



PRECONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO COMO MECANISMO PROTECTO ENDÓGENO DE LA CÉLULA CARDIACA

José Omar de Armas García ¹, Antonio A. Ramos Barroso ², Dra. Lis Laura Cachán Collazo³, Dra. Milagros Lisett León Regal ⁴

1Estudiante de 6to año de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos.

2 Estudiante de 5to año de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Policlínico Universitario "Asdrúbal López".

3 Doctora en Medicina. Residente en Medicina Interna. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos

4 Especialista de Segundo Grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesor Auxiliar.

Correspondencia a: José Omar de Armas García. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Correo: yaquelinga@jagua.cfg.sld.cu

Recibido: 9 de septiembre de 2014

Aceptado: 14 de octubre de 2014

Recibido: 10 de marzo de 2014

Aceptado: 15 de julio de 2014

RESUMEN

Se realizó una revisión bibliográfica actualizada sobre los mecanismos fisiopatológicos, a través de los cuales se produce el preconditionamiento isquémico como fenómeno protector endógeno de la célula cardíaca, tanto en su primera fase como en su fase tardía, y una breve referencia a las principales manifestaciones clínicas de este fenómeno, apoyándose primeramente en el funcionamiento normal del miocardio y la regulación local, fundamentalmente metabólica, del flujo sanguíneo al tejido que garantiza este óptimo funcionamiento del corazón. A la vez que se hace alusión a entidades patológicas como el estado de atontamiento e hibernación del miocardio como situaciones posiblemente reversibles, a través de la aplicación terapéutica del preconditionamiento isquémico en el miocardio. Para lo cual se revisaron un total de 16 referencias bibliográficas.

Palabras clave: isquemia, daño por reperfusión, preconditionamiento isquémico.

ABSTRACT

An updated literature review was performed about the pathophysiological mechanisms through which ischemic preconditioning as an endogenous protective phenomenon of cardiac cell occurs, both in its first phase and the late phase, and briefly mention the main clinical manifestations of this phenomenon, relying primarily on the normal function of the myocardium and local regulations. While referring to pathological entities such as the state of myocardial stunning and hibernation as potentially reversible situations, through the

therapeutic application of ischemic preconditioning in the myocardium ago. For which a total of 16 references were reviewed.

Key words: Ischemia, Reperfusion Injury, Ischemic Preconditioning.

INTRODUCCIÓN

La importancia de limitar el daño isquémico y/o de reperfusión, es conocida desde hace más de tres décadas. Braunwald, en 1971, propuso la idea de que se podía limitar la extensión del infarto miocárdico, dado que éste no está predeterminado al momento de la oclusión coronaria y podía ser modificado por manipulaciones terapéuticas. Desde esa fecha, innumerables estrategias pre y post isquemia, han sido desarrolladas y probadas en cientos de estudios para "proteger" al miocardio del daño isquémico, casi siempre evaluado como limitación del tamaño del infarto. Pocas de ellas, sin embargo, han demostrado efectividad y reproducibilidad durante el episodio isquémico, con excepción de la reperfusión precoz, que es actualmente la meta estándar del tratamiento intrahospitalario.¹

En EE.UU. el 20 % del total de las muertes se debe a enfermedad coronaria y en el Reino Unido, el 60% de los pacientes que mueren como complicación postoperatoria, son portadores de enfermedad coronaria, lo que nos permite concluir que es la isquemia miocárdica la causa más importante de producción de daño cardíaco.¹

En Cuba, la situación epidemiológica de la cardiopatía isquémica es semejante al resto del mundo. El 17 % de nuestra población padece la enfermedad. El 27,9 % fallece por una enfermedad cardíaca, y de ellos, el 80 % se debe a una CI. Aproximadamente 14 400 cubanos mueren por esta afección cada año. Estas evidencias justifican los grandes esfuerzos que tiene que realizar nuestro sistema de salud para poder contrarrestar esta grave dolencia.²

El fenómeno de preconditionamiento isquémico fue formalmente descrito hace 21 años. La posibilidad de que este particular fenómeno de cardioprotección endógena pudiera ser inducido en el miocardio humano, generó un considerable y entusiasta campo de investigación, situación que determinó un más acabado y detallado entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el daño por isquemia y reperfusión, al tiempo que proveyó resultados compatibles con la creencia de que el progreso de la necrosis miocárdica podía ser modificado invocando el desarrollo de esta particular cardioadaptación intrínseca al miocardiocito.³

La atención de diferentes grupos de investigación hizo posible un considerable progreso en la identificación de los gatilladores celulares y de los mecanismos de transducción que participan del proceso del preconditionamiento isquémico. La extrapolación clínica del fenómeno será posible cuando se desarrollen nuevas generaciones de fármacos capaces de mimetizar los efectos beneficiosos de las isquemias subletales del preconditionamiento.³

De ahí que se realizara este trabajo, donde se ha recopilado la mayor cantidad de información posible sobre el fenómeno de preconditionamiento isquémico, que tan estudiado es actualmente, y que tantas expectativas brinda para un futuro tratamiento o prevención del daño producido por la isquemia miocárdica. Para un mejor entendimiento de este fenómeno se hace referencia previamente al funcionamiento fisiológico del miocardio en cuanto a su metabolismo y los mecanismos de regulación local del flujo sanguíneo, así como a los trastornos que ocasiona en el miocardio un periodo de oclusión que produzca isquemia en el tejido, llevándolo al estado de stunning o de hibernación.

OBJETIVO

Describir el preconditionamiento isquémico como mecanismo protector endógeno en la célula cardíaca.

DESARROLLO

Funcionamiento fisiológico del miocardio y regulación del flujo sanguíneo local

Durante años se nos ha enseñado la trascendencia del balance perfecto entre aporte y demanda de O₂ para el miocardio, con sus determinantes clásicas de precarga, poscarga, frecuencia cardíaca y contractilidad, de manera que el insuficiente aporte de O₂ en relación con la demanda debe conducir a isquemia.¹

El corazón es un órgano aerobio que depende totalmente del aporte continuo de oxígeno para su funcionamiento; el metabolismo cardíaco debe producir fosfatos de alta energía continuamente, pues en cada latido se consume hasta el 5 % del total de ATP y creatincinasa (CK) almacenados en el miocardio. Como que la producción de estas sustancias por la glucólisis anaerobia es muy limitada, la circulación coronaria ha de suministrar constantemente el oxígeno y los sustratos necesarios. La energía producida, y por tanto, el oxígeno consumido por el miocardio, se destina en una mínima parte al mantenimiento de las funciones vitales de las células; en segundo lugar, a mantener el gradiente iónico indispensable para la actividad eléctrica y, por último, en mucha mayor proporción, a la actividad mecánica del miocardio.⁴

De esta nota se deduce que para un correcto funcionamiento del miocardio es imprescindible la existencia de un óptimo flujo sanguíneo que satisfaga las necesidades de nutrientes y O₂ del tejido.

El flujo sanguíneo a un tejido se regula mediante mecanismos en los que intervienen, mediadores químicos y otras sustancias, el sistema nervioso autónomo y la secreción hormonal. Se agrupan en:

- Mecanismos locales (a corto y largo plazos)
- Mecanismos sistémicos (a corto, mediano y largo plazos)

Por su relevancia del tema que abordamos, hacemos referencia a los mecanismos de regulación local a corto plazo.

Control local del flujo sanguíneo en respuesta a las necesidades titulares.

Uno de los principios más fundamentales de la función circulatoria es la capacidad de cada tejido de controlar su propio flujo sanguíneo local en proporción a sus necesidades metabólicas. Además, a medida que varía la necesidad de flujo sanguíneo, la sangre sigue estas variaciones.⁵

¿Cuáles son las necesidades específicas de flujo sanguíneo de los tejidos? La respuesta tiene muchas facetas incluyendo las siguientes.

1-Aporte de O₂ a los tejidos.

2-Aporte de otros nutrientes, como glucosa, aminoácidos, ácidos grasos, etcétera.

3-Eliminación de CO₂ de los tejidos.

4-Eliminación de hidrogeniones de los tejidos.

5-Mantenimiento de concentraciones tisulares adecuadas de otros iones.

6-Transporte de diversas hormonas y otras sustancias específicas a los diferentes tejidos.⁵

Mecanismos de control del flujo sanguíneo.

El control local del flujo sanguíneo puede dividirse en dos fases: 1) control agudo, y 2) control a largo plazo. El control agudo se logra mediante variaciones rápidas del grado de constricción de las arteriolas, metarteriolas y esfínteres precapilares que se producen en segundos o minutos, como método rápido de control de un flujo sanguíneo local adecuado. Por otra parte, el control a largo plazo significa variaciones lentas del flujo en un periodo de días, semanas e incluso meses. En general, las variaciones a largo plazo brindan un control mucho mejor del flujo en proporción a las necesidades de los tejidos. Estas alteraciones se producen como resultado de aumento o disminución del tamaño físico y del número de vasos sanguíneos que irrigan a los tejidos.⁵

Uno de los nutrientes más necesarios es el O₂. Siempre que disminuye la disponibilidad de O₂ para los tejidos, el flujo sanguíneo a su través aumenta notablemente.⁵

Existen dos teorías básicas sobre la regulación del flujo sanguíneo local cuando varía la tasa metabólica o la disponibilidad de O₂. Son: 1) la teoría de los vasodilatadores, y 2) la teoría de la demanda de O₂.⁵

CONSECUENCIAS DE LA ISQUEMIA EN EL MIOCARDIO

El síndrome de isquemia-reperfusión se debe al largo periodo que pasa un órgano (corazón, hígado, cerebro.) sin riego sanguíneo y, por tanto, sin oxígeno (isquemia). Esta es una circunstancia que se puede dar en diferentes situaciones, como en el caso de trasplantes, en intervenciones quirúrgicas durante las cuales hay que interrumpir el riego sanguíneo en un órgano, o en el caso de infartos cerebrales. Cuando se restablece el riego sanguíneo (reperfusión), se desencadenan una serie de mecanismos moleculares que pueden comportar la muerte de las células del órgano. En el caso de trasplantes, el síndrome de isquemia-reperfusión es, después del rechazo inmunológico, la causa más importante relacionada con la pérdida de órgano trasplantado.⁶

La extensión y grado de injuria producida por un episodio isquémico es altamente variable, en dependencia de la temperatura, la demanda energética y el flujo colateral a la región afectada. Sin embargo, los eventos que ocurren al interior del miocito y el comportamiento mecánico del miocardio, han sido relativamente bien establecidos a mediante estudios en preparaciones experimentales y modelos de corazón intacto. El mayor daño y progresión que ocurre durante isquemia regional, comparado con el de isquemia global, se supone debido a las diferencias encontradas en el consumo de O₂.¹

Se sabe desde hace mucho tiempo que la isquemia miocárdica aguda es un desbalance entre los requerimientos metabólicos de oxígeno (O₂) (demanda de O₂) y la disponibilidad de O₂ por el miocardio (oferta de O₂).⁷

En condiciones aerobias, las 2 vías metabólicas principales del miocito cardíaco son la beta oxidación de los ácidos grasos libres, que aporta 2/3 de ATP, y la oxidación de la glucosa, que representa 1/3 del ATP producido en la célula. A causa de que las concentraciones sanguíneas de estos sustratos están relativamente altas, el suplemento de oxígeno es el limitante en la síntesis de ATP.⁸

Si el aporte de oxígeno es interrumpido y el balance entre la producción y el consumo de ATP se altera, como sucede en la isquemia, el metabolismo se modifica gradualmente con el paso de la respiración aerobia a la glucólisis anaerobia. La concentración de ATP declina y ocurre una cascada de fenómenos: aumento de ADP, AMP, adenosina y pirofosfato, producción de lactato y acidosis; la bomba Na⁺/K⁺ se afecta y aumenta la concentración intracelular de Na⁺, y por consiguiente del calcio, a causa del intercambio Na⁺/Ca⁺⁺. El exceso de calcio intracelular interfiere en la capacidad de las mitocondrias de generar ATP. Además, durante la isquemia disminuye la betaoxidación de los ácidos grasos libres por la inhibición de la enzima transferasa de acil carnitina, que es necesaria en el transporte de la acil-CoA del citosol a la mitocondria.⁸

Después de la oclusión de una arteria coronaria, se suceden rápidos cambios fisiológicos y metabólicos. Así, sólo bastan 8 segundos de reducción de flujo para el cambio de metabolismo energético aeróbico a glicólisis anaeróbica, tiempo de consumo del O₂ almacenado en oxihemoglobina. Simultáneamente, la contracción ventricular se hace menos efectiva, el potencial de membrana disminuye y aparecen los cambios electrocardiográficos. De los fosfatos de alta energía, el creatinfosfato disminuye rápidamente, reduciéndose a sólo 10 % a los 30 segundos de isquemia. El ATP tisular disminuye más lentamente, encontrándose aún el 25 a 30% de los niveles iniciales en las últimas etapas de la fase reversible (15 a 30 minutos) y se comienza a acumular ADP.¹

Otra consecuencia de la isquemia es la alteración de las propiedades eléctricas de las células cardíacas, al reducir la energía necesaria para el funcionamiento de la bomba de sodio; esta alteración eléctrica provoca a menudo arritmias cardíacas que pueden ser letales. Por último, la disminución del flujo coronario puede ser tan profunda que determine la muerte celular o necrosis miocárdica.⁴

Reperusión

Tan pronto como el flujo sanguíneo es restaurado, se vuelve al metabolismo aeróbico y al rescate de los miocitos amenazados. Se desarrolla intensa hiperemia,

alcanzando su máximo a los 5-7 minutos, retornando a lo normal 15 a 20 minutos después, y liberándose, sin embargo, una gran cantidad de radicales libres de $\cdot O_2$ que se asocia a importante edema mitocondrial y celular. Los cambios electrocardiográficos desaparecen 1 a 2 minutos después de la reperfusión y aumenta la cantidad disponible de ATP a partir de los niveles citoplasmáticos previos de ADP y AMP. El lactato disminuye por remoción, y por oxidación a CO_2 y H_2O retornando el pH a lo normal dentro de los 2 minutos siguientes.¹

Los más importantes mecanismos de daño por reperfusión, corresponden a:

- a) Alteración de la homeostasis del calcio intracelular
- b) Presencia de neutrófilos
- c) Radicales libres
- d) Edema¹

De esta forma, las consecuencias de episodios breves de isquemia y reperfusión, según podemos extrapolar de trabajos, fundamentalmente en animales, aunque no llevan a muerte celular, sí resultan un pequeño grado de compromiso tisular, que sin embargo puede tener efectos benéficos, como veremos a continuación.¹

En las últimas décadas se realizaron numerosos intentos para diseñar terapias que fueran capaces de limitar el daño y la muerte del miocardio ante un episodio isquémico súbito (infarto agudo de miocardio). Sin embargo, y a pesar de los excelentes resultados obtenidos con la implementación de trombolíticos y la intervención por angioplastia, el resto de los tratamientos ensayados con antagonistas cálcicos, nitratos, antioxidantes y betabloqueadores ofrecieron resultados poco alentadores. En consecuencia, muchos investigadores continuaron y continúan buscando nuevos y eficaces tratamientos para proteger al miocardio.³ El preconditionamiento isquémico puede significar en un futuro una opción viable para revertir o disminuir el daño al miocardio en situaciones como las que se describen a continuación.

Stunning o atontamiento

Una vez restaurado el flujo sanguíneo al miocardio isquémico, la disfunción contráctil puede persistir por horas o días hasta su total recuperación. Este período de recuperación, descrito primero por Heyndrickx en 1975 y bautizado como "stunning" o atontamiento miocárdico en 1982 por Buckberg y Kloner, tiene como característica la presencia de flujo sanguíneo adecuado a pesar de las alteraciones en la función contráctil.¹

Se define el atontamiento como la disminución transitoria de la contractilidad que se observa en la reperfusión después de cortos períodos de isquemia, en ausencia de daño irreversible. Lo más importante del atontamiento es su reversibilidad con un tiempo de recuperación que puede ir de varias horas a días.⁹

Entre las alteraciones que siguen a la isquemia-reperfusión, el atontamiento miocárdico es una entidad de creciente interés en la clínica cardiológica. La sobrecarga de Ca^{2+} y la producción de radicales libres son las dos hipótesis que tienden a explicar la disfunción miocárdica observada durante la reperfusión, después de cortos períodos de isquemia.⁹

La acidosis intracelular que ocurre durante la isquemia produce activación del intercambiador Na^+/H^+ , llevando al aumento de la concentración intracelular de sodio (Na^+) la que determina por inhibición del modo "directo" o activación del modo "reverso" el aumento de la concentración de Ca^{2+} intracelular. La sobrecarga de este ión está favorecida por la presencia de los radicales libres (RL) cuya concentración aumenta por efecto del Ca^{2+} . Las proteasas Ca -dependientes, entre ellas la calpaína I, son activadas y producen la degradación parcial de la proteína reguladora troponina I (Tn I). Esta proteólisis lleva a la disminución en la fuerza máxima y en la sensibilidad de los miofilamentos al Ca^{2+} .⁹

El tiempo de recuperación es proporcional a la gravedad y duración de la isquemia. Tres son los mecanismos aparentemente involucrados hasta ahora en la producción de stunning miocárdico: producción de radicales libres, alteración en la homeostasis del Ca^{2+} intracelular y degradación de proteínas contráctiles como troponina I. Aunque el mecanismo exacto de la falla de la contracción es desconocido, el stunning en sí mismo no es considerado protector del miocardio isquémico.¹

Hibernación

En 1989, Rahimtoola describió: "Un estado de función miocárdica y ventricular permanentemente impedido en reposo, debido a un flujo coronario reducido, que puede ser parcial o completamente revertido si la relación aporte/consumo se favorece, ya sea por aumento del flujo o disminución del consumo". Este concepto se denominó hibernación y su importancia radica en que al mejorar la perfusión, mejora la fracción de eyección, y por consiguiente el pronóstico de una cirugía cualquiera puede cambiar, al ser la fracción de eyección el factor pronóstico cardiovascular más importante en el perioperatorio.¹

Se pudiera abreviar diciendo que el miocardio está como dormido y su función disminuida, motivado por un flujo coronario en límites muy bajos.¹⁰

El mecanismo puede ser: a) agudo, como en una oclusión coronaria que pueda durar desde minutos a horas, dando lugar a necrosis de miocardio, b) subagudo, que puede durar días después de la oclusión, c) o incluso se ha hablado de hibernación crónica, como es el caso del enfermo que tuvo un infarto, ocluyó la arteria, y unos meses más tarde la fracción de eyección fue baja, pero a base de un miocardio hibernado, que aún puede ser viable si se consigue revascularización. De modo que se trata de una zona de miocardio con clara disminución de su función, pero todavía viable, potencialmente reversible o recuperable.¹⁰

Hablamos de que existe una disfunción, posiblemente debida a una vasoconstricción de las arteriolas, como consecuencia de una oclusión coronaria. Si hay una oclusión coronaria, ocurre que se liberan localmente en esa zona del miocardio calcio y los radicales libres. Esto provoca más daño endotelial en la microcirculación, se sintetizan menos productos vasodilatadores, hay más endotelina I y las plaquetas pueden adherirse fácilmente en un endotelio que está muy dañado. Todos estos factores nos llevan a un fenómeno de vasoconstricción interesante, porque en cierta manera, es un mecanismo de defensa: al haber menos flujo, hay también menor actividad funcional, con el consiguiente ahorro energético. A esto le llamamos miocardio hibernado.¹⁰

Isquemia y reperfusión causan apoptosis por igual en el miocito, en cambio la reoxigenación con la producción de radicales libre es la responsable de necrosis. Si el preconditionamiento es útil o no en la prevención de hibernación, es material de discusión, a diferencia de lo que ocurre con el fenómeno de atontamiento miocárdico, el que puede ser prevenido especialmente con preconditionamiento tardío.¹

El fenómeno del preconditionamiento isquémico

La isquemia miocárdica da lugar a una adaptación metabólica en el propio músculo cardíaco, de tal modo que nuevos episodios de isquemia hacen que la respuesta del miocardio sea más eficiente y se provoque menos isquemia; todo esto ocurre durante un periodo de tiempo que va desde 1 - 60min. Es decir, en dos episodios isquémicos consecutivos, en el segundo la isquemia es menor. Si hay nuevos episodios, la respuesta isquémica es cada vez menor, y así sucesivamente. Existe, por tanto, un preconditionamiento, fenómeno este con un gran interés fisiopatológico.¹⁰

En 1964, Janoff describió la tolerancia endógena inducida por estrés frente a un estímulo traumático o inyección de endotoxinas, al que llamó "preconditionamiento". Posteriormente, en 1986, Murry usó el mismo término para referirse a la tolerancia miocárdica que se manifestaba como disminución del tamaño del infarto inducido en corazones de perro previamente sometidos a cuatro episodios de 5 minutos de isquemia, comparado con los corazones que no tenían exposición previa a dichos episodios.¹

Hoy se sabe que diversos tipos de estrés pueden inducir mecanismos de protección endógenos contra isquemia y reperfusión, no sólo en miocardio, sino en otros tejidos. El preconditionamiento se ha descrito también para otros tejidos. Protección hepática, renal, intestinal, cerebral y en músculo esquelético se ha logrado a través de preconditionamiento, tanto experimentalmente como en humanos.¹

El preconditionamiento isquémico se define como el efecto protector frente a la isquemia de larga duración experimentada por un órgano, si previamente ha sido sometido a cortos períodos de isquemia.¹¹

Es un mecanismo cardioprotector demostrado en animales y en humanos. Depende de factores metabólicos y no de circulación colateral.¹²

Se descartó que la protección se debiera a la circulación colateral, pues se observó en especies donde su desarrollo es improbable, y en múltiples experiencias en corazones aislados; desde entonces se considera requisito indispensable excluir la participación de la circulación colateral para invocar el PC.¹³

En el infarto miocárdico, la isquemia o la injuria de reperfusión no son evitados completamente por el preconditionamiento, y el grado de protección conferida va desde 25 % a incluso 90 % en la reducción del tamaño del infarto en modelos animales.¹

La descripción experimental original tiene poco más de dos décadas y surge de una observación inesperada.¹³

Posteriormente, Murry basándose en los resultados de Reimer, postuló que el mantenimiento de ATP en los experimentos anteriores podría deberse a que el miocito necesitaba menos energía como consecuencia del desarrollo de una rápida adaptación a la isquemia y comprobó esta hipótesis realizando una serie de cuatro períodos de 5 minutos de isquemia y 5 minutos de reperfusión, momentos previos al sometimiento del miocardio a una isquemia prolongada de 40 minutos de duración. Murry observó que estos breves períodos de isquemia y reperfusión protegían del daño isquémico reduciendo en el 30 % el tamaño del infarto; así nació el concepto de preconditionamiento o precondicionamiento (PC) isquémico.³

La cardioprotección generada por el PC produce reducción del área de infarto, y para algunos autores tiene efecto antistunning miocárdico y antiarrítmico.¹⁴

El preconditionamiento isquémico del miocardio es un mecanismo protector endógeno en la célula cardiaca que disminuye las manifestaciones de isquemia secundarias a una oclusión coronaria, cuando previamente a la oclusión se realizan uno o varios períodos cortos de isquemia (isquemia preconditionante). El proceso es "gatillado" por la liberación de diversas sustancias durante los períodos cortos de isquemia, pero especialmente adenosina, y es traducido por la activación de diversas proteínas kinasas que parecen actuar sobre un efector final común que probablemente es el cK+ATP de la mitocondria.¹⁵

Más recientemente, investigadores del Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IIBB) del CSIC, centro adscrito al Instituto de Investigaciones Biomédicas "August Pi Sunnies", (IDIBAPS) demostraron los beneficios del preconditionamiento para el hígado y para el intestino.⁶

Este mecanismo cardioprotector aparece poco después de un episodio isquémico preconditionante (precondicionamiento clásico) el cual disminuye tras varias horas y reaparece a las 24 horas (segunda ventana) para durar de 48 a 72 horas.¹²

Se caracteriza por estar asociado a una tasa reducida de consumo de ATP y por no depender de circulación colateral; se pone en evidencia hasta en modelos de animales que no tienen circulación colateral como ratas, conejos y cerdos. Tan solo una breve oclusión previa a un período mayor de isquemia puede preconditionar el corazón.¹⁴

Debemos destacar que la protección contra el infarto ha sido constatada en todas las especies estudiadas hasta el momento y constituye el end-point de la protección por preconditionamiento. De esta observación se obtiene un concepto fundamental: el preconditionamiento protege contra el infarto "retardando" pero no "evitando" la muerte celular.³

Es conocido que gran parte del daño inducido por la reperfusión está mediado por una sobreproducción de radicales libres del oxígeno (RLO), que superan los mecanismos fisiológicos de neutralización, lo que se conoce como estrés oxidativo. El efecto favorecedor del PCI se explicaría por cambios en la situación de estrés oxidativo que hacen al órgano más resistente a isquemias ulteriores de larga duración.¹¹

Sin embargo, hay diferentes mecanismos que protegen al corazón y pueden contrarrestar estos efectos deletéreos. Kubler y Haass definieron la cardioprotección

como la "preservación del corazón por reducción o prevención del daño miocárdico"; por lo que todos los mecanismos adaptativos y compensatorios que directa o indirectamente contribuyen a la preservación del miocardio han de ser clasificados como "cardioprotectores". La cardioprotección significa prevenir el daño vascular coronario y de los miocitos cardíacos, lo cual se obtiene por mecanismos internos del organismo y a través de diversos fármacos.⁸

El mecanismo más aceptado es que la isquemia celular desencadena, ya sea por liberación de adenosina, por apertura de los canales de potasio ATPsensible u otros mecanismos, una respuesta que se transmite rápidamente por vía humoral y que provoca disminución del AMP cíclico y menor ingreso de calcio al miocito, con la consiguiente disminución de los requerimientos energéticos y mejor tolerancia al insulto isquémico. También se demostró una segunda ventana de cardioprotección, mediada por proteínas del tipo de las que se liberan al exponerlos preparados a hipertermia (heat shock proteins), que por requerir síntesis proteica es más tardía y probablemente pueda explicar la protección que puede producirse luego de las 24 horas del estímulo.¹³

Estos conceptos justifican que el PC se considere un fenómeno de protección endógena. La protección conferida por el PC se ha estudiado utilizando como punto final la disminución de las arritmias por reperfusión, el grado de atontamiento miocárdico, el daño sobre la vasculatura coronaria, pero sin lugar a dudas el modelo más frecuente es el de la reducción del tamaño del infarto, que fue probado en varias especies animales y se acepta universalmente que los animales precondicionados desarrollan infartos más pequeños que los controles. Es la evidencia más sólida que apoya el PC.¹³

Preacondicionamiento isquémico clásico

Desde que fuera descrito por primera vez, hace 16 años, el preconditionamiento isquémico clásico o temprano ha sido intensamente estudiado para determinar las condiciones necesarias para su desarrollo y se sabe que:

1. En cuanto a la protección que brinda:

- a) siempre protege contra el infarto,
- b) existe controversia respecto a sus propiedades para proteger contra las arritmias y el atontamiento,
- c) es probable que la protección se extienda a otras consecuencias adversas, tales como la inducción de apoptosis, la disfunción endotelial y la agregación plaquetaria;
- d) finalmente, el desarrollo de la protección no guarda relación alguna con la presencia y la extensión del flujo colateral.³

2. En lo que respecta a los límites temporales del fenómeno:

- a) se debe sobrepasar un umbral para que se desarrolle la protección,
- b) sus efectos son efímeros y no se extienden más allá de las 2 o 3 horas.³

Estudios posteriores (Cohen, Gelpi y Mosca), coincidieron en que el preconditionamiento en corazones aislados mejoraba algunos índices mecánicos, como la presión ventricular desarrollada y el producto presión/frecuencia.³

Los investigadores también han observado que durante el preconditionamiento, y concretamente durante la fase breve de interrupción del flujo sanguíneo, se activa una enzima, la AMPK, que parece proteger a las células del órgano. Lo que hace el AMPK, de hecho, es ralentizar todo el metabolismo energético del órgano y todos sus procesos celulares, protegiéndolo así del daño en el momento de la reperfusión.⁶

De lo visto más recientemente, es que fisiopatología parece que tiene que ver muchísimo con la adenosina. Es decir, en el primer periodo isquémico existe una liberación de adenosina, en el segundo periodo isquémico existe más liberación de adenosina. ¿Qué hace la adenosina? La adenosina no solamente es un agente dilatador, sino que además tiene un efecto en los canales de potasio ATP.¹⁰

Este efecto hace que para cumplir la función de contracción miocárdica solamente entre a la célula el calcio, utilizan la menor cantidad posible, convirtiendo el proceso en mucho más efectivo. Esto es lo que se llama preconditionamiento. Hay otras alternativa fisiopatológicas, pero creemos que este mecanismo de la adenosina, que no es un mecanismo dilatador, sino bioquímico, es el más importante.¹⁰

Evidentemente la comprensión del mecanismo molecular intracelular es todavía incompleta, aunque mucho se ha avanzado. La presencia de un estímulo isquémico gatilla un complejo mecanismo de señalización intracelular, en la que participan mediadores como adenosina, bradikinas, norepinefrina y opioides, que se sabe desempeñan un importante papel a través de receptores A1 y A3 de adenosina, d1 de opioides y $\alpha 1$. De manera muy sucinta, estos receptores, son activados vía unión de proteínas G y activación de fosfolipasa C en la membrana celular, dando paso a la acción de proteína quinasa C y otros mediadores sobre los canales de KATP en el sarcolema, y fundamentalmente mitocondriales, los que tendrían un efecto pivotante en el preconditionamiento a través de la activación de canales de Ca^{++} , regulándose así finalmente la homeostasis de este último junto a la optimización de la utilización energética celular.¹

El mecanismo principal es explicado por la estimulación del receptor A1 de adenosina y activación de la proteína G y la fosfolipasa C, con liberación de sustancias protectoras endógenas, inducción de la sintetasa de óxido nítrico (NO) que resulta en la producción de dicha sustancia y translocación de la proteína quinasa C desde el citosol al sarcolema, lo que favorece la apertura de los canales de K^{+} dependientes de ATP, se acorta el potencial de acción y hay reducción de la entrada de Ca^{++} .² Esto conduce a una depresión de la contractilidad, reducción del consumo energético, preservación del ATP y mantenimiento de la función cardiaca.⁸

Este mediador cumple el postulado fisiológico de que al ser bloqueado por drogas específicas como la glibenclamida y el 5-hidrodecanoato (5HD), se pierde el efecto del preconditionamiento por episodios breves de isquemia. A su vez, el canal KATP de la mitocondria puede ser bloqueado selectivamente con dosis bajas de 5HD.¹⁶

Estos datos apoyan que el canal KATP es un mediador importante en el preconditionamiento, y aún más, si se puede inducir farmacológicamente preconditionamiento con agentes químicos que lo mimetizan al abrir los canales de KATP, como el diazóxido en la mitocondria, entonces se reduce la muerte celular en

varios modelos en animales, pero su utilización en los seres humanos es imposible por los niveles de hipotensión que produciría.¹⁶

Una droga que se utiliza en clínica para reducir la angina es el "nicorandil", que abre los canales de KATP del sarcolema y de la mitocondria, pero que además posee un efecto nitrato con dilatación del sistema venoso sistémico y de las arterias coronarias epicárdicas.¹⁶

Diversos estudios han demostrado la importancia de los canales KATP mitocondriales, y es así como drogas que bloquean estos canales de KATP en la mitocondria, como hipoglicemiantes orales, especialmente sulfonilureas, bloquean por completo el preconditionamiento. Por otra parte, drogas como diaxido o nicorandil, capaces de provocar apertura de los mismos, replican el fenómeno de preconditionamiento isquémico.¹

Fase tardía o segunda ventana del preconditionamiento isquémico

Los más recientes datos generados por la intensa investigación en este campo, avalan que la generación de este fenotipo defensivo del cardiomiocito es un fenómeno poligénico, el cual requiere la activación simultánea de múltiples genes de estrés.¹⁵

La hipótesis del óxido nítrico como elemento dual, iniciador y mediador, ha permitido lograr una explicación coherente en la interconexión de los principales mediadores moleculares involucrados en dicha cardioprotección. La identificación de las bases moleculares de este fenómeno brindarán, sin duda, el marco conceptual apropiado para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas, que van desde el uso de fármacos o procedimientos que mimeticen la segunda ventana del preconditionamiento isquémico a la aplicación de técnicas genéticas que permitan de alguna manera lograr mantener el miocardio en un estado defensivo sostenido.¹⁴

Esta fase cardioprotectora del PC ha acaparado la atención de los investigadores en los últimos años por su potencial explotación clínica, propiciada por su ventana de protección de 2 a 3 días, su efecto en la reducción del área de infarto y su efecto anti stunning cardíaco.¹⁴

En el estudio de los mecanismos intrínsecos de esta fase tardía, debemos señalar la presencia de sustancias iniciadoras, mediadoras y efectoras que proporcionan un fenotipo defensivo, el cual requiere una activación simultánea de múltiples genes de estrés.¹⁴

Lo interesante de este mecanismo es que hay cambios en la expresión genética de sustancias protectoras tales como los heat shock proteins (HSP) o los antioxidantes endógenos.⁸

Durante los últimos seis años, un número considerable de estudios han aparecido en la literatura indicando que el óxido nítrico (NO) posee un papel dual en la segunda ventana del PC, por lo que es considerado, tanto como una señal necesaria para iniciar el proceso, como un mediador distal en él. Este nuevo enfoque es conocido en la actualidad como la hipótesis del NO en la segunda ventana del PC, la cual ha permitido exponer una visión coherente del proceso en general y de la intercomunicación de los mediadores moleculares involucrados.¹⁴

Esta segunda ventana parece estar inducida por el aumento de la expresión y activación de la óxido nítrico sintetasa inducible.¹⁷

El óxido nítrico posee un efecto cardioprotector directo durante isquemia y reperfusión, y es además un efectivo preconditionador tardío en infarto de miocardio.¹

Evidencias clínicas del preconditionamiento

Angioplastia:

Sucesivos inflados del balón provocan respuestas de menor isquemia; a lo que se le llamaría preconditionamiento es a la situación de enfermos con estenosis importante de una arteria coronaria en los que la apertura de colaterales pueda prevenir la isquemia consecuente. Es importante conocer que el preconditionamiento es un concepto bioquímico, no es un concepto de aumento de colaterales.¹⁰

Durante angioplastia coronaria se observa claramente que sucesivas oclusiones causan menores cambios del segmento S-T y menor angina. Esto último, junto con el antiguamente descrito fenómeno de warm up que consistía en la aparición de menor angor en pacientes anginosos si estos se ejercitaban previamente, constituye otra forma clínica de la observación de preconditionamiento isquémico.¹

Angina preinfarto

Se sabe que el 30-40 % de los enfermos con infarto de miocardio, han tenido angina unos días antes. Pues bien, se ha visto que, en ausencia de colaterales, las crisis anginosas pueden preconditionar el miocardio, de tal manera que la necrosis sea más pequeña.¹⁰

Clampaje de la aorta

Cuando los cirujanos hacen clampajes intermitentes de la aorta, ven menos isquemia cuantas más veces abran y cierren. Esto no tiene nada que ver con la circulación colateral, estamos hablando de un proceso metabólico.¹⁰

En enfermos con infarto de miocardio que tuvieron angina preinfarto en diferentes días, lo importante es observar que si el último episodio de angina fue menos de 24 horas antes, la fracción de eyección ventricular residual es mayor que en los otros grupos. Esto nos confirma que el preconditionamiento que hace la angina inestable que procede al infarto, sobre todo si está muy cerca del momento de la necrosis, puede ser saludable desde un punto de vista de protección miocárdica.¹⁰

El PC es una compleja y multifactorial respuesta del miocardio al estrés, el cual posee además, un considerable potencial para su explotación terapéutica. La identificación de las bases moleculares de este fenómeno brindará, sin duda, el marco conceptual apropiado para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas que van desde el uso de fármacos o procedimientos que mimeticen la segunda ventana del PC o la aplicación de técnicas genéticas que permitan de alguna manera lograr mantener el miocardio en un estado defensivo sostenido.¹⁴

Es un tema fascinante desde el punto de vista académico, pero también es algo que observamos en la práctica médica con mucha frecuencia. Tal vez en el futuro se busquen mecanismos de provocación de estos fenómenos, quién sabe si no

pondremos un marcapaso para aumentar la frecuencia cardiaca y producir un poco de isquemia y así condicionar aquel miocardio para eventuales episodios más severos. Simplemente quiero concentrar que es algo muy actual, interesante desde el punto de vista fisiológico y muy probablemente con implicaciones practicas en un próximo futuro.¹⁰

CONCLUSIONES

El fenómeno del preconditionamiento isquémico, el stunning miocárdico y la la hibernación, son fenómenos cardioprotectores, utilizados como terapia preventiva o tratamiento en casos de trastornos cardiacos producidos por isquemia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sabbatino Mancilla A P. Protección Miocárdica. Revista Chilena de Anestesia. [serie en Internet]. 2006; 35(1) Disponible en: http://www.socanestesia.cl/rev_anestesia/0606/04-proteccion.asp
2. Brito Ben L, Gómez Rodríguez A, Barbosa Pérez V. Eficacia del cateterismo cardiaco ambulatorio en pacientes con cardiopatía isquémica. Revista 16 de abril. [serie en Internet]. 2007; 225(0) Disponible en: <http://www.16deabril.sld.cu/rev/225/index.html>
3. Del Valle H F, Negroni J A, Lascano E C. Precondicionamiento cardiaco: protección miocárdica endógena contra el i. Revista Argentina de Cardiología. [serie en Internet]. 2003; 32(3) Disponible en: <http://www.fac.org.ar/revista/03v32n3/revisio/revi01/delvalle.PDF>
4. Farreras Rozman R. Medicina interna. Decimocuarta edición. Madrid, España: Harcourt. 2000.
5. Guyton A C, Hall J E. Tratado de Fisiología Médica Tomo I. 9 ed. La Habana. Cuba: ECIMED. 1996.
6. CSIC R+D. Nuevas estrategias para la isquemia [monografía en Internet]. España: CSIC; 2002. Disponible en: <http://www.csic.es/ott/rdcsic/rdcsicesp/rdbi13esp.htm>
7. Perdomo González G. Vigencia y utilidad del electrocardiograma en las isquemias miocárdicas agudas [monografía en Internet]. Ciudad de La Habana: fcmfajardo; 2002 Disponible en: http://fcmfajardo.sld.cu/cev2002/conferencias/medicina_interna_gabriel_perdomo.htm
8. Cabrera Rojo I. Cardioprotección: un triunfo de la biomedicina del siglo XX. Rev Cubana Invest Bioméd. 1999; 18(2):146-50. Disponible en la World Wide Web: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086403001999000200012&lng=es&nrm=iso>. ISSN 0864-0300.
9. Mosca SM, Cingolani HE. Alteraciones celulares en la isquemia y reperfusión Revista de la Federación Argentina de Cardí. 2000; 29(2): Disponible en: <http://www.fac.org.ar/revista/00v29n3/cuerpo/sumario.htm>
10. Hernández Cosido L, García García J, García Criado FJ, Ludeña Cruz MD, Benito Persona MA, Gómez Alonso A. Consecuencias del preconditionamiento sobre los efectos de la isquemia intestinal en un modelo exper. Cirugia Española. 2002; 71(2) Disponible en: <http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pid=13026783>
11. Álvarez Gómez J, Rivas-Estany E, Stusser Beltranena R. Precondicionamiento isquémico inducido por el ejercicio en pacientes con enfermedad coronaria. Rev cubana med.2003; 42(1):52-7. Disponible en la World Wide Web:

<http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475232003000100007&lng=es&nrm=iso>. ISSN 0034-7523.

12. Belzminat C A. Precondicionamiento isquémico. Revista Argentina de Cardiología. [serie en Internet]. 2007; 75(5) Disponible en: <http://www.sac.org.ar/rac/buscador/2007/75-5-1.pdf>

13. Álvarez-Gómez JA, Rivas-Estany E, Rojas Rubio A. Segunda ventana o fase tardía del precondicionamiento isquémico. Rev Cubana Med. 2003; 42(3) Disponible en la World Wide Web: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232003000300007&lng=es&nrm=iso>. ISSN 0034-7523

14. Domenech L. Precondicionamiento del miocardio. Revista Chilena de Cardiología. [serie en Internet]. 2001; 20(4) Disponible en: <http://www.sochicar.cl>

15. Doval HC. Precondicionamiento ¿Es un mecanismo fisiopatológico clínicamente relevante?. Revista Argentina de Cardiología. 2004; 72(1) Disponible en: <http://www.sac.org.ar/rac/buscador/2004/v1/car1-22.pdf>

Cingolani HE, Mosca SM. Precondicionamiento y poscondicionamiento . Revista Argentina de Cardiología. [serie en Internet]. 2004; 72(4). Disponible en: <http://www.sac.org.ar/rac/buscador/2004/72-4-7.pdf>