

Disfunción postisquémica progresiva: aturdimiento, preconditionamiento, hibernación y confusión

David García-Dorado y José A. Barrabés

Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

isquemia miocárdica/ contracción miocárdica/ reperfusión miocárdica

El significado de los términos aturdimiento e hibernación, los mecanismos fisiopatológicos responsables de estos fenómenos y las posibles conexiones entre ambos han sido objeto recientemente de múltiples revisiones^{1,2}. El aturdimiento miocárdico se define, de forma generalmente aceptada, como la disfunción contráctil de carácter transitorio y duración variable entre minutos y más de dos semanas, del miocardio que sobrevive un período de isquemia. Aunque se produce probablemente en muchas situaciones clínicas, su trascendencia es limitada, porque responde muy bien a la estimulación inotrópica y se resuelve progresivamente de forma espontánea. Sus mecanismos fisiopatológicos no son bien conocidos, y todavía se debate si se debe fundamentalmente a las secuelas de la lesión isquémica o a un efecto colateral indeseable de la reperfusión². En favor de esta última posibilidad se han aducido algunas observaciones sobre el curso temporal de la disfunción miocárdica durante la fase inicial de la reperfusión^{3,4}. En muchas preparaciones experimentales se observa una recuperación contráctil transitoria durante los primeros minutos de reflujo, seguida de un rápido y mantenido deterioro que sólo desaparecerá muy lentamente, y que se ha interpretado como indicio de que el aturdimiento está causado por algún fenómeno asociado a la reperfusión.

La definición de miocardio hibernado es más controvertida. El mecanismo de la disfunción aparentemente crónica del miocardio dependiente de una arteria con enfermedad ateromatosa severa que desaparece después de la revascularización está lejos de conocerse. Se ha demostrado que la limitación severa

del flujo coronario puede dar lugar a una reducción aparentemente adaptativa de la actividad contráctil, de horas de duración, sin muerte celular y con mantenimiento de los niveles de ATP⁵. Sin embargo, no se ha podido establecer la relación entre este fenómeno, generalmente denominado hibernación aguda, y la situación clínica descrita anteriormente (denominada a veces hibernación crónica). Se ha demostrado que en algunos casos de hibernación crónica el flujo coronario puede ser normal en reposo, y se ha sugerido que esta situación podría explicarse por episodios repetitivos y predominantemente silentes de isquemia-aturdimiento⁶. De hecho, como se discute en el artículo de Pallarés et al publicado en el presente número de la REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA⁷, oclusiones coronarias breves y repetidas pueden producir una disfunción miocárdica persistente, en ausencia de isquemia miocárdica prolongada y de estenosis coronaria severa.

Estos modelos experimentales de oclusiones breves y repetidas presentan un inquietante parecido con algunos modelos de preconditionamiento isquémico, que se define como el incremento de tolerancia a la isquemia prolongada proporcionado por uno o más ciclos de isquemia breve y reperfusión⁸. Estos ciclos se acompañan de un deterioro contráctil por aturdimiento que no es la causa de su acción protectora, y que es tanto más marcado cuanto más prolongados y numerosos sean los episodios de isquemia, y cuanto más cortos sean los períodos de reperfusión que los separan. No hay que confundir este progresivo deterioro contráctil con un efecto acumulativo de la lesión isquémica producida por los distintos episodios. Sin embargo, este efecto puede existir cuando los episodios de reperfusión son demasiados breves. Según la información disponible en este momento, cabe predecir que cinco oclusiones coronarias de 10 min de duración repartidas a lo largo de 48 h no producirán necrosis aun en ausencia de circulación colateral. Las mismas oclusiones separadas por intervalos de 15 min de reperfusión producirán con toda probabilidad aturdimiento severo, pero no necrosis, y aumentarán la to-

(*Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 260-261)

Parcialmente financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria de la Seguridad Social 95/0465, y las Acciones Concertadas PL95/1254 y PL95/0838 del Programa BIOMED II de la Comisión Europea.

Correspondencia: Dr. D. García-Dorado.
Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Vall d'Hebron.
P.º Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.

lerancia del miocardio a una oclusión coronaria más prolongada que se produzca durante las próximas dos horas, o 24-48 h más tarde (segunda ventana de preconditionamiento). Sin embargo, si se acorta progresivamente el intervalo que separa las oclusiones hasta reducirlo a unos pocos segundos, el daño isquémico resultante tenderá a parecerse al causado por una oclusión coronaria continua de 50 min capaz de causar una necrosis miocárdica importante.

Pallarés et al describen una observación extremadamente interesante sobre la respuesta del miocardio a los episodios breves y repetidos de isquemia⁷. Estos autores utilizan un modelo experimental en el que poseen una amplia experiencia para analizar los efectos a largo plazo de la agresión isquémica causada por una serie de estas oclusiones. El resultado más importante es el hallazgo de un deterioro contráctil que progresa a lo largo de los días siguientes a la agresión isquémica, y que es finalmente reversible.

La metodología utilizada es sólida, aunque no existe un grupo control. Aunque el miocardio control no presentó cambios contráctiles durante los días siguientes, ni hubo modificaciones importantes en el estado hemodinámico o en el flujo en la arteria coronaria epicárdica, los experimentos realizados no permiten descartar por completo que la instrumentación de la arteria coronaria (denervación, etc.), factores ambientales locales asociados al procedimiento quirúrgico (temperatura, desecación o factores mecánicos), u otros factores experimentales hayan contribuido a los cambios observados en la contractilidad regional en el miocardio sometido al insulto isquémico.

El protocolo experimental reproduce una situación clínica probablemente frecuente en pacientes con síndrome coronario agudo, y los resultados, de confirmarse, poseerían por ello gran relevancia clínica. Por otra parte, dichos resultados plantean nuevos interrogantes sobre los mecanismos de la disfunción contráctil en el miocardio hibernado, aturdido o preconditionado.

Los datos aportados por Pallarés et al obligan a buscar una explicación al deterioro contráctil tardío que describen. El hecho de que sea tardío podría sugerir

que está causado por fenómenos asociados a la reperfusión. En este sentido, sería probablemente interesante determinar el estado metabólico del miocardio, la presencia o ausencia de necrosis y su caracterización histológica y estructural, e investigar la acumulación de polimorfonucleares durante los días siguientes a la agresión isquémica. Ni siquiera es fácil encuadrar este deterioro en ninguna de las situaciones anteriormente mencionadas (aturdimiento, hibernación o preconditionamiento). Esperemos que, gracias a futuros experimentos, los interrogantes que han planteado las provocativas observaciones de Pallarés et al puedan resolverse y contribuir así a aclarar la confusión actualmente existente en este terreno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barrabés JA, García-Dorado D, Alonso J, Coma I, Valle V. Papel de las exploraciones no invasivas en el manejo de la cardiopatía isquémica. III. Estimación de la viabilidad miocárdica. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 75-82.
2. Duncker DJ, García-Dorado D, Guarnieri C, Heusch G, Schulz R, Verdouw PD. «Myocardial stunning». The pathophysiology behind the paradigm. *Cardiovasc Res* 1997. En prensa.
3. Manché A, Edmonson SJ, Hearse DJ. Dynamics of early postischemic myocardial functional recovery. Evidence of reperfusion-induced injury? *Circulation* 1995; 92: 526-534.
4. Barrabés J, García-Dorado D, Sanz E, Oliveras J, Pérez-Villa F, Cabañas MJ et al. Deterioro de la función contráctil durante los primeros 30 minutos de reperfusión [resumen]. *Rev Esp Cardiol* 1992; 45 (Supl 1): 38.
5. Fedele FA, Gewirtz H, Capone RJ, Sharaf B, Most AS. Metabolic response to prolonged reduction of myocardial blood flow distal to a severe coronary artery stenosis. *Circulation* 1988; 78: 729-735.
6. Vanovershelde JIJ, Wijns W, Depré C, Essamri B, Heyndrickx G, Borgers M et al. Mechanisms of chronic regional dysfunction in humans: new insights from the study of non-infarcted collateral-dependent myocardium. *Circulation* 1993; 87: 1.513-1.523.
7. Pallarés V, Hernández A, Cosín J, Portolés M, Capdevila C, Pomar F et al. Evolución a lo largo de 10 días de un modelo de miocardio aturdido mediante isquemias muy breves y repetidas. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 254-259.
8. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1.1241.136.