

Hospital Universitario General "Calixto García"

CARDIOPROTECCIÓN: UN TRIUNFO DE LA BIOMEDICINA DEL SIGLO XX

Dra. Iliana Cabrera Rojo

RESUMEN

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. Esto involucra la vasodilatación, inhibición de la generación de radicales libres de oxígeno, aumento de los niveles de ATP tisular y reducción del daño microvascular. Se revisan los mecanismos de la cardioprotección endógena, metabólica y farmacológica y se destaca la función de los betabloqueadores, anticálcicos, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina y por último la trimetazidina como antiisquémico celular.

Descriptores DeCS: ISQUEMIA MIOCARDICA/prevención & control; INSULINA/farmacología; GLUCOSA/farmacología; BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO/farmacología; BETAANTAGONISTAS ADRENERGICOS/farmacología; INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA/ farmacología; TRIMETACIDINA/ farmacología.

METABOLISMO ENERGÉTICO DURANTE LA ISQUEMIA CARDÍACA

En condiciones aerobia 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.

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 paso de la respiración aerobia a la glucólisis anaerobia. La concentración de ATP declina y una cascada de fenómenos ocurre: 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.

Sin embargo, hay diferentes mecanismos que protegen al corazón y pueden contrarrestar estos efectos deletéreos. *Kubler y Haass*¹ 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".

A continuación se resumen los mecanismos de cardioprotección: endógeno, metabólico y farmacológico.

- *Cardiopatía endógena*
 - Precondicionamiento isquémico.
 - "Segunda ventana" de precondicionamiento isquémico.
 - Hipoxia.
 - Estimulación vagal.
- *Cardioprotección metabólica*
 - Infusión de insulina y glucosa
- *Cardioprotección farmacológica*
 - Anticárdicos.
 - Betabloqueadores.
 - Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.
 - Trimetazidina.

CARDIOPROTECCIÓN ENDÓGENA

1. El precondicionamiento isquémico es un fenómeno que se manifiesta después de períodos cortos, de oclusión arterial coronaria seguido de perfusión, previo a un período prolongado de isquemia, lo que puede proteger al corazón y disminuir el tamaño de la necrosis. Los beneficios se encuentran dentro de un período de 2 h.

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 síntesis 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 cardíaca.

2. La denominada "segunda ventana" de precondicionamiento isquémico que brinda protección en las primeras 24 h. Lo interesante de este mecanismo es que hay cambios en la expresión génica de sustancias protectoras tales como los *heat shock proteins* (HSP) o los antioxidantes endógenos, ejemplo: Mn-SOD.³

3. De forma análoga a los 2 mecanismos anteriores la hipoxia por sí sola induce cardioprotección.

En la clínica, los ejemplos de los mecanismos anteriores resultan el miocardio aturrido y el hibernado, condiciones que se caracterizan por disfunción ventricular izquierda regional causada por la isquemia, pero con reintegración completa de la función contráctil posterior a la recuperación del flujo sanguíneo coronario, ya que los miocitos permanecen viables.⁴

4. El mediador de la estimulación vagal, la acetilcolina, a través del receptor muscarínico M2 libera NO de las células endoteliales, lo que estimula la guanilciclase, aumenta el SMPC, hay vasodilatación, apertura de los canales

de K⁺ y depresión de la contractilidad miocárdica y se reduce la demanda de energía.

CARDIOPROTECCIÓN METABÓLICA

En la isquemia disminuye el contenido de glucógeno y, por tanto, hay reducción del sustrato glicolítico. La infusión de insulina y glucosa, durante la isquemia moderada, aumenta el contenido de ATP celular destinado a la ATPasa de la bomba Na⁺/K⁺, por lo que desciende la carga osmolar y mejoran las consecuencias del fenómeno isquemia-reperfusión.⁵

CARDIOPROTECCIÓN FARMACOLÓGICA

La mayoría de las drogas con efectividad en la cardioprotección: anticálcicos, betabloqueadores e inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA), actúan por 2 mecanismos, uno indirecto por efecto hemodinámico, y otro directo por acción tisular específica, en el cual se incluye la trimetazidina.

Los anticálcicos actúan de forma específica sobre los canales de calcio voltaje dependiente del músculo liso vascular, que disminuye la corriente de entrada del ion, causando descenso de la resistencia vascular periférica a expensas de las arteriolas de resistencia, y que conlleva a la caída de la presión arterial (PA).

Los beta-bloqueadores inhiben el tono simpático al bloquear los receptores beta 2 adrenérgicos presinápticos, inhiben la liberación de renina y aumentan la síntesis vascular de prostaglandina I₂ y el NO con propiedades vasodilatadoras y antiagregantes plaquetarias. Además, al reducir la frecuencia cardíaca, la presión de pulso y la velocidad del flujo sanguíneo,

conlleva a un efecto protector frente a las fuerzas físicas de presión, cizallamiento y estiramiento.⁶

Los IECA evitan la formación de angiotensina II, potente vasoconstrictor y activador de la síntesis de aldosterona, lo que impide por una vía la contracción del músculo liso vascular y por otra la retención hidrosalina. Además, con el perindopril, captopril, enalapril y ramipril se ha demostrado un aumento en la producción de bradikinina con la consecuente liberación de NO y prostaciclina.⁶ Todo esto contribuye al descenso de la PA.

Entre los mecanismos directos evaluados en la protección de los miocitos cardíacos y en la regresión de la HVI, se señalan que los betabloqueadores y los IECA interfieren con la acción trófica de la noradrenalina y la angiotensina II respectivamente. También están demostradas fuertes propiedades antioxidantes del propanolol y el carvedilol.⁶

Por otra parte, en relación con la protección de las arterias coronarias, se conoce que el estrés aumentado de la pared (ejemplo: hipertensión arterial), favorece el transporte de lipoproteínas hacia el interior celular. Todos los fármacos antihipertensivos reducen dicho estrés pero sólo algunos tienen un efecto enlentecedor de la placa de ateroma.

Los betabloqueadores y diuréticos tienden a incrementar los lípidos, pero los IECA y anticálcicos no afectan el perfil lipídico. Un hecho a favor de los anticálcicos, es que existe una relación positiva entre el aumento del calcio intracelular y la deposición de lípidos en la lesión aterosclerótica; y un aspecto de interés en relación con los IECA es que el sistema renina angiotensina desempeña un importante papel en el engrosamiento de la capa media de las coronarias y en la fibrosis perivascular, por lo tanto, admi-

nistrados a largo plazo en pacientes con cardiopatía isquémica, ejercerán un efecto beneficioso en el remodelado coronario.⁶⁻⁸

Antes de concluir con estos fármacos antihipertensivos hay que mencionar su acción en el síndrome de insulinoresistencia, defecto donde fracasa la respuesta tisular normal a la insulina, y ocurre un hiperinsulinismo.

La insulina es aterogénica: altera el transporte de colesterol en la membrana endotelial e incrementa la síntesis endógena de lípidos. Estimula la proliferación del músculo liso arteriolar, aumenta la síntesis de colágenos y factores de crecimiento.

Todo lo anterior conduce a hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad y aceleración de la aterosclerosis.

Los diuréticos tiazidas y betabloqueadores están asociados con el desarrollo de la insulinoresistencia y la diabetes, mientras que los calcio antagonistas son neutrales y los IECA aumentan la sensibilidad a la insulina.⁹

TRIMETAZIDINA

Se reporta un efecto protector experimentalmente y en modelos clínicos de isquemia cardíaca: cirugía cardíaca,¹⁰ angioplastia transluminal percutánea¹¹ e insuficiencia cardíaca.¹²

En el mecanismo de acción se plantea un efecto directo en los sistemas enzimáticos mitocondriales cuando éstos se deterioran por la isquemia.¹³ Es un modo de acción diferente al de las drogas antianginosas convencionales, las cuales corrigen el desbalance entre el aporte y la demanda de oxígeno del miocardio a través de un mecanismo de acción hemodinámico.

En estudios experimentales, el efecto protector del fármaco fue demostrado en

mitocondrias aisladas de corazones hipertrofiados de ratas, sensibles al daño inducido por la isquemia y el estrés oxidativo, donde restauró la fosforilación de ADP, sugestivo de una acción directa sobre la ATPasa mitocondrial.¹⁴

Del resultado de investigaciones biomédicas se conoce que las 2 bombas del sarcolema más importantes son las que promueven el transporte de Na^+ y Ca^{++} hacia el exterior celular y que la energía necesaria para mantener su actividad deriva principalmente de la glucólisis, ya que aunque se encuentre al máximo dicha vía metabólica, no se pueden mantener los requerimientos de energía para la contracción cardíaca; la que dependerá de la beta oxidación de los ácidos grasos.

Este conocimiento explica la prevención de la acidosis miocárdica con trimetazidina en células isquémicas que se acompaña de reducción de la entrada de sodio a través de la membrana celular, relacionado con la activación de la bomba Na^+/H^+ y consecuentemente disminuye la acumulación celular de calcio inducida por la bomba de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$. El resultado directo de estas acciones es que los gradientes iónicos a través de la membrana (H^+ , Ca^{2+} , Na^+) se mantienen, con lo cual se garantiza la función contráctil y eléctrica.

Concluimos que en la última mitad del siglo xx se han desarrollado múltiples investigaciones biomédicas especialmente en lo concerniente a los mecanismos de protección cardiovascular, lo que condiciona modificaciones en la historia natural de las enfermedades del corazón y los vasos sanguíneos.

Además de los mecanismos de cardioprotección endógena y metabólica, los fármacos antihipertensivos (anticálcicos, betabloqueadores, IECA) y los de acción antiisquémica celular directa como la trimetazidina, representan en la

actualidad un triunfo de la biomedicina contemporánea, ya que logran reducir, detener y/o revertir los efectos dañinos que

tienen diversos factores y moléculas en la fisiopatología de las enfermedades del sistema cardiovascular.

SUMMARY

Cardioprotection means prevention of vascular coronary damage and of cardiac myocytes, which is achieved by internal mechanism of the body and through various pharmaceuticals. This involves vasodilation, inhibition of oxygen free radical generation, increase of tissue ATP and reduction of microvascular damage. The mechanisms of endogenous, metabolic and pharmacological cardioprotection are reviewed, and also the function of beta-blockers, calcium channel blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and the use of trimetazidine as anti-cell ischemia are underlined.

Subject headings: MIOCARDIAL ISCHEMIA/preventive control; INSULIN/pharmacology; GLUCOSE/pharmacology; CALCIUM CHANNEL BLOCKERS/pharmacology; ADRENERGIC BETA-ANTAGONISTS/pharmacology; ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS/pharmacology; TRIMETAZIDINE/pharmacology.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kubler W, Haass M. Cardioprotection: definition, classification and fundamental principles. *Heart* 1996;75:330-3.
2. Niroomand F, Strasser R. Impaired functions of inhibitory G- proteins. *Cir Res* 1995;76:861-70.
3. Zarco P, Zarco HM. Biochemical aspects of cardioprotection. *Medicographia* 1996;18(2):18-21.
4. Heyndrickx GR. Subcellular basis of myocardial stunning and hibernation. *Medicographia* 1996;18(2):10-2.
5. Apstein CS, Gravino FN, Haudenschild CC. Determinants of a protective effect of glucose and insulin on the ischemic myocardium. Effects on contractile function, diastolic compliance, metabolism and ultrastructure during ischemia and reperfusion. *Cir Res* 1983;52:515-26.
6. Tamargo J. Análisis de la protección vascular de los fármacos antihipertensivos. En: Dies J ed. *Enfermedad vascular e hipertensión arterial*. Madrid: Harcourt Brace, 1997:331-48.
7. Shim I, Schroeder AP, Aalkjaer C, Holm M, Murn B, Mulvany M, et al. Normalization of structural cardiovascular changes during antihypertensive treatment with a regimen based on the ACE-inhibitor perindopril. *Blood press* 1995;4:241-8.
8. Kiowski W. Efectos coronarios de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). *Inhibición ECA* 1993;1(5):66-7.
9. Beiras CA, Muñoz J, Juana R. Contraversias en el tratamiento de la hipertensión arterial: otros fármacos como primer eslabón (calcioantagonistas, IECA y alfabloqueantes). *Rev Esp Cardiol* 1995;48(Supl 4):72-80.
10. Fabiani JN, Ponzio O, Emerit I. Cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery graft surgery. *J Cardiovasc Surg* 1992;33:486-91.
11. Kober B, Buck T, Sievert H, Vallbracht C. Myocardial protection during percutaneous transluminal coronary angioplasty: effect of trimetazidine. *Eur Heart J* 1992;13:1109-15.
12. Brottier L, Barat JI, Combe C, Boussens B, Bonnet J, Bricaud H. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1990;11:207-12.
13. Tellier P. Trimetazidine: from cytoprotective effect to anti-ischemic efficacy. *Medicographia* 1996;18(2):46-50.
14. Mody FW, Sherbel H, Cole K. Mechanisms of action of a novel metabolically active antianginal agent (trimetazidine) delineated by PET. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(Suppl A):132A.

Recibido: 3 de junio de 1998. Aprobado: 19 de julio de 1999.

Dra *Iliana Cabrera Rojo*. Hospital Universitario "General Calixto García", Calle J y Ave. Universidad, El Vedado. Ciudad de La Habana, Cuba.