

## Trimetazidina, estrés oxidativo y daño celular durante la reperfusión miocárdica

Marisol Ruiz-Meana

Laboratorio de Cardiología Experimental. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

### MUERTE CELULAR POR REPERFUSIÓN

Durante los últimos años se ha aceptado ampliamente la noción de que la muerte celular secundaria a la isquemia miocárdica transitoria sucede durante la reperfusión (daño por reperfusión) y puede ser prevenida en el momento de ésta. Empiezan a quedar lejos los tiempos en que la existencia del daño letal por reperfusión era puesta en duda o considerada como una curiosidad de laboratorio sin relevancia clínica. Sin embargo, muchos aspectos del mecanismo del daño por reperfusión siguen sin conocerse. Parece cada vez más claro que la muerte celular por reperfusión sucede fundamentalmente durante los primeros minutos de ésta, lo que da lugar a un patrón histológico característico de necrosis en bandas de contracción<sup>1</sup>, y que las alteraciones de la homeostasis del calcio, secundarias en gran medida a la sobrecarga de sodio<sup>2</sup>, causan la activación contráctil y enzimática (calpaína) que acaba por ocasionar la rotura de la membrana plasmática de los cardiomiocitos<sup>3</sup>. Más recientemente se ha descrito que la permeabilización mitocondrial, causada por la abrupta apertura de canales de gran conductancia, denominados poros de transición, puede también desempeñar un papel relevante en la génesis de la necrosis aguda por reperfusión<sup>4</sup>. Todos estos fenómenos son consecuencia de los cambios que ocurren durante el período de isquemia previa, sobre todo el descenso de la concentración de ATP y la acumulación de H<sup>+</sup> (acidosis intracelular), Na<sup>+</sup> (como consecuencia de la activación de los intercambiadores Na/H y Na/HCO<sub>3</sub>) y Ca<sup>2+</sup> (que entra en la célula a través del intercambiador

Na/Ca y cuando actúa en forma inversa)<sup>5</sup>. Durante la reinstauración del flujo sanguíneo, la normalización más o menos rápida de la concentración de Ca<sup>2+</sup> citosólico depende del grado de sobrecarga de Na<sup>+</sup> y Ca<sup>2+</sup> que se ha alcanzado en el período previo de isquemia, y también de la capacidad mitocondrial para producir cantidades adecuadas de ATP que ayuden a normalizar la demanda energética celular de forma rápida. Hay que tener en cuenta, además, que la corrección de la acidosis intracelular que tiene lugar durante los primeros minutos de reperfusión puede, a su vez, actuar de forma muy desfavorable, al facilitar la activación contráctil excesiva (que en presencia de un Ca<sup>2+</sup> elevado conduce a la hipercontractura), la activación de la calpaína y la apertura del poro de transición mitocondrial<sup>6</sup>.

### CONTEXTOS CLÍNICOS DEL DAÑO POR REPERFUSIÓN: PRESERVACIÓN DEL CORAZÓN DEL DONANTE

La muerte celular por reperfusión miocárdica sucede de manera característica en el contexto de la oclusión coronaria trombótica con recanalización precoz, generalmente terapéutica y, en esta situación, el hecho de que pueda prevenirse mediante intervenciones aplicadas en el momento de la reperfusión tiene una especial importancia clínica, ya que ofrece la posibilidad de intervenir farmacológicamente para limitar la necrosis mediante tratamientos concomitantes a la trombólisis o a la angioplastia primaria. Sin embargo, se puede producir también en otros contextos, entre los que destacan la cirugía cardíaca y el trasplante cardíaco. Ambas situaciones presentan notables diferencias con la oclusión coronaria del síndrome coronario agudo, tanto desde el punto de vista fisiopatológico como desde el clínico. En ambos casos, la isquemia se produce en condiciones controladas, lo que permite, al contrario de lo que ocurre en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST, realizar intervenciones de forma electiva antes del comienzo de ésta. Algunas de estas intervenciones son muy

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 941-50

Correspondencia: Dra. M. Ruiz-Meana.  
Laboratorio de Cardiología Experimental. Hospital Vall d'Hebron.  
P.º Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.

Full English text available at: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

eficaces y seguras, como el acondicionamiento isquémico o el bloqueo del intercambiador Na/H<sup>7,8</sup>. En ambos casos, además, se suele aplicar una hipotermia más o menos severa, lo que ralentiza de manera significativa la progresión del daño isquémico, además de modificar sensiblemente sus mecanismos moleculares por efecto de la baja temperatura sobre los transportadores iónicos y los sistemas enzimáticos. Como resultado de ello, la muerte celular miocárdica suele ser muy escasa o indetectable durante la cirugía con circulación extracorpórea o el trasplante cardíaco. Así, en el trasplante cardíaco, el corazón del donante puede ser tratado antes de la isquemia y expuesto a hipotermia de forma particularmente eficaz<sup>9</sup>.

### LA TRIMETAZIDINA COMO AGENTE CARDIOPROTECTOR

En el presente número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Castedo et al<sup>10</sup> describen el efecto beneficioso de la trimetazidina en el daño oxidativo del corazón trasplantado en un modelo porcino de trasplante cardíaco ortotópico con preservación prolongada. El tratamiento consistió en aplicar trimetazidina en la solución cardiopléjica del corazón donante y como parte de la cardioplejía infundida en el receptor antes de despinzar la aorta. Como resultado del tratamiento los autores observan una disminución de los índices de peroxidación lipídica. También demuestran un incremento del contenido de antioxidantes endógenos en muestras de sangre, obtenidas del seno coronario antes de la heparinización, inmediatamente antes de despinzar la aorta y una vez despinzada la aorta. Un punto fuerte del estudio es que los autores han puesto especial cuidado en reproducir las condiciones clínicas, tanto en la preparación quirúrgica como en la dosificación del fármaco, que podría aplicarse fácilmente en el trasplante humano.

Numerosos estudios han analizado el efecto protector de la trimetazidina frente al daño miocárdico por isquemia/reperfusión en distintos modelos y han proporcionado pruebas bastantes concluyentes acerca de que puede aumentar la tolerancia a la isquemia de esfuerzo, un efecto que, en general, se admite como consecuencia de la inhibición de la betaoxidación lipídica y la desviación de la producción de ATP hacia la oxidación de la glucosa, una vía energéticamente más eficiente<sup>11,12</sup>. También se ha descrito un efecto protector de la trimetazidina frente a la muerte celular secundaria a la isquemia/reperfusión, pero en este caso los resultados son menos claros y los mecanismos implicados parecen ser más diversos. Sin embargo, y contrariamente a lo esperado, los estudios clínicos no han conseguido demostrar este efecto protector<sup>13</sup>, aunque este fracaso puede estar influido por un diseño poco eficaz, en particular por un período de selección muy prolongado (24 h) después del comienzo de los

síntomas<sup>14</sup>. El mecanismo de acción de la trimetazidina en estas condiciones es más oscuro.

Entre las acciones antiisquémicas que se atribuyen a la trimetazidina se ha propuesto un efecto antioxidante, en parte explicable por una acción directa sobre el complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial<sup>15</sup>, que podría retrasar el descenso del potencial de membrana mitocondrial durante la isquemia. En este sentido, se ha calificado la trimetazidina como un «agente acoplante mitocondrial» capaz de contrarrestar el efecto de agentes desacoplantes, como el dinitrofenol. En observaciones recientes se resalta la importancia de la preservación de la fuerza protonmotriz mitocondrial durante la isquemia, ya que este efecto da lugar a un retraso en el descenso de ATP y en la pérdida de la homeostasis intracelular<sup>8</sup>. Nuestro grupo ha descrito un efecto protector de la trimetazidina frente a la pérdida de la integridad de la membrana plasmática durante la reperfusión en cardiomiocitos aislados, independiente de cualquier efecto sobre la hipercontractura<sup>16</sup>. La pérdida de la integridad de la membrana está directamente relacionada con el grado de fragilidad que se desarrolla en la isquemia previa, y puede cuantificarse como una disminución de la resistencia mecánica de la célula al estrés osmótico<sup>17</sup>. Sin embargo, los mecanismos implicados en este proceso pueden ser diversos y no bien conocidos. Uno de ellos, que hemos demostrado en un estudio más reciente, implica la apertura del poro de transición mitocondrial que, a su vez, está favorecida por el estrés oxidativo, la corrección de la acidosis intracelular y las bajas concentraciones de ATP. La liberación masiva de proteasas desde la mitocondria al citosol y el colapso energético que se produce como consecuencia de la pérdida de la integridad mitocondrial pueden causar la rotura de la membrana celular, independientemente de la hipercontractura<sup>4</sup>.

El estudio de Castedo et al<sup>10</sup> deja muchas preguntas sin resolver. En primer lugar, los investigadores no detectaron ningún efecto protector del tratamiento con trimetazidina sobre la muerte celular o la disfunción contráctil postisquémica, sino tan sólo cambios bioquímicos compatibles con un menor daño oxidativo. La inferencia de que estos cambios son un marcador válido de una verdadera protección frente al daño por isquemia o reperfusión no está exenta de riesgos. En segundo lugar, el sistema de recogida de muestras del seno coronario antes y después del despinzamiento aórtico no permite distinguir entre la aparición en el seno coronario, en el momento del despinzamiento, de productos previamente acumulados en el espacio extracelular y la genuina liberación de moléculas intracelulares a este espacio. Por último, las observaciones en este modelo mixto de preservación hipotérmica del corazón del donante y tratamiento del receptor no pueden extrapolarse a otras situaciones en las que las condiciones fisiopatológicas son distintas, como la protección miocárdica durante la circulación extracor-

pórea o la isquemia regional normotérmica. Conviene tener en cuenta, además, que la utilidad del tratamiento coadyuvante con trimetazidina en el trasplante cardíaco sólo podrá establecerse cuando se demuestre que su efecto sobre variables fisiopatológicas relevantes (muerte celular y, en menor grado, recuperación funcional) es superior al de otros medios eficaces de preservación de órganos actualmente disponibles.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Barrabés JA, García-Dorado D, Ruiz-Meana M, Piper HM, Solares J, González MA, et al. Myocardial segment shrinkage during coronary reperfusion *in situ*. Relation to hypercontracture and myocardial necrosis. *Pflugers Arch*. 1996;431:519-26.
2. Schafer C, Ladilov Y, Inserte J, Schafer M, Haffner S, García-Dorado D, et al. Role of the reverse mode of the Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger in reoxygenation-induced cardiomyocyte injury. *Cardiovasc Res*. 2001;51:241-50.
3. Piper HM, García-Dorado D, Ovize M. A fresh look at reperfusion injury. *Cardiovasc Res*. 1998;38:291-300.
4. Di Lisa F, Menabo R, Canton M, Barile M, Bernardi P. Opening of the mitochondrial permeability transition pore causes depletion of mitochondrial and cytosolic NAD<sup>+</sup> and is a causative event in the death of myocytes in postischemic reperfusion of the heart. *J Biol Chem*. 2001;276:2571-5.
5. Inserte J, García-Dorado D, Ruiz-Meana M, Padilla F, Barrabés JA, Pina P, et al. Effect of inhibition of Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger at the time of myocardial reperfusion on hypercontracture and cell death. *Cardiovasc Res*. 2002;55:739-48.
6. Griffiths EJ, Halestrap AP. Mitochondrial non-specific pores remain closed during cardiac ischaemia, but open upon reperfusion. *Biochem J*. 1995;307:93-8.
7. García-Dorado D, González MA, Barrabés JA, Ruiz-Meana M, Solares J, Lidon RM, et al. Prevention of ischemic rigor contracture during coronary occlusion by inhibition of Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> exchange. *Cardiovasc Res*. 1997;35:80-9.
8. Ruiz-Meana M, García-Dorado D, Pina P, Inserte J, Agullo L, Soler-Soler J. Cariporide preserves mitochondrial proton gradient and delays ATP depletion in cardiomyocytes during ischemic conditions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285:H999-1006.
9. Fitton TP, Wei C, Lin R, Bethea BT, Barreiro CJ, Amado L, et al. Impact of 24 h continuous hypothermic perfusion on heart preservation by assessment of oxidative stress. *Clin Transplant*. 2004;18 Suppl 12:22-7.
10. Castedo E, Segovia J, Escudero C, Olmedilla B, Granado F, Blas C, et al. Daño por isquemia-reperfusión durante el trasplante cardíaco experimental. Evaluación del papel citoprotector de la trimetazidina. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:941-50.
11. Marzilli M. Cardioprotective effects of trimetazidine: a review. *Curr Med Res Opin*. 2003;19:661-72.
12. Grynberg A. Effectors of fatty acid oxidation reduction: promising new anti-ischaemic agents. *Curr Pharm Des*. 2005;11:489-509.
13. Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. The EMIP-FR Group. European Myocardial Infarction Project-Free Radicals. *Eur Heart J*. 2000;21:1537-46.
14. Soler-Soler J, García-Dorado D. Trimetazidine and reperfusion injury. *Eur Heart J*. 2001;22:975.
15. Monteiro P, Duarte AI, Goncalves LM, Moreno A, Providencia LA. Protective effect of trimetazidine on myocardial mitochondrial function in an ex-vivo model of global myocardial ischemia. *Eur J Pharmacol*. 2004;503:123-8.
16. Ruiz-Meana M, García-Dorado D, Julia M, González MA, Inserte J, Soler-Soler J. Pre-treatment with trimetazidine increases sarcolemmal mechanical resistance in reoxygenated myocytes. *Cardiovasc Res*. 1996;32:587-92.
17. Ruiz-Meana M, García-Dorado D, González MA, Barrabés JA, Oliveras J, Soler-Soler J. Effects of reoxygenation-induced osmotic edema on cell viability. *Rev Esp Cardiol*. 1995;48: 266-71.