

La preservación del miocardio isquémico: ¿vislumbre del futuro?

HUGO E. CASTAGNINO

Instituto Multidisciplinario de Investigaciones Cardiológicas, Pontificia Universidad Católica Argentina, Buenos Aires

*I never think of the future.
It comes soon enough.*

Albert Einstein

La sabia y realista posición sobre el futuro de una cumbre del pensamiento de este siglo como Einstein aparece como el justo punto medio entre otras dos posiciones antitéticas sobre la posibilidad de imaginar tendencias del devenir, tales como una de Confucio: "Es necesario estudiar el pasado si se quiere conocer el futuro", o la de Edmund Burke: "Nunca se puede anticipar el futuro por el pasado".

Ambas posturas poseen una parcela de razón a pesar de la contradicción de los dos enunciados. Sin la posesión de la fría tranquilidad y convicción del genial físico de Princeton, debemos continuar buscando en una ciencia fáctica como la Biología, y dentro de ésta, la Cardiología, que continúan avanzando con nuevos conocimientos puros y de aplicación, el surgimiento de nuevas tendencias de investigación. Esta búsqueda tiende a fijar y señalar los caminos más seguros y dignos de exploración.

Los avances logrados en el estudio de la cardiopatía isquémica han ocupado un amplio espacio de las publicaciones de cardiología durante los últimos veinte años, como se comentó con gran amplitud en una reciente editorial de la revista de la Sociedad Argentina de Cardiología. (1). Los resultados favorables de la cirugía de revascularización coronaria y del tratamiento trombolítico en el infarto agudo de miocardio (IAM) son dos de los hitos que identifican a la terapéutica de ese largo período. Otro de los logros adquiridos indirectamente, a partir del auge de la cirugía de la isquemia miocárdica, ha sido la eliminación de tabúes no sólo para asegurar un mejor acceso diagnóstico y terapéutico, sino también para realizar una continua revisión fisiopatológica de los fenómenos

y causas involucrados. Vinculado con lo último, hemos venido aprendiendo que no todo resiste ya el análisis con conceptos fisiopatológicos simplistas, y que aún ignoramos una parte harto extensa y significativa de los cambios estructurales y los mecanismos puestos en marcha al desencadenarse un síndrome isquémico. Quizá ha intervenido en este retraso en la comprensión, la persistencia de la idea que un infarto de miocardio en clínica humana es absolutamente superponible en todos los casos a la ligadura de una arteria coronaria en un animal de experimentación, aunque por un camino distinto, esto es por la obliteración de los vasos desde adentro hasta un límite crítico. En esa misma línea de pensamiento, un infarto agudo es considerado como un camino sin retorno hacia la muerte del miocito con su posterior disolución, cualesquiera fueren las horas transcurridas desde su inicio. En esa síntesis todo termina en el mismo momento en que comenzó la necrosis. Parte de todo esto es cierto, aunque en muy diversa medida y tiempo, pero ciertamente no lo es todo, y al razonar de esta manera errónea se estará intentando explicar y resolver un problema multifactorial mediante su reducción artificiosa a sólo dos incógnitas.

Existe, sin embargo, una creciente lista de factores que deberemos conocer cada vez mejor e incluir en nuestras prudentes interpretaciones sobre la isquemia miocárdica para conocer fehacientemente todo lo que ocurre en ella y todo lo que aún se nos escapa en la comprensión de sus efectos. El primer paso hacia cualquier síntesis científica representada por un modelo debe estar siempre precedido por la sinéresis más completa de todos los elementos conocidos en juego. A este respecto podríamos mencionar una lista incompleta de factores que intervienen en el síndrome isquémico y que to-

avía no son valorados en el análisis de rutina: (2, 3)

- 1) El papel de la microcirculación intramiocárdica, diferente en las diversas especies de mamíferos, y su balance endocárdico.
- 2) La viabilidad, en condiciones críticas, de las enzimas respiratorias, particularmente la citocromooxidasa, los nucleótidos de adenina, las fosforilasas, etc. La detención de la actividad de la primera es total después de la sexta a séptima hora del infarto. (4) Existe un margen temporal de posible reversibilidad.
- 3) El balance hormonal entre la corteza adrenal y la hipófisis en su área somatotrófica durante la primera semana de la necrosis, con un neto predominio nocivo de las acciones corticosteroideas en algunos casos. (5)
- 4) La presencia de un escaso nivel "protector" antiisquemia de la adenosina intramiocárdica.
- 5) La liberación sin freno y de distinta magnitud de factores perjudiciales para el miocardio segregados por los macrófagos tales como el factor de necrosis tumoral y el factor promotor de leucocitosis, entre otras sustancias que aceleran el proceso de disolución necrótica.
- 6) La destrucción paralela del miocito y de la estructura colágena fija o estable del miocardio.
- 7) El comienzo tardío o ineficaz en algunos casos —en un hecho similar a ciertas miocardiopatías— de la cicatrización. Los efectos nocivos de la isquemia sobre la estructura conectiva fija y sobre los brotes de colágeno nuevo cicatrizal sólo pueden observarse mediante microscopía electrónica de *scanning* y coloraciones de plata; esto ha influido en el virtual desconocimiento de este factor en los estudios de rutina. (6,7)
- 8) El siempre discutido tema de los radicales libres de oxígeno y los daños por hiperoxidación y revascularización.
- 9) El factor vinculado con los mecanismos que desencadenan el espasmo arteriolar y el factor endotelial, etc., etc.

Sólo al final de un adecuado análisis de todos aquellos factores y de muchos otros no mencionados se podrán esbozar las teorías provisionarias sobre la secuencia de los mecanismos actuantes con todas sus variaciones posibles.

Algunos de los factores mencionados arriba, que aparecen al desencadenarse una isquemia

miocárdica aguda, se han puesto en evidencia recientemente; tal es el caso de los daños crecientes de la estructura colágena fija del miocardio y la contribución de estos daños a los fenómenos de *slippage* y de remodelación, sin contar con todo el nuevo capítulo de hipertrofias y dilataciones ventriculares que es analizado ahora tomando en cuenta también el tejido conectivo del intersticio miocárdico y las proporciones de su participación.

Asimismo es posible contar hoy con un comienzo de comprensión de las rupturas cardíacas de las 48-72 horas, por defecto cicatrizal durante el infarto y la incidencia de aneurismas de ventrículo, que completarán su formación a los 15 días aproximadamente, con un mecanismo de formación más complejo y lento que las rupturas pero también basado en un defecto cicatrizal. La estructura específica, la función y la vulnerabilidad del marco colágeno durante la isquemia son por ahora casi desconocidos en muchos análisis e interpretaciones del síndrome isquémico y algo similar ocurre en el gran capítulo de las miocardiopatías primarias y secundarias.

Es un hecho de comprobación cotidiana que la extensión del área ventricular afectada por la necrosis es variable y está sujeta a innumerables cambios multifactoriales, aparte de los meramente arteriales; todo ello nos obliga a tener presente aquel postulado de Bajusz extraído de su libro *Factores condicionantes de la necrosis cardíaca*: "La mayor parte de las enfermedades no se deben a una sola causa". (8). Existen muchos otros conceptos en este libro que son perfectamente aplicables al tema que discutimos. Las experiencias e ideas de este autor constituyen una lectura recomendable para los cardiólogos que se inician. Este autor logró inducir infartos "químicos" con varios compuestos como fosfatos, dihidrotaquisterol y catecolaminas, y logró simultáneamente realizar una de las primeras experiencias de protección del miocardio isquémico. Hoy, 30 años después de esas experiencias en animales, podemos observar una tendencia creciente a la investigación sobre una gran variedad de compuestos que pueden proteger al miocardio de los efectos de la isquemia. Esto es ya comprobable tanto en experiencias de reperfusión miocárdica como en las que analizan las consecuencias de una necrosis aguda y las posibilidades de salvataje o de menor afectación de áreas alejadas o próximas al epicentro del infarto.

En ese sentido, en el 2º Simposio Europeo de Insuficiencia Cardíaca que tuvo lugar en la ciu-

dad de Ginebra, Suiza, en el mes de mayo pasado, hemos podido contabilizar las siguientes drogas utilizadas experimentalmente con fines de preservación miocárdica: biopindolol, taurina, endotelina, el péptido natriurético auricular, fructosa 1-6 difosfato, F-desoxiglucosa y heptatecanoato. No se incluyen muchas otras que han venido experimentándose con técnicas de reperfusión y protección antioxidante desde un largo período hasta hoy.

Con todas las sustancias analizadas se busca —y se logra en varios casos— sustraer de la catástrofe general del infarto un volumen de miocardio útil restante no desdeñable. Algo similar lograron Maroko y colaboradores hace casi 20 años en infartos experimentales con el uso de varias drogas, logrando el mejor resultado en el salvataje miocárdico con hialuronidasa. (9) Lo trascendente de esas experiencias es que abrieron un camino de exploración absolutamente novedoso, y que obligaron a diversos autores, desde Bajusz y muchos otros, a reconsiderar los efectos de la isquemia sobre el metabolismo cardíaco y las proporciones respectivas en la lista final de los daños.

En nuestra experiencia en animales —ratas y cerdos— hemos hallado otros fenómenos favorables de la preservación miocárdica con la utilización de la hormona de crecimiento. Luego de múltiples experiencias, y comparando los efectos de esta hormona con otras drogas ensayadas, observamos que su utilización puede producir una detención de la necrosis en infartos en curso, con lesiones histológicas al cabo de 25 días de evolución superponibles a las que se describen en las lesiones de una o dos horas del infarto agudo. En otro orden de cosas, la necrosis detenida se caracteriza por una afectación limitada, salpicada, intracelular y a predominio subendocárdico, con preservación de la estructura colágena fija del miocardio, llegada precoz de nuevo tejido conectivo de reparación, y una explosiva neoangiogénesis posterior. En la zona afectada se ha observado una restitución de la contractilidad luego de transcurridas 24-48 horas de la necrosis. Otras consecuencias favorables son: la cesación del *slippage* y de la remodelación en la mayoría de los casos tratados, la ausencia de rupturas precoces o tardías y una caída de la incidencia de aneurismas ventriculares desde un 30% a menos de un 10%.

En otras palabras, es posible que un área de pared ventricular sometida a una isquemia aguda por ligadura de una arteria coronaria troncular epicárdica, que sufriría una necrosis total de la zona afectada, presente en cambio, en los ani-

males tratados con hormona de crecimiento, sólo lesiones intracelulares parciales y en una superficie limitada. Dicha experiencia, efectuada en ratas, fue asimismo confirmada en cerdos, cuya circulación coronaria es absolutamente terminal y en los que el accidente isquémico lleva casi siempre a la muerte súbita por arritmias ventriculares.

En síntesis, por varios motivos el metabolismo cardíaco "protegido" con hormona de crecimiento administrada poco después de inducida la isquemia, evita la necrosis total, deteniéndose el proceso a partir de la primera señal de la isquemia. (11-13)

Los fenómenos referidos obedecen a múltiples factores que se conjugan para actuar eficazmente si la hormona de crecimiento es administrada antes de las primeras dos horas de haberse iniciado la necrosis y durante una parte al menos del llamado período vulnerable del infarto, esto es hasta el séptimo al décimo días, con variaciones temporales según los diversos animales de experimentación. La hormona de crecimiento actúa sobre determinados receptores del macrófago inhibiendo la secreción de algunas sustancias como el factor de necrosis tumoral y estimulando otras como el factor estimulante de los fibroblastos. (13) También tiene efectos endocrinos, entre otros: el de neutralizar los efectos negativos del cortisol, preparando precozmente los mecanismos de reparación y el de estimular el efecto neoangiogénico que llegará a su máximo a los 3-4 días. Estos efectos los ejerce tanto en forma directa como indirecta y en este caso lo hace mediante la estimulación de los factores *target* de crecimiento hepático o somatomedinas, principalmente el GFI 11. Hasta aquí las acciones conocidas o vislumbradas hasta ahora de la hormona de crecimiento sobre el miocardio isquémico, aunque es necesario considerar también otros efectos probables aunque no comprobados, sobre los mecanismos de trombólisis y quizá también en la hiperoxidación.

En la actualidad ya existen algunos antecedentes en cardiología humana sobre utilización de la hormona de crecimiento en patología no isquémica. Fue empleada con éxito en la miocardiopatía dilatada de un síndrome de Sheehan por Frustaci y colaboradores. (14) Lograron una restitución de las dimensiones ventriculares normales y comprobaron por biopsia un aumento de celularidad miocárdica. También se han registrado mejorías en los índices de función ventricular en niños tratados con esta hormona por trastornos de crecimiento.

El creciente uso experimental de todas estas

drogas, en algunos casos ya próximas a su utilización terapéutica clínica en la necrosis isquémica, nos debe hacer reflexionar sobre la complejidad de los mecanismos involucrados en ella, tan lejos de cualquier esquema simplista. Llegaremos al cabo a definiciones certeras muy simples sólo si antes transitamos por todo lo complejo existente, casi como arribar, luego de varios esfuerzos, a la anhelada salida de un laberinto.

BIBLIOGRAFIA

1. Bertolasi CA. De momias, faquires y otras hierbas. *Rev Arg Cardiol* 1993; 61: 1.
2. Jörg MEE. Destrucción de vasos capilares, miocitólisis y aneurisma apical en la cardiopatía chagásica crónica. *Prensa Méd Arg* 1986; 7 (1): 11-23.
3. Schaper W. The collateral circulation of the heart. *En: The pigheart*. Amsterdam-London, North Holland Publishing Co, 1971: 29-43.
4. Leibovitz HE, Schultz K, Matthews M, Scheele R. Acute metabolic responses to myocardial infarction. Changes in glucose utilization and secretion of insulin and growth hormone. *Circulation* 1969; 34: 171-181.
5. Castagnino HE, Toranzos FA, Jörg ME, Beskow A, Azcoaga R, Rodríguez G et al. Arrested myocardial necrosis. An endocrine and multifactorial consequence of experimental treatment with human growth hormone. Abstracts 2nd International Symposium on Heart Failure. Mechanisms and Management. Switzerland, may 16-20, 1993.
6. Caulfield JB, Borg TK. The collagen network of the heart. *Lab Invest* 1979; 40: 364-372.
7. Zhao M, Zhang H, Robinson TF, Factor SM, Sonnenblick EH, Eng C. Profound structural alterations of the extracellular collagen matrix in postischemic dysfunctional ("stunned") but viable myocardium. *JACC* 1987; 10: 1322-1324.
8. Bajusz E. *En: Conditioning factors for cardiac necrosis*. International Medical Book Corp. Verlag S Karger, Basilea, 1963.
9. Maroko PR, Kloner RA, Yasuda T, Ribeiro LGT, Mc Hean D, Braunwald E. Recent investigation on attempts to limit infarct size. Acute and long term medical management of myocardial ischemia. *En: Hjalmarsson A, Wilhemsen L (eds). Proceeding of a Conference Held in Copenhagen, Denmark, september 8-9, 1977: 204.*
10. Castagnino HE, Milei J, Toranzos FA, Weiss V. Bivalent effects of human growth hormone in experimental myocardial infarcts: protective when administered alone and aggravating when combined with beta blockers. *Jpn Heart J* 1990; 31: 845-851.
11. Castagnino HE, Toranzos FA, Milei J, Weiss V, Beigelman R, Sarchi ML et al. Preservation of the myocardial collagen framework by human growth hormone in experimental infarction and reduction in the incidence of ventricular aneurysms. *Int J Cardiology* 1992; 35: 101-114.
12. Castagnino HE, Jörg ME, Toranzos FA, Bordenave CA, Sarchi MI, Azcoaga R. Reducción de la extensión y gravedad del infarto de miocardio experimental en cerdos con hormona de crecimiento. *Preservación de la microcirculación*. *Arch Inst Cardiol Méx* 1993; 63: 19-100.
13. Johnston RB Jr. The therapeutic potential of macrophage activation. *Modern Med* 1989; 7: 11-23.
14. Frustaci A, Perrone GA, Gentiloni N, Russo MA. Reversible dilated cardiomyopathy due to growth hormone deficiency. *Am J Clin Pathol* 1992; 96 (4): 503.