











Tratamiento del infarto agudo al miocardio: nuevas perspectivas

Treatment of acute myocardial infarction: New perspectives

 Lessley Johanna Verdezoto Unaicho, MD^{1*}  Carlos Emilio Albarracín Revelo, MD²  Gissele Stephanie Verdezoto Unaicho, MD  Clara De Lourdes Ramos Avila, MD⁴  Gino Andrés Retamal Córdova, MD⁴  Andrés Enrique Pacheco Aguilar, MD⁴  Carlos Andrés Layedra Guayta, MD⁵  Paola Mishell Robalino López, MD⁶  Edison Santiago Riofrío Andaluz, MD⁷  Richard Fabricio Plasencia Lema, MD⁸

¹Médico Tratante de Emergencia y Desastres. Hospital Vozandes Quito.

²Médico General, Universidad Central del Ecuador.

³Médico General en Funciones Hospitalarias. Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín.

⁴Médico Tratante de Emergencias y Desastres. Hospital Vozandes. Hospital Carlos Andrade Marín.

⁵Médico general. Metrored Quito.

⁶Médico Residente de Ginecología y Obstetricia Hospital del IESS Quito Sur.

⁷Médico General Puesto de Salud. San Francisco de Punín.

⁸Médico General. Puesto de Salud Pacayacu.

*Autor de correspondencia: Lessley Johanna Verdezoto Unaicho. Médico Tratante de Emergencia y Desastres. Hospital Vozandes Quito. Correo: lessleyjohanaverdezoto@gmail.com

lessleyjohanaverdezoto@gmail.com

Received: 02/24/2022 Accepted: 05/19/2022 Published: 06/25/2022 DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.7012919>

Resumen

La enfermedad coronaria es la causa líder de morbilidad y mortalidad a nivel global, siendo su forma más común de presentación el infarto agudo al miocardio (IAM). El impacto epidemiológico de esta entidad es severo, lo cual obliga a elaborar nuevas alternativas terapéuticas que permitan mejorar las probabilidades de los pacientes. Dada la elevada prevalencia de esta condición y con un patrón creciente en las últimas décadas, se ha vuelto menester desarrollar estrategias que permitan abordar aspectos que se dejan de lado en la terapéutica actual, la cual está enfocada principalmente en lograr la reperfusión tan pronto como sea posible o disminuir la extensión del infarto. No obstante, nuevas corrientes de tratamiento indican que es posible evitar la remodelación cardíaca postinfarto a través de la utilización de diferentes tipos de células madre, ofreciendo una alternativa viable para aquellos pacientes que ya no son candidatos a procedimientos de intervención coronaria percutánea. El objetivo de esta revisión es evaluar las nuevas estrategias de tratamiento para el IAM y la viabilidad para su utilización en modelos humanos.

Palabras clave: Enfermedad coronaria, infarto al miocardio, reperfusión cardíaca, remodelación cardíaca, células madre.

Resumen

Coronary artery disease is the leading cause of morbidity and mortality globally, with its most common form being acute myocardial infarction (AMI). The epidemiological impact of this entity is severe, promoting the development of new therapeutic alternatives to allow improved patient outcomes. Given the high prevalence of this condition and its growing pattern in recent decades, it has become a priority to work on strategies addressing aspects currently unattended by treatments, which at present focus on achieving prompt reperfusion and reducing the extension of the infarction. Nevertheless, new treatment lines indicate that it may be possible to prevent post-infarction cardiac remodeling by utilizing various types of stem cells, offering viable alternatives for patients who are not candidates for percutaneous coronary interventions. The objective of this review is to assess the new strategies for the treatment of AMI and the viability of their use in human models.

Keywords: Coronary artery disease, myocardial infarction, cardiac reperfusion, cardiac remodeling, stem cells.

La enfermedad coronaria es la causa líder de morbilidad y mortalidad a nivel global, siendo su forma más común de presentación el infarto agudo al miocardio (IAM). Anualmente se le confiere al IAM cerca del 15% de la mortalidad total, donde la gran mayoría de los individuos reciben el diagnóstico de IAM sin elevación del segmento ST (IAMSEST) y, en menor medida, IAM con elevación del segmento ST (IAMCEST)¹. La prevalencia del IAM es mayor en hombres en todos los subgrupos etarios en contraste con las mujeres. No obstante, existen múltiples factores de riesgo modificables que contribuyen enormemente—casi en un 90%—a la aparición de esta condición, como lo son las dislipidemias, el hábito tabáquico, la diabetes mellitus (DM), la hipertensión arterial (HTA), la obesidad, el consumo de alcohol, la inactividad física y la dieta baja en frutas y vegetales².

El manejo del IAM se fundamenta en un protocolo estandarizado diseñado por sociedades expertas en la materia, el cual debería ser implementado fielmente para conseguir los mejores resultados clínicos³. Se ha demostrado que la variación en la utilización de estos protocolos conlleva a un mayor riesgo de mortalidad en los primeros 30 días posterior al infarto, lo cual incentiva a los diferentes centros hospitalarios a apearse tanto como sea posible al manejo del IAM, salvo situaciones experimentales previamente aprobadas por el paciente⁴. No obstante, se reconoce que incluso con los protocolos actuales las tasas de mortalidad siguen siendo elevadas en el primer año después del evento fundamentándose esencialmente en la disfunción ventricular y las complicaciones del ritmo inherentes al IAM, lo cual obliga a elaborar nuevas alternativas terapéuticas que permitan mejorar las probabilidades de los pacientes⁵.

Dada la elevada prevalencia de esta condición, y con un patrón creciente en las últimas décadas, se ha vuelto menester desarrollar estrategias que permitan abordar aspectos que se dejan de lado en la terapéutica actual, la cual está enfocada principalmente en lograr la reperfusión tan pronto como sea posible o disminuir la extensión del infarto³. No obstante, nuevas corrientes de tratamiento indican que es posible evitar la remodelación cardíaca postinfarto a través de la utilización de diferentes tipos de células madre, ofreciendo una alternativa viable para aquellos pacientes que ya no son candidatos a procedimientos de intervención coronaria percutánea⁶. El objetivo de esta revisión es evaluar las nuevas estrategias de tratamiento para el IAM y la viabilidad para su utilización en modelos humanos.

Estándares actuales en el tratamiento del infarto agudo al miocardio

De acuerdo con la guía de manejo de la Sociedad Europea de Cardiología (SEC), el abordaje del paciente con IAM se

puede segmentar en 3 renglones: terapia farmacológica, terapia trombolítica e intervención coronaria percutánea (ICP)³. El primer eslabón está representado por diferentes grupos farmacológicos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de angiotensina (ARA), betabloqueantes, calcioantagonistas, antiagregantes plaquetarias y anticoagulantes. Como grupo terapéutico, todos tienen por finalidad evitar la remodelación ventricular por diferentes mecanismos, solventar problemas del ritmo y evitar formación de nuevos trombos que puedan producir nuevos infartos⁷.

Seguidamente, la terapia trombolítica es una de las aproximaciones más efectivas en el abordaje del paciente con IAMCEST, siempre que se aborde dentro de las primeras 6 horas. Entre más temprano mejor es el efecto deseado, alcanzando el efecto máximo en los primeros 90 minutos⁸. El objetivo principal es restaurar la permeabilidad de la luz coronaria y lograr la reperfusión del sitio isquémico lo antes posible. Sin embargo, los efectos adversos tales como el sangrado de mucosas, sangrado subcutáneo y el sangrado intracraneal suponen una limitante importante en pacientes con factores de riesgo para sangrado⁸.

En el extremo intervencional radica la ICP como opción sustituta a la terapia trombolítica, dicho proceso restablece efectivamente el flujo coronario a través de la inserción de un catéter que busca retirar el trombo generando la obstrucción. Cerca del 95% de los pacientes logran restablecer el flujo coronario; sin embargo, existen riesgos como sangrado e infección del sitio de cateterización, reacción alérgica al contraste, ruptura de la arteria coronaria y colapso de la luz de la arteria coronaria⁹.

Todos los métodos antes implementados tienen como punto de convergencia su objetivo, el cual es limitar el daño ya hecho por el infarto a través de la restitución del flujo sanguíneo o bloqueando los mecanismos moleculares de remodelación¹⁰. No obstante, ninguno de los renglones se enfoca en el daño instaurado en el miocardio. Si bien la terapia farmacológica busca evitar la remodelación, parece solo lograr retrasarla y no detenerla totalmente, por lo que los pacientes eventualmente desarrollan insuficiencia cardíaca (IC). A la vez, esta es la principal causa de mortalidad en los próximos 5 años después del evento isquémico¹¹. Por tanto, deshacer el daño ya instaurado debería ser el nuevo enfoque para el abordaje de los pacientes coronarios para mejorar aún más sus probabilidades de sobrevivida.

Terapia con células madre en el manejo del paciente con infarto agudo al miocardio

En términos tradicionales, los cardiomiocitos son considerados células diferenciadas y por tanto no regenerables. En el IAM los cardiomiocitos fallecidos son sustituidos por fibroblastos, lo cual eventualmente conlleva a remodelación cardíaca e IC¹². Con el descubrimiento de las células madre, la regeneración de los cardiomiocitos se ha vuelto una posibilidad, y por tanto la regresión del daño hecho por el IAM ya no es solo ficción. Existen diferentes tipos

de células madre que están siendo utilizadas en ensayos preclínicos con el objetivo de volverse terapias aceptables y aplicables en humanos; sin embargo, la implementación de las mismas en la actualidad supone un reto científico debido a que las células madre pueden diferenciarse virtualmente en cualquier tipo de célula del organismo¹³.

Los mioblastos esqueléticos (MBE) fueron los primeros en proponerse como agentes potenciales para el manejo de los IAM en animales y humanos¹⁴. Inicialmente, resultaron muy atractivos por tener un reservorio abundante en el cuerpo, poseer propiedades contráctiles de proliferación y expansión, y por ser capaces de resistir insultos isquémicos¹⁵. No obstante, el estudio MAGIC demostró que los resultados vistos en humanos no eran similares a los hallados en animales. Se evidenció que la utilización de MBE no poseía beneficios adicionales al compararse con los procedimientos intervencionistas como el ICP. Estudios sucesivos se encontraron con los mismos resultados y demostraron que la diferenciación a cardiomiocitos no se consiguió en una proporción idónea¹⁶. Asimismo, el uso de MBE se asoció a la incidencia de nuevas arritmias, concluyendo por tanto que la utilización de MBE se debe limitar a los linajes relacionados al músculo esquelético¹⁷.

A pesar del intento fallido por parte de las MBE, esta línea de investigación no pereció, por el contrario, diferentes tipos de células madre han sido implementadas en la terapéutica del IAM buscando algún resultado positivo para incluirlo dentro de los protocolos terapéuticos. En este orden de ideas, se ha buscado implementar células madre de la médula ósea, células madre hematopoyéticas, células madre mesenquimales, células madre embrionarias (CME) y muchas más¹³.

Las CME mostraron inicialmente ventajas por su capacidad de diferenciarse en cardiomiocitos y por ser capaces de acoplarse al sistema de conducción cardíaco. Un estudio en modelos porcinos con bloqueo auriculoventricular mostró reversión del mismo posterior al trasplante de cardiomiocitos derivados de CME humanas¹⁸. Adicionalmente, las CME poseen ventajas sobre las células madre derivadas de tejidos adultos por no tener una limitante específica en términos de diferenciación. El ensayo ESCORT fue el primero en utilizar las CME como intervención en pacientes con procesos isquémicos que serían sometidos a cirugía de bypass coronario. Los autores reportan que posterior al procedimiento hubo mejoría de la sintomatología en conjunto con aparición de nueva contractilidad en el segmento isquémico demostrado por ecocardiografía; además, hubo una mejoría de la fracción de eyección ventricular de un 10% en un periodo de 3 meses¹⁹.

Existen discrepancias en los resultados de diferentes estudios, de posible origen metodológico o cualquier otro. La SEC, en su subgrupo de investigadores dedicados a la biología celular, publicó indicaciones sobre cómo mejorar las investigaciones en relación al uso de células madre²⁰. Futuros estudios metodológicos deberían apuntar a desarrollar técnicas más estandarizadas y reproducibles para

generar resultados más comparables. Se necesitan más investigaciones con evidencia de mayor calidad antes de dar un veredicto sobre si las células madre son una opción terapéutica para el manejo del IAM; sin embargo, habiendo ya resultados alentadores en diferentes investigaciones solo es cuestión de tiempo antes de lograr una nueva alternativa para el manejo del IAM.

Conclusiones

El IAM es una condición sumamente prevalente, la cual se asocia a un número elevado de complicaciones que poseen una alta tasa de mortalidad. El abordaje temprano y correcto de dicha condición ofrece las mejores probabilidades de supervivencia a los pacientes que la padecen; sin embargo, existe un gran número de individuos que a pesar de ser tratados bajo los más estrictos protocolos no logran sobrellevar una buena calidad de vida debido a las complicaciones. El enfoque actual del tratamiento del IAM es evitar más daño, pero poco o nada se hace en favor del daño ya instaurado, dejando de lado un grupo importante de pacientes. En este sentido, se han diseñado diferentes modelos de tratamientos curativos en base a células madre con la intención de regenerar el tejido perdido durante el evento isquémico. Algunos estudios se muestran muy prometedores, mientras que otros muestran la otra cara de la moneda. El uso de células madre para el manejo del IAM actualmente es una realidad a medias que apunta a ser la alternativa de elección para aquellos pacientes con tejido que ha sufrido daño irremediable; no obstante, se necesita de más investigación y protocolización para poder ser utilizable en humanos.

Referencias

1. Jayaraj JC, Davatyan K, Subramanian SS, Priya J. Epidemiology of Myocardial Infarction [Internet]. Myocardial Infarction. IntechOpen; 2018 [citado 19 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/chapters/59778>
2. Anand SS, Islam S, Rosengren A, Franzosi MG, Steyn K, Yusufali AH, et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J*. abril de 2008;29(7):932-40.
3. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 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*. 7 de enero de 2018;39(2):119-77.
4. Chung S-C, Sundström J, Gale CP, James S, Deanfield J, Wallentin L, et al. Comparison of hospital variation in acute myocardial infarction care and outcome between Sweden and United Kingdom: population based cohort study using nationwide clinical registries. *BMJ*. 7 de agosto de 2015;351:h3913.

5. Ye Q, Zhang J, Ma L. Predictors of all-cause 1-year mortality in myocardial infarction patients. *Medicine (Baltimore)*. 17 de julio de 2020;99(29):e21288.
6. Peng X, Zhou J, Wu X. New Strategies for Myocardial Infarction Treatment: Peng X et al. Novel Treatments for Myocardial Infarction. *Journal of Cardiology and Therapy*. 1 de enero de 2017;4(3):664-70.
7. Schupp T, Akin I, Behnes M. Pharmacological Treatment Following Myocardial Infarction: How Large Is the Gap Between Guideline Recommendations and Routine Clinical Care? *Journal of the American Heart Association*. 20 de julio de 2021;10(14):e021799.
8. White HD, Van de Werf FJJ. Thrombolysis for Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 28 de abril de 1998;97(16):1632-46.
9. Ahmad M, Mehta P, Reddivari AKR, Mungee S. Percutaneous Coronary Intervention. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 19 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556123/>
10. Kloner RA, Rezkalla SH. Cardiac protection during acute myocardial infarction: where do we stand in 2004? *J Am Coll Cardiol*. 21 de julio de 2004;44(2):276-86.
11. Gerber Y, Weston SA, Enriquez-Sarano M, Berardi C, Chamberlain AM, Manemann SM, et al. Mortality Associated With Heart Failure After Myocardial Infarction: A Contemporary Community Perspective. *Circ Heart Fail*. enero de 2016;9(1):e002460.
12. Azevedo PS, Polegato BF, Minicucci MF, Paiva SAR, Zornoff LAM. Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. enero de 2016;106(1):62-9.
13. Madigan M, Atoui R. Therapeutic Use of Stem Cells for Myocardial Infarction. *Bioengineering (Basel)*. 6 de abril de 2018;5(2):28.
14. Marelli D, Desrosiers C, El-Alfy M, Kao RL, Chiu RC-J. Cell Transplantation for Myocardial Repair: An Experimental Approach. *Cell Transplant*. noviembre de 1992;1(6):383-90.
15. Reinecke H, Poppa V, Murry CE. Skeletal Muscle Stem Cells Do Not Transdifferentiate Into Cardiomyocytes After Cardiac Grafting. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. febrero de 2002;34(2):241-9.
16. Menasché P, Alfieri O, Janssens S, McKenna W, Reichenspurner H, Trinquart L, et al. The Myoblast Autologous Grafting in Ischemic Cardiomyopathy (MAGIC) Trial: First Randomized Placebo-Controlled Study of Myoblast Transplantation. *Circulation*. 4 de marzo de 2008;117(9):1189-200.
17. Fernandes S, van Rijen H, Forest V, Evain S, Leblond A-L, Mérot J, et al. Cardiac cell therapy: overexpression of connexin43 in skeletal myoblasts and prevention of ventricular arrhythmias. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. septiembre de 2009;13(9b):3703-12.
18. Xue T, Cho HC, Akar FG, Tsang S-Y, Jones SP, Marbán E, et al. Functional integration of electrically active cardiac derivatives from genetically engineered human embryonic stem cells with quiescent recipient ventricular cardiomyocytes: insights into the development of cell-based pacemakers. *Circulation*. 4 de enero de 2005;111(1):11-20.
19. Menasché P, Vanneaux V, Hagège A, Bel A, Cholley B, Cacciapuoti I, et al. Human embryonic stem cell-derived cardiac progenitors for severe heart failure treatment: first clinical case report. *Eur Heart J*. 7 de agosto de 2015;36(30):2011-7.
20. Madonna R, Van Laake LW, Davidson SM, Engel FB, Hausenloy DJ, Lecour S, et al. Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group Cellular Biology of the Heart: cell-based therapies for myocardial repair and regeneration in ischemic heart disease and heart failure. *Eur Heart J*. 14 de junio de 2016;37(23):1789-98.