del calcio: El calcio intracelular elevado, conduce a la necrosis o citólisis. En la post reperfusión se acumula el calcio en las mitocondrias. La anoxia celular, disminuye el ATP e incrementa el fosfato y se limita la salida del calcio de la célula, con la subsecuente incapacidad para restablecer la homeostasis del calcio; por lo tanto al reoxigenar a la célula, la mitocondria es sometida al influjo masivo de calcio creando un aumento

Tabla I. Secuelas del daño por reperfusión.

• Miocardio aturdido	• Arritmias cardíacas
• Fenómeno de no-reflujo	• Muerte celular

Tabla II. Causas potenciales de aturdimiento miocárdico.

• Angina inestable
• Infarto agudo del miocardio
• Cirugía de revascularización coronaria con circulación extrac��rporea
• ACTP

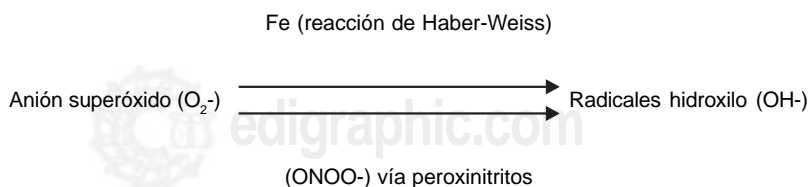


Fig. 2. Producción de radicales de hidroxilo a partir del anión superóxido.

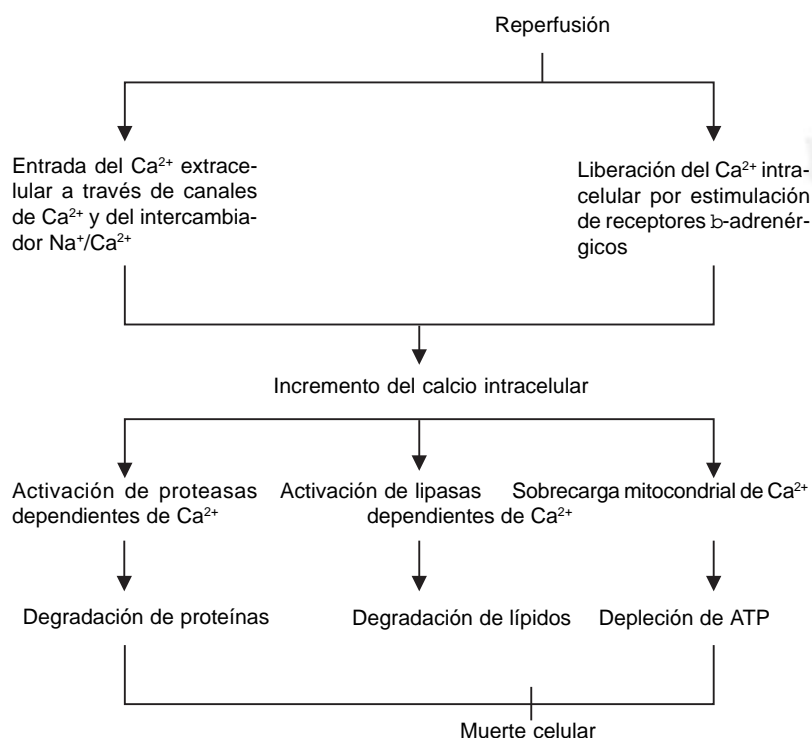


Fig. 3. Fisiopatología del daño celular inducido por el calcio durante la reperusión (modificada de Téllez et al).

en la permeabilidad, inhibición en la síntesis de ATP, alteraciones en la excitación-contracción, causando así daño a la célula y a la microvasculatura miocárdica (Tabla III y Fig. 4).

Diagnóstico de miocardio “Aturdido”: (Tabla IV). En la práctica clínica, una acinesia regional miocárdica en el territorio de una arteria ocluida,

debemos investigar la viabilidad celular y decidir reperfundir o no a ese miocardio. “Estándar de oro” para viabilidad miocárdica es la tomografía con emisión de positrones (PET), ya que es el método mejor validado para determinar la perfusión miocárdica global. Otro método, es el estudio con Talio 201, ya que la cinética de éste en el miocardio aturdido es normal, a diferencia del miocardio hibernante, isquemia silente o infarto, que muestran una captación retardada del radiofármaco. El problema de este método es que requiere de la determinación de la contractilidad segmentaria por ecocardiografía. Al utilizar GATED SPECT con Tecnecio-99m-sestamibi, se puede evaluar tanto la perfusión como la contracción del miocardio.⁶ El ecocardiograma con dobutamina, el miocardio aturdido mantiene su reserva inotrópica, y responde a esos estímulos a dosis bajas, a diferencia del miocardio hibernante que tiene una respuesta difásica. La correlación de este método con la PET es de hasta el 79%. En la actualidad con ECO-Dobuta se puede distinguir entre hibernación, aturdimiento e infarto miocárdico no transmural.

Daño micro y macrovascular: el fenómeno de “no-reflujo”

El “no reflujo” se define como la inhabilidad para reperfundir tejido previamente isquémico a pesar de alcanzar una apertura de la arteria que irriga dicho territorio, de donde: Arteria reabierto no es igual a miocardio reperfundido (Tabla V).⁷

Arritmias cardíacas por reperusión post-isquémica. Se tratan de explicar por alteraciones en las corrientes iónicas transmembrana, con disminución de los fosfatos de alta energía, que cambian en los gradientes de concentración del potasio extracelular con hidrógeno, calcio y sodio intracelular incrementados. Así como a la producción de lipofosfoglicéridos al aumento del tono simpático y de concentraciones intracelulares del AMP cíclico. Las arritmias han sido documentadas e incluyen potenciales de acción prematuros, taquicardia y fibrilación ventricular, secundarias a generación anormal de impulsos y de reentrada, con acortamiento en el tiempo de duración del potencial de acción, comparándolo con tejido miocárdico tratado con barredores de radicales libres antes de la isquemia, encontrando en el grupo tratado con éstos una rápida recuperación del tiempo de duración del potencial de acción, con menor incidencia de arritmias; así mismo se observó mejoría de la disfunción con-

Tabla III.

Parámetros isquemia	Aturdimiento	Hibernación	Verdadera
Función miocárdica:	Reducida	Ausente	Reducida
Perfusión coronaria	Normal/alto	Moderadamente reducida	Gravemente reducida
Energía metabólica miocárdica:	Normal o excedida	Al mínimo de sobrevivencia celular	En reducción progresiva con incrementos alternativos
Duración:	Horas a días	Días a meses	Minutos a horas
Recuperación:	Completa	Completa, si el flujo se restaura	Infarto, si la grave isquemia persiste
Cambios metabólicos en la regulación del calcio	Sobrecarga del calcio citosólico en la reperusión temprana	Suficiente ATP glicolítico para prevenir la contractura	Insuficiente ATP glicolítico para prevenir la irreversibilidad

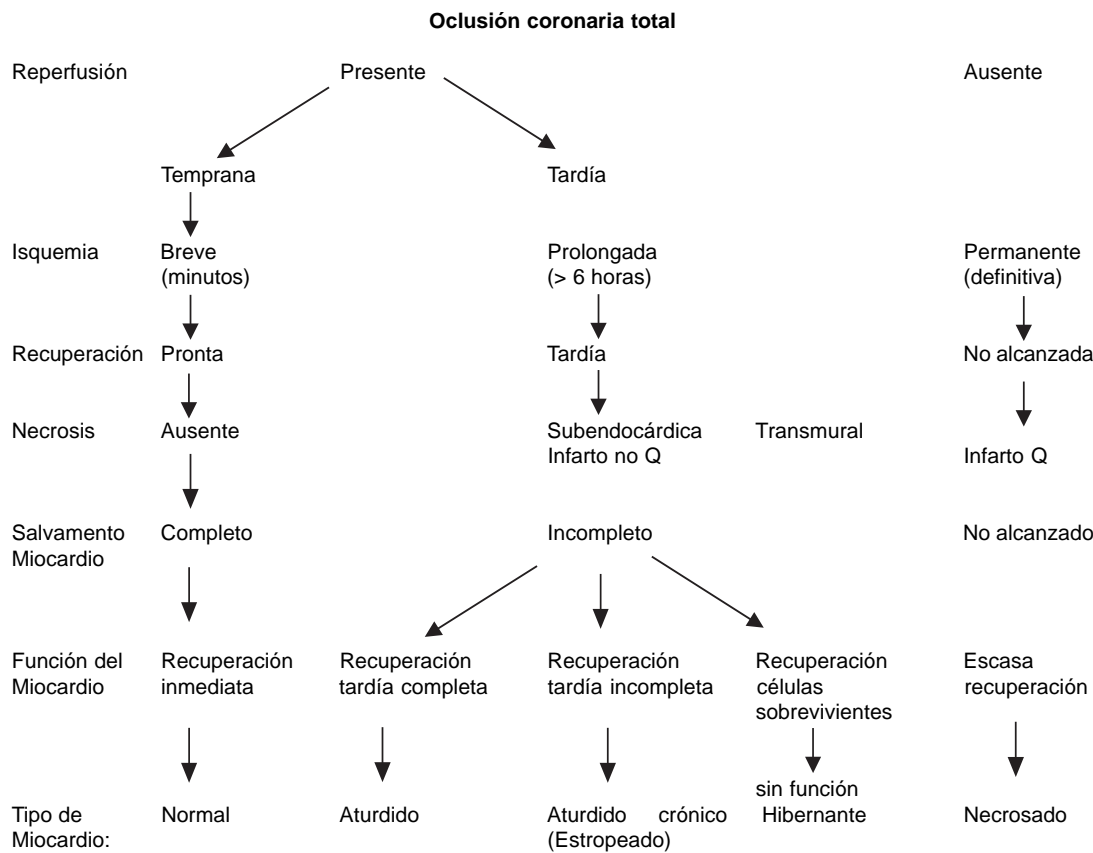


Fig. 4.

tr  ctil. Sin embargo, hay escépticos ante este hecho, esgrimiendo que no existe evidencia que pueda ser directamente atribuida a la reperfusión miocárdica, ya que se han incluido arritmias sin evidencia angiográfica de reperfusión, arritmias tardías (Horas o días), se apoya en Burney, quien revis   la incidencia de arritmias en 500 pacien-

tes con IAM que fueron monitorizados y trombolizados en el traslado al hospital y los compar   con aquellos a quien se les tromboliz   intrahospitalariamente, no vio diferencia en la incidencia de taquicardia y fibrilación ventricular. Esto lo explica por el hecho de que la reperfusión, ya sea mecánica o farmacológica, se realiza al ya haber transcurrido en promedio 2 a 6 horas después del inicio del infarto agudo del miocardio, por lo que pueden ser atribuidas a la isquemia y no precisamente a la reperfusión del miocardio. Por otro lado, las arritmias letales durante el IAM est  n más relacionadas con disfunción del ventrículo izquierdo. Es decir, periodos más cortos de isquemia y reperfusión, est  n más asociados a arritmias, pero en periodos más prolongados existe un efecto sumatorio de las alteraciones inherentes a la isquemia. Este planteamiento se asocia a eventos de arritmias letales, explica mucho de los eventos de muerte súbita, ya que se han demostrado episodios de fibrilación ventricular en pacientes con angina de Prinzmetal después de ceder el espasmo coronario.

Tabla IV. Diagnóstico de miocardio aturdido.

- Ecocardiograma con dobutamina
- Tomografía con emisión de positrones (PET)
- Perfusión miocárdica con talio 201
- Perfusión miocárdica con GATED-SPECT con Tecnecio 99-sestamibi

Tabla V. Mecanismos fisiopatológicos implicados en el fenómeno de no-reflujo.

- Edema intersticial
- Aumento del tono vascular
- Disminución de óxido nítrico

Daño celular letal por reperusión post-isquémica

Se define como la citólisis irreversible secundaria a reperusión celular previamente isquémicas que aún mantenían reversibilidad al daño, en apoyo a esto, se ha visto antes de la reperusión zonas miocárdicas con daño reversible y, al reperfundirlas, se incrementó en el número de células muertas. En 1964 Jennings por primera vez describió el frente de onda de la necrosis, describiendo la muerte celular desde el subendocardio al subepicardio en relación a la duración de la isquemia. Ello dio pie al concepto de daño celular letal por reperusión, ya que los cambios celulares ocurren más rápido si se reperfundes el tejido isquémico que si se dejara de hacer. En estos casos, la existencia de circulación colateral determina la capacidad para salvar tejido isquémico.

En humanos, existe poca evidencia de este fenómeno, estudios reportan menor tamaño de la necrosis al agregar cardioprotectores, tales como calcioantagonistas, superóxido dismutasa, fluosol, etc. Este es uno de los aspectos poco claros del daño por reperusión y a la fecha se llega a poner en tela de juicio de que tal daño ocurre en humanos.⁸

Tratamiento: Aún existe poca información clínica y la gran mayoría es de estudios experimentales. A continuación se hace mención de algunas medidas terapéuticas que han demostrado ser de utilidad en la prevención y disminución del daño por reperusión, (Tabla VI).⁴

Adenosina: Es un nucleótido purínico endógeno, que disminuye los requerimientos basales de oxígeno, la secreción de catecolaminas, inhibe activación plaquetaria y neutrofílica. Además propicia vasodilatación coronaria directa e inhibición de la síntesis de tromboxano. En animales, disminuyó el tamaño del infarto al utilizarla antes de la reperusión.

Fluosol: Es fluorohidrocarbónico, que puede acarrear mayores concentraciones de oxígeno que la sangre, y su formulación permite su circulación en áreas no fácilmente accesibles por los eritrocitos. En animales, sus beneficios son: disminuir el tamaño del infarto y mejorar la función ventricular; sin embargo, en el TAMI 9, con 430 pacientes, no encontró beneficio en los grupos tratados con fluosol, aunque hay menor infarto recurrente, en cambio se ve falla ventricular (31% vs 45% $p = 0.004$) por lo tanto su uso clínico no se autoriza.

RheothRx (Poloxamero 188). Posee efectos hemorreológicos, sus características surfactantes le permiten adherirse a superficies celulares, de eritrocitos, neutrófilos del endotelio y al fibrinógeno y fibrina soluble. Por ello reduce la agregación e incrementa el flujo sanguíneo microcirculatorio. En animales, disminuye del daño por reperusión al inhibir la función de neutrófilos además de la ventaja de no poseer efectos secundarios conocidos. Este compuesto ha sido probado en un estudio que incluyó a 114 pacientes sometidos a infusión de poloxamero durante 48 hrs al inicio de la terapia trombolítica. Los resultados: la presencia de infartos significativamente menores, mayor salvamento de tejido miocárdico (Determinado por medicina nuclear), mejor función ventricular y una menor incidencia de reinartos intrahospitalarios.

Superóxido-dismutasa (SOD): Este barredor de radicales libres fue utilizado con entusiasmo, sin embargo, su beneficio en humanos no ha sido satisfactorio. En un estudio llevado a cabo por Flaherry, donde se utilizó el SOD en pacientes sometidos a ACTP directa o de rescate, a dosis de 10 mg/kg en bolo seguido de infusión a dosis de 0.2 mg/kg/min, sin encontrar mejoría sustantiva en el grupo tratado, únicamente una menor incidencia de arritmias en el grupo tratado en las horas tempranas post-ACTP, sin diferencia estadísticamente significativa en la incidencia general de taquicardia ventricular y fibrilación ventricular.

Sulfato de magnesio: Muchos sugieren el uso de magnesio; un bloqueador fisiológico de los canales de Ca^{++} que es eficaz en disminuir el daño miocárdico por reperusión. Aunque el ISIS-4 ofrece controversia a los beneficios terapéuticos del magnesio en el daño por reperusión. Sin embargo, el estudio LIMIT-2, que incluyó a 2316 pacientes demostró una disminución significativa en la incidencia de disfunción ventricular izquierda (11.2% vs 14.9% $p = 0.009$) y sobrevida

Tabla VI. Fármacos empleados de manera experimental y/o clínica en el tratamiento del daño por reperusión.

A Glucosa	J Amiloride
B Fluosol	K Carvedilol
C Poloxámero 188	L Agentes que modifican el flujo de calcio
D Terapia génica	M Fármacos experimentales
E Adenosina	Ciclosporina
F Superóxido dismutasa	Ketorolaco
G Sulfato de magnesio	Melatonina
H Prostaciclina	Heparina
I Activadores de canales de potasio	Oxígeno hiperbárico

a 28 días (10.3% y 7.8% $p = 0.04$) en el grupo tratado con magnesio vs placebo respectivamente. El magnesio es una arma terapéutica más prometedora hasta el momento.

Prostaciclina: La prostaciclina tiene efectos como barredor de radicales libres y modulación funcional de los neutrófilos, inhibición funcional plaquetaria, aceleración de la trombólisis y disminución de la pre y post-carga. Disminuye el

  rea del infarto y la incidencia de aturdimiento miocárdico.

En el TAMI-4, se utilizó (iloprost), análogo de la prostaciclina, en un grupo de 25 pacientes, sin embargo, el grupo tratado tuvo menor permeabilidad de la arteria responsable del infarto (44% vs 90%) y mayor número de complicaciones, por lo cual los resultados de dicho estudio son desalentadores para su uso.

Referencias

1. DE MICHELI A, ARANDA A, CHÁVEZ E: *Sustratos celulares del síndrome de infarto miocárdico agudo*. Arch Inst Cardiol Mex 1995; 65(1): 79-88.
2. BOLLI R: *Basic aspects of myocardial stunning*. Prog Cardiovasc Dis 1998; 40(6): 477-516.
3. MONCADA S. *The "Sanchez Medal" Award Lecture: Nitric oxide 1994*. Rev Invest Clin 1994; (Suppl 1): 15-17.
4. SANTANDER S: *"La circulación colateral coronaria en la cardiopatía isquémica"*. Edit. Médica Panamericana. México 1997: 120-121.
5. TÉLLEZ F, CARVAJAL K, GARCÍA C, VÁSQUEZ C, CHÁVEZ E, MORENO-SÁNCHEZ R: *Bases bioquímicas y celulares del daño por isquemia y*
6. *reperfusión en el miocardio*. Arch Inst Cardiol Mex 1996; 66(2): 162-181.
7. MARTÍNEZ PEGUERO P, ROMERO A, ESPÍNOLA N, F  REZ S, ZAJAR  AS A, BIALOSTOSKY D, ET AL: *Identificación de miocardio viable con ecocardiograma con dobutamina. Correlación ETE/TALIO 201 Sestamibi (Resumen)*. Arch Inst Cardiol Mex 1997; 67(6) suplemento: 130.
8. F  REZ S, LACY MC, ITURRALDE P, FERNÁNDEZ DE LA REGUERA G, FREGOSO J, ZAJAR  AS, ET AL: *Influencia del flujo arterial colateral coronario en el comportamiento del miocardio isquémico*.
9. MARBAN E: *Excitation-contraction coupling in hibernating myocardium*. Basic Res Cardiol 1995; 90: 19-22.