

COMENTARIO EDITORIAL

Isquemia / Reperusión Miocárdica: un largo camino hacia un presente y futuro prometedor

Rosa-Maria Lidón, Laia Milà

El infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMEST) es una patología prevalente con alta morbi-mortalidad. La reperusión precoz del miocardio isquémico se ha convertido en la máxima prioridad. Para ello, las sociedades científicas promueven la creación de redes asistenciales que favorezcan la reperusión como tratamiento del IAMEST (1,2). Sin lugar a dudas, el tiempo es oro para salvar miocardio, si a esta reducción del tiempo de isquemia se asocia una cardioprotección adecuada, los resultados obtenidos serán mejores.

Para conseguir una cardioprotección efectiva es imprescindible conocer los mecanismos implicados en la necrosis miocárdica y la literatura en dicha materia es extensa. Las primeras evidencias las encontramos en el artículo publicado en 1960 por Jennings *et al* (3) en el cual se demuestra la aceleración del daño miocárdico tras la reperusión en corazones de perros sometidos a una oclusión coronaria y denominaron a este fenómeno “daño por reperusión”. Las dificultades en la investigación son importantes de tal manera que a principios de los 80, Nayler *et al*, se plantean si el daño por reperusión es un artefacto de laboratorio (4). Es a partir de la década de los noventa en que las investigaciones permiten avanzar en el conocimiento de los mecanismos implicados en la lesión que se produce, no sólo durante la isquemia, sino también durante la reperusión, lo que actualmente se denomina lesión por isquemia/reperusión (LIR) (5,6).

La investigación durante las últimas décadas ha sido muy intensa y ha permitido un avance fundamental en el conocimiento de los múltiples mecanismos de acción responsables de la LIR y de las posibles dianas terapéuticas, obteniéndose resultados esperanzadores en estudios experimentales con modelo animal. No obstante, el objetivo es trasladar los resultados obtenidos en el laboratorio experimental a los pacientes con IAMEST, en los cuales la isquemia está en curso en el momento de la intervención. En estas circunstancias, las condiciones por excelencia

para poder ofrecer una cardioprotección efectiva son: 1. no retrasar la reperusión; 2. reducir el daño por isquemia y 3. reducir el daño por reperusión.

El amplio abanico que abarca la investigación de la LIR hace que pueda resultar difícil a los neófitos iniciarse en la materia, incluso a los cardiólogos clínicos, con inquietudes en la investigación básica, mantenerse al día de los avances científicos. La dificultad estriba no solo en los diferentes modelos utilizados (in vitro, corazón aislado, animal pequeño, animal grande, humano y últimamente el efecto “omics”), sino también en los resultados contradictorios y en ocasiones decepcionante obtenidos en la traslación de los estudios experimentales a la práctica clínica (7,8).

Se han realizado múltiples revisiones sistemáticas sobre la evidencia científica publicada hasta el momento de la LIR con distintas clasificaciones de las dianas terapéuticas (9,10). Gerczuk *et al* (11) evalúan cada diana terapéutica de forma aislada, mientras que Dirksen *et al* (12) clasifican las distintas dianas terapéuticas únicamente según los mecanismos de acción intracelular. Otras revisiones repasan conceptos ya clásicos como estrés oxidativo, alteraciones de la bomba sodio-potasio y calcio o apoptosis y aportan definiciones de conceptos más recientes como autofagia y necroptosis y con ello, ayudan a tener una visión global del estado del arte de la LIR (13,14).

En el presente artículo, Davidson y colaboradores nos ofrecen una visión actualizada y exhaustiva sobre la cardioprotección centrada en el contexto del IAMEST (15). Esta revisión forma parte de las discusiones de la European Union Cardioprotection COST Action, CA16225, que fue creada en 1971 con el objetivo de promover las cooperaciones científicas a nivel trans-nacional.

El planteamiento que realizan los autores en esta revisión resulta interesante a nivel clínico, ya que se reflexiona sobre la limitación de la traslación de los estudios experimentales efectivos a la práctica clínica. A partir de

esta premisa, analizan la evidencia científica actual y su proyección presente y futura en los pacientes con IAMEST.

Partiendo de la base que el IAMEST es multifactorial, los autores introducen el primer concepto básico para entender la LIR y es los múltiples mecanismos de acción implicados en la muerte celular. Por tanto, para ser efectiva, la cardioprotección debería orientarse a actuar en diferentes niveles. A partir de este concepto los autores desgranar los diferentes tipos de estrategias cardioprotectoras basadas en: 1. la modalidad de protección (condicionamiento isquémico, protección farmacológica e intervención física); 2. el momento de aplicación (durante la isquemia, precozmente en el momento de la reperfusión y tardíamente en la reperfusión); 3. dianas celulares tanto los cardiomiocitos como otras células circulantes (neutrófilos y plaquetas), así como la obstrucción microvascular y por último; 4. dianas intracelulares (inhibición de las vías de muerte celular y activación de las vías endógenas pro-supervivencia).

Así mismo, los diferentes tipos de estrategia pueden aplicarse en lo que se define como estrategia multi-diana para la cardioprotección, es decir, el efecto aditivo o sinérgico de agentes o intervenciones dirigidas a distintas dianas de forma simultánea. No obstante, los autores destacan que cuando se realiza esta aproximación, es importante garantizar que cada agente cardioprotector o intervención se aplica a la "dosis" máxima y que la combinación de ellos confiere, realmente, un beneficio aditivo en la reducción del tamaño del infarto.

Otros aspectos importantes que consideran los autores para explicar la mala traslación de los estudios experimentales a la práctica clínica son: 1. la influencia de las comorbilidades (edad, sexo, diabetes, dislipemia e hipertensión arterial) que interfieren en las vías de señalización implicadas en la cardioprotección del condicionamiento isquémico y 2. fármacos como los antiagregantes plaquetarios que han demostrado tener un papel en la cardioprotección (16,17).

Por último, los autores analizan los ensayos clínicos publicados que evalúan la LIR. Se han investigado múltiples estrategias terapéuticas en pacientes con IAMEST tratados con intervencionismo coronario percutáneo primario (ICPP). El estudio LIPSIA-COND (18) evaluó el condicionamiento isquémico remoto (RIC) intrahospitalario y post-condicionamiento isquémico. En el ensayo clínico NACIAM (19) se combinó terapia farmacológica con n-acetilcisteína y nitroglicerina. Otros dos ensayos clínicos se encuentran actualmente en periodo de reclutamiento, CARIOCA (Combined Application of Remote and Intra-Coronary Ischemic Conditioning in Acute Myocardial Infarction) trial (NCT03155022), combina también RIC intrahospitalario con post-condicionamiento isquémico y COMBAT-MI (COMBinAtion Therapy in Myocardial Infarction) trial (NCT02404376) asocia el RIC intrahospitalario con el tratamiento con exenatide durante la reperfusión. Ambos estudios forman parte del futuro prometedor en cardioprotección por LIR.

En conclusión, la presente revisión (15) es una excelente herramienta y constituye una piedra angular para comprender en qué punto está la cardioprotección miocárdica. Desde el planteamiento de que el IAMEST es multifactorial, los autores realizan una revisión sistemática de las vías que se están explorando en la actualidad, introducen conceptos básicos como diferentes dianas terapéuticas, objetivo múltiple, tiempo de aplicación de las terapias e impacto de las comorbilidades y co-tratamientos en la lesión por isquemia /reperfusión, todo ello con una aproximación fácilmente comprensible que permite al clínico actualizarse en este campo.

DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA: Rosa-Maria Lidón. Correo electrónico: rmlidon@vhebron.net

CONFLICTO DE INTERESES: Ninguno

BIBLIOGRAFÍA

1. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevanos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018, 39(2):119-177.
2. Glenn N, Levine, Eric R, Bates, James C. Blankenship et al. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2016; 133:1135-1147.
3. Jennings RB, Sommers HM, Smyth GA, Flack HA, Linn H. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. *Arch Pathol.* 1960;70:68-78.
4. Nayler WG, Elz JS. Reperfusion injury: Laboratory artifact or clinical dilemma? *Circulation* 1982;66:1146-1149
5. García-Dorado D, Théroux P, Duran JM, et al. A new approach to modification of infarct size, infarct composition, and infarct geometry during coronary artery occlusion and reperfusion. *Circulation* 1992;85:1160-1174)
6. Piper HM, García-Dorado D, Ovize M. A fresh look at reperfusion injury. *Cardiovasc Res.* 1998. 38, 191:300.
7. Ovize M, Thibault H, Przyklenk K. Myocardial conditioning: opportunities for clinical translation. *Circ Res.* 2013. 113 (4), 439-50.
8. Heusch G. Cardioprotection: chances and challenges of its translation to the clinic. *Lancet* 2013, 381, 166-175.
9. Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *J Clin Invest.* 2013;123:92-100.
10. Hausenloy DJ, García-Dorado D, Bøtker HE. Novel targets and future strategies for acute cardioprotection: Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cellular Biology of the Heart. *Cardiovasc Res.* 2017; 113(6):564-585.
11. Gerczuk PZ, Kloner RA. An update on cardioprotection: a review of the latest adjunctive therapies to limit myocardial infarction size in clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:969-78.

12. Dirksen MT, Laarman GJ, Simoons ML, Duncker DJ. Reperfusion injury in humans: a review of clinical trials on reperfusion injury inhibitory strategies. *Cardiovasc Res.* 2007;74:343-55.
13. Wu MY, Yiang GT, Liao WT et al. Current mechanistic concepts in ischemia and reperfusion injury *Cell Physiol Biochem* 2018;46:1650-1667
14. Gong R, Wu YQ. Remote ischemic conditioning during primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothoracic Surgery* 2019; <https://doi.org/10.1186/s13019-019-0834-x>
15. Davidson SM, Ferdinandy P, Andreadou I, et al. Multitarget strategies to reduce myocardial ischemia/reperfusion Injury. *J Am Coll Cardiol* 2019;73: 89-99
16. Barrabés JA, Inserte J, Mirabet M. Barrabés JA, I. J.-D. (2010). Antagonism of P2Y12 or GPIIb/IIIa receptors reduces platelet-mediated myocardial injury after ischaemia and reperfusion in isolated rat hearts. *Thromb Haemost* , 104, 128-135.
17. Vilahur G, Gutierrez M, Casani L, et al. Protective effects of ticagrelor on myocardial injury after infarction. *Circulation* 2016;134:1708-19.
18. Eitel I, Stiermaier T, Rommel KP, et al. Cardio-protection by combined intrahospital remote ischaemic preconditioning and postconditioning in ST-elevation myocardial infarction: the randomized LIPSIA CONDITIONING trial. *Eur Heart J* 2015; 36:3049-57.
19. Pasupathy S, Tavella R, Grover S, et al. Early use of N-acetylcysteine with nitrate therapy in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation myocardial infarction reduces myocardial infarct size (the NACIAM Trial [N-acetylcysteine in Acute Myocardial Infarction]). *Circulation* 2017; 136:894-903.