



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

HOSPITAL REGIONAL ISSSTE 1RO DE OCTUBRE

TITULO DE TESIS:

**“Evaluación de la maniobra de acondicionamiento pre
isquémico a distancia, como método no invasivo, para
mejorar la tolerancia del miocardio a la isquemia, en
pacientes sometidos a intervencionismo coronario
percutáneo electivo”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
CARDIÓLOGO CLÍNICO**

P R E S E N T A

ALUMNO :

Dra. Esbeidira Aranet Arroyo Martínez

ASESOR:

Dra. Alejandra Meaney Martínez

México DF, año 2014.





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.

TITULO: "Evaluación de la maniobra de acondicionamiento pre isquémico a distancia, como método no invasivo, para mejorar la tolerancia del miocardio a la isquemia, en pacientes sometidos a intervencionismo coronario percutáneo electivo".

ALUMNO: Dra. Esbeidira Aranet Arroyo Martínez

TUTOR: Dr. Juan Miguel Rivera Capello

ASESOR: Dra. Alejandra Meaney Martínez

Dr. Guillermo Ceballos Reyes

LA TESIS PRESENTADA ES LIBERADA

DR. RICARDO JUAREZ OCAÑA

COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN ISSSTE

MC. VICENTE ROSAS BARRIENTOS

JEFE DE INVESTIGACION ISSSTE

DR. JUAN MIGUEL RIVERA CAPELLO

PROFESOR TITULAR DE LA RESIDENCIA EN CARDIOLOGIA

HOSPITAL REGIONAL 1RO DE OCTUBRE ISSSTE

DRA. ALEJANDRA MEANEY MARTÍNEZ

MEDICO ADSCRITO DE CARDIOLOGIA ISSSTE

DR. GUILLERMO CEBALLOS REYES

LABORATORIO DE INVESTIGACIÓN INTEGRAL CARDIOMETABÓLICA

ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA, INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL

AGRADECIMIENTOS

En este presente trabajo quiera agradecer en primer lugar a mis **padres, pareja, hermanos y amigos** por su apoyo moral y económico incondicional que me permitió seguir estudiando y lograr el objetivo trazado para lograr un futuro mejor y ser orgullo para ellos y de toda la familia.

De igual manera agradezco a mis formadores, en especial mis asesores de tesis **Dra Alejandra Meaney Martínez, Dr Guillermo Ceballos Reyes** quienes guiaron este trabajo gran conocimiento, comprensión y paciencia.

Al Hospital regional 1ro de Octubre del ISSSTE por permitirme vivir grandes experiencias formadores dentro de sus paredes y con sus pacientes.

GRACIAS....

ÍNDICE

	Página
Portada.....	1
Hoja de firmas de liberación de tesis.....	2
Agradecimientos.....	3
Índice.....	4
Resumen.....	5-6
Introducción.....	7
Mecanismos moleculares involucrados en la estrategia de acondicionamiento pre isquémico cardiaco.....	7
Papel de la adenosina.....	8
Papel del óxido nítrico.....	9
Vías de señalización molecular.....	9
Canales de potasio dependientes de ATP.....	10
Materiales y Métodos.....	11-15
Resultados.....	15-21
Discusión.....	22
Limitaciones del estudio.....	23
Conclusiones.....	23
Bibliografía.....	24-26

RESUMEN

Título:” Evaluación de la maniobra de acondicionamiento pre isquémico a distancia, como método no invasivo, para mejorar la tolerancia del miocardio a la isquemia, en pacientes sometidos a intervencionismo coronario percutáneo electivo”

Objetivo:

Determinar si la maniobra de acondicionamiento cardiaco pre-isquémico a distancia, aplicada en pacientes sometidos a angioplastia electiva, mejora la tolerancia del miocardio a la isquemia y previene la necrosis, reflejada en la limitación de la elevación de niveles séricos de troponina- I.

Antecedentes.

Los síndromes isquémicos coronarios agudos, son un problema de salud pública a nivel mundial. Se han reportado un total de 98,941 muertes causadas por enfermedades del corazón, desde la década de los noventas hasta el 2001 (1), de las cuales el síndrome coronario agudo representó el 26.2%, de estos. Hasta una tercera parte de los pacientes que logran ser sometidos a angioplastia presentan necrosis miocárdica con elevación de troponina I de manera secundaria (1). Por este motivo son necesarios nuevos avances que mejoren los resultados clínicos de esta entidad. En este contexto, la maniobra de acondicionamiento pre isquémico parece proporcionar una estrategia endógena, que tiene la finalidad de mejorar la tolerancia del miocardio a la posible isquemia ocasionada durante la angioplastia coronaria.

Materiales y Métodos

Fueron reclutados un total de 104 pacientes del Hospital Regional ISSSTE 1º de Octubre que acudieron en forma programada a realizarse tratamiento intervencionista coronaria por diagnóstico de cardiopatía isquémica coronaria no , diagnosticada por métodos de evidencia de isquemia. Fueron asignados en forma aleatoria en dos grupos, los que recibieron la maniobra de pre-acondicionamiento a distancia (grupo problema) y los controles (grupo control).Se incluyeron pacientes de ambos géneros, mayores de 18 años, los cuales firmaron consentimiento informado previo a recibir la maniobra de pre-acondicionamiento cardiaco a distancia 1 hora antes de la angioplastia, la cual consistió en aplicación de 3 periodos de , cada uno de 5 minutos de duración, aplicados con el brazalete del esfigmomanómetro a una presión de 200mmHg en el brazo no dominante colocado 2 cm por arriba del pliegue del codo.

Todos los pacientes recibieron tratamiento previo con ácido acetilsalicílico 150 mg y clopidogrel 75 mg diarios, además de su tratamiento médico estándar. Se realizó la angioplastia e ICP de acuerdo al criterio del médico hemodinamista en turno. Durante el procedimiento intervencionista percutáneo y posterior a este, se vigilaron datos de angina, graduándose en una escala de 0 a la ausencia de dolor y al 10 al máximo dolor, se realizó seguimiento con electrocardiogramas de 12 derivaciones así como, determinaciones seriadas para medición de niveles séricos de troponina I y óxido nítrico.

Resultados

Un total de 46 pacientes que fueron incluidos por haber sido sometidos a intervencionismo coronario por lesiones oclusivas coronarias. Fueron excluidos 58 pacientes, 36 del grupo problema y 22 del grupo control; los motivos de exclusión fueron: el resultado de arterias coronarias sin lesiones angiográficas significativas que tratar. 6 pacientes resultaron con enfermedad de múltiples vasos coronarios, siendo considerados como candidatos para cirugía de revascularización coronaria. 3 pacientes presentaron ectasia coronaria y otro más tuvo como resultado angiográfico un puente muscular, ambos casos no susceptibles de intervencionismo coronario. Se eliminaron del estudio a 2 pacientes por complicaciones relacionadas con el intervencionismo coronario percutáneo, uno de ellos por presentar disección coronaria durante el procedimiento de angioplastia el otro paciente por presentar evento vascular cerebral isquémico agudo durante el ICP. En cuanto a los cambios electrocardiográficos de desnivel del ST, 4 pacientes (30%) del grupo control presentó elevación significativa del segmento ST, comparado con el grupo de problema en el que solo un paciente (4%) presentó elevación significativa del segmento ST. 5 pacientes (22%, $p=0.02$) en el grupo control, mostraron elevación de la Troponina I tres veces mayor de 0.04ng/dL (percentila 99), comparado con el grupo problema que no mostró incremento significativo de la Troponina I. Ha sido el primer estudio en evaluar marcadores de función endotelial como es el óxido nítrico, observándose un incremento significativo en la concentración de óxido nítrico en los pacientes sometidos a la maniobra de acondicionamiento a distancia con respecto al grupo control ($P= 0.001$), posterior a la maniobra de acondicionamiento.

Conclusiones

La maniobra de pre acondicionamiento isquémico a distancia en pacientes sometidos a intervencionismo coronario percutáneo incrementa la tolerancia del miocardio a la isquemia, demostrado por menores concentraciones de Troponina I, menores cambios en el ECG pos-angioplastia y el aumento en los niveles séricos de óxido nítrico, todos estos mecanismos importantes para la cardioprotección.

Introducción.

Actualmente, el acondicionamiento cardiaco a distancia, describe el efecto cardioprotector mediante la aplicación de varios ciclos de isquemia no letal alternada con periodos de reperfusión en un órgano o tejido distal. Este fenómeno fue descrito por Przyklenk y colaboradores en 1993, demostrando que la aplicación de breves oclusiones con posterior reperfusión de la arteria no culpable del daño miocárdico, reducía de manera dramática el tamaño del infarto. Dicho descubrimiento ha sido recientemente trasladado al contexto clínico realizando una maniobra no invasiva con el brazalete del esfigmomanómetro colocado alrededor del brazo no dominante o de la pierna y aplicando una presión de 200 mmHg, hasta lograr el nivel de isquemia no fatal a nivel local, por periodo de 5- 20 minutos, seguido de un periodo de 5 minutos de reperfusión (5).

Mecanismos moleculares involucrados en la estrategia de acondicionamiento pre isquémico cardiaco.

En el acondicionamiento pre isquémico cardiaco se describen dos fases de protección claramente definidas. La primera de ellas, es una fase temprana o pre acondicionamiento “clásica”, que se extiende hasta 2 horas después del episodio de isquemia; y la segunda etapa, que es una fase tardía o “segunda ventana”, que ocurre dentro de las primeras 24 a 72 horas después de la maniobra de pre-acondicionamiento y de la reperfusión 2. Los procesos moleculares involucrados en la cardioprotección activan múltiples vías de señalización, que inciden en la mitocondria, pues la relación entre la actividad contráctil del miocardio y la bioenergética del cardiomiocito están centradas en la producción de ATP (6). A la fecha, se han descrito otros mecanismos involucrados en el acondicionamiento pre isquémico, que favorecen el establecimiento de eventos celulares asociados con la cardioprotección (ver cuadro I). Estos mecanismos pueden estar relacionados con la liberación de mediadores químicos como la adenosina, norepinefrina, bradicinina, opioides, óxido nítrico y endotelinas (7). Se ha propuesto que, estos agentes al unirse con sus receptores sobre las células cardíacas activan diferentes vías de señalización, contribuyendo a la protección del miocardio.

Durante la isquemia	<p>*Limitación al paso de iones a través de las membranas plasmática y mitocondrial.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reducción del metabolismo celular. • Reducción del consumo de ATP. • Menor utilización de la vía de la glucólisis. • Mejor eficiencia en la transferencia de energía intracelular. • Disminución en la producción de H⁺. • Mantenimiento del equilibrio iónico durante períodos de hipoxia prolongados. • Transformación hacia un fenotipo tolerante a la hipoxia. <p>*Reducción de la producción de especies reactivas de oxígeno.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mantenimiento del potencial redox intracelular. • Reducción de la apoptosis celular. • Preservación de la integridad mitocondrial. • Protección de la macrocirculación y la microcirculación. • Atenuación de la activación leucocitaria. • Reducción en la producción de citosinas.
---------------------	---

CUADRO I. Eventos celulares asociados a la cardioprotección inducida por el pre-acondicionamiento.

Papel de la adenosina.

Uno de los hallazgos más importantes realizados en el estudio de maniobra de condicionamiento pre isquémico a distancia es la participación de diversos receptores, los cuales incrementan su actividad secundario al pre acondicionamiento en particular del receptor de adenosina A2, el cual promueve la liberación de adenosina y la generación de óxido nítrico (NO).(4)

Papel del óxido nítrico.

El óxido nítrico (NO) es un gas incoloro y poco soluble en agua, producido por una amplia variedad de tipos celulares que incluyen células epiteliales, nerviosas, endoteliales e inflamatorias. La síntesis de NO se realiza por acción de una enzima, la óxido nítrico sintasa (NOS), a partir del aminoácido L-arginina que produce NO y L-citrulina, requiriendo la presencia de un cofactor (específicamente, una coenzima) — nicotinamida adenín-dinucleótido fosfato reducido o nad-fosfato reducido (NADPH) — en presencia de oxígeno. Existen tres formas de NOS, 2 denominadas constitutivas y dependientes del calcio (cNOS), que son la endotelial y la neuronal, las cuales sintetizan NO en condiciones normales, y una inducible e independiente del calcio (iNOS), que no se expresan o lo hacen muy débilmente en condiciones fisiológicas. Cuando es producido en las células endoteliales de los vasos sanguíneos, el ON funciona como regulador parácrino; difunde al interior de las células musculares lisas, donde induce la producción de GMPc (guanosin monofosfato cíclico) por la enzima guanilato ciclasa, que a su vez produce un efecto de relajación en la musculatura del vaso y de los bronquios.

Los trastornos de la circulación y la ausencia de perfusión, son dos hechos bien documentados que contribuyen a la isquemia miocárdica. Además de la lesión del endotelio, los episodios de coagulación intravascular pueden reducir e incluso bloquear el flujo sanguíneo durante la isquemia, momento en el cual, son liberadas sustancias vasoconstrictoras, entre las que destacan la acción de las endotelinas. Existen varios estudios que muestran como durante la isquemia disminuye la producción de óxido nítrico (ON), a tal grado que la célula no puede contrarrestar de forma efectiva el efecto de los elementos vasoconstrictores. Sin embargo, se sabe que a los pocos minutos de realizar el pre acondicionamiento, se libera gran cantidad adenosina al espacio extracelular. La adenosina, activa la forma constitutiva endotelial de la sintasa de óxido nítrico (eNOS), con lo que aumenta la concentración sérica de ON en situaciones de isquemia. Por otra parte, se ha demostrado también que el acondicionamiento pre isquémico inhibe la producción de las endotelinas, hecho que también contribuye a la mejoría de la microcirculación. Además la forma inducida (iNOS) podría participar en una fase tardía del pre acondicionamiento, situación que puede adquirir especial relevancia en el ámbito clínico (4).

Vías de señalización molecular.

La activación de los receptores de adenosina A₂, estimula la actividad de varias cinasas intracelulares, tales como la proteína cinasa C (PKC), la proteína cinasa de activación mitogénica (MAPK) y su variante MAPK p38. Se ha podido establecer que de su activación depende la fosforilación de moléculas efectoras como las tirosina cinasas. Todo ello conlleva a un aumento de la tolerancia de los cardiomiocitos y las células endoteliales a la lesión isquémica. Existen múltiples isoformas de PKC en el corazón, cada una de las cuales tiene un sustrato específico. Las formas clásicas (α , β y γ) son dependientes de diacilglicerol (DAG) y de calcio. Las isoformas (δ , η y ϵ) son independientes de la concentración de calcio y sólo necesitan DAG. Las tirosin cinasas fosforilan los residuos tirosina de determinadas proteínas y, juegan un papel importante como mediadoras en muchos eventos que involucran señales de transducción intracelular. Una de las mayores cascadas de cinasas conocidas por lo menos en el corazón de mamífero, es la de la familia de las proteínas cinasa activadas por mitógenos (MAP cinasas). Estas enzimas pueden ser activadas por tirosina cinasas PKC, proteínas G acopladas a receptores y ciertos tipos de estrés celular. Existen al menos tres cascadas de MAP cinasas identificadas en el corazón, éstas son: las cinasas reguladas extracelularmente (ERK) y dos familias de MAP cinasas activadas por estrés oxidativo: la cinasa c-Jun N-terminal (JNK) y la p38/cinasa reactivadora, estas últimas, podrían intervenir en el acondicionamiento cardiaco. Existen al menos dos isoformas de MAP-JNK en el corazón: MAP-JNK1 y MAP-JNK229. De gran importancia el hecho que las dos isoformas de la MAP-JNK están activadas durante la reperfusión. Se ha demostrado que MAP-JNK1 y MAP-JNK2 son también activadas por la reperfusión, pero no son modificadas por la isquemia; de esta manera, breves períodos de isquemia seguidos por breves períodos de reperfusión (tal como ocurre en el acondicionamiento cardiaco) podrían activar la cascada que involucra a la MAP-JNK. Además, la estimulación de receptores acoplados a una proteína G y de la PKC también podrían activar la MAP-JNK. Otro miembro de estas cinasas es la MAP-KAPK-2, que fosforila una proteína de choque térmico denominada HSP27. La fosforilación de la HSP27 promueve la polimerización de los filamentos de actina, incrementando la estabilidad del citoesqueleto. Así, la activación de la cascada de la MAP cinasa p38/HSP27 podría explicar los efectos benéficos del pre acondicionamiento sobre el citoesqueleto celular.⁴

Canales de potasio dependientes de ATP.

Los canales de potasio (K⁺ ATP) han sido involucrados como parte de los mecanismos activados por el pre acondicionamiento. Los canales de K⁺ ATP se han descrito en diversos tejidos. Estos canales son de conductancia intermedia y

se inhiben por concentraciones fisiológicas de ATP. En la actualidad se sabe que otros moduladores endógenos modifican la actividad de estos canales, entre ellos podemos destacar los ácidos grasos, el óxido nítrico, nucleótidos y varios ligandos (adenosina, acetilcolina, benzopirenos, cianoguanidinas). En cuanto al pre acondicionamiento, en un principio se pensó que los canales involucrados eran los ubicados en el sarcolema y que éstos activaban un efecto protector al acortar la duración del potencial de acción. Sin embargo, se ha demostrado que los canales involucrados en el pre acondicionamiento son los ubicados en la mitocondria (mitoK+ ATP). Estos canales son similares estructuralmente a los de la membrana plasmática. No está claro, por lo menos hasta este momento, porqué la apertura de los canales mitoK+ ATP podrían tener efectos cardioprotectores, sin embargo se ha sugerido que la apertura de los mitoK+ ATP despolariza la membrana mitocondrial interna con la consecuente entrada de K+ al interior de la mitocondria, reduciendo la entrada de Ca²⁺ a la matriz mitocondrial y evitando la formación del poro de la transición de la permeabilidad mitocondrial, aumentando la concentración intracitoplásmica de Ca⁺ lo cual favorecería la interacción actina-miosina. Datos recientes apoyan que los mitoK+ ATP pueden actuar como otros mediadores en la transducción de señales del pre acondicionamiento.

Materiales y Métodos

Diseño del estudio.

Ensayo clínico controlado, comparativo, de asignación aleatoria simple dinámica, de un solo centro.

El tamaño de muestra total fue de 46 pacientes, este se realizó calculado con la siguiente fórmula para ensayos clínicos de casos y controles. Para encontrar una diferencia o proporción del 15%.

$$n = \frac{\left[z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Con (0.05) entre pacientes sometidos a pre acondicionamiento cardiaco a distancia comparado con los casos controles. Con una seguridad de un 95% y un poder estadístico del 80%. El Error tipo I con alfa= 0.05 y el Error tipo II con Beta de 0.2, con pérdidas esperadas calculadas al 20%.

Definición del grupo.

Se seleccionaron pacientes del Hospital Regional ISSSTE 1º de Octubre que acudían en forma programada a realizarse tratamiento intervencionista coronario, con diagnóstico de cardiopatía isquémica coronaria no aguda. Ésta diagnosticada por métodos de evidencia de isquemia; se incluyeron ambos géneros mayores de 18 años, los cuales firmaron consentimiento informado para recibir la maniobra de pre-acondicionamiento cardiaco a distancia 1 hora previa a la angioplastia.

Criterios de inclusión.

- Pacientes que aceptaron ingresar a protocolo de estudio y firmaron el consentimiento informado
- Pacientes mayores de 18 años, de género indistinto
- Con diagnóstico de enfermedad coronaria demostrado mediante una prueba de evidencia de isquemia positiva, que ameritaran angioplastia coronaria de manera electiva.
- Pacientes con determinaciones basales de Troponina I negativos.

Criterios de no inclusión.

- Pacientes que no firmaron el consentimiento informado.
- Pacientes que cursaban con un síndrome isquémico coronario agudo con necesidad de angioplastia de urgencia.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes que estuvieran tomando glibenclamida o nicorandil durante los 3 meses previos. Esto debido a que el principal blanco de las sulfonilureas como la glibenclamida a nivel cardiaco es el receptor de sulfonilureas SUR 2 (SUR 1, se encuentra principalmente a nivel pancreático provocando su principal efecto antidiabético). Un componente del canal de potasio ATP-sensible, inhibe la salida de potasio de la célula, lo que ocasiona una acción opuesta al pre-acondicionamiento isquémico, y favorece la despolarización del miocardio isquémico, lo que aumenta del riesgo de arritmias y de la mortalidad cardiovascular en pacientes tratados con sulfonilureas (25). Por otro lado el Nicorandil es un nuevo agente vasodilatador con un doble mecanismo de acción, ya que su estructura presenta dos fracciones moleculares. Una de tipo nicotinamida, con un efecto activador de los canales de potasio, que produce una relajación de la musculatura arterial con reducción de la poscarga. La otra fracción, el nitrato, incrementa los

niveles intracelulares de GMP cíclico, con la consecuente dilatación selectiva de los vasos venosos reduciendo la precarga. Este doble efecto se traduce en una disminución de la presión diastólica final y de las resistencias vasculares periféricas. El nicorandil parece desarrollar un efecto directo sobre las arterias coronarias, que mejora la oxigenación del miocardio, lo que puede reducir el tamaño del infarto.

Criterios de eliminación.

- Retiro del consentimiento informado por parte del paciente por cualquier causa.
- Datos incompletos del paciente.
- Desarrollo de lesión endotelial severa durante el intervencionismo coronario, tales como disección, ruptura o evento vascular periférico arterial.
- Candidatos a cirugía de revascularización que no fueron sometidos a angioplastia por severidad de las lesiones.

Maniobras de intervención.

Maniobra de acondicionamiento pre-isquémico cardiaco a distancia.

Se realizó la maniobra de pre-acondicionamiento a aquellos pacientes que hubieran paciente aceptado participar en el estudio y firmaron previamente el consentimiento informado, que cumplieron los criterios de inclusión, y ninguno de no inclusión. La maniobra se aplicó 1 hora antes del procedimiento de angioplastia siguiendo el siguiente orden:

1. Se comprobaron pulsos distales de extremidades para descartar compromiso neurovascular distal.
2. Se colocó el brazalete del esfigmomanómetro en el brazo no dominante 2 cm por arriba del pliegue del codo.
3. Se insufló el manguito hasta una presión de 200 mmHg, por un periodo de 5 minutos.
4. Se desinfló y dejó descansar al paciente por 5 min.
5. Se volvió a insuflar el esfigmomanómetro hasta una presión de 200mmhg y se repitió este ciclo r hasta completar 3 insuflaciones, con un total de 15 min de isquemia.

Intervencionismo coronario percutáneo (ICP).

Se realizó ICP a todos los pacientes con diagnóstico compatible de enfermedad coronaria, diagnosticada por prueba de evidencia de isquemia y que fueran candidatos a angioplastia de manera electiva. Todos los pacientes recibieron tratamiento previo con ácido acetilsalicílico 150 mg y clopidogrel 75 mg diarios. Se explicó el estudio y solicitó la lectura y firma del consentimiento informado previo al procedimiento. Se realizó la angioplastia e ICP de acuerdo al criterio del médico hemodinamista en turno. Durante el procedimiento intervencionista percutáneo y posterior a este se vigilaron los datos de angina, graduándose en una escala de 0 a la ausencia de dolor y al 10 al máximo dolor; se realizó seguimiento con electrocardiograma de 12 derivaciones así como determinaciones seriadas de niveles séricos de troponina I y óxido nítrico.

Parámetros angiográficos.

La severidad de las lesiones angiográficas se graduó de acuerdo a lo establecido por la ACC/AHA. El resultado final de la implantación de stent y la estenosis residual se valoró con angiografía cualitativa con 2 vistas ortogonales. Fueron requeridos 4 médicos intervencionistas de experiencia, los cuales decidieron el tipo, número y longitud de los stents, así como la duración y presión del balón. Todos los cardiólogos intervencionistas se mantuvieron cegados a la asignación aleatoria del paciente y al resultado de los niveles séricos de troponinas. Se registraron las complicaciones angiográficas en ambos grupos de estudio durante procedimiento de intervencionismo y posterior al mismo, tomándose en cuenta como criterios de exclusión, aquellas que aplicaron.

Niveles séricos de Troponina I.

Se analizaron los niveles séricos de troponina I, medidos en el laboratorio central del hospital 1ro de Octubre, mediante el método de Inmunoensayo Bayer ADVIA. Con un rango fijado para el laboratorio de acuerdo a normas internacionales estandarizadas, con límite bajo de 0.04ng/mL y alto, por arriba del percentil 99th. Tomando en cuenta que la troponina es el biomarcador conocido más estudiado para evaluar daño miocárdico, con un Valor Predictivo negativo de 94 a 99.6%, y con una sensibilidad de 96% y especificidad de 93% a las 18hrs del inicio de cuadro. Se consideró infarto y/o lesión post angioplastia, de acuerdo a los parámetros determinados por la Sociedad Canadiense y Americana del Corazón, que corresponden a niveles séricos de troponina I mayores a 0.12ng/mL (tres veces el límite superior, establecido de acuerdo al percentil 99th). Se consideró infarto y/ o isquemia pos-angioplastia, de acuerdo a la Definición Universal de Infarto, un desnivel del ST mayor de 1mm con respecto a ECG basal.

Niveles séricos de óxido nítrico.

Su tomó una muestra de suero de pacientes para medición de óxido nítrico como marcador de estrés oxidativo y de función endotelial. Este marcador se determinó en muestras basales iniciales de sangre venosa periférica de todos los pacientes sometidos a angioplastia. Posteriormente se recabaron muestras séricas intracoronarias previas a la angioplastia y muestras intracoronarias pos-angioplastia, se tomó también una muestra venosa de una vía periférica a las 24hrs pos-angioplastia. Las muestras se centrifugaron y se congelaron en suero a una temperatura de -81°C , para su posterior análisis, el cual se realizó en colaboración con el laboratorio del departamento de investigación de la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional. Dentro de su procesamiento se centrifugaron las muestras a $1000\times\text{g}$ por 5 min y luego 250 mL del sobrenadante se mezcló con 250 mL de N-(1-naftil) hidrocloreto-etilenediamina (0.1 g en 100 mL de agua bidestilada) y 250 mL de sulfanilamida (1 g en 100 mL de ácido ortofosfórico 5%) por 1 min. La densidad óptica se determinó a 540 nm.

Severidad de la angina.

El dolor precordial inducido por la isquemia, se definió como de tipo anginoso si estaba relacionado a los esfuerzos (cuando la lesión de la arteria coronaria ocluye la luz del vaso $> 70\%$ puede presentarse en reposo), con una duración variable de 10 a 30 minutos, que cediera de manera espontánea o con el uso de nitratos. Su intensidad se graduó con la escala numérica verbal del dolor, la cual consistió en interrogar al paciente acerca de su dolor, el número 0 correspondió a “nada de dolor” y el 10 el “máximo dolor imaginable”, este parámetro clínico se interrogó durante la angioplastia y posterior a la misma.

Desviación del segmento ST en electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones.

Se tomó un ECG de 12 derivaciones a todos los pacientes de ambos grupos a su ingreso al hospital, 4 hrs, 6hrs y 24 hrs después de la realización de la angioplastia, con el fin de valorar el grado de lesión subendocárdica o subepicárdica, mediante la medición del desnivel del segmento ST. Se tomó como parámetro de definición de lesión pos-angioplastia, de acuerdo a la Definición Universal de Infarto de la Sociedad Americana de Cardiología, a una nueva elevación del ST mayor de 1mm con respecto a ECG basal.

Resultados

Análisis estadístico.

Las variables continuas o datos paramétricos fueron determinadas como media, mediana y fueron comparadas utilizando las pruebas estadísticas de "t" de Student y U de Mann Whitney para datos no paramétricos. Los datos categóricos fueron expresados como números (porcentajes) y fueron comparados mediante la prueba de Fisher.

Se utilizó el software Graphpad Prism 6.

Población de estudio.

Se reclutaron un total de 104 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y ninguno de no inclusión (Figura 1). Fueron asignado en forma aleatoria en dos grupos, los que recibieron la maniobra de pre-acondicionamiento a distancia (grupo problema) y los casos controles (grupo control). A todos se les tomó un ECG de 12 derivaciones inicial, así como muestras séricas de sangre venosa periférica para determinaciones basales de tropinina I y óxido nítrico. Fueron excluidos 58 pacientes, 36 del grupo problema y 22 del grupo control; los motivos de exclusión fueron: el resultado de coronarias sin lesiones angiográficas significativas que tratar, 6 pacientes resultaron con enfermedad de múltiples vasos coronarios, siendo considerados candidatos para cirugía de revascularización coronaria; 3 pacientes presentaron ectasia coronaria y otro más tuvo un puente muscular, ambos casos no susceptibles de intervencionismo coronario. Se eliminaron del estudio 2 pacientes por complicaciones relacionadas con el ICP, un paciente presentó disección coronaria y otro paciente desarrollo evento vascular cerebral isquémico agudo durante la angioplastia. A todos los pacientes se les tomó una muestra de sangre intracoronaria previa al intervencionismo coronario y otra muestra intracoronaria del sitio donde se realizó la angioplastia.

Un total de 46 pacientes que fueron sometidos a intervencionismo coronario por lesiones oclusivas coronarias, se les realizó seguimiento y monitoreo por 24 hrs mediante toma de ECG y niveles séricos de tropinina I, óxido nítrico, así como valoración del grado de angina.

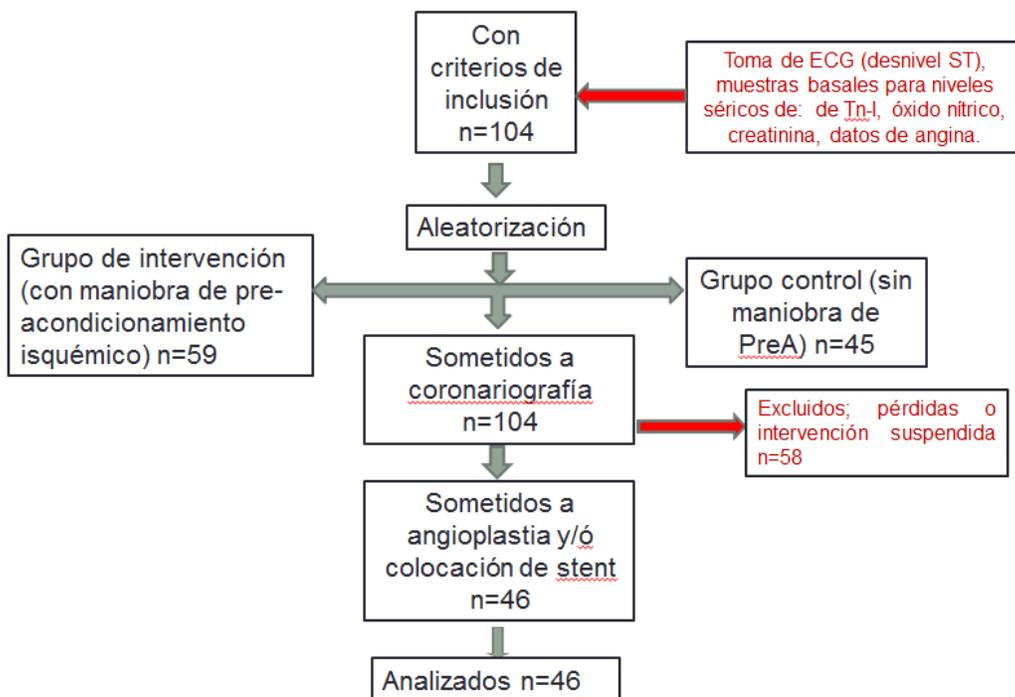


Fig 1. Flujograma de reclutamiento de pacientes del estudio, así como número de pacientes incluidos y excluidos y del total analizados.

Cuadro 1. Cuadro de características basales de población estudiada.

Nombre de la variable	Grupo problema(pre-acondicionamiento) n (%)	Grupo control n (%)
Edad		
≤45 años	0(0)	1(4.3)
45 a 55 años	2(9)	2(9)
56 a 65 años	13(57)	7(30.4)
66 a 70 años	6(26)	2(9)
71 a 80 años	1(4.3)	9(39)
≥81 años	1(4.3)	2(9)
Genero		
Hombre	16(69.5)	15(65)
Mujeres	7(30.4)	8(35)
Diabetes Mellitus tipo 2	14(60.8)	16(79)
Hipertensión arterial sistémica	21(91.3)	19(83)
Obesidad (IMC≥28)	8(34.7)	7(30.4)
Dislipidemia (Colesterol total≥200mg)	18(78.2)	15(65)
Enfermedad renal crónica	8(34.7)	9(39)

Tratamiento médico		
Ácido acetilsalicílico	23(100)	23(100)
Clopidogrel	23(100)	23(100)
Beta-bloqueador	18(78)	13(57)
Inhibidor de enzima convertidora de angiotensina (IECA)	13(56)	8(35)
Antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA II)	7(30.4)	11(48)
Calcioantagonistas	6(26)	5(21.7)
Estatinas	21(91.3)	19(82.6)
Insulina	4(17.3)	5(22)
Metformina	11(47.8)	16(70)
Infarto previo	12(52)	11(48)
Estudio de evidencia de isquemia		
Prueba de esfuerzo	4(17.3)	1(4.3)
Ecocardiograma de estrés	14(61)	18(78)
Gamagrama nuclear SPECT	5(21.7)	3(13)
Troponina basal(ng/ MI)		
De 0 a < 0.02	4(17.3)	8(34.7)
De 0.02 a < 0.04	9(39)	13(56.5)
0.04 a 0.06	8(34.7)	2(8.6)
0.06 a 0.09	2(8.6)	0(0)
0.09 a ≥0.12	0(0)	0(0)
ECG basal con elevación del ST 0.5-1mV	0(0)	0(0)
Angina de pecho	0(0)	0(0)
Depuración calculada de creatinina de 24hrs por formula de Cockcroft-Gault		
≤30ml	0(0)	3(13)
31-50ml	3(13)	4(17.3)
51-60ml	4(17.3)	3(13)
60-80ml	10(43)	7(30.4)
80-120ml	6(26)	5(21.7)

Cuadro 1. Cuadro de características basales de población estudiada.

Resultados angiográficos.

Del total de pacientes incluidos en el grupo de estudio problema, 15 pacientes (65%) presentó lesión de un solo vaso, 5 pacientes (22%) presentaron lesión de 2 vasos coronarios y 3 pacientes (13%) presentaron lesión trivascular, todas susceptibles de ICP. En el grupo control, 8 pacientes (35%) presentaron lesión de 1 vaso coronario, 11 pacientes (48%) tenían enfermedad de dos vasos coronarios y 4 pacientes (17%) presentaron lesión de tres vasos susceptibles de ICP. Se

consideró un intervencionismo exitoso a un resultado angiográfico post-procedimiento de una lesión menor del 15%.

Resultados en cuanto a cambios electrocardiográficos de desnivel del ST.

Cuatro pacientes (30%) del grupo control presentó elevación significativa del segmento ST, (de acuerdo a la definición universal de infarto, (desnivel mayor de 1mV). En el grupo de problema solo un paciente (4%) presento elevación significativa del segmento ST.

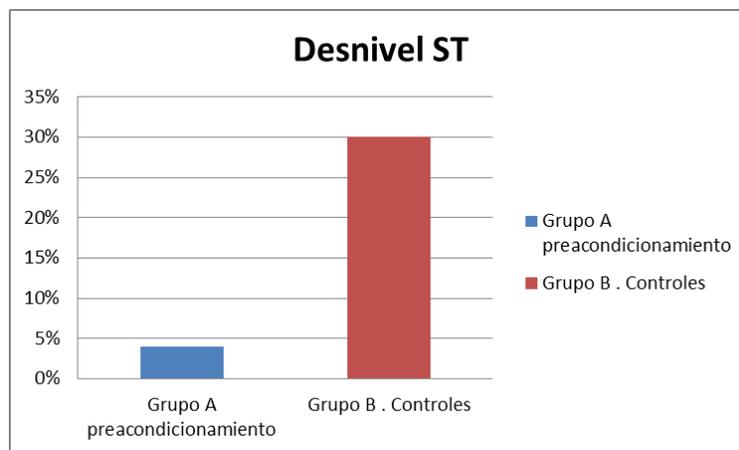


Fig 4. Cambios en el desnivel del segmento ST 24hrs después de la angioplastia. Grupo A grupo de pre-acondicionamiento. Grupo B pacientes control.

Determinación de angina.

Un paciente (4%) en el grupo control presentó grado 5 de dolor tipo anginoso durante el ICP al igual que en el grupo problema. No se observaron diferencias significativas entre los grupos con lo que respecta a la angina.

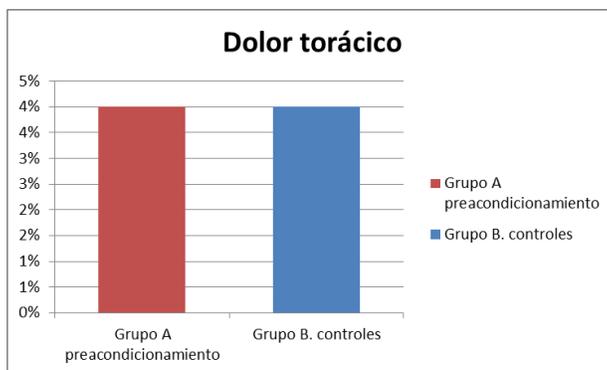


Fig5. Grupo A con maniobra de acondicionamiento miocárdico y Grupo B de pacientes controles.

Niveles séricos de Troponina I.

Cinco pacientes (22%, $p=0.02$) en el grupo control mostraron elevación de la Troponina I, (por arriba de la percentila 99th determinada por el laboratorio central del H. ISSSTE 1ro de Octubre de 0.04ng/dL. El grupo problema no mostró incremento significativo de la Troponina I.

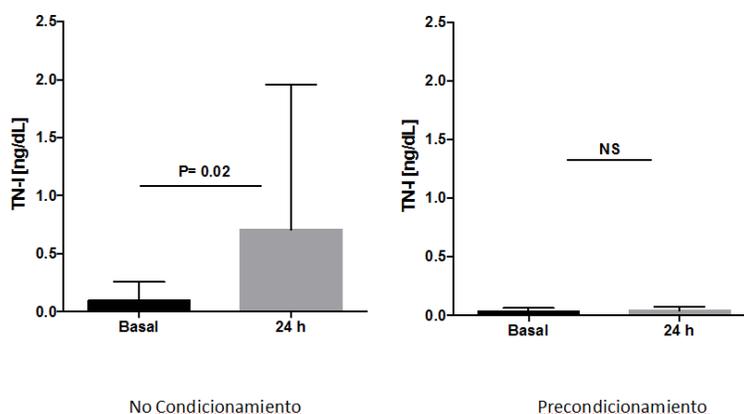


Fig 6. Niveles séricos de troponina I a las 24hrs post ACTP, en ambos grupos.

Niveles séricos de Óxido nítrico.

Se observó un incremento significativo en la concentración de óxido nítrico en los pacientes sometidos a la maniobra de acondicionamiento a distancia con respecto al grupo control (P= 0.001).

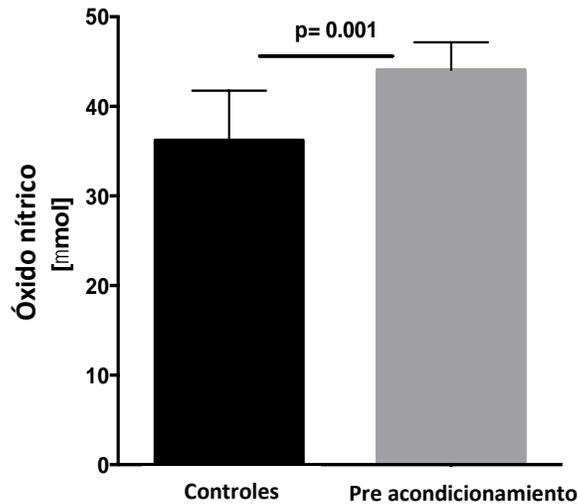


Fig 7. Resultados de niveles séricos de óxido nítrico en muestras séricas de 24hrs posteriores a ACTP.

Resultados en depuración de creatinina posterior a maniobra de acondicionamiento.

No hubo mejoría o deterioro significativo en cuanto a la depuración de creatinina calculada por fórmula de Cockcroft-Gault 24 hrs post ACTP en ninguno de los dos grupos a los que se les realizó la maniobra de acondicionamiento cardiaco a distancia.

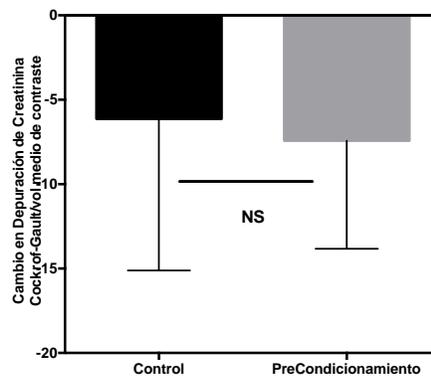


Fig 8. Cambio en la depuración de creatinina calculada mediante la fórmula de Cockcroft-Gault en ambos grupos.

Discusión

En el presente estudio se demuestra claramente que la aplicación de la maniobra de acondicionamiento pre-isquémico en miembros torácicos superiores ayuda a atenuar la elevación de troponina I relacionada con el intervencionismo coronario. Como lo han demostrado estudios previos, la elevación pos-angioplastia de troponina I se ha relacionado con un peor pronóstico, especialmente en aquellos pacientes con elevaciones marcadas de este biomarcador de daño miocárdico (más de tres veces el nivel basal), siendo considerado este, como un predictor independiente de riesgo de muerte y de revascularización a 1 año (22).

El uso de un método protector, accesible y barato como lo es la maniobra de pre-acondicionamiento isquémico a distancia es claramente atractivo, particularmente en el contexto del paciente electivo, como fue demostrado en nuestro estudio, realizando la maniobra 1 hora antes del ICP, incrementó el número de pacientes en los cuales no se detectó incremento de liberación de troponina I pos-angioplastia, lo cual refleja el aumento en la tolerancia del miocardio a la isquemia.

La presentación de lesión miocárdica revelada por ECG se ve disminuida en el grupo de pacientes en quienes se les realizó maniobra de acondicionamiento relacionada a los múltiples mecanismos de cardioprotección brindada por la misma.

De gran importancia fue el resultado obtenido en el aumento de los niveles séricos circulantes de óxido nítrico en los pacientes a quienes se les realizó la maniobra de acondicionamiento miocárdico a distancia. Ningún estudio publicado había utilizado este biomarcador de función endotelial. Como se ha referido en otros estudios, existe una disminución marcada de la producción de óxido nítrico (ON), durante la isquemia miocárdica, a tal grado que la célula no puede contrarrestar de forma efectiva el efecto de los elementos vasoconstrictores; sin embargo, se sabe que a los pocos minutos de realizar el pre-acondicionamiento, se libera gran cantidad de adenosina al espacio extracelular, la adenosina, activa la forma constitutiva endotelial de la sintasa de óxido nítrico (eNOS), con lo que aumenta la concentración sérica de ON en situaciones de isquemia, como fue demostrado por primera vez en este estudio, lo que pudiera explicar el resultado clínico de la reducción de complicaciones tempranas y tardías relacionadas con la angioplastia.

Por otro lado, existen estudios que han demostrado que el acondicionamiento miocárdico a distancia en pacientes que se someten a intervencionismo coronario de manera electiva disminuyen el índice de eventos cardiovasculares (MACE=

Mortalidad CV y de cualquier causa, eventos cerebrovasculares, eventos cardiovasculares mayores) en comparación con el grupo control después de un periodo de seguimiento de 6 años (9). En otros estudios mencionan una reducción de estos eventos en un periodo de seguimiento de 1.5 años.

Limitaciones del estudio.

El efecto protector de la maniobra de acondicionamiento no se demostró en las variables clínicas como fue la disminución del dolor torácico, ni tampoco mostró mejoría en la depuración de creatinina de 24hrs en pacientes en quienes se les realizó la maniobra de acondicionamiento miocárdico a distancia.

Por las características del estudio no se consideraron puntos primarios compuestos de MACE, pero se deja abierta la línea de investigación en este tema para estudios posteriores con mayor número de pacientes y mayor tiempo de seguimiento.

Conclusiones.

El pre-acondicionamiento isquémico a distancia en pacientes sometidos a ICP incrementa la tolerancia del miocardio a la isquemia, demostrado por menores concentraciones de Troponina I, menores cambios en el ECG pos-angioplastia y el aumento en los niveles séricos de óxido nítrico, todos estos mecanismos importantes para la cardioprotección.

Por la utilidad demostrada de la maniobra, habría que considerar su aplicación en pacientes con evento coronario agudo como lo proponen los autores Astrid D Sloth y Michael R. Schmidt, et al. En su estudio la maniobra de pre-acondicionamiento a distancia se utilizó como una terapia adjunta, en pacientes con infarto con elevación del segmento ST. Los autores concluyen que la maniobra parece mejorar el pronóstico de pacientes con infarto con elevación del ST, reduciendo el punto primario compuesto de MACE (HR 0.49 y HR 0.56 de muerte cardíaca y de cualquier causa respectivamente).

Con lo anterior la maniobra de pre-acondicionamiento isquémico a distancia debe ser considerada como una terapia adjunta en pacientes con cardiopatía isquémica crónica que se someterán a intervencionismo coronario percutáneo de manera electiva y posiblemente también debiera considerarse en el evento agudo.

BIBLIOGRAFIA

1. Armando García-Castillo, Carlos Jerjes-Sánchez, Pedro Martínez Bermúdez, et, al. "Registro mexicano de Síndromes Coronarios Agudos (RENASICA II)". Arch Cardiol Mex 2005; 75.
2. Michael M. H. Cheung, MD, Rajesh K. Kharbanda, MD, et, al; "Randomized Controlled Trial of the Effects of Remote Ischemic Preconditioning on Children Undergoing Cardiac Surgery. First Clinical Application in Humans". JACC Vol. 47, No. 11, 2006.
3. Stephen P. Hoole, Patrick M. Heck, Linda Sharples, et, al; "Cardiac Remote Ischemic Preconditioning in Coronary Stenting (CRISP Stent) Study: A Prospective, Randomized Control Trial". Circulation. 2009;119: 820-827.
4. Stavros P. Loukogeorgakis, Anna T. Panagiotidou, Michael W. Broadhead, et, al; "Remote Ischemic Preconditioning Provides Early and Late Protection Against Endothelial Ischemia-Reperfusion Injury in Humans: Role of the Autonomic Nervous System". JACC Vol. 46, No. 3, 2005.
5. Robert A. Kloner. "Clinical Application of Remote Ischemic Preconditioning". Circulation. 2009;119: 776-778.
6. Stavros P. Loukogeorgakis, Rupert Williams, Anna T. Panagiotidou, 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.
7. Rajesh K. Kharbanda, Mark Peters, Benjamin Walton, Mia Kattenhorn. "Ischemic Preconditioning Prevents Endothelial Injury and Systemic Neutrophil Activation During Ischemia-Reperfusion in Humans In Vivo". Circulation. 2001;103: 1624-1630.
8. Robert A. Kloner and Robert B. Jennings. "Consequences of Brief Ischemia: Stunning, Preconditioning, and Their Clinical Implications: Part 2". Circulation. 2001;104: 3158-3167.
9. Hoole SP, Heck PM, Sharples L, et al. "Cardiac remote ischemic preconditioning in coronary stenting (CRISP Stent) study". Circulation 2009; 119: 820-827.
10. Kloner RA. "Clinical application of remote ischemic preconditioning. Circulation 2009; 119: 776-778.

11. Tapuria N, Kumar Y, Habib MM, Abu Amara M. "Remote ischemic preconditioning: a novel protective method from ischemia reperfusion injury--a review". *J Surg Res*. 2008 Dec; 150(2):304-30.
12. Michelle O'Donoghue, David A. Morrow, Marc S. Sabatine, Sabina A. et, al. "Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and Its Association With Cardiovascular Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes in the PROVE IT-TIMI 22 (PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction) Trial. *Circulation*. 2006;113:1745-1752.
13. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO III, et, al." Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association". *Circulation*. 2003;107:499 –511.
14. Iribarren C, Gross MD, Darbinian JA, Jacobs DR Jr, et, al. " Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 mass and activity with calcified coronary plaque in young adults: the CARDIA study". *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:216 –221.
15. Brilakis ES, McConnell JP, Lennon RJ, Elesber AA, Meyer JG, et, al. " Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 levels with coronary artery disease risk factors, angiographic coronary artery disease, and major adverse events at follow-up". *Eur Heart J*. 2005;26:137–144.
16. Abbate A, Bonanno E, Mauriello A, Bussani R, Biondi-Zoccai GG, et, al. "Widespread myocardial inflammation and infarct-related artery patency". *Circulation*. 2004;110: 46–50.
17. Eulo Lupi Herrera,* Jorge Gaspar,** Héctor González Pacheco. De la reperfusión al post-acondicionamiento del miocardio con isquemia prolongada. ¿Nuevo paradigma terapéutico de los síndromes coronarios agudos con elevación del segmento ST?. De lo básico a lo clínico. *Arch Cardiol Mex Vol. 76 Supl. 4*. 2006:S4, 76-101.
18. Selvanayagam JB, Porto I, Channon K, Petersen SE, Francis JM, et.al. Troponin elevation after percutaneous coronary intervention directly represents the extent of irreversible myocardial injury: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Circulation*.2005;111:1027–1032.
19. Hausenloy DJ, Mwamure PK, Venugopal V, Harris J, Barnard M,et, al. Effect of remote ischaemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing

coronary artery bypass graft surgery: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:575–579.

20. Thygesen K, Alpert JS, White HD, et.al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007;116:2634 –2653.

21. Kolodgie FD, Burke AP, Skorija KS. Lipoprotein-associated phospholipase A2 protein expression in the natural progression of human coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:2523–2529.

22. KizerJR, Muttrej MR et al. Role of cardiac troponin T in the long- term risk stratification of patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart j*. 2003;24: 1314-1322.

23. Rosenson RS, Hislop C, McConnell D, for the PLASMA Investigators Effects of 1-H-indole-3-glyoxamide (A-002) on concentration of secretory phospholipase A2 (PLASMA study): a phase II double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;373:649–658.

24. Alexander Thompson, Pei Gao*, Lia Orfei et.al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies *The Lancet*, Volume 375, Issue 9725, Pages 1536 - 1544, 1 May 2010.

25. Zimmerman y col. *Circulation*. 1999. 2 Hammy col. *N EnglJ Med*. 1997 / Polanczyk y col. *J Am Coll Cardiol*. 1998. / Johnson y col. *Am Heart J*. 1999.

26. Ashcroft F-M, Gribble F-M. Tissue specific effects of sulfonylureas: lessons from studies of cloned K(ATP) channels. *J-Diabetes-complications*. 2000; 14(4): 192-6.

27. Astrid D. Sloth, Michael R. Schmidt, et al. Improved long- term clinical aoutcomes in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing remote ischaemic conditioning as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention. *Eurheart Journal*. 2014 Vol 35. 168-175.