

Protección celular en el infarto agudo de miocardio con supradesnivel del segmento ST

José Carlos Nicolau y Carlos Sèbastian Balestrini

Instituto do Coração (InCor). HC-Faculdade de Medicina de la Universidad de São Paulo. Brasil.

De los pacientes con infarto agudo de miocardio sometidos con éxito a terapéuticas de recanalización con fibrinolíticos o intervención coronaria percutánea primaria, aproximadamente la mitad de ellos permanecen con alteración del flujo sanguíneo en la microcirculación.

Para proteger a la célula del sufrimiento, se han investigado en humanos diferentes medicamentos, como coadyuvantes a las terapéuticas de recanalización. De una manera global pueden ser divididos en: *a)* aquellos que actúan en la respuesta inflamatoria desencadenada por el proceso de isquemia/reperfusión, como los anticuerpos anti-CD11/CD18 y anticomplemento, y *b)* aquellos que actúan aumentando la tolerancia metabólica, como la solución glucosa-insulina-potasio y los inhibidores del sistema de intercambio Na^+/H^+ .

A pesar de la importancia del problema, se llegó a la conclusión de que las terapias utilizadas hasta el momento presentan resultados conflictivos. Por ello, es preciso que se lleven a cabo nuevos estudios, algunos de ellos ya en desarrollo, con el fin de obtener una respuesta definitiva sobre el tema.

Palabras clave: *Infarto de miocardio. Reperfusion coronaria. Protección miocárdica.*

Cellular Protection in Acute Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation

About half of the patients with acute myocardial infarction who undergo successful fibrinolytic treatment or primary percutaneous coronary artery rechanneling continue to have abnormal microcirculatory blood flow.

Various medications have been designed to protect the myocardial cell and have been investigated in human beings as coadjuvants to rechanneling procedures. Overall, they can be divided into: *a)* medications that act on the inflammatory response triggered by ischemia/reperfusion, such as anti-CD11/CD18 antibodies and anti-complement, and *b)* medications that enhance metabolic tolerance, such as glucose-insulin-potassium solution and inhibitors of the Na^+/H^+ ion exchange system.

Despite the importance of the problem, the results so far obtained have been inconclusive and it was concluded that new studies are needed. Some of these studies have already been undertaken in attempt to find a satisfactory response to the question.

Key words: *Myocardial infarction. Coronary reperfusion. Myocardial protection.*

INTRODUCCIÓN

El concepto de cardioprotección incluye todos los mecanismos y terapias que reducen o previenen el daño miocárdico, contribuyendo a la preservación del corazón¹. En esta amplia definición están incluidos importantes mecanismos compensatorios y adaptativos, que actúan aguda y crónicamente. Como es sabido, algunos de estos mecanismos ocasionan, sobre todo a largo plazo, efectos deletéreos sobre el músculo cardíaco, agravando el remodelamiento ventricular izquierdo y aumentando la mortalidad.

Por otro lado, diversas intervenciones terapéuticas han demostrado ser útiles en la cardioprotección, tanto aguda como crónicamente, como es el caso de los fibrinolíticos² y de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina^{3,4}.

El objetivo de esta revisión es discutir el papel de sustancias utilizadas agudamente como coadyuvantes a las terapéuticas de recanalización (fibrinolíticos e intervención coronaria percutánea primaria), fundamentalmente en el sentido de preservar la integridad celular.

IMPORTANCIA DE LA TERAPIA COADYUVANTE

En la figura 1 se observa que, en pacientes con flujo coronario normal (TIMI-3) en la arteria causante, en el

Correspondencia: Dr. José Carlos Nicolau.
Instituto do Coração (InCor).
Avda. Enéas de Carvalho Aguiar, 44.
UCCA, 2.º andar, Bloco II. 05403-000 São Paulo. Brasil.
Correo electrónico: corjnicolau@incor.usp.br

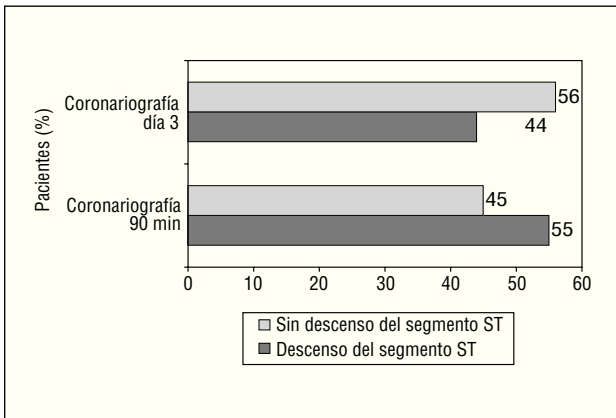


Fig. 1. Descenso del segmento ST \geq 50% en pacientes con infarto agudo de miocardio de pared anterior y flujo normal (TIMI 3), en la arteria relacionada con el infarto, en la angiografía coronaria realizada a los 90 min o al tercer día de evolución. Adaptada de Nicolau JC, et al⁵ y de Lemos JA, et al⁶.

cateterismo realizado a los 90 min o a los 3 días del inicio del infarto agudo de miocardio (IAM), la proporción que no presenta reperfusión de la microcirculación, analizada por criterios electrocardiográficos, varía del 45 al 56%^{5,6}. Por otro lado, en la figura 2 se observa que los individuos con flujo TIMI 3, que no presentan resolución del segmento ST a los 120 min del inicio del tratamiento, presentan un remodelamiento y una función ventricular izquierda significativamente peores a los 6 meses de seguimiento. Finalmente, en la figura 3 se observa, analizando los pacientes por ecocardiografía de contraste, que aquellos que presentan un aumento de los volúmenes ventriculares a los 6 meses de evolución tienen, como promedio, un número de segmentos con no-reflujo significativamente mayor que aquellos que no presentan aumento significativo (\geq 20%) de los volúmenes de la cavidad ventricular⁷.

En resumen, está bien demostrado que los pacientes que no reciben terapéuticas de recanalización presentan un tamaño del infarto significativamente mayor que aquellos que las reciben. El concepto de protección celular, dentro de este contexto, implica la tentativa de disminuir aún más el tamaño del infarto, como se observa en la figura 4.

OBJETIVOS DE LA REPERFUSIÓN MIOCÁRDICA

Al final de la cascada, lo que se debe buscar es la reperfusión miocárdica, promoviendo así la protección y recuperación del miocardio isquémico. Los objetivos que se persiguen, con el fin de obtener lo mencionado con anterioridad, son los siguientes:

1. Recanalización epicárdica, donde se ha demostrado la importancia de los fibrinolíticos y de la intervención coronaria percutánea. Como coadyuvantes, sobre todo para mejorar el flujo y mantener la permeabilidad, se administran de manera rutinaria aspirina y heparina (en este caso, fundamentalmente con t-PA y derivados [r-PA e TNK])⁸. Estas modalidades terapéuticas no serán discutidas en esta revisión.

2. Mejoría de la tolerancia metabólica: dentro de este tópico, se han valorado diversas sustancias, algunas incluso antes de que se conocieran de manera adecuada los principales mecanismos fisiopatológicos implicados en el infarto agudo de miocardio. Entre ellas se encuentran los antagonistas de los canales de calcio, la solución glucosa-insulina-potasio, la adenosina y los inhibidores del sistema de intercambio sodio-hidrógeno, que se analizarán más adelante.

3. Prevención del daño inflamatorio: se ha intentado el bloqueo de la lesión inflamatoria causada por la oclusión/recanalización por medio de la utilización de

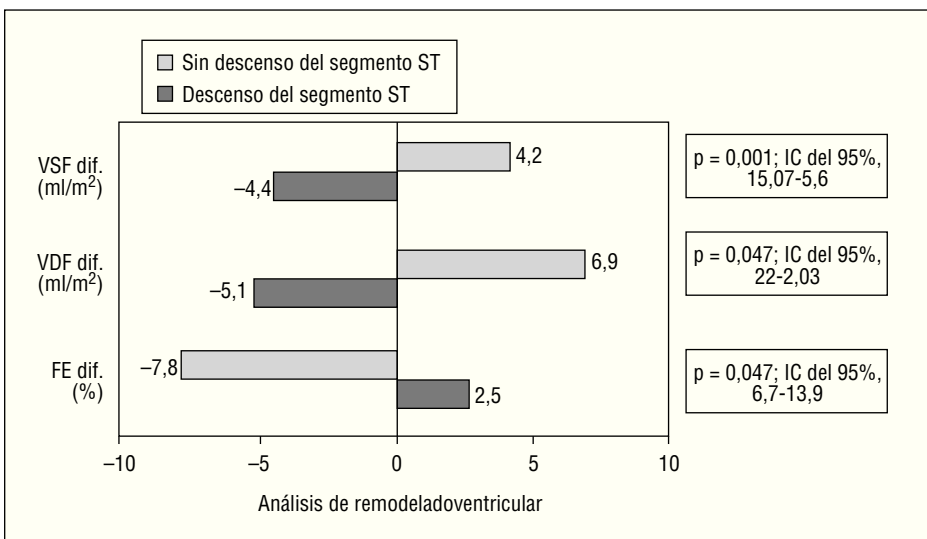


Fig. 2. Comparación del remodelado ventricular izquierdo en pacientes con flujo TIMI 3 de acuerdo con la presencia (+) o ausencia (-) de resolución del segmento ST \geq 50% a los 120 min del inicio del tratamiento. Adaptada de Nicolau JC, et al⁵. VSF dif.: diferencia en el volumen sistólico final entre la primera ventriculografía radioisotópica, realizada como media en el cuarto día del ingreso, y la segunda, después de 6 meses de evolución; VDF dif.: diferencia en el volumen diastólico final entre las dos ventriculografías radioisotópicas; FE dif.: diferencia en la fracción de eyección entre las dos ventriculografías; IC del 95%: intervalo de confianza de la diferencia entre los grupos.

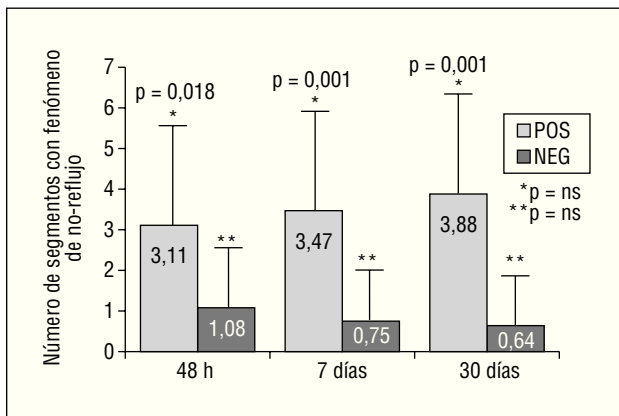


Fig. 3. Segmentos con no-reflujo en relación con la presencia (POS) o ausencia (NEG) de aumento en los volúmenes ventriculares izquierdos después de 6 meses, en pacientes con infarto recanalizado de pared anterior. Adaptada de Caldas MA⁷. Remodelado determinado por la comparación del primer ecocardiograma en relación con el realizado a los 6 meses.

compuestos anti-CD11/CD18, o anticplemento, que constituyen algunos ejemplos que se discutirán más adelante.

TERAPIAS DE PROTECCIÓN CELULAR EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Antagonistas de los canales de calcio

En la era prefibrinolítica, estos compuestos fueron analizados en el tratamiento de pacientes con infarto agudo de miocardio en diversos estudios, resumidos por Yusuf et al en 1991⁹. En síntesis, cuando se analiza el efecto de estos medicamentos sobre la mortalidad se observa un beneficio con verapamilo (bradicardizante), un efecto deletéreo con nifedipina (taquicardizante) y un efecto neutro con diltiazem. Es importante recordar que las diferencias entre los grupos de tratamiento o placebo no fueron estadísticamente significativas. Mientras tanto, a la luz de los conocimientos actuales, se admite que, en pacientes sometidos a terapias de recanalización, existen evidencias lógicas para la utilización de los antagonistas de los canales de calcio, por lo menos en la fase más temprana del infarto:

a) Al final de la cascada isquemia-necrosis, que se inicia a partir de la oclusión coronaria, el influjo de calcio hacia dentro de la célula isquémica acaba por desencadenar la necrosis de la misma. Un aumento súbito del calcio intracelular consume los depósitos de fosfatos de alta energía, disminuye la fosforilación oxidativa, activa las enzimas deletéreas para la membrana celular y las proteínas citoesqueléticas, altera la capacidad funcional de las proteínas celulares y aumenta la incidencia de arritmias¹⁰. Por tanto, si este influjo de calcio puede ser, al menos parcialmente, bloqueado con la utilización de los antagonistas de los

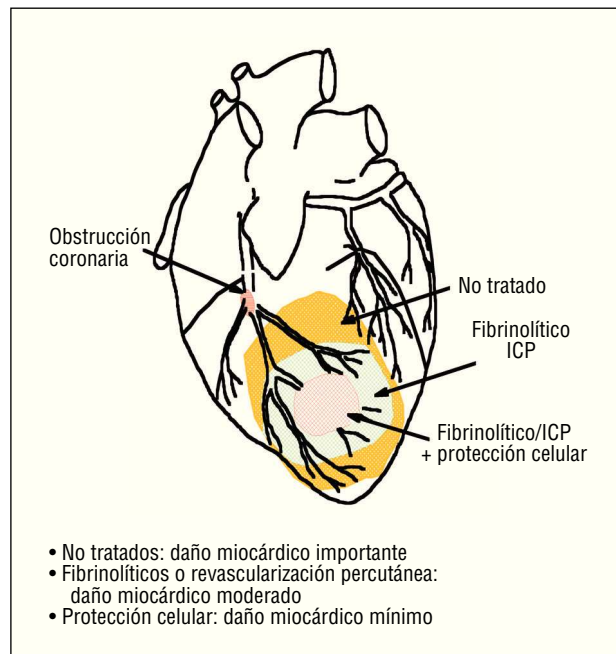


Fig. 4. Terapéuticas de reperusión para arterias ocluidas. ICP: intervención coronaria percutánea primaria.

canales de calcio, sería de esperar una protección, aunque temporal, con aumento del tiempo de viabilidad celular¹¹. Gheorghide y Goldstein¹² resumieron los diversos efectos benéficos de los antagonistas del calcio en el IAM: el consumo de oxígeno es reducido, particularmente con diltiazem y verapamilo; se aumenta el flujo sanguíneo coronario; disminuye la agregabilidad plaquetaria intracoronaria, lo que puede ser útil en pacientes recanalizados; existe un aumento en la preservación mitocondrial; existe una disminución en la activación de las hidrolasas intracelulares, en la producción de superóxido, y en la infiltración neutrofílica en la región infartada. Parece particularmente importante el efecto protector del diltiazem sobre el metabolismo de los fosfatos de alta energía miocárdicos durante los períodos de isquemia y reperusión¹³. Se ha demostrado, además, que este medicamento promueve el mantenimiento de la integridad de la membrana celular (sarcolema)¹⁴.

b) Experimentalmente, el papel protector del diltiazem, como coadyuvante a las terapéuticas de reperusión, está bien demostrado. Por ejemplo, Knabb et al¹⁵ analizaron el tamaño del infarto en perros mediante la utilización de tomografía por emisión de positrones (PET), demostrando que los animales tratados con estreptocinasa y diltiazem tuvieron infartos significativamente menores que aquellos tratados sólo con estreptocinasa.

Teniendo en consideración estos hallazgos, algunos estudios analizaron el papel de diltiazem como coadyuvante de los fibrinolíticos en seres humanos:

1. CARES (Calcium Antagonist in Reperfusion Study)¹⁶: estudio multicéntrico, prospectivo, placebo-controlado y doble ciego, que incluyó a 102 pacientes tratados con estreptocinasa para que recibieran diltiazem o placebo. El objetivo principal del estudio fue el análisis de la función sistólica del ventrículo izquierdo. En la población global, se demostró una fracción de eyección media, a través de la ventriculografía contrastada, de 64,7% en el grupo diltiazem y 58,7% en el grupo placebo ($p = 0,022$; IC del 95% de la diferencia, 0,87-11,1); el acortamiento regional fue de $-1,94$ y $-2,43$ DP, respectivamente ($p < 0,05$; IC del 95%, 0,01-0,96). En el grupo de pacientes con flujo TIMI 3 en la arteria causante del infarto, la fracción de eyección media fue de 69,8 y 59,9%, respectivamente ($p = 0,005$; IC del 95%, 3,2-16,6); el acortamiento regional fue de $-1,41$ e $-2,33$ DP, respectivamente ($p = 0,009$; IC del 95%, 0,24-1,6).

2. DATA (Diltiazem as Adjunctive Therapy to Activase)¹⁷: estudio prospectivo, controlado con placebo, doble ciego, en el que 59 pacientes fueron aleatorizados a utilizar diltiazem o placebo. Comparando las ventriculografías radioisotópicas realizadas agudamente y después de 7 días se demostró, en los infartos de la pared anterior, una disminución significativa del área infartada a favor del grupo diltiazem ($-12,4\%$) en relación con el grupo placebo ($-5,9\%$; $p = 0,002$); además, el grupo diltiazem presentó, en el seguimiento de 35 días, una incidencia de 13%, del parámetro de valoración compuesto (muerte, reinfarto o isquemia recurrente) en relación con el 41% en el grupo placebo ($p = 0,027$).

Solución glucosa-insulina-potasio

El concepto de protección metabólica del miocardio isquémico se basa en el hecho de que la glucosa ofrece un sustrato energético para la producción anaeróbica de ATP, lo que ocurre siempre que la célula se vuelve isquémica, comprometiendo la producción aeróbica de ATP por la mitocondria/ciclo de Krebs. El ATP, a su vez, estabiliza la membrana. Entre otras acciones potencialmente benéficas demostradas con esta solución, es de destacar, además, la disminución de los ácidos grasos libres circulantes¹⁸. Desde la publicación original de Sodi-Pallares et al, en 1962¹⁹, diversos autores valoraron la solución GIK. En 1998, Díaz et al²⁰ publicaron sus resultados con la utilización de la solución GIK en 407 pacientes con infarto agudo de miocardio de hasta 24 h de evolución. En la población general se detectó una mortalidad de 11,5% en el grupo control y del 6,7% en el grupo GIK ($p = NS$). El 89% de los pacientes utilizaron la solución de acuerdo con el protocolo (infusión durante 24 h); el análisis de este subgrupo demostró una mortalidad de 11,5% en el grupo control y del 5% en el grupo tratado ($RR = 0,44$; IC del 95%, 0,21-0,58). Es importante resaltar que los pa-

cientes sometidos a terapéuticas de recanalización apenas obtuvieron beneficios (252 pacientes; el 95% tratados con fibrinolíticos y el 5% con angioplastia primaria), donde fueron detectados índices de mortalidad del 15,2 y 3,2% ($RR = 0,21$; IC del 95%, 0,08-0,58) respectivamente, mientras que en el subgrupo no sometido a terapéuticas de recanalización la mortalidad en el grupo tratado (8,2%) fue mayor que en el grupo control (6,7%; $p = NS$).

Adenosina

Es un nucleótido endógeno liberado en cantidades sustanciales por el miocardio isquémico. Su amplio espectro de efectos fisiológicos sugiere un papel cardioprotector a través de la limitación de la lesión de reperfusion. Existen evidencias de que la adenosina reabastece de fosfatos de alta energía a células endoteliales y a los miocitos²¹⁻²⁵, inhibe la formación, actividad y acumulación de radicales libres²⁶⁻²⁹ y mejora la función microvascular³⁰. Finalmente, se ha demostrado que la adenosina participa en el preconditionamiento isquémico, lo que puede ser particularmente útil, debido que el infarto de miocardio en humanos con frecuencia es causado por oclusión coronaria dinámica con períodos intermitentes de flujo sanguíneo³¹⁻³³. Con estos fundamentos, los efectos de la adenosina fueron determinados en dos estudios recientes:

1. AMISTAD (Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine) I³⁴: fueron incluidos 236 pacientes con infarto agudo de miocardio ≤ 6 h de evolución, sometidos a tratamiento fibrinolítico, aleatorizados para recibir adenosina o placebo. El objetivo principal del estudio fue el análisis, a través de técnicas con radionucleótidos, del tamaño del infarto al final de la primera semana (6 ± 1 días). Con esta metodología se demostró una reducción relativa del 33% ($p = 0,03$) en el tamaño del infarto a favor del grupo tratado con relación al placebo; en los infartos de pared anterior, la disminución relativa fue de 67% ($p = 0,014$), sin que se observaran diferencias significativas entre los pacientes con infarto de la pared inferior.

2. AMISTAD II: en este estudio fueron incluidos, en forma prospectiva, aleatoria y doble ciego, 2.117 pacientes con infarto agudo de miocardio de pared anterolateral, sometidos a terapéuticas de recanalización (fibrinólisis o angioplastia primaria), y aleatorizados para recibir adenosina a una dosis mayor (70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ durante 3 h), una dosis menor (50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ durante 3 h) o placebo. Los resultados preliminares (A. Ross, Congreso del American College of Cardiology, 2002) demostraron una incidencia del 18% de fallecimientos o insuficiencia cardíaca en el grupo placebo, y del 16% ($p = NS$) en el grupo adenosina (ambas dosis); en el subgrupo recanalizado, las incidencias fueron, respectivamente, del 15 y del 11% ($p = 0,043$). Tal vez, lo más

importante fue que se demostró una disminución porcentual de 27% en el tamaño del infarto, analizado por radionucleótidos, a favor del grupo adenosina a dosis mayor en relación con el grupo placebo (43 frente a 17%; $p = 0,028$).

Inhibidores del sistema de intercambio Na^+/H^+ (SINaH)

De manera temprana, ante una situación de isquemia, los depósitos de fosfatos de alta energía son consumidos, la célula pasa a utilizar el metabolismo anaeróbico y la concentración intracelular de H^+ aumenta. Discretas alteraciones en el pH intracelular son suficientes para activar el SINaH³⁵. Esta activación, en combinación con la reducida actividad de la bomba Na^+/K^+ dependiente de ATP³⁶, resulta en una acumulación de Na^+ dentro de la célula³⁷. El aumento de Na^+ intracelular, a su vez, lleva a un aumento en la concentración de Ca^{2+} intracelular, vía intercambio $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, y el aumento de Ca^{2+} intracelular acaba por causar muerte celular. Las alteraciones iónicas sobre una isquemia prolongada llegan a un estado de equilibrio, una vez que la acidificación del medio extracelular limita la velocidad de intercambio del SINaH. En ausencia de recanalización, la necrosis es del tipo de coagulación, con miocitos distendidos en estado de relajación y poco daño mitocondrial. Por otro lado, la recanalización disminuye la acidez extracelular y reactiva el SINaH, llevando a un aumento del Na^+ intracelular con la consiguiente sobrecarga de Ca^{2+} , acoplamiento actina-miosina, contracción celular, rotura de sarcolema, muerte celular y progresión de necrosis célula a célula, en un fenómeno de frente de onda, a partir del subendocardio en dirección al subepicardio. La entrada masiva de Ca^{2+} hacia dentro de la célula durante la reperfusión se acompaña de necrosis con banda de contracción, caracterizada por miofilamentos hipercontraídos e importante daño mitocondrial³⁸⁻⁴². Por tanto, los inhibidores del SINaH, al prevenir la sobrecarga de Ca^{2+} intracelular, estarían protegiendo a la célula de los daños de la reperfusión. Dos medicamentos de esta clase fueron analizados en el infarto agudo de miocardio en humanos:

1. Rupprecht et al⁴³ incluyeron a 100 pacientes con infarto agudo de miocardio de pared anterior, sometidos a intervención coronaria percutánea primaria, para recibir cariporide ($n = 49$) o placebo ($n = 51$). Se analizó la función ventricular izquierda inmediatamente antes de la intervención y después de los 21 días. Los grupos eran similares inicialmente y, en el seguimiento, se detectó una menor fracción de eyección media en el grupo placebo (40%) con relación al grupo tratado (50%; $p < 0,05$); en la misma dirección, el remodelamiento ventricular izquierdo fue peor en el grupo placebo en relación con el grupo tratado (volumen sis-

tólico final 97 frente a 69 ml, respectivamente; $p < 0,05$). Finalmente, el área bajo la curva para la isoenzima MB de la creatincinasa (CK-MB) fue significativamente menor en el grupo tratado ($p < 0,05$), sugiriendo un menor daño miocárdico.

2. En el estudio ESCAMI (Evaluation of the Safety and Cardioprotective effects of eniporide in Acute Myocardial Infarction)⁴⁴, eniporide fue comparado con placebo en pacientes con infarto agudo de miocardio ≤ 6 h de evolución, sometidos a tratamiento de recanalización (fibrinólisis o angioplastia primaria) en dos fases: en la primera se analizaron dosis de 50, 100, 150 y 200 mg en 430 pacientes; en esta fase, la administración de 100 y 150 mg de eniporide resultó en un menor tamaño del infarto, comprobado por el área bajo la curva (alfa-HDBH). Así, estas dosis fueron escogidas para ser valoradas frente a placebo en la fase 2, que incluyó a 959 pacientes. Contrariamente a las expectativas, no se observaron en esta ocasión diferencias significativas en relación con el tamaño del infarto entre los grupos placebo y eniporide 100 o 150 mg; asimismo, tampoco se detectaron diferencias significativas entre los grupos en relación con acontecimientos clínicos (muerte, shock cardiogénico, insuficiencia cardíaca y arritmias con riesgo de vida). El único subgrupo analizado en el que se hallaron diferencias significativas fue el de pacientes reperfundidos en > 4 h, donde la incidencia de la clase Killip ≥ 2 fue del 21,9% en el grupo placebo y del 11,1% en el grupo que recibió eniporide 150 mg ($p = 0,02$).

Antiinflamatorios

El infarto agudo de miocardio en humanos se asocia con inflamación, que a su vez es indicativa de peor pronóstico^{45,46}. De esta forma, algunos estudios han sido desarrollados con el objetivo de bloquear este tipo de agresión.

Inibidores de la adhesión leucocitaria

En experimentos animales se demostró que la inhibición de la adhesión leucocitaria con anticuerpos contra la familia beta-2 de moléculas de adhesión leucocitaria (dímeros CD11/CD18) resulta en disminución significativa del tamaño del infarto⁴⁷⁻⁵⁰. Dos estudios recientes analizaron el papel de estas sustancias en pacientes con infarto agudo de miocardio.

1. LIMIT AMI (Limitation of Myocardial Infarction following Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction)⁵¹: estudio desarrollado en 80 centros de los EE.UU. y Canadá, en el que se analizó el papel de un anticuerpo monoclonal anti-CD18 en pacientes con infarto agudo de miocardio ≤ 12 h de evolución tratados con rt-PA. Fueron incluidos 394 pacientes aleatorizados a recibir placebo o anticuerpo anti-CD18 en bolos,

a dosis de 0,5 o 2 mg/kg. El objetivo principal del estudio fue el análisis del «TIMI frame count» corregido a los 90 min. No se detectó ninguna diferencia significativa entre los 3 grupos en relación con este parámetro; de la misma manera, no se hallaron diferencias significativas entre los grupos en relación con hechos secundarios, como el flujo TIMI 3 a los 90 min, la resolución del segmento ST, el tamaño del infarto o los acontecimientos clínicos de muerte, reinfarcto o insuficiencia cardíaca.

2. HALT-MI⁵²: estudio desarrollado en 54 centros norteamericanos, en el que se incluyeron 420 pacientes con un primer infarto agudo de miocardio ≤ 6 h de evolución tratados con angioplastia primaria y aleatorizados a recibir placebo o anticuerpos anti-CD11/CD18 en bolos, a dosis de 0,3 o 1,0 mg/kg. El objetivo principal del estudio fue el análisis del tamaño del infarto, evaluado por técnica nuclear entre el quinto y el noveno día de evolución. El porcentaje de infarto fue del 16, 17,2 y 16,6% en los grupos placebo, anticuerpos a dosis bajas y anticuerpos a dosis altas, respectivamente ($p = \text{NS}$). La mortalidad fue muy baja en la población analizada, también sin diferencias significativas entre los grupos (3,3; 0,8 y 1,4%, respectivamente). Otros diversos análisis realizados, como área bajo la curva de CK-MB o tamaño del infarto en los infartos de pared anterior, tampoco demostraron diferencias significativas entre los grupos.

Anticuerpo anti-C5

La activación del complemento lleva a una vía final común en la cual C5 tiene un papel primordial, principalmente por medio de C5a y de C5b-9, formados a partir del despegamiento de C5. El C5a es la más potente toxina anafiláctica conocida, y tiene potentes propiedades proinflamatorias, induciendo alteraciones en las células musculares lisas y en el tono vascular, además de aumentar la permeabilidad del vaso. También es un importante activador de células endoteliales y neutrófilos. Por otro lado, C5b-9 causa la vesiculización de neutrófilos y plaquetas, la formación de micropartículas protrombóticas, y la activación de leucocitos y células endoteliales⁵³. La patogenia de la lesión por isquemia/reperfusión fue investigada en un modelo experimental, donde se observó que la terapia anti-C5 inhibía significativamente la apoptosis, la necrosis y la infiltración de leucocitos polimorfonucleares, con independencia de la concentración de C3. Los autores concluyeron que los componentes terminales C5a e C5b-9 son mediadores-llaves de la lesión tisular en esta situación⁵⁴. El anticuerpo anti-C5 impide la formación de C5b y C5b-9, al mismo tiempo que conserva la capacidad de formación de C3b, lo que es extremadamente deseable⁵⁵. En seres humanos, los resultados preliminares del primer estudio en el que se probó un anticuerpo anti-C5 (pexelizumab) fueron dados a co-

nocer al público recientemente (Christopher Granger, Congreso de la American Heart Association, 2002): CARDINAL (Complement And ReDuction of INfarct Size after Angioplasty or Lytics) Trials: estudio de fase II, prospectivo, multicéntrico, doble ciego, que analizó el papel de pexelizumab en pacientes con IAM ≤ 6 h de evolución (20% de pared inferior), para tratamiento con placebo, pexelizumab en bolo y pexelizumab bolo más infusión de 20 h. De acuerdo con la terapéutica de recanalización utilizada, los pacientes fueron separados o para el estudio COMPLY (COMplement Inhibition in Myocardial Infarction Treated with ThromboLYtics; $n = 943$), o COMMA (COMplement Inhibition in Myocardial Infarction Treated with Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty; $n = 960$), y analizados separadamente. El objetivo principal del estudio fue el análisis del tamaño del infarto determinado por el área bajo la curva de CK-MB a las 72 h. Los objetivos secundarios incluyeron la mortalidad global y los acontecimientos clínicos compuestos de muerte, choque cardiogénico, insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular a los 90 días de seguimiento. Los resultados fueron los siguientes:

1. COMPLY: no hubo diferencias significativas entre los grupos placebo, bolo y bolo más infusión en lo que se refiere al tamaño del IAM determinado por la curva de CK-MB. Tampoco se detectaron diferencias significativas entre los grupos en relación con la mortalidad global (9,4; 11,2 y 9,7%, respectivamente) o los acontecimientos clínicos compuestos (18,6; 18,4 y 19,7%) a los 90 días de evolución.

2. COMMA: los grupos fueron similares en relación con el tamaño del IAM determinado por la curva de CK-MB. En relación con los acontecimientos clínicos compuestos a los 90 días, se detectó una disminución estadísticamente no significativa a favor de los grupos tratados (11,1% en el grupo placebo, 10,7% en el grupo bolo y 8,5% en el grupo bolo más infusión). Sin embargo, se observó una disminución estadísticamente significativa de la mortalidad global (objetivo secundario), tanto a los 90 días (6,0; 4,1 y 1,8%; $p = 0,014$ para la comparación entre los grupos bolo más infusión y placebo), como a los 6 meses de evolución (7,4; 4,2 y 3,2%; $p = 0,018$). Por tanto, éste es el único estudio reciente que demuestra una disminución de la mortalidad con terapéuticas coadyuvantes a la recanalización. Estos resultados deben ser valorados con cautela, debido a que el estudio no posee poder estadístico suficiente para dar una respuesta definitiva sobre la mortalidad, siendo necesarios estudios más amplios para comprobar o no estos hallazgos.

CONCLUSIÓN

– La protección celular es importante para aumentar la eficacia de las terapéuticas de recanalización (fibri-

nólisis o intervención coronaria percutánea primaria), ya que aproximadamente la mitad de los pacientes recanalizados permanecen con flujo alterado a en microcirculación.

– Los estudios que analizaron medicamentos con esta finalidad en seres humanos presentan resultados controvertidos hasta el momento, siendo necesarias nuevas investigaciones, algunas ya en desarrollo, para obtener respuestas definitivas con respecto a este tema.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kluber W, Haass M. Cardioprotection: definition, classification, and fundamental principles. *Heart* 1996;75:330-3.
2. Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;343:311-22.
3. ISIS-4 Collaborative Group (ISIS-4): a randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:669-85.
4. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after anterior myocardial infarction—results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
5. Nicolau JC, Maia LN, Vítola J, Vaz VD, Machado MN, Godoy MF, et al. ST segment resolution and late (6-month) left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;91:451-3.
6. de Lemos JA, Antman EM, Giugliano RP, McCabe CH, Murphy SA, Van de Werf F, et al. ST-segment resolution and infarct-related artery patency and flow after thrombolytic therapy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 investigators*. *Am J Cardiol* 2000;85:299-304.
7. Caldas MA. Valor da ecocardiografia com perfusão na previsão de remodelamento ventricular esquerdo e função regional em repouso e sob estresse em pacientes com infarto agudo do miocárdio de parede anterior [tese de doutoramento]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2002; p. 112.
8. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, Braniff BA, Brooks NH, Califf RM, et al. 1999 Update: ACC/AHA Guidelines for management of patients with acute myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Myocardial Infarction). *Circulation* 1999;100:1016-30.
9. Yusuf S, Held P, Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVID-II) and other recent studies. *Am J Cardiol* 1991;67:1295-7.
10. Becker RC, Gore JM. Adjunctive use of beta-adrenergic blockers, calcium antagonists and other therapies in coronary thrombolysis. *Am J Cardiol* 1991;67:A25-31.
11. Reimer KA, Jennings RB. Effects of calcium-channel blockers on myocardial preservation during experimental acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1985;55:B107-15.
12. Gheorghide M, Goldstein S. Calcium-channel blockers in postmyocardial infarction patients with special notation to the Danish Verapamil Infarction Trial II. *Prog Cardiovasc Dis* 1991;34:37-43.
13. Kavanaugh KM, Aisen AM, Fechner KP, Wroblewski L, Chevernet TL, Buda AJ. Effects of diltiazem on phosphate metabolism in ischemic and reperfused myocardium using phosphorous³¹ nuclear magnetic resonance spectroscopy in vivo. *Am Heart J* 1989;118:1210-9.
14. Rah B, Kim H, Park UW. Effect of pretreatment with diltiazem on left ventricular function and intracellular calcium distribution in posts ischemic reperfused guinea-pig hearts. *Coronary Artery Dis* 1994;5:415-23.
15. Knabb RM, Rosamond TL, Fox KAA, Sobel BE, Bergmann SR. Enhancement of salvage of reperfused ischemic myocardium by diltiazem. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:861-71.
16. Nicolau JC, Ramires JAF, Maggioni AP, Garzon SAC, Pinto MAFV, Silva DG, et al, for the Calcium Antagonist in Reperfusion Study (CARES) Group. Diltiazem improves left ventricular systolic function following acute myocardial infarction treated with streptokinase. *Am J Cardiol* 1996;78:1049-52.
17. Theroux P, Gregoire J, Chin C, Pelletier J, de Guise P, Juneau M. Intravenous diltiazem in acute myocardial infarction. Diltiazem as Adjunctive Therapy to Activase (DATA) Trial. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:620-7.
18. Opie LH. Glucose and the metabolism of ischaemic myocardium. *Lancet* 1995;345:1520-1.
19. Sodi-Pallares D, Testelli MR, Fischleder BL. Effects of an intravenous infusion of a potassium-glucose-insulin solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1962;9:166-81.
20. Díaz R, Paolasso EA, Piegas LS, Tajer CD, Moreno MG, Corbalán R, et al. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;98:2227-34.
21. Forman MB, Velasco CE, Jackson EK. Adenosine attenuates reperfusion injury following regional myocardial ischemia. *Cardiovasc Res* 1993;27:9-17.
22. Mentzer RM Jr, Bunger R, Lasley RD. Adenosine enhanced preservation of myocardial function and energetics. Possible involvement of the adenosine A1 receptor system. *Cardiovasc Res* 1993;27:28-35.
23. Zhou Z, Bunger R, Lasley RD, Hegge JO, Mentzer RM Jr. Adenosine pretreatment increases cytosolic phosphorylation potential and attenuates posts ischemic cardiac dysfunction in swine. *Surg Forum* 1993;44:249-52.
24. Mauser M, Hoffmeister HM, Hienaber C, Schaper W. Influence of ribose, adenosine, and «AICAR» on the rate of myocardial adenosine triphosphate synthesis during reperfusion after coronary artery occlusion in the dog. *Circ Res* 1985;56:220-30.
25. Yao Z, Gross GJ. A comparison of adenosine-induced cardioprotection and ischemic preconditioning in dogs. Efficacy, time course and role of KATP channels. *Circulation* 1994;89:1229-36.
26. Ely SW, Berne RM. Protective effects of adenosine in myocardial ischemia. *Circulation* 1992;85:893-904.
27. Richard G, Wass W, Kranshofer R, Mayer E, Schomig A. Adenosine inhibits exocytotic release of endogenous noradrenaline in rat heart: a protective mechanism in early myocardial ischemia. *Circ Res* 1987;61:117-23.
28. Cronstein BN, Kramer SB, Weissmann G, Hirschhorn R. Adenosine: physiologic modulator of superoxide anion generation by human neutrophils. *J Exp Med* 1983;158:1160-77.
29. Cronstein BN, Levin RI, Belanoff J, Weissmann G, Hirschhorn R. Adenosine: an endogenous inhibitor of neutrophil-mediated injury to endothelial cells. *J Clin Invest* 1986;78:760-70.
30. Pitarys CJ, Virmani R, Vildibill HD, Jackson EK, Forman MB. Reduction of myocardial reperfusion injury by intravenous adenosine administered during the early reperfusion period. *Circulation* 1991;83:237-47.
31. Liu GS, Thornton JD, Van Winkle DM, Stanley AWH, Olsson RA, Downey JM. Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by alpha-1 adenosine inhibitors in rabbit heart. *Circulation* 1991;84:350-6.
32. Thornton JD, Liu GS, Olsson RA, Downey JM. Intravenous pretreatment with A1-selective adenosine analogues protects the heart against infarction. *Circulation* 1992;85:659-65.

33. Auchampach JA, Gross GJ. Adenosine A₁ receptors, K_{ATP} channels, and ischemic preconditioning in dogs. *Am J Physiol* 1993;264:H1327-36.
34. Mahaffey KW, Puma JA, Barbagelata NA, DiCarli MF, Leeser MA, Browne KF, et al. Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of a multicenter, randomized, placebo-controlled trial: the Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine (AMISTAD) trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1711-20.
35. Scholz W, Albus U. Potential of selective sodium-hydrogen exchange inhibitors in cardiovascular therapy. *Cardiovasc Res* 1995;29:184-88.
36. Scholz W, Albus U. Na⁺/H⁺ exchange and its inhibition in cardiac ischemia and reperfusion. *Basic Res Cardiol* 1993;88:443-55.
37. Schaper W, Binz K, Sass S, Winkler B. Influence of collateral blood flow and of variations in MVO₂ on tissue-ATP content in ischemic and infarcted myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1987;18:19-37.
38. Shen AC, Hennings RB. Kinetics of calcium accumulation in acute myocardial ischemic injury. *Am J Pathol* 1972;67:441-52.
39. Zimmerman ANE, Daems W, Hülsmann WC, Snijder J, Wisse E, Durrer D. Morphologic changes of heart muscle cause by successive perfusion with calcium-free and calcium-containing solutions (calcium paradox). *Cardiovasc Res* 1967;1:201-9.
40. Daly MJ, Elz JS, Nayler WG. Contracture and the calcium paradox in the rat heart. *Circ Res* 1987;61:560-9.
41. García-Dorado D, Theroux P, Descro M. Cell-to cell interaction: a mechanism to explain wave-front progression of myocardial necrosis. *Am J Physiol* 1989;256:H1266-73.
42. Reimer KA, Jennings RB. The «wavefront» phenomenon of myocardial ischemic cell death. II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. *Lab Invest* 1979;40:633-44.
43. Rupprecht HJ, von Dahl J, Terres W, Seyfarth KM, Richardt G, Schultheis HP, et al. Cardioprotective effects of the N(+)/H(+) exchange inhibitor cariporide in patients with acute anterior myocardial infarction undergoing direct PTCA. *Circulation* 2000;101:2902-8.
44. Zeymer U, Suryapranata H, Onassier JP, Opolski G, Davies J, Rasmanis G, et al. The Na(+)/H(+) exchange inhibitor eniporide as an adjunct to early reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1644-50.
45. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, Asakura Y, Akaishi M, Mita-mura H, et al. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:778-84.
46. Pietila K, Hermens WT, Harmoinen A, Baardman T, Pasternack A, Topol EJ, et al. Comparison of peak C-reactive protein and hydroxybutyrate dehydrogenase levels in patients with acute myocardial infarction treated with alteplase and streptokinase. *Am J Cardiol* 1997;80:1075-7.
47. Jolly SR, Kane WJ, Hook BG, Abrams GD, Kunkel SL, Lucchesi BR. Reduction of myocardial infarct size by neutrophil depletion: effect of duration of occlusion. *Am Heart J* 1986;112:682-90.
48. Tanaka M, Brooks SE, Richard VJ, Fitz Harris GP, Stoler RC, Jennings RB, et al. Effect of anti-CE18 antibody on myocardial neutrophil accumulation and infarct size after ischemia and reperfusion in dogs. *Circulation* 1993;87:526-35.
49. Aversano T, Zhou W, Nedelman M, Nadada M, Weisman H. A chimeric IgG4 monoclonal antibody directed against CD18 antibody reduces infarct size in a primate model of myocardial ischemia and reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:781-8.
50. Arai M, Lefer DJ, So T, DePaula A, Aversano T, Becker LC. An anti-CD18 antibody limits infarct size and preserves left ventricular function in dogs with ischemia and 48-hour reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1278-85.
51. Baran KW, Nguyen M, McKendall GR, Lambrew CT, Dykstra G, Palmeri ST, et al. Double-blind, randomized trial of an anti-CE18 antibody in conjunction with recombinant tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction: limitation of myocardial infarction following thrombolysis in acute myocardial infarction (LIMIT AMI) study. *Circulation* 2001;104:2778-83.
52. Faxon DP, Gibbons RJ, Chronos NAF, Gurbel PA, Sheehan F. The effect of blockade of the CD11/CD18 integrin receptor on infarct size in patients with acute myocardial infarction treated with direct angioplasty: the results of the HALT-MI study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1199-204.
53. Rinder CS, Rinder H, Smith BR, Fitch JCK, Smith MJ, Tracey JB, et al. Blockade of C5a and C5b-9 generation inhibits leukocyte and platelet activation during extracorporeal circulation. *J Clin Invest* 1995;96:1564-8.
54. Vakeva AP, Agah A, Rollins S, Matis L, Li L, Stahl GI. Myocardial infarction and apoptosis after myocardial ischemia and reperfusion: role of terminal complement components and inhibition by anti-C5 therapy. *Circulation* 1998;97:2259-64.
55. Liszewski Atkinson JP. En: Paul WE, editor. *Fundamental immunology*. New York: Raven Press, 1993; p. 917.