

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA - POSGRADO



***“PERI-ACONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO REMOTO EN
PACIENTES SOMETIDOS A ANGIOPLASTIA PRIMARIA
POR INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO”.***

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGÍA**

ALUMNO

Dr. José Cuéllar Álvarez

TUTOR:

M. en C. Yigal Piña Reyna

JULIO DE 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. José F. Guadalajara Boo
Director de Enseñanza
Profesor titular del Curso de Cardiología

Dr. Yigal Piña Reyna
Cardiólogo intervencionista. Departamento de Hemodinámica del
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".
Tutor de la investigación

AGRADECIMIENTOS

A Dios por mantenerme en el camino.

A mis papás y hermanos, por el apoyo y comprensión, sin ustedes esto sería imposible.

A mi hermano Alberto, por su colaboración, apoyo y ayuda incondicional.

A Martha, por su amor y paciencia.

Al Dr. Yigal Piña, por brindarme su confianza y apoyo en la realización de este trabajo.

Resumen.

“PERI-ACONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO REMOTO EN PACIENTES SOMETIDOS A ANGIOPLASTIA PRIMARIA POR INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO”.

Introducción.

La enfermedad arterial coronaria es la primera causa de muerte en México y el mundo. Después de un infarto agudo del miocardio, la reperfusión temprana y exitosa con el uso de agentes trombólíticos o angioplastia coronaria percutánea primaria (ACTP) se han convertido en las estrategias más efectivas para reducir el tamaño del infarto y mejorar el pronóstico clínico. Sin embargo, durante la restauración de flujo sanguíneo al miocardio isquémico puede producirse daño miocárdico. Este fenómeno es conocido como “lesión miocárdica por reperfusión”, y puede reducir de manera paradójica los efectos benéficos de la reperfusión miocárdica. Los estudios experimentales han demostrado que las intervenciones durante la reperfusión miocárdica pueden reducir el tamaño del infarto hasta en un 50%. Sin embargo, los intentos por conseguir estos beneficios en estudios clínicos han sido decepcionantes y han despertado la interrogante sobre lo relevante que resultan estos mecanismos en las personas con infarto agudo del miocardio.

Objetivo.

Valorar si la utilización de una maniobra de peri-acondicionamiento isquémico remoto realizada durante la angioplastia coronaria primaria en pacientes con infarto del miocardio y elevación del segmento ST puede reducir el daño miocárdico por reperfusión. Se determinará la reducción del mismo al determinar la resolución del infarto por criterios electrocardiográficos, índice de complicaciones y mejoría de parámetros angiográficos.

Métodos.

Estudio de cohorte histórica, no aleatorizado. Se recabaron los datos de dos grupos de pacientes con infarto agudo del miocardio y elevación del segmento ST que fueron tratados mediante angioplastia primaria + maniobra de peri-acondicionamiento isquémico vs paciente sometidos únicamente a angioplastia primaria en el INCICH de enero 2011 a diciembre 2011. A los pacientes incluidos en el grupo de peri-acondicionamiento se les realizaron 3 ciclos de isquemia-reperfusión durante el procedimiento de angioplastia coronaria, iniciando al ingreso del paciente a sala y terminando después del tercer ciclo, independientemente de haber terminado o no la intervención coronaria percutánea; evitando así interferir con la dinámica habitual de la intervención.

Resultados.

Se revisaron los expedientes de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión (n=44) y se dividieron en dos grupos de acuerdo a la maniobra experimental. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las características basales entre los dos grupos de estudio. En los resultados finales se encontró diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo experimental en la resolución completa del ST a 180 minutos, en los flujos TIMI 3 y TMP 3 al final la angioplastia coronaria y en la fracción de expulsión del VI durante el internamiento ($p < 0.05$). No se encontró diferencia en la presencia de complicaciones ni en los días de estancia intrahospitalaria.

Conclusiones.

Estos hallazgos sugieren la posible participación de la maniobra de peri-acondicionamiento isquémico remoto como causa de las diferencias favorables en el grupo experimental. Sin embargo, la muestra es limitada para aseverar dicha observación ya que las pruebas de regresión multivariadas sólo mostraron diferencia estadística significativa en estos desenlaces con un valor de $p < 0.10$. Habrá que realizar un nuevo estudio que incluya una mayor muestra aleatorizada y pacientes con criterios de mayor gravedad como: inestabilidad hemodinámica, choque cardiogénico y/o lesión del tronco. Este grupo de pacientes al cursar con mayor riesgo de complicaciones también podría tener mayor beneficio de los tratamientos adyuvantes a la

reperusión coronaria como lo es la maniobra de peri-acondicionamiento isquémico remoto. Las modificaciones y adaptaciones que realizamos al conocimiento histórico en este trabajo buscan 1) asegurar que el fenómeno de acondicionamiento inicie antes de la apertura coronaria y 2) que no interfiera con los pasos habituales de una intervención coronaria percutánea.

INDICE

	PAG.
I. INTRODUCCIÓN	7
II. MARCO TEÓRICO	8
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	28
IV. JUSTIFICACIÓN	29
V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	29
VI. OBJETIVOS	29
VII. HIPÓTESIS	30
VIII. METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN	30
IX. RESULTADOS	36
X. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	43
XI. ANEXOS	45
XII. REFERENCIAS	49

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad arterial coronaria es la primera causa de muerte en México y el mundo, cerca de 3.8 millones de hombres y 3.4 millones de mujeres mueren por este problema cada año. Después de un infarto agudo del miocardio, la reperfusión temprana y exitosa con el uso de agentes trombolíticos o angioplastia coronaria percutánea primaria (ACTP) se han convertido en las estrategias más efectivas para reducir el tamaño del infarto y mejorar el pronóstico clínico (1). Sin embargo, durante la restauración de flujo sanguíneo al miocardio isquémico, puede producirse daño miocárdico. Este fenómeno es conocido como "lesión miocárdica por reperfusión", y puede reducir de manera paradójica los efectos benéficos de la reperfusión miocárdica. La lesión por reperfusión culmina con la muerte de miocitos que inicialmente fueron viables luego del restablecimiento del flujo coronario (2). Por lo tanto, se incrementa el tamaño del infarto y en parte explica porque a pesar de una terapia óptima el porcentaje de muerte después de un infarto del miocardio se aproxima a un 10% (3), y la incidencia de falla cardíaca es de casi 25%. Los estudios experimentales han demostrado que las intervenciones durante la reperfusión miocárdica pueden reducir el tamaño del infarto hasta en un 50%. Sin embargo, los intentos por conseguir estos beneficios en estudios clínicos han sido decepcionantes y han despertado la interrogante sobre lo relevante que resultan estos mecanismos en las personas con infarto agudo del miocardio.

II.- MARCO TEÓRICO

La enfermedad arterial coronaria es la primera causa de muerte en México y a nivel mundial, cerca de 3.8 millones de hombres y 3.4 millones de mujeres mueren por este problema cada año. Después de un infarto agudo del miocardio, la reperfusión temprana y exitosa con el uso de agentes trombolíticos o angioplastia coronaria percutánea primaria (ACTP) se han convertido en las estrategias más efectivas para reducir el tamaño del infarto y mejorar el pronóstico clínico (1), (figura 1). Sin embargo, durante la restauración de flujo sanguíneo al miocardio isquémico, puede producirse daño miocárdico. Este fenómeno es conocido como “lesión miocárdica por reperfusión”, y puede reducir de manera paradójica los efectos benéficos de la reperfusión miocárdica.

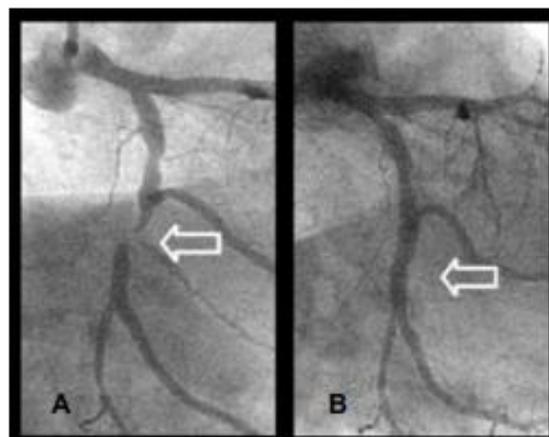


Figura 1. Infarto agudo del miocardio antes y después de la reperfusión. A) Área afectada por constricción de la arteria coronaria izquierda durante el IAM y B) Imagen de la zona tras la aplicación de intervención primaria percutánea y restauración del flujo de reperfusión.

Lesión por reperfusión.

La lesión por reperfusión culmina con la muerte de miocitos que inicialmente fueron viables después de la misma (2). Por lo tanto, se incrementa el tamaño del infarto y en parte explica porque a pesar de una terapia óptima el porcentaje de muerte después de un infarto del miocardio se aproxima a un 10% (3), y la incidencia de falla cardiaca es de casi 25% (figura 2).

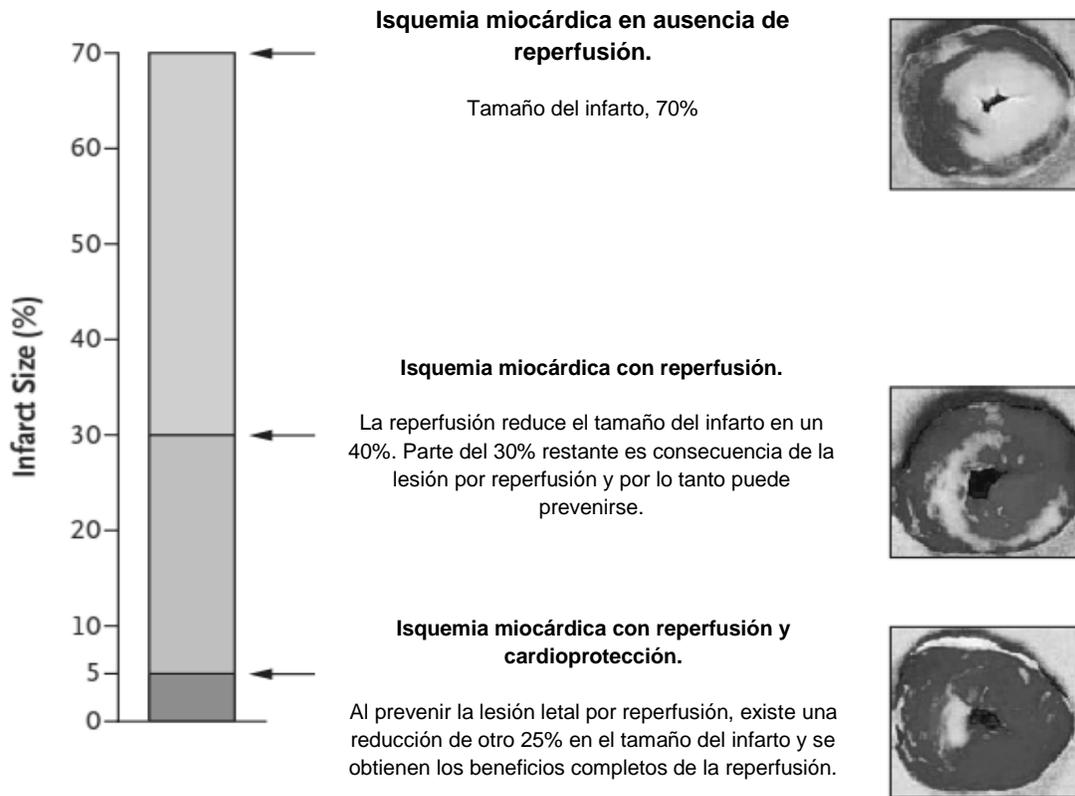


Figura 2. *N Engl J Med* 2007; 357 : 1121-35.

Algunos estudios en modelos animales han sugerido que el daño producido por la reperusión podría contribuir hasta en 50% del tamaño final del miocardio infartado, por lo que se han utilizado diversas estrategias con el fin de disminuir los efectos deletéreos de la reperusión (4).

En fechas recientes se ha demostrado el efecto benéfico del pre- y post-acondicionamiento isquémico, en el cual la reperusión miocárdica en pacientes con infarto agudo del miocardio sometidos a ACTP es interrumpida por períodos cortos de isquemia miocárdica (5,6,7). Esto ha generado un gran interés en la fase de reperusión como un blanco para la cardio-protección y la búsqueda de nuevas estrategias que mejoren el desenlace clínico de los pacientes con infarto agudo del miocardio.

Lesión por reperfusión miocárdica y muerte celular.

El término de lesión por reperfusión miocárdica fue postulado en 1960 por Jennings y cols. (8) en su descripción de las características histológicas del miocardio isquémico reperfundido en perros. En esta descripción se reporta la presencia de edema celular, contractura de las miofibrillas, desintegración del sarcolema y la aparición de partículas de fosfato de calcio intra-mitocondrial. Se describieron cuatro tipos de disfunción miocárdica secundaria a la reperfusión: a) aturdimiento miocárdico, b) fenómeno de no reflujo, c) arritmias por reperfusión y d) lesión letal por reperfusión.

Mediadores potenciales de la lesión letal por reperfusión.

Paradoja del oxígeno.

En estudios experimentales se ha establecido que la reperfusión del miocardio isquémico genera estrés oxidativo, el cual puede condicionar por si mismo daño miocárdico (9). El estrés oxidativo es parte de la paradoja del oxígeno (10) en la cual la re-oxigenación del tejido isquémico genera un grado de lesión miocárdica que claramente excede el daño inducido por la isquemia aislada. Por otra parte, el estrés oxidativo durante la reperfusión también reduce la disponibilidad de óxido nítrico y la consecuente pérdida de sus efectos cardio-protectores.

Paradoja del calcio.

Durante la reperfusión miocárdica, existe un incremento abrupto del calcio intracelular secundario al daño del sarcolema y disfunción del retículo sarcoplásmico inducido por el estrés oxidativo. El resultado es la sobrecarga de calcio intracelular e intra-mitocondrial que induce la muerte de los miocitos por la excesiva contracción de las células miocárdicas y la apertura de los PTP mitocondriales. La disminución de la sobrecarga de calcio intracelular con antagonistas farmacológicos disminuye hasta en 50% el tamaño del infarto en modelos experimentales (11, 12, 13). Sin embargo, estos resultados no han podido reproducirse en estudios clínicos.

Paradoja del pH.

La rápida restauración del pH fisiológico durante la reperfusión miocárdica secundaria al lavado del ácido láctico y la activación del intercambiador de Na-H y el simportador de Na-HCO₃ contribuye a la lesión letal por reperfusión (14).

Inflamación.

Posterior al infarto del miocardio existe liberación de agentes quimiotácticos que favorecen la llegada de neutrófilos al área del infarto en las primeras 6 hrs de la reperfusión. Los neutrófilos producen obstrucción vascular, liberación de enzimas histolíticas y especies reactivas de oxígeno (15).

PTP mitocondrial.

El *mPTP* (*poro de transición a la permeabilidad mitocondrial*) es un canal no selectivo en la superficie interna de la membrana mitocondrial. La apertura de estos canales produce el colapso de la membrana mitocondrial y el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa, esto resulta en la depleción de ATP y en la muerte celular. Durante la isquemia miocárdica, el canal *mPTP* permanece cerrado y se abre durante los primeros minutos de la reperfusión miocárdica en respuesta a la sobrecarga de calcio, estrés oxidativo, restauración del pH y depleción de ATP (16,17). Por lo tanto, el canal *PTP* mitocondrial es un determinante crítico en la lesión letal por reperfusión y un nuevo blanco para la cardioprotección.

Prevención de la lesión letal por reperfusión.

Los estudios experimentales han demostrado que las intervenciones durante la reperfusión miocárdica pueden reducir el tamaño del infarto hasta en un 50%. Sin embargo, los intentos por conseguir estos beneficios en estudios clínicos han sido decepcionantes y han despertado la interrogante sobre lo relevante que resultan estos mecanismos en las personas con infarto agudo del miocardio.

En el ámbito clínico existen varios grados de isquemia en un infarto del miocardio que pueden producir la pérdida de mecanismos cardio-protectores innatos como el pre- y post-acondicionamiento dentro de diferentes regiones del miocardio isquémico. Esta heterogeneidad puede ser la causante de los resultados poco satisfactorios en ensayos clínicos con fármacos que actúan en alguna de las vías involucradas de la lesión por reperfusión. Un abordaje más efectivo podría ser el intentar tratar más de un mecanismo a la vez.

La estrategia de pre y post-acondicionamiento isquémico que por si misma se enfoca en varios mediadores de la lesión por reperfusión ha reducido el grado de lesión miocárdica en pacientes con infarto del miocardio sometido a angioplastia coronaria (5) y ofrece una ventana de tratamiento adyuvante a las medidas de reperfusión tradicionales.

Acondicionamiento isquémico.

En 1979 Reimer y Jennings reportaron que la oclusión de una arteria coronaria epicárdica en el perro podía producir una lesión reversible si ésta oclusión tenía una duración de 15 a 20 minutos. Sin embargo, si la oclusión era sostenida por mayor tiempo, la lesión se tornaba irreversible; muchas de éstas células morían a pesar de la reperfusión del tejido (22). En otro estudio publicado por Reimer se demostró que los períodos cortos y repetidos de isquemia no tenían un efecto deletéreo acumulado. Se realizaron 4 oclusiones repetidas de 10 minutos de duración que no produjeron más depleción de ATP que una oclusión aislada. Esto a pesar de que 40 minutos de isquemia sostenida habían sido asociados a una depleción severa de ATP y muerte celular (22,23). Así se concluyó que los períodos intermitentes de reperfusión prevenían los efectos acumulados de la isquemia repetida.

Debido a estos hallazgos Reimer, Jennings y cols. postularon que los efectos benéficos de la isquemia intermitente con reperfusión en comparación con la isquemia sostenida podían proteger al miocardio durante un episodio subsecuente de isquemia sostenida. De esta manera se diseñó un experimento que pretendía resolver dos preguntas, 1) Conocer si el pre-condicionamiento miocárdico mediante 4 episodios de isquemia intermitente (durante 5 minutos) previo a un episodio de isquemia miocárdica sostenida (durante 40 minutos) resultaba en menores grados de necrosis en comparación a animales sometidos a episodios únicos de isquemia sostenida durante 40 minutos. 2) Si esto ocurría, ¿ Podría este efecto protector extenderse a episodios de isquemia sostenida durante lapsos de 3 horas?

Para probar ésta hipótesis, se realizaron un par de experimentos. En el primero, un grupo de perros (n=7), fueron pre-acondicionados con 4 episodios intermitentes de isquemia (5 minutos de duración) de la arteria circunfleja seguidos del mismo número de episodios de reperfusión (también de 5 minutos). Posteriormente fueron sometidos a isquemia sostenida durante 40 minutos. El grupo control (n=5) recibió sólo el episodio de isquemia sostenida durante 40 minutos. En el segundo estudio, se realizó un protocolo de pre-acondicionamiento similar (n=9) y posteriormente isquemia sostenida durante 3 horas. El grupo control (n=7) sólo recibió el episodio de isquemia sostenida. Los animales fueron

sacrificados al 4 día de la maniobra y se valoró el tamaño histológico del infarto. Los resultados demostraron una reducción del 25% en el tamaño del infarto en el grupo pre-acondicionado en comparación con el de isquemia sostenida sin pre-acondicionamiento en el grupo con isquemia de 40 minutos ($p < 0.001$). El flujo sanguíneo colateral no era diferente en ambos grupos. En el grupo de estudio de 3 horas, no hubo diferencia en el tamaño del infarto en ambos grupos. De estas observaciones se sugirió que los múltiples episodios de angina que preceden al infarto del miocardio en el hombre podían retrasar la muerte celular posterior a la oclusión coronaria y de esta manera permitir una mayor proporción de miocardio viable después de la terapia de reperfusión (figura 3) (24).

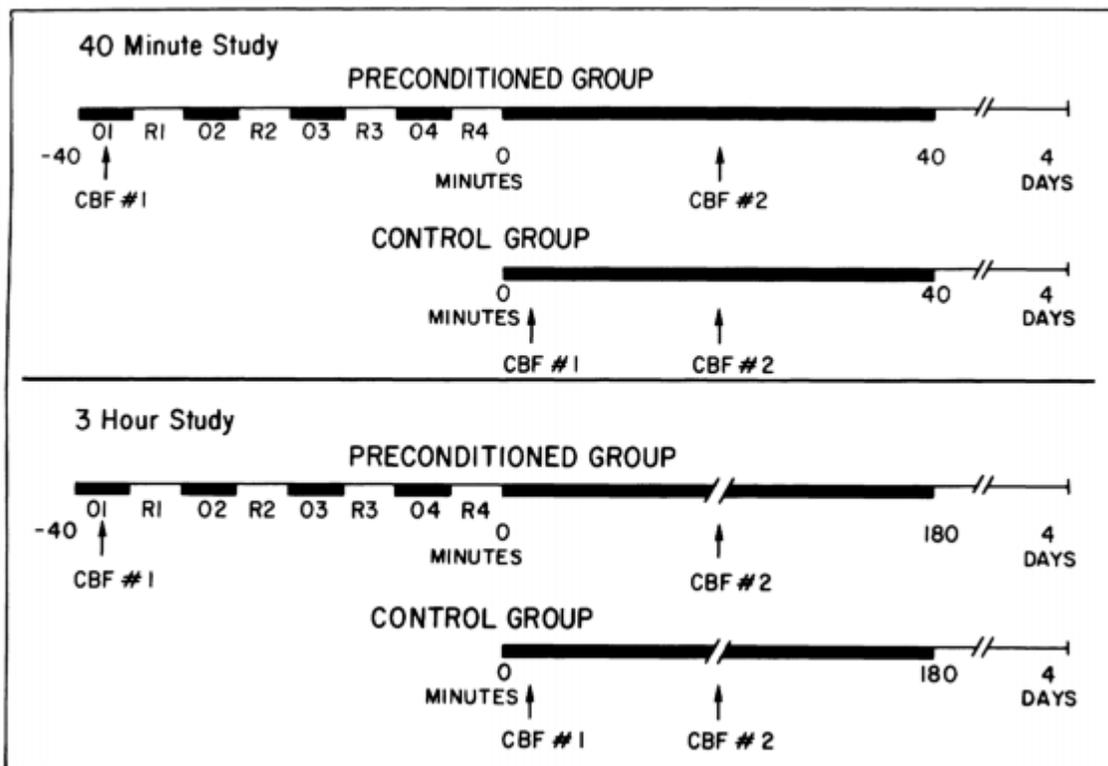


Figura 3. Grupos de estudio en el experimento de Reimer, Jennings y cols para corroborar la hipótesis del efecto cardioprotector del pre-acondicionamiento.

A partir de la publicación de este estudio, el pre-acondicionamiento isquémico fue demostrado en varias especies animales (conejos, ratones, cerdos, etc) (25-28) incluyendo el hombre (29). En esta última referencia, Kloner analizó la evidencia disponible que sugería el papel del pre-acondicionamiento en el miocardio humano. Los estudios de angioplastia por Deutsch (30) habían sido parte de la evidencia inicial en humanos del pre-acondicionamiento. En estos estudios, observaron que la intensidad de

la angina y los cambios electrocardiográficos del ST así como la producción de lactato disminuían de manera importante y subsecuente con cada insuflación del balón de angioplastia que producía isquemia miocárdica en un paciente. Estos hallazgos fueron corroborados por Tomai y cols (31) en 48 pacientes que recibieron insuflaciones con balón de angioplastia durante 2 minutos y en otros estudios realizados por Taggart et al (32), Cribier (33) y Heibig (34) que mostraron resultados similares en pacientes sometidos a varias insuflaciones con balón de angioplastia en diferentes contextos clínicos. La conclusión de dichos estudios fue que los beneficios clínicos no estaban en relación a un aumento súbito del flujo coronario colateral sino a un mecanismo intrínseco de pre-acondicionamiento miocárdico en el humano. También se analizó la evidencia que mostraba los efectos benéficos de la angina previa al infarto del miocardio en estudios de Cortina (35) que referían mejor función ventricular global y regional en pacientes post-infartados con historia de angina en comparación a aquellos pacientes asintomáticos previo al infarto agudo del miocardio. Otros estudios por Ottani (36) y Kloner (37) también habían demostrado una reducción en el tamaño del infarto, independientemente del flujo sanguíneo colateral en pacientes con historia de angina. Y finalmente los reportes de Kloner y Muller (38) también referían una tendencia hacia la disminución en la mortalidad hospitalaria en pacientes con episodios previos de angina. Todos estos trabajos justificaban el concepto de que el corazón podía adaptarse a la isquemia antes de un infarto del miocardio posiblemente por efecto del pre-acondicionamiento cardiaco.

El otro hallazgo importante que avaló el término del pre-acondicionamiento cardiaco fue el experimento realizado por Yellon (39). Basado en el hecho de que el pre-acondicionamiento en humanos debía mostrar los cambios bioquímicos demostrados en los animales de experimentación, Yellon estudio las biopsias obtenidas durante la cirugía de revascularización coronaria. En el experimento, catorce pacientes fueron aleatorizados a dos grupos. Un grupo recibió un protocolo específico de pre-acondicionamiento mediante dos episodios de 3 minutos de pinzamiento aórtico seguidos cada uno de un episodio de 2 minutos de perfusión y posteriormente un período de “isquemia sostenida” que consistió en el pinzamiento aórtico durante 10 minutos mientras se realizaban las anastomosis aorto-coronarias. El grupo control no recibió la maniobra de pre-acondicionamiento antes del período de isquemia sostenida. Al final de los episodios de isquemia transitoria (maniobra de pre-acondicionamiento), los niveles de adenosin-trifosfato (ATP) fueron (como era esperado) menores en los pacientes a los que se les

realizó la maniobra en comparación con el grupo control. Sin embargo, durante la maniobra de isquemia (pinzamiento aórtico), los niveles de ATP disminuyeron en el grupo control (de 19.8 a 6.8 micromol/g), mientras que no hubo disminución del ATP durante este período en los pacientes que habían recibido la maniobra de pre-acondicionamiento con pinzamiento aórtico intermitente (de 10.5 a 12 micromol/g). Este estudio fue el primero en demostrar que el tejido miocárdico humano podía expresar los cambios bioquímicos del acondicionamiento. Dicha información abrió camino a las posibles aplicaciones terapéuticas del pre-acondicionamiento en la medicina.

Duración de la isquemia.

La disminución en el tamaño del infarto derivado del pre-acondicionamiento isquémico es un fenómeno variable. En un estudio realizado en animales, la isquemia que duró menos de dos minutos no redujo el tamaño del infarto, aún cuando se realizaron múltiples episodios de la misma. En cambio, el tamaño del infarto fue significativa y progresivamente menor con un episodio único de isquemia con duración de 3 a 10 minutos (tamaño del infarto de 17% en controles no pre-acondicionados en comparación a 9% y 2% con episodios de 3 y 10 minutos de pre-acondicionamiento isquémico, respectivamente) (40).

Por otra parte, la protección del pre-acondicionamiento isquémico es mayor durante el período inmediato a la misma, ya que disminuye con el transcurso del tiempo (41,42). Después de 12 a 24 hrs del período de pre-acondicionamiento isquémico, existe una fase tardía de protección miocárdica inducida hasta 72 hrs (43-45). Esta fase tardía de resistencia a la lesión isquémica ha sido denominada la “segunda ventana de protección” (46) para distinguirla de la forma clásica de pre-acondicionamiento isquémico.

El inicio del post-acondicionamiento isquémico.

Aunque como se ha descrito hasta ahora, el pre-acondicionamiento isquémico descrito por Murry en 1986 y estudiado por otros autores en años subsecuentes; tenía la virtud de reducir el tamaño del infarto, preservar la función endotelial, disminuir la acumulación de polimorfonucleares y reducir la apoptosis miocárdica, su aplicación en la clínica era limitada. El uso de ésta estrategia cardioprotectora está principalmente limitada por la incapacidad para predecir el inicio de la isquemia en los pacientes. Sin embargo, la implementación de una terapia cardioprotectora al inicio de la reperfusión es clínicamente posible ya que el inicio de la reperfusión es un evento predecible y se encuentra bajo control clínico.

En el 2003, Zhao y cols se dieron a la tarea de estudiar un fenómeno conocido como post-acondicionamiento miocárdico. En años previos se había reportado que la lesión por reperfusión podía disminuirse al modificar las condiciones y la composición de la reperfusión inicial (47,48, 49). En relación a esto, Zhao y Vinten-Johansen habían reportado que la restauración gradual del flujo sanguíneo coronario durante los 30 minutos iniciales de la reperfusión que seguían a un episodio de oclusión coronaria, reducían el tamaño del infarto y los defectos en el flujo sanguíneo miocárdico (50, 51). Por lo cual, diseñaron un estudio en un modelo canino, en el cual bajo toracotomía abierta se realizaban ciclos de oclusión y reperfusión de la arteria descendente anterior para probar la hipótesis de que tres ciclos de 30 segundos de reperfusión seguidos por 30 segundos de re-oclusión durante el inicio del período de reperfusión (“post-acondicionamiento”) podrían atenuar el daño miocárdico inducido por la misma. Se comparó ésta estrategia con las maniobras convencionales de pre-acondicionamiento (figura 4) (19).



Figura 4. Protocolo experimental utilizado para determinar el efecto del post-acondicionamiento isquémico. En el grupo control (n=10) no hubo intervención. Pre-acondicionamiento (n=9) se realizó isquemia por 5 min seguida por 10 minutos de reperfusión antes de 60 minutos de isquemia. Finalmente, en el grupo de post-acondicionamiento (n=10) se realizaron 3 ciclos de 30 segundos de reperfusión-isquemia antes del período definitivo de reperfusión durante 3 horas.

Se demostró que ciclos cortos y repetidos de interrupción del flujo durante la reperfusión reducían significativamente el tamaño del infarto (figura 5). Esta reducción fue corroborada por un descenso similar en la creatinina cinasa (CK) plasmática y en la atenuación del edema tisular. Los flujos sanguíneos colaterales en los tres grupos no mostraron diferencia, lo que sugería que el efecto protector era el post-acondicionamiento por sí mismo. Además, el post-acondicionamiento redujo la acumulación de polimorfonucleares en el miocardio y preservó la función endotelial medida por la respuesta vasodilatadora a la acetilcolina. El post-acondicionamiento también se asoció a una disminución importante en la generación de especies reactivas de oxígeno y menor lesión mediada por agentes oxidativos. La protección alcanzada por el post-acondicionamiento fue equivalente a los beneficios logrados por las maniobras de pre-acondicionamiento (19).

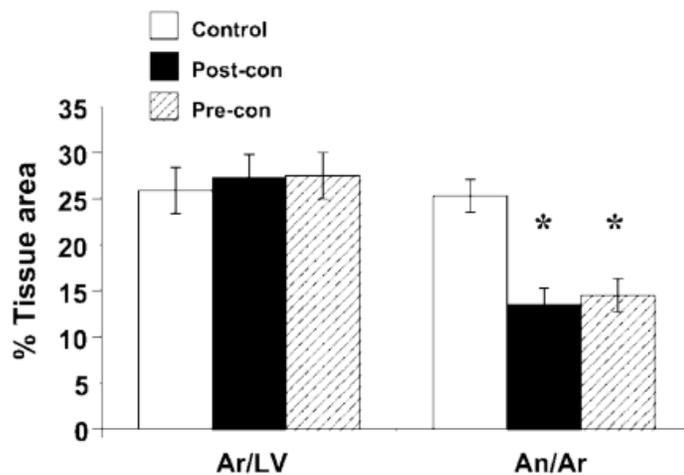


Figura 5. Las gráficas de barras muestran el tamaño del infarto miocárdico determinado mediante una tinción de cloruro de trifeniltetrazolio (TTC). Post-con (post-acondicionamiento) redujo significativamente el cociente área de necrosis (AN)/área en riesgo (AR) en un 48% comparado con el grupo control. También demostró la misma cardioprotección que el mecanismo de pre-acondicionamiento. $P < 0.05$ vs control.

El mecanismo exacto por el cual post-acondicionamiento isquémico origina la cardioprotección no está claramente comprendido, sin embargo, se piensa que actúa a nivel de los más importantes mediadores de la lesión letal por reperfusión como son la reducción del estrés oxidativo, disminución del calcio intracelular, mejoría de la función endotelial, atenuación de los mecanismos de apoptosis, disminución de la respuesta quimiotáctica para neutrófilos y retardo en la restauración del pH neutro (20,21).

Además el post-acondicionamiento isquémico activa la vía RISK e inhibe la apertura de los canales PTP mitocondriales, ambas vías de gran importancia en la protección del daño por reperfusión. Algunos pequeños estudios han utilizado el post-acondicionamiento en pacientes con infarto agudo del miocardio que son sometidos a angioplastia coronaria con un protocolo que ha reducido el tamaño del infarto en 36% y mejoría de la reperfusión miocárdica. El efecto del post-acondicionamiento isquémico en desenlaces clínicos aún está por determinarse.

Post- acondicionamiento isquémico en humanos.

Los experimentos desarrollados por Zhao y cols. en modelos caninos y la descripción inicial del fenómeno de post-acondicionamiento como mecanismo cardioprotector, dieron pie al estudio de este mecanismo en humanos. La cardioprotección ofrecida por el post-acondicionamiento finalmente podía aplicarse en situaciones clínicas reales en estudios experimentales. En el 2005, Patrick Staat y cols. realizaron un estudio en pacientes con infarto agudo del miocardio a los que se les realizaba angioplastia primaria para probar este mecanismo de isquemia-reperfusión (figura 6). Se estudiaron a 30 pacientes que ingresaron con diagnóstico de infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST a dos grupos. Los pacientes fueron aleatorizados a un grupo control ó a un grupo de post-acondicionamiento. Después del tratamiento de reperfusión con colocación de stent, los controles no recibieron otra maniobra. En cambio la maniobra de post-acondicionamiento fue realizada dentro del primero minuto de recuperación del flujo coronario mediante 4 episodios de insuflación (1 minuto) y desinflado (1 minuto) del balón de angioplastia. El tamaño del infarto fue valorado mediante la determinación de los valores de CK en 72 hrs (figura 7). El área en riesgo y flujo coronario colateral fue estimado mediante angiografía coronaria y ventricular. No existieron eventos adversos en el grupo de post-acondicionamiento.

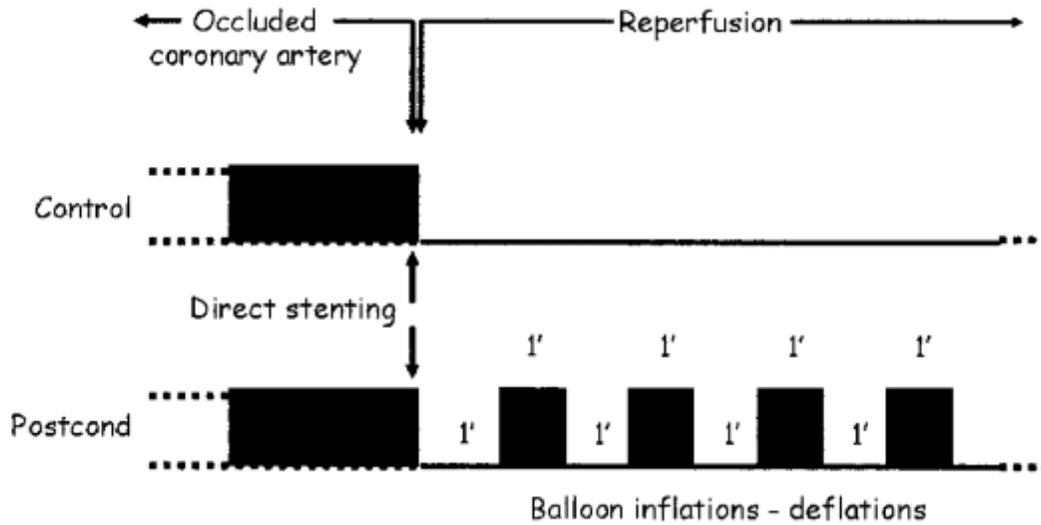


Figura 6. Protocolo de experimentación. Todos los pacientes fueron llevados a tratamiento de reperfusion mediante angioplastia y colocación de stent directo. En el grupo control no se realizó otra maniobra luego de la recuperación del flujo. En los pacientes post-acondicionados, se realizó una maniobra de reperfusion-isquemia (inflado-desinflado) en el primer minuto de la recuperación del flujo. Se realizaron 4 ciclos de inflado (1 minuto) y desinflado (1 minuto). Las barras negras indican los períodos de isquemia.

36% en el tamaño del infarto. El "tatuaje miocárdico" (blush grade) que es un marcador de reperfusion miocárdica, fue significativamente mayor en el grupo de post-acondicionamiento en comparación al grupo control ($p < 0.05$) (figura 8). Este estudio sugirió que la maniobra de post-acondicionamiento protegía al miocardio humano durante un infarto agudo del miocardio.

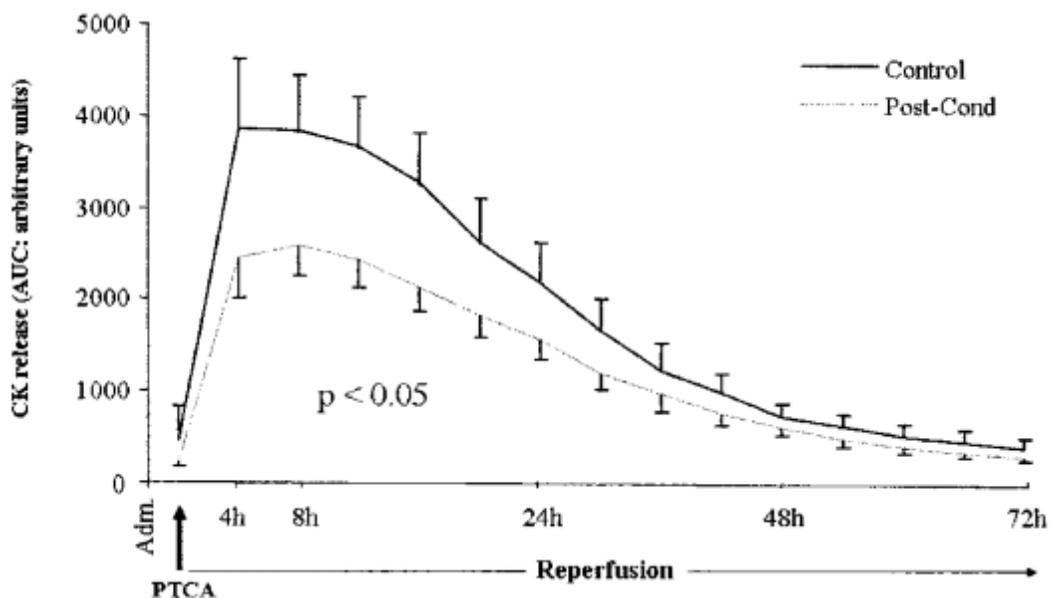


Figura 7. Liberación de creatinina cinasa (CK) sérica durante las primeras 72 hrs de la reperfusion. AUC (unidades arbitrarias) de la liberación de CK fueron medidas en el grupo control (línea sólida) y en el grupo de post-acondicionamiento (línea punteada). Existió una reducción significativa de 36% en la liberación de CK en el grupo post-acondicionado vs control ($p < 0.05$).

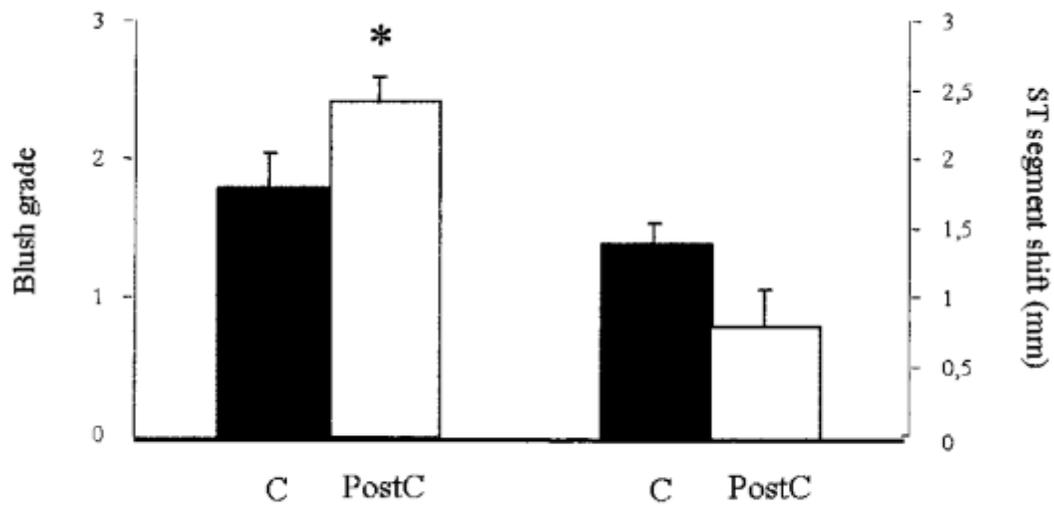


Figura 8. "Tatuaje miocárdico" (blush grade) y desviación del segmento ST durante la reperfusión. El blush grade fue significativamente mayor en el grupo de post-acondicionamiento que en los controles. A las 48 hrs del procedimiento, la elevación del ST estuvo reducida en el grupo de post-acondicionamiento ($p=0.09$).

Acondicionamiento isquémico remoto.

En los estudios experimentales ya hemos comentado la dramática reducción en el tamaño del infarto mediante maniobras de acondicionamiento isquémico que comprenden lapsos de isquemia-reperfusión previo al episodio isquémico sostenido mediante la oclusión de una arteria coronaria. La aplicación de este fenómeno en la clínica se dificulta por tratarse de un procedimiento invasivo durante la angioplastia coronaria. Esto puede resultar poco práctico e incluso peligroso en algunas ocasiones.

Una alternativa más práctica sería aplicar esta maniobra de acondicionamiento a un órgano o tejido remoto al corazón. Este fenómeno conocido como acondicionamiento isquémico remoto fue concebido inicialmente por Przyklenk y cols (52) en 1993. Estos autores realizaron el descubrimiento que al inducir breves periodos de isquemia-reperfusión en la arteria circunfleja podían reducir el tamaño del infarto después de la oclusión en la arteria descendente anterior (52). Esta forma de protección intramiocárdica fue más tarde ampliada a órganos no cardiacos. Los estudios en animales también demostraron reducción en el tamaño del infarto luego de acondicionamiento mediante breves episodios de isquemia-reperfusión a nivel renal (53) ó del intestino delgado (54) antes de la isquemia coronaria sostenida. Por otra parte, el concepto de un acondicionamiento isquémico remoto aplicado posterior al inicio del infarto (Post-acondicionamiento isquémico) ofrece la posibilidad de aplicar una estrategia cardioprotectora en los pacientes que acuden con infarto del miocardio (figura 9).

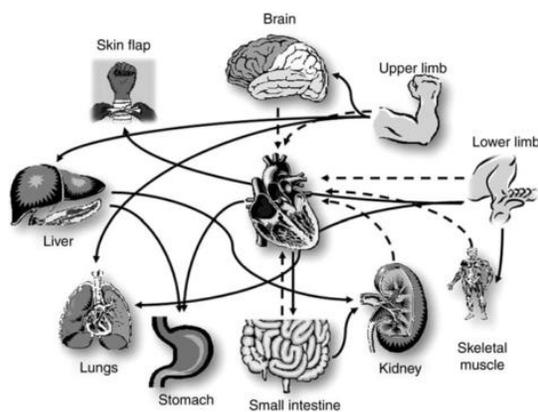


Figura 9. Protección "inter-órganos" contra la lesión por isquemia-reperfusión.

Episodios de isquemia-reperfusión como un estímulo remoto de acondicionamiento.

Los primeros estudios experimentales utilizaron un órgano diferente al corazón para realizar el estímulo de acondicionamiento, lo cual requería un procedimiento también invasivo para aplicar la maniobra. Sin embargo, para una adecuada aplicación clínica se requiere una maniobra menos invasiva. Los progresos iniciales en este ámbito fueron

realizados por Birnbaum y cols (55) en 1997 al observar que los breves períodos de

restricción del flujo sanguíneo al músculo esquelético de las extremidades inferiores previo a la oclusión aguda de una arteria coronaria podía disminuir hasta en 65% el tamaño del infarto en un corazón de conejo. Este fenómeno fue llamado “acondicionamiento isquémico remoto”. Un método menos invasivo para inducir isquemia en una extremidad como maniobra de acondicionamiento isquémico fue introducida por Oxman y cols (56) al demostrar que al aplicar un torniquete a la extremidad para inducir isquemia durante 10 minutos tenía la capacidad de reducir las arritmias por reperfusión en un modelo murino al que posteriormente se le realizó isquemia miocárdica sostenida.

Esta maniobra de acondicionamiento isquémico remoto, es no invasiva y puede aplicarse en humanos al inflar un mango de esfingomanómetro en alguna de las extremidades. MacAllister y cols (57-59) fueron los pioneros en este abordaje en voluntarios humanos y más recientemente en pacientes con enfermedad coronaria estable. En el estudio original, la isquemia transitoria y reperfusión de la extremidad (brazo) era inducida mediante el inflado del mango del esfingomanómetro a 200 mmHg durante 5 minutos y el desinflado durante otros 5 minutos; cada ciclo se repetía en 3 ocasiones (57). Esta maniobra de acondicionamiento isquémico remoto era capaz de atenuar la disfunción endotelial en el brazo contra lateral luego de un episodio sostenido de isquemia durante 20 minutos.

Mecanismos potenciales del acondicionamiento remoto.

El mecanismo por el cual un episodio breve de isquemia-reperfusión en un órgano o tejido ejerce protección contra un insulto isquémico sostenido subsecuente en un tejido u órgano remoto no es claro en la actualidad. Sin embargo, existen datos de varios mecanismos involucrados:

Papel de un posible factor humoral en el acondicionamiento isquémico.

El hallazgo de que un período de reperfusión era requerido posterior a la maniobra de isquemia breve en un tejido u órgano remoto sugería que el período de reperfusión era necesario para “lavar” alguna sustancia o factor humoral generado por la maniobra de acondicionamiento isquémico, y que era trasladado al corazón. (60,61). La hipótesis fue consolidada por un estudio que tomó sangre de conejos a los que se realizó maniobra de acondicionamiento isquémico en corazón y riñón para ser transfundida en conejos no acondicionados. Se disminuyó hasta en 77% el tamaño del infarto, lo que sugirió la transferencia de uno o más factores humorales cardioprotectores (62). Los mismos

autores demostraron que el flujo coronario de un conejo aislado del grupo de pre-acondicionamiento podría reducir hasta 69% el tamaño del infarto y mejorar la función ventricular (63) al ser infundido en un conejo aislado no pre-acondicionado. Los investigadores demostraron que no había diferencia en las concentraciones de adenosina o noradrenalina como explicación de estos hallazgos.

Por otra parte, Konstantinov y cols (64) realizaron el pre-acondicionamiento isquémico remoto (extremidad) en un cerdo receptor de corazón. Demostraron una reducción del tamaño del infarto con esta maniobra (pre-acondicionamiento) en este corazón desnervado, con lo que se considera seriamente la presencia de un mediador humoral como mecanismo protector en el acondicionamiento isquémico remoto.

Posibles mediadores humorales en el acondicionamiento isquémico remoto.

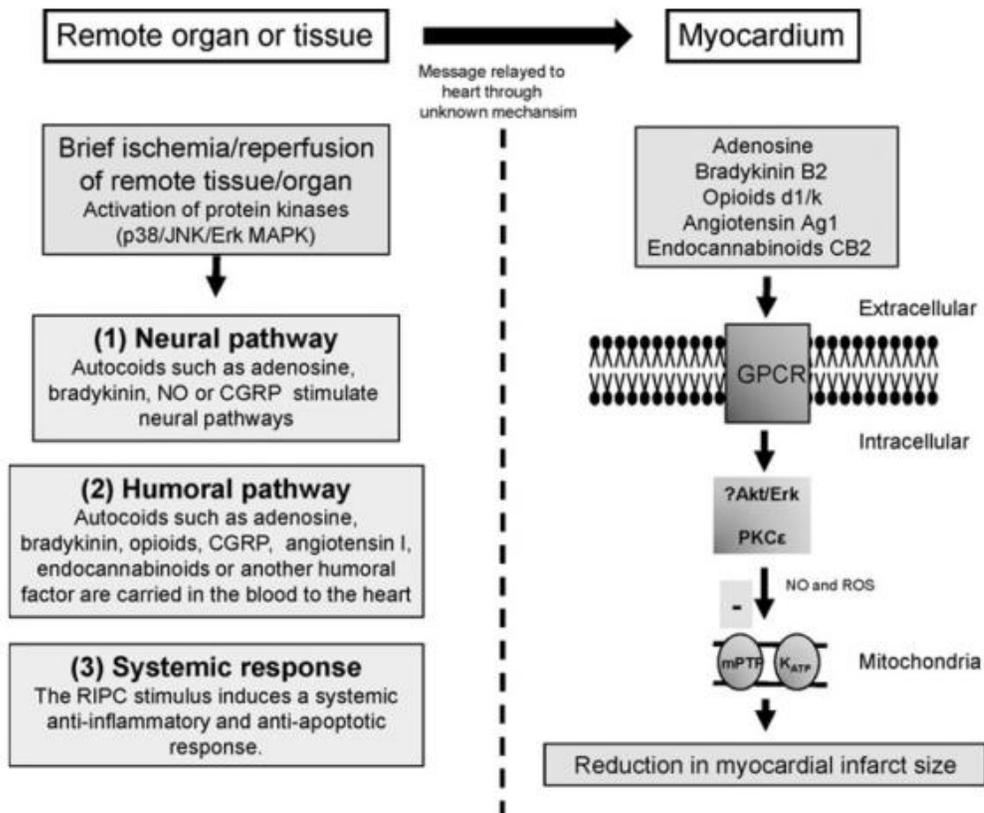
Se han realizado múltiples estudios intentando identificar a estos factores cardioprotectores, sin embargo, hasta la actualidad no hay reportes claros sobre los mismos. Serejo y cols (65) identificaron sustancias hidrofóbicas sensibles a temperatura con peso mayor a 3.5 kDa que conferían cardioprotección mediante la activación de la protein cinasa C (PKC). Otros estudios han investigado si algunas sustancias endógenas como la adenosina (66), bradicininas (67), opiodes (68), péptido relacionado al gen de la calcitonina (69) y endocannabinoides (70) son liberadas por el órgano remoto durante el acondicionamiento isquémico y si se trasladan al corazón por vía hematógica para activar señales intracelulares de cardioprotección. También se ha pensado en que el mediador endógeno active vías neurales aferentes mediante la maniobra de acondicionamiento isquémico como sucede en el caso de la adenosina, bradicinina y el péptido relacionado al gen de la calcitonina.

Opioides.

El posible papel de los opiodes como mecanismos de cardioprotección en el acondicionamiento isquémico remoto fue reportado por Patel (68) en el 2002 al abolir los efectos cardioprotectores del acondicionamiento isquémico remoto en ratas mediante el uso de naloxona (antagonista no específico de los receptores opioides). Otro estudio (71) ha implicado al receptor K-opioide en el acondicionamiento isquémico remoto al utilizar la oclusión de la arteria femoral como maniobra de pre-acondicionamiento. Se ha propuesto

que estos opioides endógenos en el órgano remoto ingresan a la corriente sanguínea y actúa a nivel del miocardio para ofrecer cardioprotección (figura10).

Figura 10. Posibles mecanismos involucrados en la cardioprotección por el mecanismo de acondicionamiento isquémico remoto.



Endocannabinoides.

Los estudios han implicado la activación de los receptores endocannabinoides CB2 como mecanismo de cardioprotección (72). Un estudio del 2008 (73) ha implicado la activación de estos receptores como mecanismo cardioprotector en el infarto de pacientes pre-acondicionados a nivel intestinal y la abolición de los efectos benéficos mediante el bloqueo de los mismos utilizando un antagonista de los receptores.

Mecanismo neural como vía de cardioprotección en el acondicionamiento remoto.

Adenosina.

En 1993 se reportaron los hallazgos de que el uso de antagonistas de los receptores de adenosina abolía los efectos cardioprotectores del pre-acondicionamiento isquémico remoto realizado a nivel renal en conejos (74). Estos hallazgos fueron corroborados por

Takao (75) un año más tarde quien además encontró niveles plasmáticos mayores de adenosina en los animales sometidos a la maniobra de acondicionamiento a nivel carótideo en comparación a los controles. Ding y cols (76) en su estudio demostraron la pérdida de la cardioprotección por la maniobra de acondicionamiento isquémico en animales con denervación renal a los que se realizó isquemia-reperusión a este nivel. Por último, Dong (76) ha confirmado la evidencia de una vía neural mediada por adenosina utilizando isquemia en una extremidad como estímulo de acondicionamiento. Los efectos protectores desaparecieron al realizar disección del nervio femoral, lo que sugiere una vía neural intacta para el mecanismo de acondicionamiento isquémico.

Bradicinina y péptido relacionado al gen de la calcitonina (CGRP).

En lo que se refiere al papel de la bradicinina los estudios por Schoemaker y Van Heijningen (77) y posteriormente por Wolfrum (78) han demostrado el efecto de estas sustancias como mecanismo cardioprotector posterior las maniobras de isquemia-reperusión y la desaparición de los mismos tras su bloqueo con antagonistas como el HOE140.

Por último, el CGRP es un neurotransmisor liberado de los nervios sensitivos y se ha asociado como mecanismo de cardioprotección en las maniobras de acondicionamiento isquémico.

Respuesta sistémica en el acondicionamiento remoto.

Los estudios experimentales han examinado el efecto del acondicionamiento remoto de un órgano o tejido en la transcripción génica del miocardio y en la respuesta inflamatoria. Se han encontrado tanto una disminución de la respuesta inflamatoria como un perfil favorable de transcripción génica (79,80) posterior a las maniobras de acondicionamiento isquémico.

Mecanismos miocárdicos de cardioprotección.

Una vez que la señal cardioprotectora arriba al corazón proveniente de los órganos y/o tejidos distantes, los mecanismos de traducción de señales intracelulares son reclutados dentro de los cardiomiocitos. Estos incluyen los ligandos que se unen a los receptores acoplados a la proteína G de la superficie celular como la adenosina (66), bradicinina (67), opioides (68), angiotensina (81) y endocannabinoides (70). La unión a estos receptores de

la superficie celular aparentemente activa a cinasas intracelulares como la PKC-e (82) y a otros componentes como las especies reactivas de oxígeno (83), óxido nítrico y al canal mitocondrial KATP. Al parecer también se activan cinasas que mejoran la sobrevivencia de la vía RISK (reperfusion injury salvage kinase) y resultan en la inhibición del poro de transición de la permeabilidad mitocondrial (mPTP) (84).

El canal KATP.

Tanto el sarcolema de las células miocárdicas como los canales mitocondriales de KATP han sido implicados como disparadores críticos o mediadores del fenómeno de cardioprotección (85). El paradigma actual propone que la unión del ligando al receptor en las células activa vías de señalización que finalizan en la mitocondria produciendo la apertura de los canales mitocondriales de KATP. Esto conlleva a la generación de especies reactivas de oxígeno mitocondriales que activan la cardioprotección mediante la activación de cinasas que mejoran la sobrevivencia del tejido (85) ó al inhibir la apertura del mPTP (86).

El óxido nítrico.

El óxido nítrico también juega un papel importante en la cardioprotección de las distintas maniobras de acondicionamiento isquémico. Los principales resultados que han avalado el papel de esta sustancia están basados en estudios que han realizado el bloqueo farmacológico de la misma (87).

Proteína quinasa C (PKC).

Está bien establecido que la PKC juega un papel crítico como mediador de las señales de acondicionamiento isquémico (85) para la cardioprotección. Los estudios experimentales han demostrado la ausencia del efecto cardioprotector de la maniobra al utilizar un bloqueador no selectivo de la PKC como es la queleritrina (88,89,90).

Poro de transición a la permeabilidad mitocondrial (mPTP).

El mPTP es un canal inespecífico de alta conductancia localizado en la membrana interna mitocondrial, su apertura en los primeros minutos de la reperfusión miocárdica guía la muerte celular al desacoplar la fosforilación oxidativa y producir la depleción de ATP e así como el edema mitocondrial (91). El prevenir su apertura durante el inicio de la reperfusión miocárdica ejerce un poderoso efecto cardioprotector (92).

III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Desde el principio de los años 70's se conoce el impacto que tiene el tamaño final del infarto en el pronóstico de los pacientes. Este se correlaciona con el desarrollo de arritmias, insuficiencia cardíaca y mortalidad. Por lo tanto, la reducción en el tamaño del infarto surge como una meta terapéutica primordial.

Actualmente las estrategias de reperfusión (trombólisis y ACTP) son el tratamiento de elección para reducir el tamaño del infarto. Sin embargo, los beneficios del tratamiento de reperfusión son parcialmente abolidos por los mecanismos presentes en la lesión por reperfusión. Esto ha desencadenado que el daño miocárdico producido por la reperfusión se haya convertido en tema de máximo interés debido a la descripción de estrategias para su prevención con aplicación a la práctica clínica.

Algunas de estas maniobras son la realización de isquemia-reperfusión (acondicionamiento isquémico) antes o después del episodio de isquemia sostenida (infarto del miocardio). Estas maniobras pueden realizarse dentro del miocardio ó incluso en tejidos a distancia (acondicionamiento remoto).

Poco se sabe del efecto de peri-acondicionamiento isquémico remoto en pacientes con infarto agudo del miocardio tratados con angioplastia primaria.

IV.- JUSTIFICACIÓN.

El daño miocárdico (lesión letal por reperfusión) producido por el tratamiento invasivo del infarto agudo del miocardio (ACTP) se asocia a peor pronóstico de los pacientes. El rol del peri-acondicionamiento isquémico remoto como tratamiento adyuvantes con el fin de contrarrestar los mecanismos de daño miocárdico por reperfusión no está establecido. Esta investigación utiliza un protocolo inofensivo y fácilmente aplicable a la práctica clínica, a diferencia de la mayoría de protocolos utilizados en el pasado la maniobra de peri-acondicionamiento difiere en el tiempo de inicio de la misma. Habitualmente los estudios de acondicionamiento clásicos dividen a la maniobra de acondicionamiento en una etapa “pre” (antes del episodio de isquemia) ó “post” (una vez resuelta la isquemia sostenida). En este protocolo utilizamos la maniobra de “peri-acondicionamiento”, es decir, utilizamos una maniobra de isquemia-reperfusión desde el ingreso del paciente a sala de hemodinámica. Tomando en consideración que el daño por reperfusión es un continuo tratamos de adelantarnos y prevenir los efectos nocivos de la reperfusión antes de su aparición. Esta investigación pretende evaluar los posibles beneficios del peri-acondicionamiento isquémico remoto en pacientes a los que se les realice ACTP primaria por infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST.

V.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La utilización del peri-acondicionamiento isquémico remoto durante la angioplastia coronaria primaria en el infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) podría ser una medida útil para reducir el daño miocárdico mediado por el tratamiento de reperfusión?

VI.- OBJETIVOS

Valorar si la utilización de una maniobra de peri-acondicionamiento isquémico remoto realizada durante la angioplastia coronaria primaria en pacientes con infarto del miocardio y elevación del segmento ST puede reducir el daño miocárdico por reperfusión. Se determinará la reducción del mismo al determinar la resolución del infarto por criterios electrocardiográficos, índice de complicaciones y mejoría de parámetros angiográficos.

VII.- HIPÓTESIS

La utilización de ciclos cortos de isquemia-reperfusión (peri-acondicionamiento isquémico remoto) durante la angioplastia coronaria primaria en el IAMCEST puede reducir el daño miocárdico determinado mediante la resolución del infarto por criterios electrocardiográficos, índice de complicaciones y mejoría de parámetros angiográficos.

VIII.- METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

Se considerará esta investigación como estudio de cohorte histórica, no aleatorizado. El estudio fue aprobado por el comité de investigación de este instituto. Se recabaron los datos de una cohorte de pacientes con Infarto agudo del miocardio y elevación del segmento ST que fueron tratados mediante angioplastia primaria en el INCICH de enero 2011 a diciembre 2011. Se compararon las variables dependientes e independientes contra un grupo control que no recibió la maniobra durante el mismo período.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron divididos en dos grupos. El grupo 1 (problema ó expuestos) fueron pacientes a los que se les realizó maniobra de peri-acondicionamiento isquémico + ACTP y el grupo 2 (control) pacientes a los que se realizó únicamente el tratamiento convencional de ACTP. Todos los pacientes recibieron el tratamiento para IAMCEST de acuerdo a las guías clínicas internacionales actuales.

A los pacientes incluidos en el grupo 1 se les realizaron 3 ciclos de isquemia-reperfusión durante el procedimiento de angioplastia coronaria, iniciando al ingreso del paciente a sala y terminando después del tercer ciclo, independientemente de haber terminado o no la intervención coronaria percutánea; evitando así interferir con la dinámica habitual de la intervención. Cada ciclo de isquemia-reperfusión fue realizado en alguno de ambos brazos y consistió en un período de 5 minutos de isquemia seguido de un período de 5 minutos de perfusión. Estos períodos de isquemia-reperfusión se realizaron con un manguito de esfigmomanómetro, durante el período de inflado se alcanzó una presión de 200 mmHg y durante el período de desinflado una presión de 0 mmHg. Se realizó el protocolo habitual de estudio y tratamiento en los pacientes con infarto agudo del miocardio mediante toma de electrocardiogramas seriados, estudios paraclínicos y ecocardiográfico.

Criterios de inclusión.

- Mayores de 18 años.
- Ambos sexos.
- Pacientes con síntomas de infarto dentro de las primeras 12 hrs del inicio de los mismos.
- Pacientes con flujo TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) grado 0 ó 1 en la arteria responsable del infarto.
- Elevación del segmento ST mayor a 1 mm en 2 derivaciones contiguas.
- Pacientes a los que se les realizó angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) primaria por infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST).

Criterios de exclusión.

- Pacientes con IAMCEST a los que se les realizó ACTP de rescate o facilitada.
- Paciente con Bloqueo completo de rama izquierda.
- Pacientes con lesión del tronco.
- Pacientes con comorbilidades no cardíacas asociadas que tuvieran expectativa de vida menor a 1 año.
- Pacientes con flujo colateral presente (Rentrop igual o mayor a 1).
- Pacientes en los que no se obtuvieron datos completos de los expedientes clínicos.

MEDICIONES.

A partir de los expedientes clínicos se analizaron antecedentes clínicos, angiográficos, electrocardiográficos y ecocardiográficos de los pacientes incluidos en el estudio. La maniobra de peri-acondicionamiento isquémico remoto se realizó de manera controlada no aleatorizada. Esta maniobra a diferencia de la utilizada en estudios previos (pre y post-acondicionamiento), se realiza durante el inicio de la angioplastia coronaria intentando bloquear la lesión por reperfusión lo antes posible, después de iniciado el insulto miocárdico.

La definición operacional para IAMCEST es aquel individuo con dolor precordial de cualquier tipo que se acompañe de elevación del segmento ST en el electrocardiograma de 12 derivaciones, en al menos dos derivaciones contiguas. Serán candidatos a

reperusión solamente los sujetos con tiempo de isquemia menor de 12 horas. En todos los pacientes se considerarán los siguientes antecedentes clínicos: sexo, edad, historia de diabetes mellitus/hipertensión arterial sistémica/tabaquismo/dislipidemia y obesidad. Además se evaluaron los antecedentes de cardiopatía isquémica y revascularización previa. En cuanto al ingreso a sala de hemodinámica para ACTP, se consideraron los tiempos de isquemia, puerta balón y las principales variables angiográficas al inicio del procedimiento (flujo TIMI, TMP, trombo TIMI, arteria responsable del infarto) así como las maniobras realizadas durante el procedimiento (aspiración, predilatación, postdilatación). En el análisis de los resultados se evaluarán las variables angiográficas al final de la angioplastia (flujo TIMI y TMP final) así como criterios electrocardiográficos de reperusión (resolución del segmento ST), fracción de expulsión del VI por ecocardiografía, días de estancias, complicaciones intrahospitalarias y a 30 días.

VARIABLES A ESTUDIAR

VARIABLES SOCIODEMOGRAFICAS (INDEPENDIENTES)				
VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	FUENTE
1) Edad en años	Edad en años.	Número de años.	Númerica discreta	FUENTE SECUNDARIA (EXPEDIENTE CLÍNICO)
2) Sexo masculino	Sexo masculino.	Sexo masculino.	CATEGORICA NOMINAL	
3) Diabetes	Glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dl, glucosa ≥ 200 mg/dl en cualquier momento con o sin síntomas, o glucosa ≥ 200 mg/dl a las 2 horas posterior a la ingesta de 75 gr de glucosa (según la Asociación Americana de Diabetes).	Presencia o ausencia (Sí o No) de antecedente de diabetes en el expediente clínico		
4) Hipertensión arterial (HAS)	Niveles de presión arterial $\geq 140/90$ mmHg en dos tomas con mas de un minuto de separación entre ellas (según JNC 7) ^a	Presencia o ausencia (Sí o No) de antecedente de HAS en el expediente clínico		
5) Dislipidemia	Nivel de colesterol LDL ≥ 100 mg/dl, o colesterol HDL ≤ 40 mg/dl (50 mg/dl en mujeres) o triglicéridos ≥ 150 mg/dl. (según ATP III) ^b	Presencia o ausencia (Sí o No) de antecedente de dislipidemia en el expediente clínico		

^a Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7).
^b National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III).

VARIABLES CLÍNICAS INDEPENDIENTES				
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	FUENTE
1) Clase Killip-Kimball	Estratificación individual de los pacientes con infarto agudo del miocardio que permite establecer un pronóstico de la evolución de la afección, y las probabilidades de muerte en los 30 primeros días tras el infarto.	KK-1: Paciente sin signos ni síntomas de insuficiencia cardíaca. KK- 2: Paciente con estertores en las bases, y/o tercer ruido. KK-3: Pacientes con edema agudo pulmonar. KK-4: Pacientes con choque cardiogénico.	Numérica	SECUNDARIA
2) Riesgo TIMI	El score de riesgo TIMI, basado en los datos de más de 15.000 pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del ST, es una simple suma aritmética de 8 predictores independientes de mortalidad.	Antecedentes: Edad 65-74 años=2 puntos, 75 años o más= 3 puntos, DM/HAS/Angina= 1 punto. Examen: TAS menor a 100 mmHg=3 puntos, FC mayor a 100 lpm=2 puntos, KK2-4= 2 puntos, Peso menor 67kg= 1 punto. Presentación: Elevación ST anterior o BRIHH= 1 punto, Tiempo retraso mayor a 4 hrs= 1 punto. Score total= 0 a 14 puntos.		
3) Tiempo puerta-balón.	Tiempo desde que el paciente ingresa al hospital para ser sometido a tratamiento hasta que se insufla el balón en la coronaria, también denominado intervalo de tratamiento.	Número de minutos		
4) Tiempo de isquemia	desde que comienzan los síntomas hasta la insuflación del balón en la coronaria	Número de minutos		
5) Alto riesgo	Paciente con riesgo TIMI igual ó mayor a 5 puntos.	Presencia ó ausencia (Si o No) de antecedente de infarto previo en el expediente clínico		
6) Infarto previo	Presencia de un infarto agudo del miocardio con ó sin elevación del segmento ST 30 días antes del estudio.	Presencia o ausencia (Sí o No) de antecedente de infarto previo en el expediente clínico		
7) Revascularización previa	Presencia de cirugía revascularización coronaria ó angioplastia coronaria percutánea 30 días antes de la inclusión en el estudio.	Presencia o ausencia (sí ó No) de antecedente de revascularización en el expediente clínico.		

VARIABLES DEPENDIENTES				
Complicaciones	Muerte, choque, Taquicardia ventricular/Fibrilación ventricular, Insuficiencia cardíaca durante la hospitalización ó a 30 días del procedimiento de ACTP.	Presencia ó ausencia (Sí ó no) de complicaciones.	Nominal	Secundaria: - Revisión de expediente clínico (por eventos en INCICH)
Resolución del segmento ST a los 180 min.	Criterio electrocardiográfico de reperfusión.	Completa: Disminución de 70% de la elevación del ST a los 180 min del procedimiento en comparación a la elevación del ST en el ingreso. Parcial: Disminución del 30 al 69% % de la elevación del ST a los 180 min del procedimiento en comparación a la elevación del ST en el ingreso. Incompleta: Disminución menor al 30% % de la elevación del ST a los 180 min del procedimiento en comparación a la elevación del ST en el ingreso		
Flujo TIMI final	Clasificación del flujo coronario epicárdico mediante angiografía.	Flujo TIMI 0= Ausencia de flujo. TIMI 1= Opacificación incompleta del vaso. TIMI 2= Opacificación total del vaso pero con flujo lento. TIMI 3= Flujo normal.		
Flujo TMP final	Clasificación de perfusión miocárdica mediante angiografía coronaria.	TMP 0= Ausencia de rubor miocárdico. TMP 1=Rubor miocárdico o densidad de contraste leves. TMP 2= Rubor miocárdico o densidad de contraste moderados, pero menores comparados contra los que se presentan en territorios no irrigados por el vaso responsable del infarto. TMP 3= Rubor miocárdico o densidad de contraste normales, igual a otros territorios no involucrados por la arteria responsable del infarto.	Numerica	
Días de estancia hospitalaria.	Número de días de estancia en la unidad de cuidados coronarios.	Número de días.		
Fracción de expulsión del VI posterior a ACTP.	Volumen de eyección dividido por el volumen diastólico final del ventrículo izquierdo, determinado por ecocardiografía 2D.	Porcentaje de fracción de eyección reportado.		

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Las variables se analizaron como categóricas o numéricas dependiendo las características de las mismas. Los resultados generales se expresaron como medias \pm D.E. o proporciones, dependiendo del tipo de distribución. La comparación entre grupos se realizó con t-student y la prueba de hipótesis para proporciones (prtest) utilizando el programa STATA 11.0

IX. RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión (n=44) y se dividieron en dos grupos de acuerdo a la maniobra experimental. Al primer grupo se le realizó la maniobra de peri-acondicionamiento isquémico remoto durante la ACTP (n=21) y al grupo control únicamente la ACTP más tratamiento convencional (n=23), se compararon las características generales de la población estudiada. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en cuanto a edad, género, historia de diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, tabaquismo y obesidad (tabla 1). Los pacientes del género masculino predominaron en los grupos de estudio como era de esperarse por el mayor número de eventos cardiovasculares en esta población. Asimismo, los pacientes de ambos grupos tenían un alto porcentaje de factores de riesgo cardiovascular (DM2, HAS, tabaquismo, dislipidemia). Sólo llama la atención un bajo porcentaje de pacientes con obesidad al tratarse de un factor de riesgo presente en mayor proporción en nuestra población mexicana.

Tabla 1. Variables independientes de los antecedentes de pacientes con infarto agudo de miocardio que fueron incluidos en el estudio.

Variable	GRUPO POST-ACON (n= 21)	GRUPO CONTROL (n= 23)	VALOR P
Edad	56.6 (SD 9.4)	59.1 (SD 11.5)	0.43 NS
Género masculino	66.6 %	78.2%	0.38 NS
DM2	38 %	39 %	0.94 NS
HAS	47.6 %	52.1 %	0.76 NS
Dislipidemia	42.8%	65.2 %	0.13 NS
Tabaquismo	61.9 %	52.1 %	0.51 NS
Obesidad	19 %	17.3 %	0.88 NS

Por otra parte, se compararon los antecedentes de cardiopatía isquémica (infarto y revascularización coronaria previa), la escala de riesgo TIMI para infarto con elevación del segmento ST y la clasificación Killip/Kiball al ingreso (ambas útiles para definir el riesgo inicial del paciente y pronóstico de mortalidad). Los tiempos puerta-balón, tiempo total de isquemia y tiempo de isquemia menor a 360 min resultan sumamente importantes para valorar la calidad en la atención del paciente con infarto agudo del miocardio así como el pronóstico de éxito y complicaciones de los mismos. En la tabla 2, se encuentran los

valores de éstas variables en las que tampoco se encontró diferencia estadísticamente significativa de los grupos en estudio ($p > 0.05$).

Tabla 2. Variables independientes relacionadas a los antecedentes de cardiopatía isquémica, escalas de riesgo al ingreso y tiempos de isquemia/puerta balón en los pacientes con infarto agudo del miocardio.

Variable	GRUPO POST-ACON (n= 21)	GRUPO CONTROL (n= 23)	VALOR P
Revascularización previa	14.2 %	4.3 %	0.25 NS
Infarto previo	19 %	4 %	0.12 NS
Clase Killip-Kimball	1.14 (SD 0.35)	1.34 (SD 0.48)	0.12 NS
Riesgo TIMI al ingreso	2.90 (SD 1.48)	3.65 (SD 2.20)	0.19 NS
Tiempo puerta balón	84.1 (SD 31.1)	84.5 (SD 23.6)	0.95 NS
Tiempo total isquemia	306.23 (SD 183)	385.17 /SD 190.3)	0.16 NS
Tiempo isquemia menor a 360 min.	66.6 %	56.5 %	0.49 NS
Alto riesgo	14.2 %	26.0 %	0.34 NS

Finalmente, dentro de las características basales de ambos grupos se compararon los hallazgos angiográficos iniciales y las maniobras terapéuticas empleadas de manera rutinaria durante la ACTP en pacientes con infarto agudo del miocardio y elevación del segmento ST. En la tabla 3 puede observarse que no existió diferencia significativa entre los pacientes con infarto en los que la arteria responsable del infarto fue la arteria descendente anterior ($p = 0.98$), esto cobra relevancia al tratarse de la arteria que irriga una mayor proporción del músculo cardiaco. Tampoco existió diferencia en cuanto a la presencia y gravedad del trombo TIMI inicial en ambos grupos ($p = 0.08$), habrá que recordar que la presencia de un trombo intracoronario continúa representando un reto a la hora de practicar una angioplastia coronaria, debido a los malos resultados inmediatos y a la posibilidad de embolización distal. A pesar de los buenos resultados con dilatación convencional o con la implantación de *stents* en lesiones con trombos de pequeño y mediano tamaño, la identificación de un trombo grande se considera generalmente como un marcador de mayor riesgo durante el procedimiento. En ambos grupos se encontró trombo intracoronario de gran tamaño, incluso el promedio fue mayor en los paciente sometidos a la maniobra de peri-acondicionamiento sin alcanzar significancia estadística.

En ambos grupos se realizó aspiración del trombo, predilatación de la lesión y postdilatación post-stent en porcentajes equiparables por lo que el valor de p no fue significativo ($p > 0.05$).

Tabla 3. Variables independientes de los hallazgos y maniobras realizadas durante el cateterismo coronario en los pacientes con infarto agudo del miocardio incluidos en el estudio.

Variable	GRUPO POST-ACON (n= 21)	GRUPO CONTROL (n= 23)	VALOR P
ARI, DA	47.6 %	47.8 %	0.98 NS
Trombo TIMI inicial	4.3 (SD 1.1)	3.4 (SD 2.2)	0.08 NS
Aspiración	42.8 %	56.5 %	0.36 NS
Predilatación	61 %	60 %	0.94 NS
Postdilatación	47.6 %	60.8 %	0.37 NS
Flujo TIMI basal 0	71.4 %	69.5 %	0.89 NS
Flujo TMP basal 0	85.7 %	82.6 %	0.77 NS
Enf. Multivascolar	52.3 %	56.5 %	0.78 NS

Efecto de la maniobra de peri-acondicionamiento isquémico remoto.

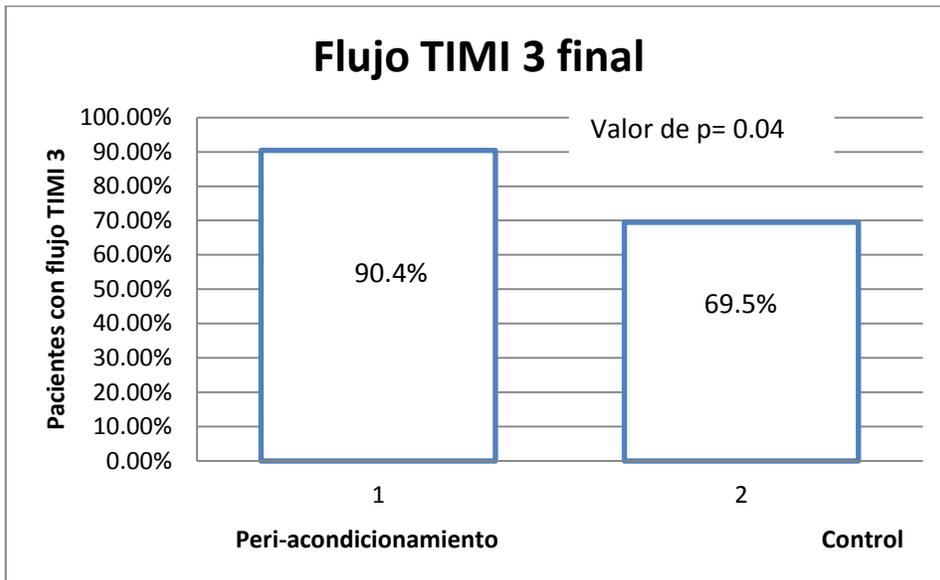
En la tabla 4 se analiza el efecto de la maniobra de peri-acondicionamiento. Mediante la prueba de hipótesis para proporciones se encontró diferencia estadísticamente significativa en el flujo TIMI final y TMP final en ambos grupos. En el grupo de peri-acondicionamiento isquémico remoto se encontró una mayor proporción de pacientes con flujo TIMI 3 (90.4%) en comparación al grupo control (69.5%), lo cual fue estadísticamente significativo ($p= 0.04$).

El porcentaje de pacientes con TMP 3 final también fue mayor en el grupo de peri-acondicionamiento (57.1%) en comparación al control (21.7%) con valor de p significativo ($p= 0.008$). Este hallazgo es sumamente relevante dado que tanto el flujo TIMI y TMP final nos hablan del éxito de la reperfusión y con la recuperación completa de ambos (TIMI 3, TMP 3) se ha reportado un riesgo muy bajo de mortalidad en comparación a valores menores (gráfica 1 y 2).

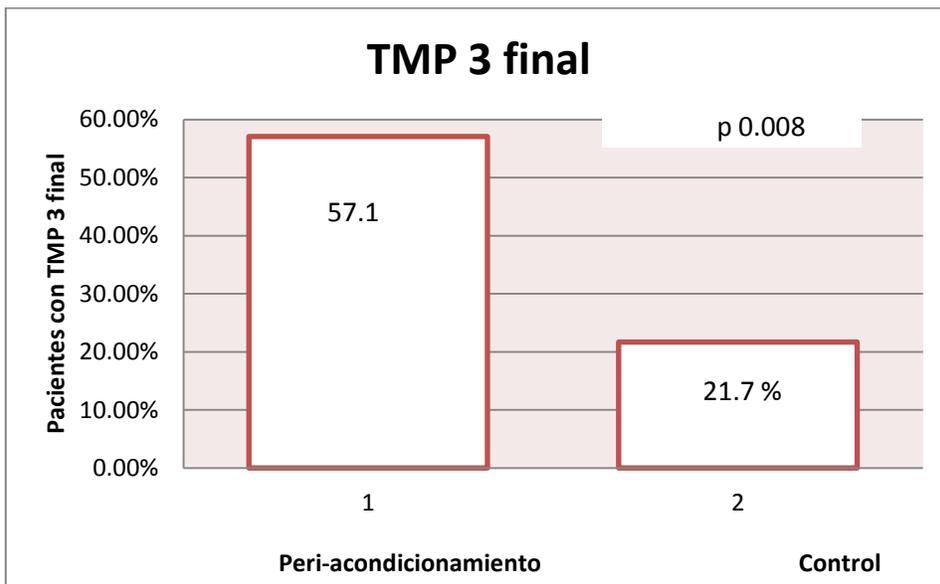
Tabla 4. Flujo TIMI final y TMP final al término de la angioplastia coronaria.

Variable	GRUPO POST-ACON (n= 21)	GRUPO CONTROL (n= 23)	VALOR P ❖ Significancia estadística
Flujo TIMI 3	90.4%	69.5%	❖ 0.04
TMP 3	57.1 %	21.7 %	❖ 0.008

Gráfica 1. Porcentaje de pacientes con Flujo TIMI 3 al término de la ACTP.



Gráfica 2. Porcentaje de pacientes con Flujo TMP 3 al término de la ACTP.



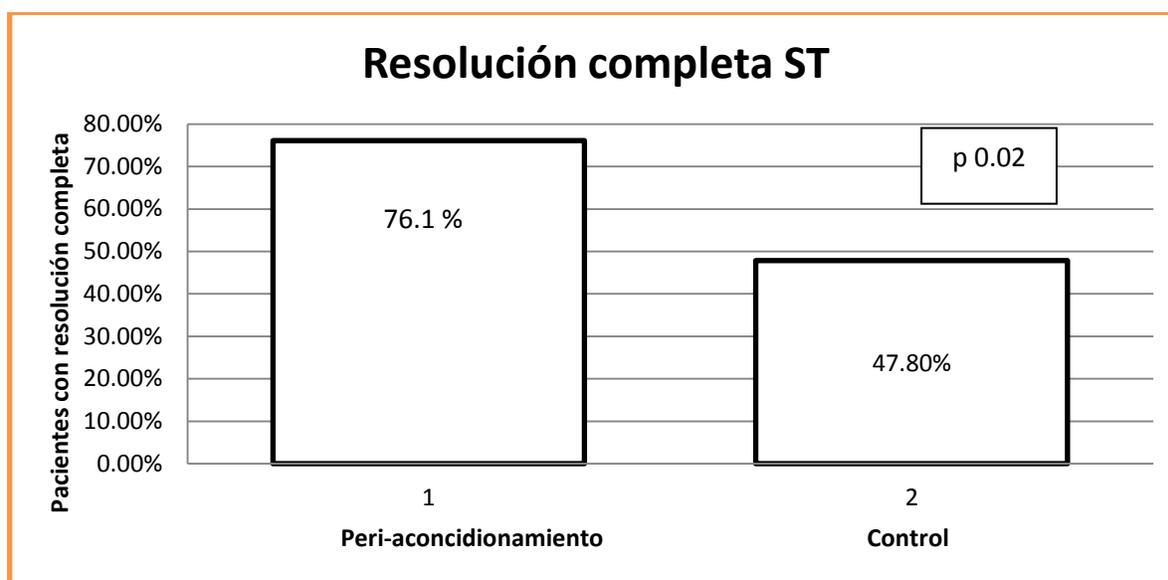
La tabla 5 compara la resolución del segmento ST a 180 minutos como criterio de reperfusión y éxito del procedimiento. El estudio demostró una diferencia estadística ($p = 0.02$) significativa entre ambos grupos a favor del grupo de peri-acondicionamiento. Este hallazgo es muy importante ya que como es sabido los cambios en el ST reflejan el flujo miocárdico más que el epicárdico y brindan importante información pronóstica

independiente de los hallazgos angiográficos. En numerosos estudios se ha demostrado una relación consistente entre el grado de resolución del ST y la mortalidad subsecuente.

Tabla 5. Resolución completa del segmento ST a los 180 min de la ACTP y FEVI durante las primeras 48 hrs del procedimiento (ECOTT).

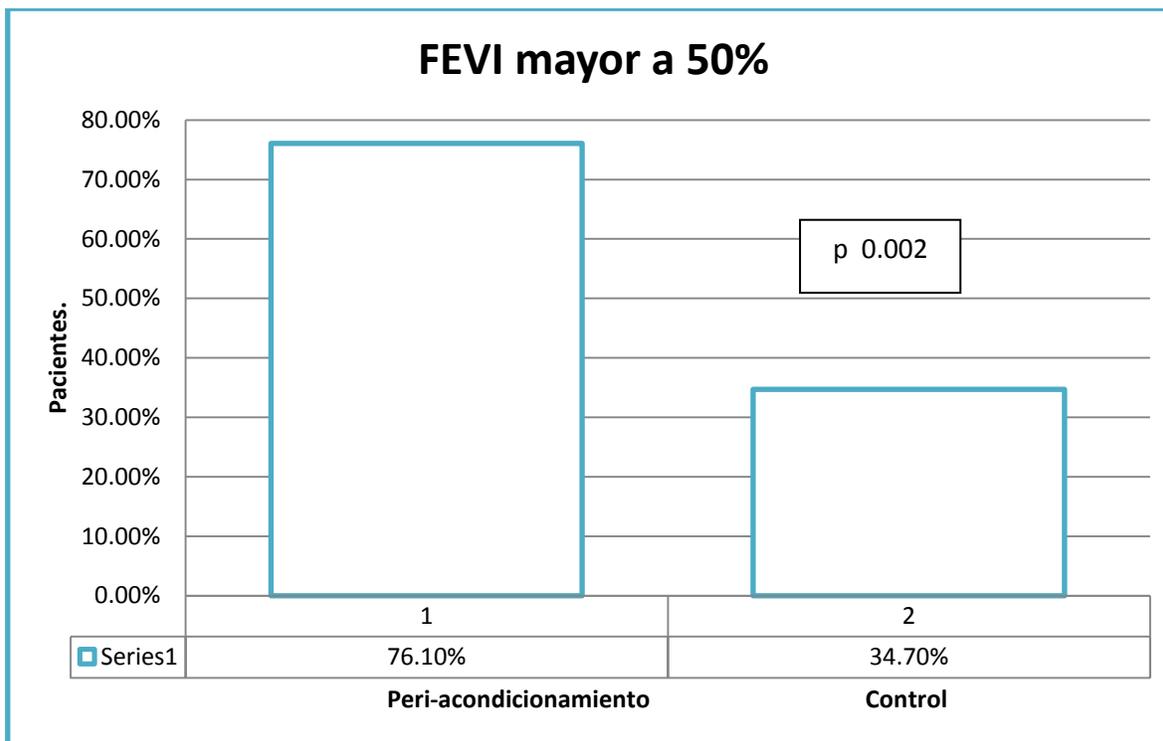
Variable	GRUPO POST-ACON (n= 21)	GRUPO CONTROL (n= 23)	VALOR P ❖ Significancia estadística
Resolución completa ST 180 min	76.1 %	47.8 %	❖ 0.02
FEVI > 50%	76.1 %	34.7%	❖ 0.002

Gráfica 3. Porcentaje de pacientes con Resolución Completa del ST a los 180 min de la ACTP.



En la tabla 5 y en la figura 4, también se expone el hallazgo encontrado en la población sometida a la maniobra de peri-acondicionamiento isquémico remoto de una mayor fracción de expulsión del ventrículo izquierdo en el ecocardiograma transtorácico realizado durante el internamiento y posterior a la angioplastia percutánea. Puede observarse que existe una diferencia importante (p 0.002) entre ambos grupos, en cuanto al porcentaje de pacientes que alcanzaron FEVI mayor a 50% después del procedimiento.

Gráfica 4. Porcentaje de pacientes con FEVI mayor al 50% (determinada mediante estudio de ecocardiografía transtorácica) posterior al tratamiento de ACTP.

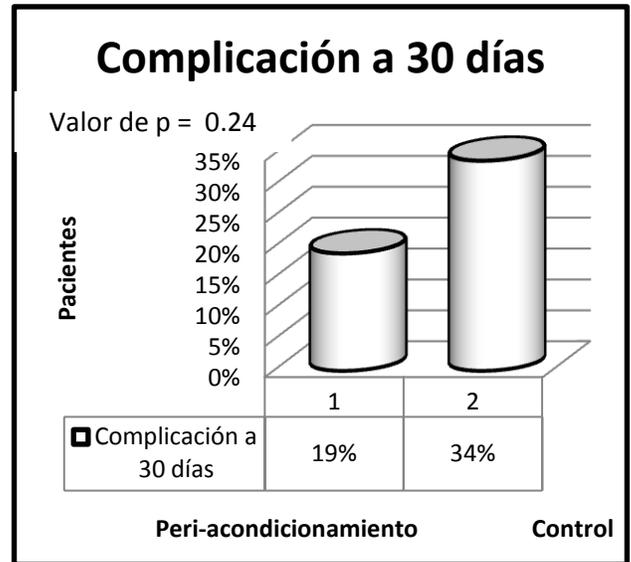
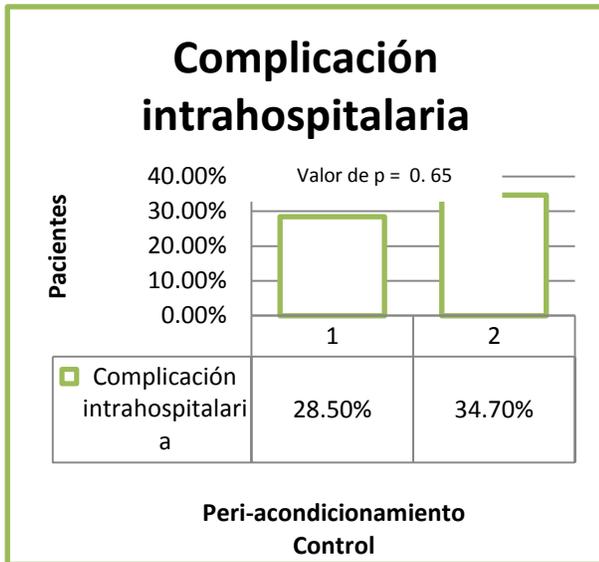


En lo que se refiere a las complicaciones (definidas como muerte, TV/FV/, reinfarto, choque, ICC) y los días de estancia intrahospitalaria, en la tabla 6 y en los gráficos del 5-7 puede observarse que no se encontraron diferencias en las complicaciones intrahospitalarias ni en las complicaciones a 30 días. Tampoco existió diferencia estadística en los días de hospitalización entre ambos grupos.

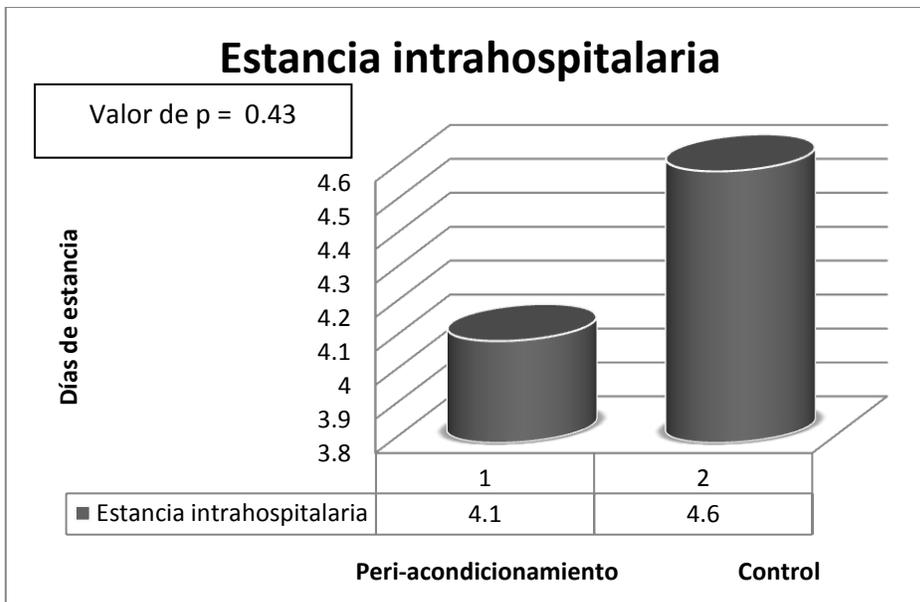
Tabla 6. Complicaciones intrahospitalarias/ Complicaciones a 30 días / Días de estancia intrahospitalaria.

Variable	GRUPO POST-ACON (n= 21)	GRUPO CONTROL (n= 23)	VALOR P ❖ Significancia estadística
Complicación intrahospitalaria	28.5%	34.7%	0.65 NS
Complicación a 30 días	19%	34 %	0.24 NS
Estancia intrahospitalaria	4.1 (SD 1.7)	4.6 (SD 2.7)	0.43 NS

Gráfica 5 y 6. Complicaciones intrahospitalarias (muerte, TV/FV/ choque /IC) durante el internamiento y a los 30 días.



Gráfica 7. Días de estancia intrahospitalaria.



X. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.

En fechas recientes se ha retomado con gran interés el tema del pre y post-acondicionamiento isquémico como tratamiento adyuvante a las estrategias de reperfusión del infarto agudo del miocardio. Este interés está plenamente justificado al considerar que las enfermedades cardiovasculares continúan en primer lugar de muerte a nivel global a pesar de los avances de tratamiento alcanzados en la actualidad. En párrafos previos se menciona que a pesar de un adecuado tratamiento de reperfusión y del uso apropiado de los fármacos anti-isquémicos, la mortalidad asociada al infarto agudo del miocardio es de hasta el 10% y un 25% de pacientes desarrollan insuficiencia cardiaca crónica. Es en estas circunstancias que el peri-acondicionamiento isquémico juega un papel primordial como posible medida cardioprotectora.

Además está bien establecido que el daño asociado a la reperfusión contribuye de forma importante al tamaño final del infarto y a una mayor proporción de complicaciones. En los últimos años se han descrito maniobras de acondicionamiento isquémico prácticas y sumamente factibles en el escenario clínico de los pacientes con infarto agudo del miocardio.

En este estudio empleamos un protocolo de peri-acondicionamiento isquémico remoto que consiste en la aplicación de tres ciclos de isquemia-reperfusión de una extremidad durante la angioplastia coronaria transluminal percutánea. Las modificaciones y adaptaciones que realizamos al conocimiento histórico buscan 1) asegurar que el fenómeno de acondicionamiento inicie antes de la apertura coronaria y 2) que no interfiera con los pasos habituales de una intervención coronaria percutánea, por lo que la maniobra se da por terminada al final del tercer ciclo, haya o no terminado el procedimiento. Esto significa que en una proporción de pacientes los tres ciclos terminaron antes de obtener la reperfusión, es decir, recibieron pre-acondicionamiento a distancia. En otra proporción de pacientes la maniobra terminó después de abrir la arteria, es decir, recibieron post-acondicionamiento remoto. Ambas maniobras han demostrado efectos benéficos, por lo que los resultados obtenidos con la maniobra de peri-acondicionamiento remoto que evaluamos demostró ser factible y eficaz.

A pesar que el estudio no contó con grupos aleatorizados, los grupos estudiados no mostraron diferencias estadísticas significativas como puede verse en el área de resultados. Incluso se analizaron y compararon la presencia de factores pronósticos relevantes en el desenlace final del tratamiento como fueron: comorbilidades, arteria responsable del infarto, riesgo TIMI y clase Killip-Kimball como marcadores de mortalidad a 30 días en ambos grupos. Tampoco existió diferencia estadística en los tiempos puerta balón y tiempo de isquemia como marcadores de calidad en el tratamiento intervencionista y de retraso en la presentación del paciente respectivamente, ni en las características basales de las arterias epicárdicas al inicio de la angioplastia coronaria. En ambos grupos los pacientes recibieron el mismo tratamiento médico de acuerdo a las guías clínicas internacionales para el tratamiento del infarto agudo del miocardio con

elevación del segmento ST. No existieron diferencias significativas en las maniobras realizadas durante el cateterismo como la aspiración, predilatación o post-dilatación.

Una vez analizadas las características basales de ambos grupos procedimos a estudiar los desenlaces clínicos, electrocardiográficos, ecocardiográficos y angiográficos de los pacientes incluidos. Se encontraron importantes hallazgos con respecto a los flujos TIMI y TMP finales. En el grupo de pacientes sometidos a la maniobra de peri-acondicionamiento isquémico remoto se encontró beneficio estadísticamente significativo en comparación al grupo control. Igualmente la proporción de pacientes con resolución completa del segmento ST a los 180 minutos y pacientes con FEVI >50% fue mayor en el grupo de pacientes peri-acondicionados. En el área donde no existió diferencia entre ambos grupos fue en la proporción de complicaciones intrahospitalarias, a 30 días y en los días de estancia.

Estos hallazgos sugieren la posible participación de la maniobra de peri-acondicionamiento isquémico remoto como variable explicativa de los mismos. Sin embargo, la muestra es limitada para aseverar dicha observación ya que las pruebas de regresión multivariadas sólo mostraron diferencia estadística significativa en estos desenlaces con un valor de $p < 0.10$.

Por lo tanto, considero que habrá que realizar un nuevo estudio que incluya una mayor muestra aleatorizada y pacientes con criterios de mayor gravedad como: inestabilidad hemodinámica, choque cardiogénico y/o lesión del tronco. Este grupo de pacientes al cursar con mayor riesgo de complicaciones también podrían tener mayor beneficio de los tratamientos adyuvantes a la reperfusión coronaria como lo es la maniobra de peri-acondicionamiento isquémico remoto.

ANEXOS XI.

Efectos del Peri-Acondicionamiento en desenlaces clínicos de la lesión por reperfusión: Aplicación del Modelo Probit

En esta sección se presentan los resultados que cuantifican el efecto del tratamiento de peri-acondicionamiento isquémico sobre diversas variables categóricas representativas de la recuperación del paciente.

Las variables categóricas en cuestión son:

Completa = 0 si el paciente no alcanzó una resolución completa del segmento ST tras el cateterismo

= 1 si el paciente alcanzó resolución completa del segmento ST tras el cateterismo

Tmp 3 = 0 si el paciente alcanzó un nivel de TMP menor a 3 tras el cateterismo

= 1 si el paciente alcanzó un nivel de TMP igual a 3 tras el cateterismo

Fevi50 = 0 si el paciente tuvo una FEVI menor a 50% tras el cateterismo

= 1 si el paciente tuvo una FEVI mayor o igual a 50% tras el cateterismo

Estas variables fueron seleccionadas para el análisis dado que presentan una fuerte asociación con el desenlace satisfactorio del paciente con infarto agudo del miocardio.

Para medir el impacto del tratamiento de peri-acondicionamiento se utiliza un modelo de respuesta binaria con la forma:

$$P(y = 1 | X) = G(X\beta)$$

Donde:

$P(y = 1 | x)$ representa la probabilidad condicional de que la variable categórica dependiente tome el valor de 1, dado un conjunto de variables independientes representadas por X .

$G(x\beta)$ es una función que depende de las variables independientes del modelo (X) y una serie de parámetros a estimar (β).

Cuando G es una función lineal en las variables y parámetros, se tiene lo que en la literatura estadística se conoce como el modelo de probabilidad lineal, el cual se puede expresar de la siguiente manera:

$$P(y = 1 | X) = \beta_0 + \beta_1 * X_1 + \dots + \beta_n * X_n + e$$

Donde X_1, X_2, \dots, X_n son las variables independientes y e es un término aleatorio que se distribuye como normal con media cero y varianza constante. El método para estimar los parámetros (los β 's) se conoce como mínimos cuadrados ordinarios. Sin embargo, el modelo de probabilidad lineal tiene el inconveniente de que las probabilidades pronosticadas no necesariamente caen en el intervalo $[0,1]$ (J. M. Wooldridge, *Econometric Analysis of Cross Section and Panel Data*, 2002, The MIT Press, p. 457).

Para resolver este problema, es común hacer que G tome la forma de una función de distribución de probabilidad acumulativa. En particular, cuando G representa la función de distribución normal estandarizada, se obtiene el modelo conocido como Probit (Wooldridge, p. 458). En este caso, el modelo puede representarse con la siguiente ecuación:

$$P(y = 1 | X) = \int_{-\infty}^z (2\pi)^{-\frac{1}{2}} \exp\left(-\frac{z^2}{2}\right)$$

Donde $z = \beta_0 + \beta_1 * X_1 + \dots + \beta_n * X_n$

Los parámetros de este modelo se estiman a través del método de máxima verosimilitud, el cual es implementado por el comando "probit" del paquete estadístico Stata. Esta herramienta computacional simplifica además la interpretación de los coeficientes, pues a través del comando "dprobit" es posible conocer el efecto marginal de las variables independientes sobre la probabilidad de que la variable dependiente tome el valor de 1. Así, por simplicidad, en los análisis a continuación se presentan siempre los resultados obtenidos con el comando "dprobit".

Efectos sobre la Resolución Completa del Segmento ST

Para conocer el efecto del tratamiento de peri-acondicionamiento isquémico sobre la probabilidad de alcanzar una resolución completa, se estimaron una serie de modelos probit con varios conjuntos de variables independientes. Cabe resaltar que, al utilizar todo el conjunto de variables de control de las características demográficas y de los antecedentes clínicos y angiográficos, de los pacientes estudiados, los resultados indicaron la presencia del problema conocido como multicolinealidad de las variables independientes.

La multicolinealidad se presenta cuando una o más de las variables explicativas del modelo se encuentran fuertemente correlacionadas entre sí, de forma que no es posible distinguir entre los efectos ocasionados por cada una de ellas sobre la variable dependiente. Un rasgo típico de la presencia de multicolinealidad es el hecho de que, a pesar de que ninguno de los estimadores obtenidos es estadísticamente significativo, el modelo estimado tiene una elevada bondad de ajuste (R^2 's cuadradas cercanas a uno).

Dadas las variables utilizadas en el estudio, no resulta extraña la presencia de multicolinealidad. Por ejemplo, es muy probable que variables como el Riesgo TIMI incluyan en su cuantificación los efectos potencialmente negativos de otros factores como la presencia de diabetes, HAS, clase KK, tiempo de isquemia, etc.

La estrategia adoptada consistió en mantener dentro del modelo aquellas variables que la teoría médica considera que ejercen un efecto fundamental sobre la evolución del paciente tras la práctica del cateterismo. En todas las estimaciones se incluye dentro de las variables independientes al indicador “flag”, el cual toma el valor de 1 para los pacientes que recibieron el tratamiento de post-acondicionamiento isquémico y 0 para los pacientes del grupo de control. Como parte de la estrategia, las variables con menor significación estadística se fueron eliminando del modelo, hasta llegar a la estimación final, la cual se considera es la más parsimoniosa en el sentido estadístico (es decir, explica más con el menor número posible de variables).

El cuadro 1 presenta los resultados de los 3 modelos estimados cuando la variable dependiente es la variable categórica de resolución completa:

Como puede apreciarse, en los 3 modelos estimados el tratamiento de peri-acondicionamiento isquémico (flag = 1) tiene un efecto estadísticamente significativo (con un nivel de confianza de 90%) y positivo sobre la probabilidad de alcanzar una resolución completa. En todos los casos la estimación tiene una magnitud parecida. En el primer modelo el tratamiento incrementa (manteniendo todo lo demás constante) la probabilidad media de alcanzar una resolución completa en 28.57%, en el segundo modelo el incremento es de 30.10% y en el tercer modelo es de 25.09%.

Dado que la proporción de pacientes con resolución completa en el total de la muestra estudiada fue del 61.3%, el resultado del primer modelo predice que, para el paciente promedio, recibir el tratamiento de peri-acondicionamiento isquémico eleva su probabilidad de alcanzar una resolución completa de 61.3% a 78.8%. Una interpretación análoga se puede hacer para los modelos 2 y 3.

En el caso del género, el modelo 1 muestra que la probabilidad de alcanzar la resolución completa es menor para los hombres, pero el resultado NO es estadísticamente significativo. Tampoco resultaron significativos otros factores como la edad, la presencia de tabaquismo, la clase Killip-Kimball, la clasificación Trombo TIMI previa a la intervención, la clasificación de flujo TIMI basal, ni la clasificación de TMP basal.

En cambio, el tiempo total de isquemia tiene un efecto negativo y estadísticamente significativo sobre la resolución completa. De hecho, cada minuto de incremento en esta variable disminuye la probabilidad de alcanzar resolución completa en 0.13%. Aunque parece una cantidad pequeña, este efecto es acumulativo, de forma que por cada hora de aumento en el tiempo total de isquemia, la probabilidad de resolución completa disminuye en 7.8%.

Destaca el hecho de que cuando la arteria afectada es la DA, la probabilidad de resolución completa disminuye considerablemente (-55.88%). Este coeficiente es estadísticamente significativo y, para el paciente promedio, la afectación en la arteria DA implica que su probabilidad de alcanzar la resolución completa baja drásticamente de 61.3% a sólo 27.1%, todo lo demás constante.

Cuadro 1: Efectos del Tratamiento de Peri-Acondicionamiento Isquémico sobre la Probabilidad de Resolución Completa

Variable Dependiente: completa (Indicador de resolución completa)			
VARIABLES EXPLICATIVAS	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
Flag (0= Grupo de control, 1 = Grupo tratado)	0.2857 (0.1467) **	0.3010 (0.1583) **	0.2509 (0.1498) **
Género (0 = Mujer, 1 = Hombre)	-0.2735 (0.1577)		
Edad	-0.0020 (0.0076)		
Tabaco	-0.0901 (0.1659)		
Clase KK		-0.0969 (0.1817)	
Tiempo total Isquemia		-0.0013 (0.0005) *	
Da (0 = arteria Cx o ha, 1 = arteria Da)		-0.5588 (0.1528) *	
Trombo TIMI inicial			0.0637 (0.0772)
Flujo TIMI basal			0.0915 (0.1386)
TMP basal			0.0992 (0.1725)

Notas: La cifra en la parte superior de cada celda representa el efecto marginal de la variable explicativa (independiente) sobre la probabilidad de alcanzar una resolución completa. Por ejemplo, en el modelo 1, el tratamiento de peri-acondicionamiento incrementa, todo lo demás constante, la probabilidad de la resolución completa en 28.57%.

La cifra en paréntesis es el error estándar del estimador. Los casos marcados con * son estadísticamente significativos con un nivel de confianza del 95%. Los casos marcados con ** son estadísticamente significativos con un nivel de confianza del 90%.

XII.- REFERENCIAS

- 1) Yellon Derek M, Hausenloy Derek. Myocardial reperfusion injury. *New England Journal of Medicine*. 2007, 357 1121-1135.
- 2) Piper HM, Garcia-Dorado D, Ovize M. A fresh look at reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 1998;38:291-300.
- 3) Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20.
- 4) Bolli R, Becker L, Gross G, Mentzer R Jr, Balshaw D, Lathrop DA. Myocardial protection at a crossroads: the need for translation into clinical therapy. *Circ Res* 2004;95:125-34.
- 5) Staat P, Rioufol G, Piot C, et al. Postconditioning the human heart. *Circulation* 2005;112:2143-8.
- 6) Laskey WK. Brief repetitive balloon occlusions enhance reperfusion during percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: a pilot study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;65:361-7.
- 7) Ma X, Zhang X, Li C, Luo M. Effect of postconditioning on coronary blood flow velocity and endothelial function and LV recovery after myocardial infarction. *J Interv Cardiol* 2006;19:367-75.
- 8) Jennings RB, Sommers HM, Smyth GA, Flack HA, Linn H. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. *Arch Pathol* 1960;70:68-78.
- 9) Zweier JL. Measurement of superoxide-derived free radicals in the reperfused heart: evidence for a free radical mechanism of reperfusion injury. *J Biol Chem* 1988;263:1353-7.
- 10) Hearse DJ, Humphrey SM, Chain EB. Abrupt reoxygenation of the anoxic potassium-arrested perfused rat heart: a study of myocardial enzyme release. *J Mol Cell Cardiol* 1973;5:395-407.
- 11) Klein HH, Pich S, Lindert S, Nebendahl K, Warneke G, Kreuzer H. Treatment of reperfusion injury with intracoronary calcium channel antagonists and reduced coronary free calcium concentration in regionally ischemic, reperfused porcine hearts. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1395-401.
- 12) Carry MM, Mrak RE, Murphy ML, Peng CF, Straub KD, Fody EP. Reperfusion injury in ischemic myocardium: protective effects of ruthenium red and of nitroprusside. *Am J Cardiovasc Pathol* 1989;2:335-44.
- 13) Gumina RJ, Buerger E, Eickmeier C, Moore J, Daemmgen J, Gross GJ. Inhibition of the Na(+)/H(+) exchanger confers greater cardioprotection against 90 minutes of myocardial ischemia than ischemic preconditioning in dogs. *Circulation* 1999;100:2519-26.
- 14) Lemasters JJ, Bond JM, Chacon E, et al. The pH paradox in ischemia-reperfusion injury to cardiac myocytes. *EXS* 1996;76:99-114.
- 15) Vinten-Johansen J. Involvement of neutrophils in the pathogenesis of lethal myocardial reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2004;61:481-97.

- 16) Kim JS, Jin Y, Lemasters JJ. Reactive oxygen species, but not Ca²⁺ overloading, trigger pH- and mitochondrial permeability transition-dependent death of adult rat myocytes after ischemia-reperfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290:H2024-H2034.
- 17) Griffiths EJ, Halestrap AP. Mitochondrial non-specific pores remain closed during cardiac ischaemia, but open upon reperfusion. *Biochem J* 1995;307:93-8.
- 18) Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:H579-H588. [Erratum, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286:H477.]
- 19) Zhao ZQ, Vinten-Johansen J. Postconditioning: reduction of reperfusion-induced injury. *Cardiovasc Res* 2006;70:200-11.
- 20) Cohen MV, Yang XM, Downey JM. The pH hypothesis of postconditioning: staccato reperfusion reintroduces oxygen and perpetuates myocardial acidosis. *Circulation* 2007;115:1895-903.
- 21) Reimer KA, Jennings RM: 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* 40; 633, 1979.
- 22) Jennings RB, Hawkins HK, Lowe JE, Hill ML, Klotman S, Reimer KA: Relation between high energy phosphate and lethal injury in myocardial ischemia in the dog. *Am J Pathol* 92: 187, 1978.
- 23) Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986. 1124-1136.
- 24) Liu GS, Thornton J, Van Winkle DM, et al. Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A1 adenosine receptors in rabbit heart. *Circulation* 1991; 84:350.
- 25) Li Y, Kloner RA. The cardioprotective effects of ischemic 'preconditioning' are not mediated by adenosine receptors in rat hearts. *Circulation* 1993; 87:1642.
- 26) Sumeray MS, Yellon DM. Characterisation and validation of a murine model of global ischaemia-reperfusion injury. *Mol Cell Biochem* 1998; 186:61
- 27) Schott RJ, Rohmann S, Braun ER, Schaper W. Ischemic preconditioning reduces infarct size in swine myocardium. *Circ Res* 1990; 66:1133.
- 28) Kloner RA, Yellon D. Does ischemic preconditioning occur in patients? *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:1133.
- 29) Deutsch E, Berger M, Kussmaul WG. Adaptation to ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty. Clinical, hemodynamic, and metabolic features. *Circulation* 1990; 82, 2044-51.
- 30) Tomai F, Crea F, Gaspardone A, et al. Mechanisms of cardiac pain during coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1993, 22: 1892-6.
- 31) Taggart PI, Sutton PMI. Ischemic preconditioning may activate potassium ATP channels in humans?. *Circulation* 1993, 88 Suppl I (Pt 2): 1-569.
- 32) Cribier A, Korsatz L, Koning R, et al. Improved myocardial ischemic response and enhanced collateral circulation with long repetitive coronary occlusion during angioplasty: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20; 578-86.

- 33) Heibig J, Bolli R, Harris S. Initial coronary occlusion improves tolerance to subsequent prolonged balloon inflations. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1989; 16: 99-102.
- 34) Cortina A, Ambrose JA. Left ventricular function after myocardial infarction: clinical and angiographic correlations. *J Am Coll Cardiol* 1985;619-24.
- 35) Ottani F, Galvani M. Ischemic preconditioning: prodromal angina limits myocardial infarct size. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21 Suppl A: 149A.
- 36) Kloner RA, Shook T. Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI 4. *Circulation* 1993, 88 Suppl 1 (Pt 2); I-49.
- 37) Muller DWM, Topol EJ, et al and TAMI Study Group. Relationship between antecedent angina pectoris and short term prognosis after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1990; 119:224-31.
- 38) Yellon DM, Alkhulaifi Am, Pugsley WB. Preconditioning the human myocardium. *Lancet* 1993; 342: 276-77.
- 39) Schulz R, Post H, Vahlhaus C. Ischemic preconditioning in pigs: a graded phenomenon: its relation to adenosine and bradykinin. *Circulation* 1998; 98:1022.
- 40) Li YW, Whittaker P, Kloner RA. The transient nature of the effect of ischemic preconditioning on myocardial infarct size and ventricular arrhythmia. *Am Heart J* 1992; 123:346.
- 41) Murry CE, Richard VJ, Jennings RB, Reimer KA. Myocardial protection is lost before contractile function recovers from ischemic preconditioning. *Am J Physiol* 1991; 260:H796.
- 42) Marber MS, Latchman DS, Walker JM, Yellon DM. Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88:1264.
- 43) Kuzuya T, Hoshida S, Yamashita N, et al. Delayed effects of sublethal ischemia on the acquisition of tolerance to ischemia. *Circ Res* 1993; 72:1293.
- 44) Baxter GF, Goma FM, Yellon DM. Characterisation of the infarct-limiting effect of delayed preconditioning: timecourse and dose-dependency studies in rabbit myocardium. *Basic Res Cardiol* 1997; 92:159.
- 45) Yellon DM, Baxter GF. A "second window of protection" or delayed preconditioning phenomenon: future horizons for myocardial protection? *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27:1023.
- 46) Acar C, Partington MT, and Buckberg GD. Studies of controlled reperfusion after ischemia. XVII. Reperfusion conditions: controlled reperfusion through an internal mammary artery graft—a new technique emphasizing fixed pressure versus fixed flow. *J Thorac Cardiovasc Surg* 100: 724–736, 1990.
- 47) Acar C, Partington MT, and Buckberg GD. Studies of controlled reperfusion after ischemia. XIX. Reperfusate composition: benefits of blood cardioplegia over fluosol DA cardioplegia during regional reperfusion—importance of including blood components in the initial reperfusate. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101: 284–293, 1991.
- 48) Buckberg GD. Studies of controlled reperfusion after ischemia. I. When is cardiac muscle damaged irreversibly? *J Thorac Cardiovasc Surg* 92: 483–487, 1986.

- 49) Sato H, Jordan JE, Zhao ZQ, Sarvotham SS, and Vinten-Johansen J. Gradual reperfusion reduces infarct size and endothelial injury but augments neutrophil accumulation. *Ann Thorac Surg* 64: 1099–1107, 1997.
- 50) Vinten-Johansen J, Lefer DJ, Nakanishi K, Johnston WE, Brian CA, and Cordell AR. Controlled coronary hydrodynamics at the time of reperfusion reduces postischemic injury. *Coron Artery Dis* 3: 1081–1093, 1992.
- 51) Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, Kloner RA, Whittaker P. Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation* 1993; 87:893–899.
- 52) McClanahan T, Nao B, Wolke L, Martin BJ, Mezt TE. Brief renal occlusion and reperfusion reduces myocardial infarct size in rabbits. (Abstract). *FASEB J* 1993; 7:A18.
- 53) Gho BC, Schoemaker RG, van den Doel MA, Duncker DJ, Verdouw PD. Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue. *Circulation* 1996; 94:2193–2200.
- 54) Birnbaum Y, Hale SL, Kloner RA. Ischemic preconditioning at a distance: reduction of myocardial infarct size by partial reduction of blood supply combined with rapid stimulation of the gastrocnemius muscle in the rabbit. *Circulation* 1997; 96:1641–1646.
- 55) Oxman T, Arad M, Klein R, Avazov N, Rabinowitz B. Limb ischemia preconditions the heart against reperfusion tachyarrhythmia. *Am J Physiol* 1997; 273:H1707–H1712.
- 56) Kharbanda RK, Mortensen UM, White PA, Kristiansen SB, Schmidt MR, Hoschtitzky JA et al. Transient limb ischemia induces remote ischemic preconditioning in vivo. *Circulation* 2002; 106:2881–2883.
- 57) Loukogeorgakis SP, Panagiotidou AT, Broadhead MW, Donald A, Deanfield JE, MacAllister RJ. Remote ischemic preconditioning provides early and late protection against endothelial ischemia-reperfusion injury in humans: role of the autonomic nervous system. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:450–456.
- 58) Loukogeorgakis SP, Williams R, Panagiotidou AT, Kolvekar SK, Donald A, Cole TJ et al. Transient limb ischemia induces remote preconditioning and remote postconditioning in humans by a K (ATP)-channel dependent mechanism. *Circulation* 2007; 116:1386–1395.
- 59) McClanahan T, Nao B, Wolke L, Martin BJ, Mezt TE. Brief renal occlusion and reperfusion reduces myocardial infarct size in rabbits. (Abstract). *FASEB J* 1993;7:A18.
- 60) Gho BC, Schoemaker RG, van den Doel MA, Duncker DJ, Verdouw PD. Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue. *Circulation* 1996;94:2193–2200.
- 61) Dickson EW, Reinhardt CP, Renzi FP, Becker RC, Porcaro WA, Heard SO. Ischemic preconditioning may be transferable via whole blood transfusion: preliminary evidence. *J Thromb Thrombolysis* 1999; 8:123–129.
- 62) Dickson EW, Porcaro WA, Fenton RA, Heard SO, Reindhardt CP, Renzi FP et al. 'Preconditioning at a distance' in the isolated rabbit heart. *Acad Emerg Med* 2000;7:311–317.
- 63) Konstantinov IE, Li J, Cheung MM, Shimizu M, Stokoe J, Kharbanda RK et al. Remote ischemic preconditioning of the recipient reduces myocardial ischemia-

- reperfusion injury of the denervated donor heart via a Katp channel-dependent mechanism. *Transplantation* 2005; 79:1691–1695.
- 64) Serejo FC, Rodrigues LF Jr, Silva Tavares KC, de Carvalho AC, Nascimento JH. Cardioprotective properties of humoral factors released from rat hearts subject to ischemic preconditioning. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 49:214–220.
 - 65) Pell TJ, Baxter GF, Yellon DM, Drew GM. Renal ischemia preconditions myocardium: role of adenosine receptors and ATP-sensitive potassium channels. *Am J Physiol* 1998; 275:H1542–H1547.
 - 66) Schoemaker RG, van Heijningen CL. Bradykinin mediates cardiac preconditioning at a distance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278: H1571–H1576.
 - 67) Patel HH, Moore J, Hsu AK, Gross GJ. Cardioprotection at a distance: mesenteric artery occlusion protects the myocardium via an opioid sensitive mechanism. *J Mol Cell Cardiol* 2002; 34:1317–1323.
 - 68) Tang ZL, Dai W, Li YJ, Deng HW. Involvement of capsaicin-sensitive sensory nerves in early and delayed cardioprotection induced by a brief ischaemia of the small intestine. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1999;359:243–247.
 - 69) Hajrasouliha AR, Tavakoli S, Ghasemi M, Jabehdar-Maralani P, Sadeghipour H, Ebrahimi F et al. Endogenous cannabinoids contribute to remote ischemic preconditioning via cannabinoid CB (2) receptors in the rat heart. *Eur J Pharmacol* 2008; 579:246–52.
 - 70) Zhang SZ, Wang NF, Xu J, Gao Q, Lin GH, Bruce IC et al. kappa-Opioid receptors mediate cardioprotection by remote preconditioning. *Anesthesiology* 2006; 105:550–556.
 - 71) Di Filippo C, Rossi F, Rossi S, D'Amico M. Cannabinoid CB2 receptor activation reduces mouse myocardial ischemia-reperfusion injury: involvement of cytokine/chemokines and PMN. *J Leukoc Biol* 2004; 75:453–459.
 - 72) Hajrasouliha AR, Tavakoli S, Ghasemi M, Jabehdar-Maralani P, Sadeghipour H, Ebrahimi F et al. Endogenous cannabinoids contribute to remote ischemic preconditioning via cannabinoid CB(2) receptors in the rat heart. *Eur J Pharmacol* 2008;579:246–52.
 - 73) Pell TJ, Baxter GF, Yellon DM, Drew GM. Renal ischemia preconditions myocardium: role of adenosine receptors and ATP-sensitive potassium channels. *Am J Physiol* 1998; 275:H1542–H1547.
 - 74) Takaoka A, Nakae I, Mitsunami K, Yabe T, Morikawa S, Inubushi T et al. Renal ischemia/reperfusion remotely improves myocardial energy metabolism during myocardial ischemia via adenosine receptors in rabbits: effects of 'remote preconditioning'. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:556–564.
 - 75) Dong JH, Liu YX, Ji ES, He RR. [Limb ischemic preconditioning reduces infarct size following myocardial ischemia-reperfusion in rats]. *Sheng Li Xue Bao* 2004;56:41–46.
 - 76) Tang ZL, Dai W, Li YJ, Deng HW. Involvement of capsaicin-sensitive sensory nerves in early and delayed cardioprotection induced by a brief ischaemia of the small intestine. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1999;359:243–247.

- 77) Wolfrum S, Schneider K, Heidbreder M, Nienstedt J, Dominiak P, Dendorfer A. Remote preconditioning protects the heart by activating myocardial PKCepsilon-isoform. *Cardiovasc Res* 2002;55:583–589.
- 78) Konstantinov IE, Arab S, Kharbanda RK, Li J, Cheung MM, Cherepanov V et al. The remote ischemic preconditioning stimulus modifies inflammatory gene expression in humans. *Physiol Genomics* 2004;19:143–150.
- 79) Peralta C, Fernandez L, Panes J, Prats N, Sans M, Pique JM et al. Preconditioning protects against systemic disorders associated with hepatic ischemia-reperfusion through blockade of tumor necrosis factor-induced P-selectin up-regulation in the rat. *Hepatology* 2001;33:100–113.
- 80) Singh D, Chopra K. Evidence of the role of angiotensin AT(1) receptors in remote renal preconditioning of myocardium. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2004;26:117–122.
- 81) Wolfrum S, Schneider K, Heidbreder M, Nienstedt J, Dominiak P, Dendorfer A. Remote preconditioning protects the heart by activating myocardial PKCepsilon-isoform. *Cardiovasc Res* 2002;55:583–589.
- 82) Weinbrenner C, Nelles M, Herzog N, Sarvary L, Strasser RH. Remote preconditioning by infrarenal occlusion of the aorta protects the heart from infarction: a newly identified non-neuronal but PKC-dependent pathway. *Cardiovasc Res* 2002;55:590–601.
- 83) Hausenloy DJ, Yellon DM. Preconditioning and postconditioning: united at reperfusion. *Pharmacol Ther* 2007;116:173–191.
- 84) Yellon DM, Downey JM. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev* 2003;83:1113–1151.
- 85) Costa AD, Jakob R, Costa CL, Andrukhiv K, West IC, Garlid KD. The mechanism by which the mitochondrial ATP-sensitive K_p channel opening and H₂O₂ inhibit the mitochondrial permeability transition. *J Biol Chem* 2006;281:20801–20808.
- 86) Tokuno S, Hinokiyama K, Tokuno K, Lowbeer C, Hansson LO, Valen G. Spontaneous ischemic events in the brain and heart adapt the hearts of severely atherosclerotic mice to ischemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:995–1001.
- 87) Wolfrum S, Schneider K, Heidbreder M, Nienstedt J, Dominiak P, Dendorfer A. Remote preconditioning protects the heart by activating myocardial PKCepsilon-isoform. *Cardiovasc Res* 2002;55:583–589.
- 88) Wolfrum S, Nienstedt J, Heidbreder M, Schneider K, Dominiak P, Dendorfer A. Calcitonin gene related peptide mediates cardioprotection by remote preconditioning. *Regul Pept* 2005;127:217–224.
- 89) Weinbrenner C, Nelles M, Herzog N, Sarvary L, Strasser RH. Remote preconditioning by infrarenal occlusion of the aorta protects the heart from infarction: a newly identified non-neuronal but PKC-dependent pathway. *Cardiovasc Res* 2002; 55:590–601.
- 90) Hausenloy DJ, Yellon DM. The mitochondrial permeability transition pore: its fundamental role in mediating cell death during ischaemia and reperfusion. *J Mol Cell Cardiol* 2003; 35:339–341.
- 91) Hausenloy DJ, Yellon DM. Preconditioning and postconditioning: united at reperfusion. *Pharmacol Ther* 2007; 116:173–191.

