



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS
FACULTAD DE MEDICINA**

**PER Y POST-CONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO REMOTO EN PACIENTES
CON INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL
SEGMENTO ST TRATADOS CON INTERVENCIÓN CORONARIA
PERCUTÁNEA PRIMARIO: Ensayo clínico controlado.**

TESIS

**Que para optar por el grado de
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS**

PRESENTA:

JOHNNY JOSUÉ FUENTES FUENTES

TUTORES:

Dra. Gabriela Meléndez Ramírez

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Dr. Marco Peña Duque

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Dr. Yigal Piña Reyna

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Dra. María Elena Soto López

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Ciudad de México, 22 de enero del 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

INTRODUCCIÓN.

El condicionamiento isquémico remoto (CIR) es un fenómeno en donde la aplicación de episodios breves y reversibles de isquemia y reperfusión en un lecho vascular u órgano distantes, confiere resistencia remota a tejidos y órganos durante episodios de reperfusión. La evidencia inicial revela que episodios breves de isquemia/reperfusión en el riñón y mesenterio confiere resistencia al corazón en un infarto agudo del miocardio (IAM) (1). En el IAM con elevación del segmento ST (IAMCEST) la terapia de reperfusión temprana con trombolíticos o intervención coronaria percutánea (ICP) primario continúa siendo la estrategia de tratamiento. Después del evento de isquemia y la apertura de la oclusión coronaria se desencadena una serie de eventos que conllevan a una lesión por reperfusión, que puede ser responsable del 50% de tamaño final del infarto. Actualmente se están desarrollando estrategias de cardioprotección con el fin de reducir la lesión por reperfusión y el tamaño del infarto (2). En el primer estudio donde se demostró el beneficio del condicionamiento isquémico remoto como estrategia de cardioprotección, Kharbanda et al. en un modelo animal en cerdos, demostró que episodios breves de isquemia en las extremidades disminuían el tamaño del infarto (3). El método actual de CIR consiste en la aplicación de 2- 4 episodios de 5 minutos de isquemia en las extremidades (brazos o piernas) alternando con 5 minutos de reperfusión (4). El CIR se puede aplicar antes de la angioplastia de una arteria coronaria ocluida (Per-condicionamiento isquémico remoto) o posterior a la apertura de la misma (Post-condicionamiento isquémico remoto) (5). El beneficio de esta maniobra de cardioprotección ha sido demostrado en humanos; Botker et al. encontró un porcentaje mayor de miocardio salvado (medido por imágenes de perfusión miocárdica con SPECT), en los pacientes sometidos a Per-CIR realizado durante el traslado del paciente al hospital (16% vs 12%, $p=0.036$)(6). En el seguimiento a largo plazo de estos pacientes se encontró una disminución en los eventos cardíacos mayores (mortalidad, infarto del miocardio, ingresos por insuficiencia cardíaca), cuando se comparó con los pacientes a los que no se les realizó la maniobra (13% vs 25.6%, $p=0.045$) (7). White et al. al realizar Per-CIR encontró una disminución del 27% de tamaño del infarto y del 17% del edema miocárdico (evaluados por Resonancia Magnética Cardíaca- RMC-) en comparación con el grupo control(8). Por otra parte Crimi et al. observó que la aplicación Post-CIR se asoció a un menor tamaño del infarto enzimático, mayor porcentaje de resolución del segmento ST a los 60 minutos de la angioplastia y menor edema miocárdico medido por RM (9). No se encontró diferencia significativa en el volumen de reforzamiento tardío (RT).

DEFINICIÓN DE CONDICIONAMIENTO ISQUEMICO REMOTO:

En el condicionamiento isquémico remoto (CIR) episodios breves y reversibles de isquemia-reperfusión en un lecho vascular, tisular u órgano distante confiere protección al daño por reperfusión en órganos o tejidos sometidos a isquemia. (10). El estímulo puede ser químico, eléctrico o mecánico, en donde el sistema nervioso periférico, las señales neuronales y humorales juega un papel importante. En el corazón el CIR con episodios de insuflación y desinflado del baumanómetro en las extremidades superiores o inferiores protege contra la

disfunción endotelial y lesión miocárdica en intervencionismo coronario percutáneo, en el IAM reperfundido y en pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria. Cuando el CIR se aplica durante el episodio de isquemia y antes de la apertura de la arteria coronaria se define como Per-condicionamiento isquémico remoto, y cuando se aplica después de la reperfusión se define como Post-condicionamiento isquémico remoto (5). La maniobra actual consiste en alternar 3 ciclos de 5 minutos de insuflación y desinflación (isquemia-reperfusión) con el baumanómetro de presión en las extremidades superiores o inferiores (10).

MECANISMO DE CARDIOPROTECCIÓN DEL CONDICIONAMIENTO ISQUEMICO REMOTO.

Para comprender el mecanismo de cardioprotección del CIR se ha desarrollado tres teorías: 1. activación de factores humorales en el sistema circulatorio, particularmente óxido nítrico endotelial (eNO), radicales libres de oxígeno (ROS), adenosina, cininógenos y opioides. 2. transmisión neurogénica con la implicación de las neuronas aferentes y el sistema nervioso autónomo. 3. efecto sobre células inmunes con disminución de la actividad de los neutrófilos y su adherencia al endotelio (11). Las tres isoformas de sintetasa de óxido nítrico (eNOS, nNOS, iNOS) están implicadas en la respuesta cardioprotectora al producir óxido nítrico, un importante mediador en la fase temprana y tardía del CIR, por los siguientes mecanismos: incrementado los niveles de GMPc en la célula cardíaca, lo cual produce una disminución del consumo miocárdico de oxígeno en el corazón post-isquémico; inhibiendo el complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial, reduciendo así la producción de los ROS; disminuyendo la reacción inflamatoria y la actividad de mieloperoxidasas (12). La evidencia sobre la vía neuronal en el CIR se basa en estudios que han demostrado que el uso de bloqueadores ganglionales producen un efecto cardioprotector en el IAM (13), así también la traducción de señal desde el órgano remoto al corazón implica al sistema somato-sensitivo, la médula espinal, el sistema nervioso autónomo, y activación de fibras nociceptivas, las cuales liberan moléculas en la sangre hacia la médula espinal para activar las vías eferentes vagales y simpáticas, y así liberar sustancias cardioprotectoras (14). El Poro de Transición de Permeabilidad Mitocondrial (mPTP), se abre durante el episodio de isquemia y reperfusión, incrementado la sobrecarga de calcio, sobreproducción de especies reactivas de oxígeno, acumulación de fosfatos inorgánicos y por lo tanto daño celular. El pre y post-CIR ha demostrado inhibir la apertura de mPTP (15).

EVIDENCIA DEL EFECTO CARDIOPROTECTOR:

El ICP primario ha permitido que la terapia de reperfusión sea efectiva en la mayoría de los pacientes sin embargo, sigue existiendo un subgrupo de pacientes que desarrollan serios problemas, incluyendo la extensión de la lesión miocárdica por el fenómeno de isquemia-reperfusión. En este grupo de pacientes podemos mencionar a los que presentan IAM anterior extenso, quienes tienen el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca luego de la terapia de reperfusión por el

subsecuente remodelado ventricular. El efecto cardioprotector del CIR se ha estudiado en pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria, cirugía cardíaca pediátrica, en el ICP electiva y en IAMCEST. Es importante resaltar que los estudios más recientes no solo se basaron en marcadores de cardioprotección, sino también incluyeron resultados clínicos a largo plazo demostrando reducción en los eventos cardiovasculares a los 4 años después de cirugía de revascularización coronaria (16) y a los 6 años luego de la ICT electiva (17). El CIR ha surgido como una intervención terapéutica novedosa en el IAM, para prevenir la lesión por el fenómeno de isquemia-reperusión. Muchos estudios clínicos se han basado en la medición de enzimas cardíacas y la resolución de la elevación del segmento ST para demostrar el beneficio del CIR en la reducción del tamaño del infarto, como lo demostró Crimi et al. en un estudio donde incluyó 100 pacientes (ICP + CIR = 50 pts, ICP = 50 pts) con IAMCEST del territorio de la arteria descendente anterior (DA), a quienes se les realizó CIR en las extremidades inferiores, demostrando el beneficio en la reducción del tamaño del infarto en un 20% (CK-MB: 8,814 vs 10065, $P=0.043$), menor edema miocárdico medido por RMC (37 cc vs 47 cc, $p=0.049$) y mayor resolución de la elevación del segmento ST (66% vs el 37% del grupo control, $p=0.015$), sin encontrar diferencia en el tamaño del infarto, la función ventricular, el flujo TIMI y TMP final (9). El beneficio también ha sido demostrado al aplicar la maniobra de CIR previo a la angioplastia primaria, incluso durante el traslado del paciente al hospital, como lo demostró Botker et al, al estudiar 251 pacientes con el diagnóstico de IAMCEST con 12 horas de síntomas y sometidos a ICP primario, encontrando un porcentaje mayor de miocardio salvado medido por imágenes de perfusión miocárdica con SPECT, en los pacientes sometidos a per-CIR (16% vs 12%, $p=0.036$) en este estudio también se observó que los pacientes con flujo TIMI 0-1 previo a la angioplastia tuvieron un menor tamaño final del infarto al aplicarle la maniobra de per-CIR (9% vs 13% del grupo control, $p=0.0313$), mientras los paciente con flujo TIMI 2-3 no presentaron diferencia en el tamaño final del infarto (1% en ambos grupos, $p=NS$)(6). En cuanto al territorio del infartado, se observó que los pacientes con IAM en el territorio de la DA presentaron un mayor beneficio de la maniobra de cardioprotección con 8% del tamaño final de infarto vs 16% del grupo control, ($p=0.0108$)(6), mientras que los pacientes con infarto en otro territorio no presentaron diferencia (1 % en ambos grupos $p=NS$). Debido a que el CIR ha demostrado reducir el tamaño final del tejido miocárdico infartado, existen resultado clínicos que han observado disminución de los eventos de insuficiencia cardíaca y reducción de la mortalidad, como lo demostró Sloth et al, al realizarle seguimiento durante 4 años a pacientes con IAM que fueron sometidos a terapia de CIR, encontrando una disminución en los componente primarios de mortalidad, infarto del miocardio, ingresos por insuficiencia cardíaca, comparado con el grupo control (13% vs 25.6%, $p=0.045$) (7).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA:

En la actualidad existen pocas medidas de cardioprotección que han demostrado beneficios clínicos en el IAM. El condicionamiento isquémico remoto ha demostrado reducción del tamaño final del infarto, menor lesión por reperfusión, mejores resultados clínicos. El CIR se puede realizar tanto durante el episodio de isquemia como posterior a la angioplastia de la arteria coronaria ocluida. Es necesario determinar cuál es el efecto cardioprotector con la aplicación de ambas maniobras. La maniobra de CIR es sencilla, fácilmente reproducible, segura y de bajo costo, por lo que en caso de demostrarse su beneficio podría realizarse de forma rutinaria en los pacientes sometidos a intervencionismo coronario percutáneo primario.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿El per y post-condicionamiento isquémico remoto en paciente con IAMCEST sometidos a ICP primario se asocia a menor daño por reperfusión?

HIPOTESIS NULA.

El per y post-condicionamiento isquémico remoto en paciente con IAMCEST sometidos a ICP primario no se asocia a un menor daño por reperfusión.

HIPOTESIS ALTERNA.

El per y post-condicionamiento isquémico remoto en paciente con IAMCEST sometidos a ICP primario se asocia a un menor daño por reperfusión.

OBJETIVOS.

General: Determinar si el per y post- condicionamiento isquémico remoto en pacientes con IAMCEST sometidos a ICP primario se asocia a un menor daño por reperfusión (menor tamaño del infarto final).

Específicos:

- Determinar si el per y post- condicionamiento isquémico remoto en pacientes con IAMCEST sometidos a ICP primario se asocia a :
 - Menor tamaño del infarto, medido por Resonancia Magnética Cardiaca.
 - Menor tamaño del infarto enzimática (CPK-MB, Troponina I).
 - Menor lesión microvascular, medido por el porcentaje de resolución del segmento ST.
- Determinar si hay relación entre el tiempo de isquemia y el tamaño del infarto final.

METODOLOGIA.

DISEÑO DEL ESTUDIO. Ensayo clínico controlado aleatorizado.

POBLACIÓN DE ESTUDIO.

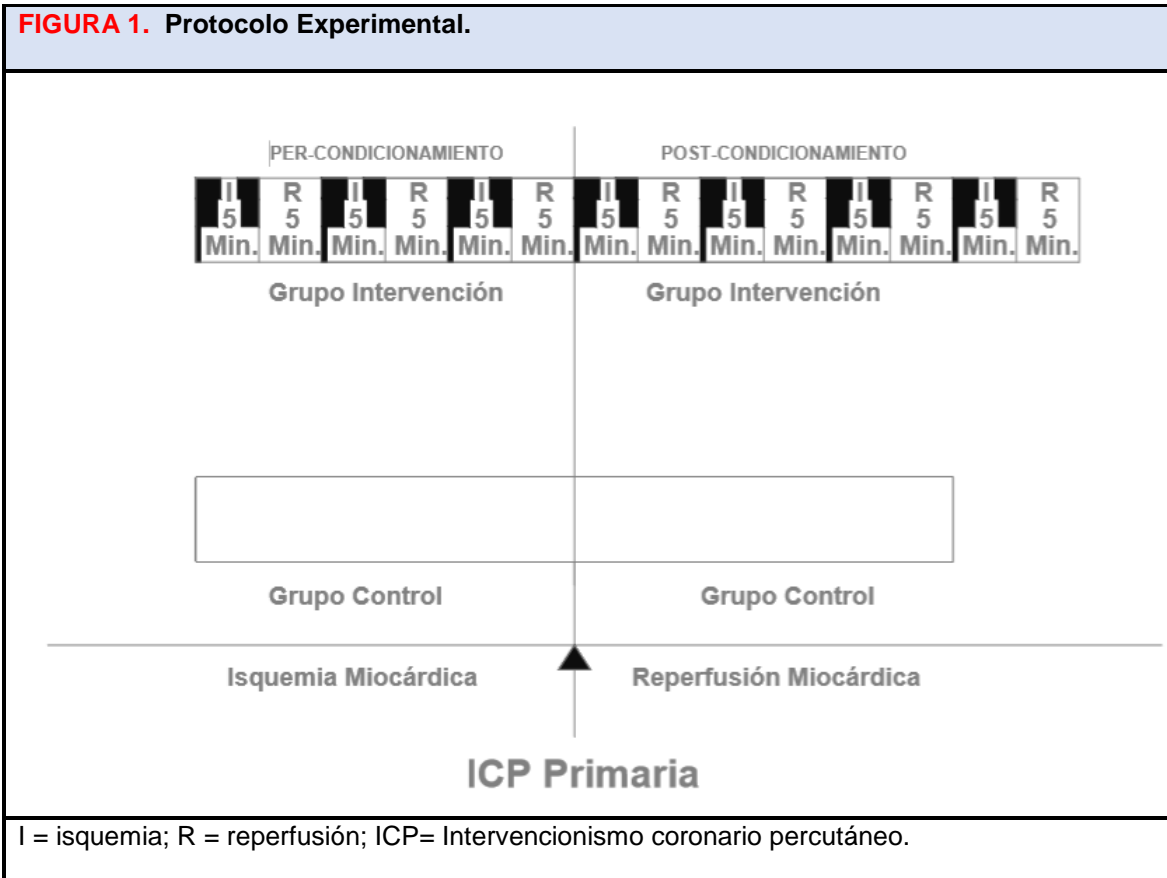
El estudio fue aprobado por el comité de ética e investigación del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" con número de **protocolo INCar: PT-17-062**. El consentimiento escrito fue firmado por todos los pacientes del estudio. Fueron incluidos los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión y consultaron al servicio de urgencias a partir de noviembre del 2017 a diciembre del 2018. **Criterios de inclusión:** Edad de 18-80 años, primer infarto agudo de miocardio con elevación del ST ≥ 0.1 mV en 2 derivaciones continuas (≥ 0.2 mV en V1 a V3), 12 horas o menos de tiempo de isquemia, a los que se les realizó ICP primario, sin contraindicación para la resonancia magnética cardiaca. **Pacientes excluidos fueron:** Paro cardiaco pre- o post- ICP, choque cardiogénico, infarto del miocardio previo, antecedente de ICP o cirugía de revascularización coronaria, participación en otro protocolo relacionado con medidas de cardioprotección. **Criterios de eliminación:** Paciente a los que no se les realizó al menos 6 ciclos de CIR, infarto agudo de miocardio sin lesiones angiográficas significativas.

PROTOCOLO EXPERIMENTAL.

Los pacientes fueron aleatorizados asignando un grupo control y uno para condicionamiento isquémico remoto al momento de llegar al servicio de urgencias, la aleatorización se realizó de forma computarizada. Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, firmaron el consentimiento informado: A los pacientes del grupo de maniobra, se les colocó el baumanómetro en el miembro superior izquierdo y se insufló hasta 200 mmHg durante 5 minutos, alternando con 5 minutos de desinflado, se aplicó al menos 3 ciclos previos (per-condicionamiento) y 3-4 ciclos después de realizar la angioplastia primaria (post-condicionamiento) hasta completar 6-8 ciclos (**Figura 1**). El inicio de la maniobra no retrasó el inicio del ICP primario y se administró el tratamiento médico según las normas locales e internacionales del tratamiento del infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST. La aleatorización no afectó los aspectos de la intervención y el tratamiento adjunto del ICP (antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, tromboaspiración, etc.) fueron dejados a discreción del operador. En los 2 grupos de estudio se determinaron los niveles sanguíneos de troponina I, CPK-MB previo a la ACTP, 8-12 hrs, 24 hrs y 48 hrs posterior al procedimiento. Se realizó electrocardiograma a los 60 minutos luego de la angioplastia primaria para determinar el porcentaje de resolución del segmento ST. Dentro de los días 3-7

después del infarto se realizó resonancia magnética cardiaca con el fin de medir el tamaño final del infarto (porcentaje de reforzamiento tardío) y función ventricular izquierda.

FIGURA 1. Protocolo Experimental.



PROTOCOLO DE OBTENCIÓN DE IMAGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA.

Todas las imágenes de RMC se realizaron con un equipo 1.5-T MAGNETOM (Siemens Healthcare) 3 -7 días después de la admisión por el intervencionismo coronario percutáneo primario por infarto agudo del miocardio. Se realizaron cines eco de gradiente con sincronización cardiaca, durante periodos de apnea en inspiración. Se utilizaron secuencias SSFP (presesión libre en estado estable), en ejes cortos, y largo en 4 y 2 cámaras, con los siguientes parámetros: grosor de corte 8 mm, tiempo de repetición 3.2 msec, tiempo de eco 1.6, ángulo de inclinación 60°, matriz 256 x 156, resolución temporal 50 msec. En una estación de trabajo independiente se realizó la medición de los diámetros y grosor de paredes del ventrículo izquierdo. Se utilizó el programa Argus para delimitar los bordes endo y epicárdico (en forma semiautomática, con corrección manual en caso necesario) del ventrículo izquierdo en telediástole y telesístole, con lo que se obtuvieron los parámetros de función ventricular (volumen telediastólico, volumen telesistólico, volumen latido, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo-VI-) y masa del VI.

Durante la secuencia de primer paso se adquirieron por lo menos 3 ejes cortos (tercio basal, medio y apical) cada 2 o 3 latidos cardiacos mientras se realizó la administración de medio de contraste endovenoso (Magnevist, 0.1 mmol/kg; Schering, Berlin, Alemania) a 3 ml/seg, y se utilizó una secuencia inversión-recuperación eco de gradiente disparo único (single-shot saturation recovery gradient-echo pulse sequence) con los siguientes parámetros: pre-pulso de 90°, tiempo de repetición 2.1 mseg, tiempo de eco 1 mseg, tiempo de saturación 120 mseg, ángulo de inclinación 12°, matriz 128 x 93, resolución en el plano 3 x 3.3 mm², grosor de corte 8 mm, duración total del escaneo 1 min. En las regiones no infartadas se observó un rápido incremento en la intensidad de señal seguido por una disminución lenta de la misma. El miocárdico isquémico o infartado se observó hipointenso (menor intensidad de señal) comparado con el miocardio normal. Posterior a la administración del medio de contraste se adquirieron secuencias inversión-recuperación en eje corto, 4 y 2 cámaras en diferentes tiempos (3, 10, 15 min), para la evaluación de la OM (obstrucción microvascular) y reforzamiento tardío. El tiempo de inversión (TI) se ajustó para anular la señal del tejido no infartado. El reforzamiento tardío se definió como un área hiperintensa subendocárdica o transmural que sigue la distribución de alguna arteria coronaria. Las imágenes se colocaron en orden aleatorio y se puntuaron visualmente mediante el consenso de 2 observadores que estaban enmascarados con la identidad del paciente y la información clínica asociada. Las imágenes estándar y subsecundarias se interpretaron de forma independiente durante sesiones separadas. El Tamaño del infarto del ventrículo izquierdo (VI) se estimó midiendo el % de reforzamiento tardío en un modelo de 17 segmentos, con una escala de 5 puntos por segmento (0, sin reforzamiento; 1, 1% a 25%; 2, 26% a 50%; 3, 51% a 75%; 4, 76% a 100%), y se calculó sumando los puntajes regionales (cada uno ponderado por el punto medio del rango de reforzamiento, 1 = 13%; 2 = 38%; 3 = 63%; 4 = 88%) y dividiéndolo entre 17 segmentos.

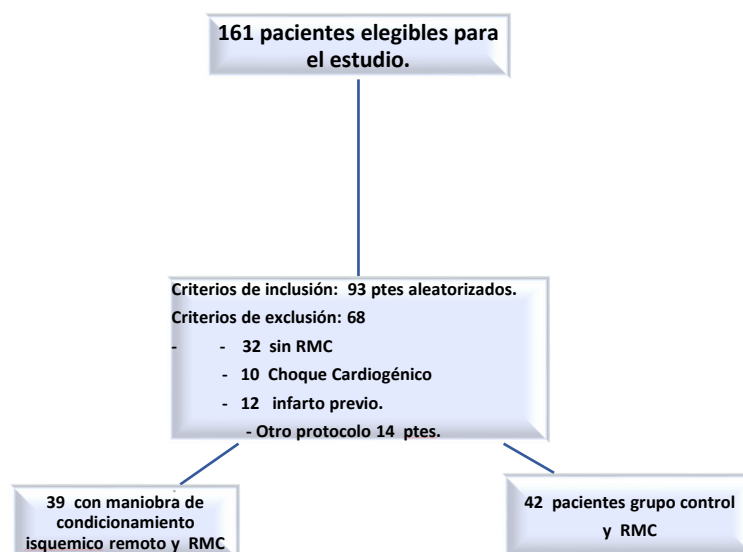
TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANALISIS ESTADISTICO:

El objetivo primario del estudio es medir el tamaño del infarto determinado por el reforzamiento tardío miocárdico por Resonancia Magnética Cardíaca. En base a los resultados del estudio de White et al. quien encontró una reducción del tamaño del infarto en pacientes con Per- CIR de $18 \pm 10\%$ versus 24.5 ± 12 en el grupo control (reducción del 27%), con 80% de poder estadístico y nivel de significancia de 0.05. Se calculó un tamaño de muestra de 45 pacientes por grupo, con pérdidas del 20% da un total de 54 pacientes por grupo. Actualmente, hemos alcanzado el 90% de la muestra esperada (81 pacientes) y con estos datos hemos realizado el análisis estadístico actual. Las variables continuas se expresaron como media \pm DE (para datos con distribución normal) o mediana y rango intercuartil (distribución no normal). Las variables categóricas como frecuencias y porcentajes. La comparación de las variables categóricas se realizará con la prueba de Chi² o prueba exacta de Fisher en el caso de muestra pequeña. Las diferencias entre variables continuas de muestras independientes se analizarán con la prueba de t Student, la diferencia entre medianas fue comparadas con el test de Wilcoxon-Mann-Whitney. Se realizó un análisis de ANOVA de medidas repetidas para

determinar la diferencia en los niveles de troponina I entre ambos grupos, utilizando un modelo de regresión para datos longitudinales de efectos aleatorios. Un valor de $p < 0.05$ se considerará estadísticamente significativo. El análisis estadístico se realizó en el programa STATA versión 15.

RESULTADOS:

Un total de 161 pacientes se les diagnóstico infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST al ingreso en el servicio de urgencias, 93 pacientes cumplieron criterios de inclusión y fueron aleatorizados, 45 pacientes fueron elegidos para grupo maniobra y 48 en el grupo control (**Figura 2**). A 42 pacientes del grupo control y a 39 del grupo CIR se les realizó RMC. Es importante mencionar que en los meses de diciembre 2017-febrero 2018, no se aleatorizaron pacientes, debido a que no se contó con el servicio de RMC. No existió mayor diferencia en las características basales clínicas y de tratamiento en ambos grupos (**Tabla 1**), y se observó una mayor prevalencia de pacientes hipertensos en el grupo CIR + ICP (43%), vs 29% en el grupo control.



FIRUGA 2. Perfil del estudio.

Flujograma de todos los pacientes que fueron aleatorizados al grupo control y al grupo maniobra de condicionamiento isquémico remoto. RMC= Resonancia magnética cardiaca.

En cuanto a las características del procedimiento e intervención, el 74% de las angiografías coronarias presentaron flujo TIMI 0, en el vaso culpable y en el resultado exitoso de la intervención definido como flujo TIMI 2-3, no existió diferencia significativa entre ambos grupos (ICP 98% vrs. CIR+ICP 100 %, $p 0.62$), presentándose además la misma frecuencia de fenómeno de no reflujo en ambos grupos (**Tabla 2**).

TABLA 1. Características basales y clínicas		
	CIR + ICP (n = 39)	Grupo control (n=42)
Edad, años	59.82 ± 8.87	58.26 ± 10.01
Hombres	36 (92)	37 (88)
Diabetes	16 (38)	16 (41)
Hipertensión arterial	17 (43)	12 (29)
Dislipidemia	8 (21)	10 (24)
Tabaquismo	12 (31)	13 (31)
Enfermedad renal crónica	1 (3)	0
Presión sistólica basal, mmHg	140 (110-160)	130 (118-150)
Presión diastólica basal, mmHg	80.87 ± 13.70	83.57 ± 15.79
Frecuencia cardiaca basal, l/min	76.61 ± 14.21	75.97 ± 16.27
Tiempo de isquemia, min	320 (250-480)	320 (200-463)
Tiempo puerta-guía	72.46 ± 21.54	66.45 ± 20.70
Tratamiento en la ICP		
Aspirina	39 (100)	42 (100)
Clopidogrel	31 (79)	31 (74)
Ticagrelor	1 (3)	1 (2)
Prasugrel	8 (21)	10 (24)
Heparina no fraccionada	39 (100)	42 (100)
Inhibidor IIb/IIIa	12 (31)	13 (31)

Valor de media ± DS, n (%), o mediana (rango intercuartil).
CIR = condicionamiento isquémico remoto; ICP = intervencionismo coronario percutáneo.

TABLA 2. Características del procedimiento e intervención.			
	CIR + ICP (n = 39)	Grupo control (n = 42)	Valor P
Abordaje radial	35 (100)	38 (100)	
Descendente anterior	23 (59)	15 (36)	
Coronaria derecha	10 (28)	21 (50)	
Circunfleja	5 (13)	6 (14)	
TIMI inicial			
0	29 (74)	28 (73)	0.647
1	7 (18)	5 (13)	
2	3 (8)	5 (13)	
TIMI final			
1	0	1 (2)	0.621
2	8 (21)	8 (19)	
3	31 (79)	33 (79)	
TMP final			
1	1(3)	5 (12)	0.146
2	9 (23)	5 (12)	
3	29 (74)	32 (74)	
No Reflujo	8 (23)	10 (26)	0.721

n (%)
CIR = condicionamiento isquémico remoto; ICP = intervencionismo coronario percutáneo.
TIMI = Thrombolysis In Myocardial Infarction.

En los hallazgos por RMC no encontramos diferencias significativas entre los grupos. En cuanto al objetivo primario que es el tamaño del infarto medido por % del VI, observamos que existe una reducción significativa del tamaño del infarto en

un 13.5 % con la maniobra de CIR (grupo control 27.94 vs CIR+ ICP 32.30, p 0.030), sin encontrar diferencias en la frecuencia de hemorragia intramiocárdica (**Tabla 3, figura 3**). Así también se observó una reducción en el pico enzimático de troponina I con la maniobra de CIR a las 12 y 24 horas hrs, siendo mayor a las 24 horas de un 30 % (48.9 vs 34.23 grupo control, p = 0.028), sin encontrar diferencias en los niveles de CK MB durante la curva enzimática (**Figura 3**).

En el análisis de ANOVA de medidas repetidas para comparar niveles de troponinas I entre ambos grupos, se observó una variabilidad intragrupo e intergrupo significativa (p = 0.001 y 0.012, respectivamente) (**Figura 4**). Con un coeficiente de regresión de -10.41 en el grupo CIR.

Se observó una disminución del segmento ST a los 60 minutos después de la intervención del 72.15% en el grupo de CIR vs 60.71% en el grupo control, con significancia estadística (p = 0.0042). Al realizar la comparación entre el tiempo de isquemia < 6 hrs y ≥ 6 hrs, observamos que no existe diferencia en el tamaño del infarto y los demás parámetros adquiridos por RMC (**Tabla 4**).

TABLA 3. Resultados.			
	CIR + ICP (n = 39)	Grupo control (n = 42)	Valor P
Hallazgos, RMC			
FEVI, %	48.64 ± 9.80	46.73 ± 12.36	0.447
VTDVI, ml	110 (91-127)	126 (93-148)	0.087
VTSVI, ml	52 (44-65)	67 (42-77)	0.142
VL, ml	52.59 ± 11.77	55.66 ± 13.30	0.276
Masa, gr	102 (85-115)	106 (87-122)	0.722
Tamaño de infarto, %VI RT	27.94 ± 9.28	32.30 ± 8.54	0.030
HIM	21 (54)	25 (59)	0.606
RST, 60 min	72.15 ± 16.69	60.71 ± 18.15	0.0042
Troponina I (ng/ml)			
0 h	1.1 (0.18 a 2.91)	0.90 (0.167 a 2.81)	0.854
12 h	62 (34.77 a 80)	80 (50.63 a 80)	0.031
24 h	34.23 (21.82 a 57.1)	48.91 (35.75 a 65.25)	0.028
48 h	16 (10.7 a 29.85)	22.83 (14.13 a 34.27)	0.071
CK MB (ng/ml)			
0 h	7.09 (4.14 a 12.8)	11.77 (6.40 a 19.47)	0.122
12 h	187.06 (91.7-280.47)	195 (84.34 a 300)	0.479
24 h	65 (22.5 a 85.85)	64.13 (21.47-131.02)	0.653
48 h	14.81 (6.97 a 21)	10.64 (5.25 a 21.09)	0.352
Valor de media ± DS, n (%), 0 median (rango intercuartil), h = horas. CIR = condicionamiento isquémico remoto; ICP = intervencionismo coronario percutáneo; RMC = resonancia magnética cardíaca; FEVI = Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; VTDVI = volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTSVI = volumen telesistólico del ventrículo izquierdo; VL = volumen lati RT, %VI RT = reforzamiento tardío como porcentaje del ventrículo izquierdo; HIM = hemorragia intramiocárdica; RST, 60 min = resolución del segmento ST a los 60 minutos.			

Se observó una disminución del segmento ST a los 60 minutos después de la intervención del 72.15% en el grupo de CIR vs 60.71% en el grupo control, con significancia estadística ($p = 0.0042$). Al realizar la comparación entre el tiempo de isquemia < 6 hrs y ≥ 6 hrs, observamos que no existe diferencia en el tamaño del infarto y los demás parámetros adquiridos por RMC ([Tabla 4](#)).

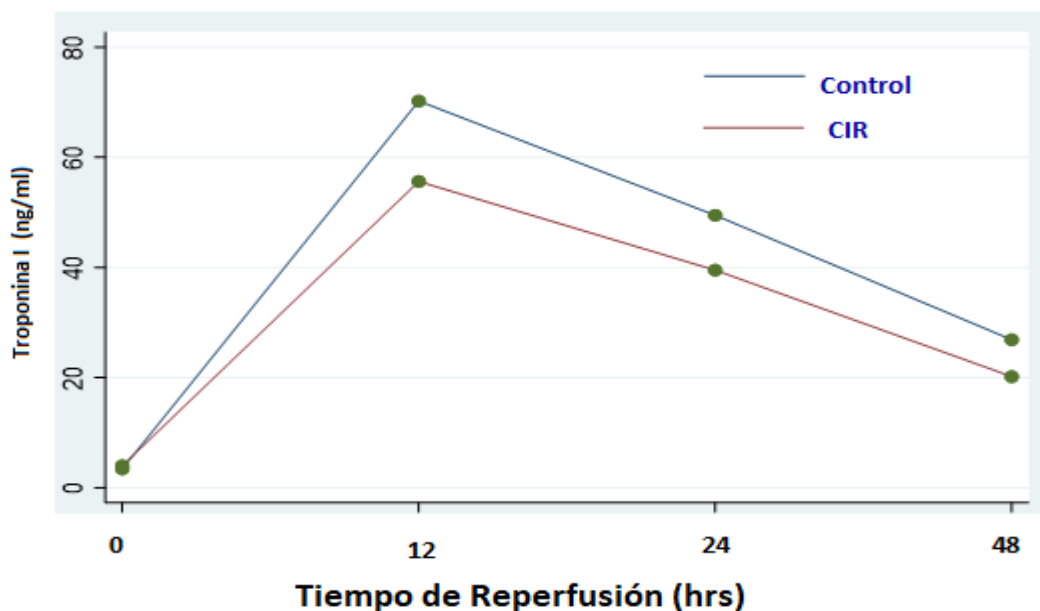
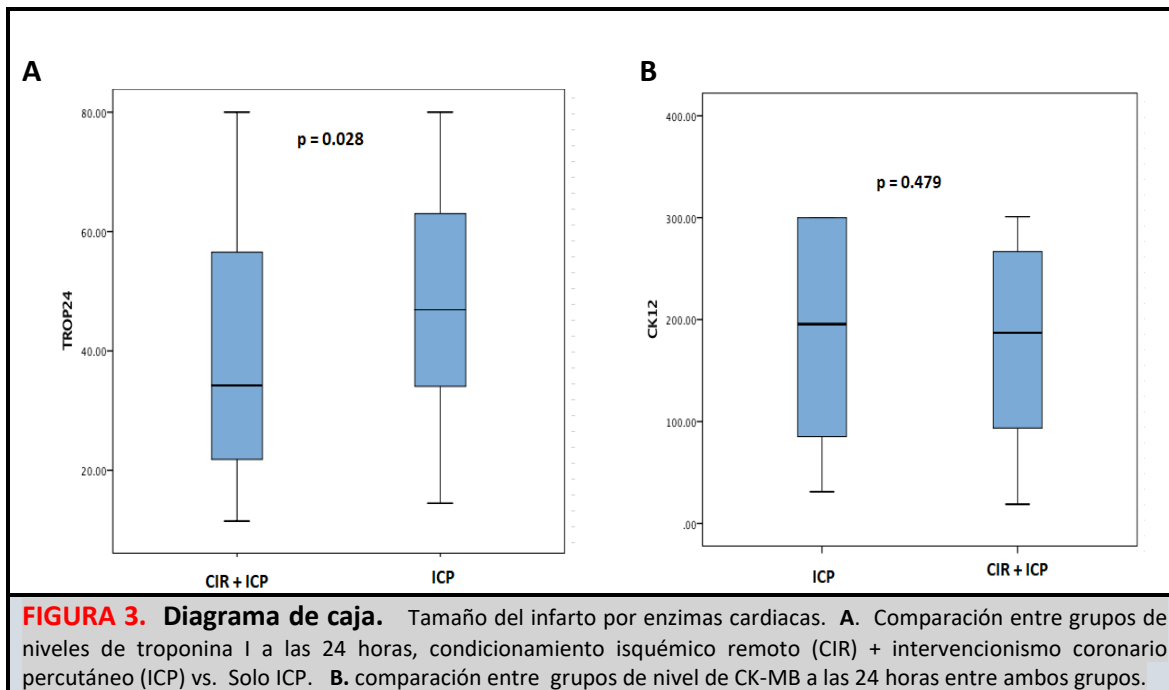


TABLA 4. Análisis de RMC según el tiempo de isquemia.

	Tiempo de isquemia ≥ 6 hrs (n = 34)	Tiempo de isquemia < 6 hrs (n = 47)	Valor P
Hallazgos, RMC			
FEVI, %	49.12 ± 12.37	46.59 ± 10.22	0.319
VTDVI, ml	112 (88-134)	115 (92-143)	0.441
VTSVI, ml	54.5 (40-76)	63 (45-73)	0.413
VL, ml	54.52 ± 13.39	54.92 ± 12.14	0.834
Masa, gr	98.5 (79-126)	105 (87-119)	0.582
Tamaño de infarto, %VI RT	30.24 ± 7.69	30.63 ± 9.65	0.853
Valor de media ± DS, n (%), o mediana (rango intercuartil).			
RMC = resonancia magnética cardíaca; FEVI = Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; VTDVI = volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTSVI = volumen telesistólico del ventrículo izquierdo; VL = volumen latido. Tamaño de infarto por RT %VI = reforzamiento tardío como porcentaje del ventrículo izquierdo			

DISCUSIÓN:

La muestra alcanzada hasta el momento ha sido del 90% (81 pacientes) de la muestra estimada, en este punto podemos observar que existió una reducción del tamaño del infarto significativa del 13.5% en los pacientes a quienes se les realizó la maniobra de CIR. Se observó además una mayor disminución del % de resolución del segmento ST con la maniobra con una diferencia de 11.4 % comparada con el grupo control, lo que refleja un menor daño microvascular. También pudimos observar un menor tamaño del infarto medido por pico enzimático de troponina I. A nivel experimental Murry et al. demostró una reducción del tamaño del infarto del miocardio al someter al corazón a uno o más episodios de isquemia y reperfusión miocárdica no mortal antes de la oclusión coronaria sostenida, un fenómeno cardioprotector endógeno denominado PCI (precondicionamiento isquémico remoto) (18). Trabajos más recientes se han enfocado en demostrar el beneficio del CIR en pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST y sometidos a intervencionismo coronario percutáneo, donde se demostró su beneficio con una mayor resolución en la elevación del segmento ST y menor pico enzimático (6)(19), como se ha demostrado hasta este momento en nuestro estudio. El mecanismo actual de como el condicionamiento isquémico remoto protege el miocardio con episodios de isquemia-reperfusión a distancia continua aún en estudio, actualmente se han desarrollado muchas teorías que explican la cardioprotección, en los que se implican mecanismos humorales, neuronales y respuestas sistémicas que responden a los estímulos de condicionamiento a distancia, los cuales envían las señales de protección al corazón, previo y después a la apertura de la arteria coronaria (20). Actualmente, para la medición del tamaño del infarto en porcentaje de reforzamiento tardío del VI se utiliza la RMC como Gold estándar (21, 22), siendo este nuestro objetivo primario del estudio. White et al. Demostró que el CIR redujo

el tamaño del infarto en un 27% ($p = 0.009$) y el edema miocárdico en un 17% en comparación con el grupo control, medido por RMC, con un mayor porcentaje de miocardio salvado(8). En nuestro estudio con el reclutamiento actual de pacientes encontramos una tendencia a la reducción del tamaño del infarto medido por % del VI en el grupo de condicionamiento en un 13.5%. Actualmente, no existe un protocolo estandarizado para aplicar el CIR, pero se ha demostrado que diferentes protocolos han tenido diferente efecto cardioprotector (23). El estímulo de CIR se puede aplicar antes de la intervención, durante la isquemia o después de la restauración del flujo sanguíneo. El momento y el sitio puede afectar los efectos cardioprotectores del CIR. Loukogeorgakis et al. demostraron un efecto protector de dosis-respuesta con respecto al número de ciclos de CIR (24). Para lograr el máximo efecto protector del CIR, se debe alcanzar un estímulo umbral suficiente. En el metaanálisis realizado por Changfeng et al. en un subgrupo de pacientes mostró que el efecto del CIR en la resolución del segmento ST $\geq 70\%$ fue estadísticamente significativos y se relacionó con duración de la maniobra ≥ 30 min. De acuerdo con estos hallazgos, se recomienda un protocolo de al menos 3 ciclos de isquemia y reperfusión de 5 minutos cada uno, es decir ≥ 30 minutos, en base a esto en nuestro protocolo se aplicó antes y después de haber realizado la apertura de la arteria coronaria (per y post -condicionamiento), hasta llegar a un total de 6-8 ciclos, y así poder encontrar un efecto aditivo en la cardioprotección. Considero que, deben realizarse más trabajos para determinar el efecto aditivo en la cardioprotección, al aplicar la maniobra en un periodo mayor de tiempo.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO:

Se han incluido 81 pacientes, lo que equivale a un 90% de la muestra estimada, por lo que esperamos alcanzar una mayor diferencia al tener la muestra calculada. Por las características de la maniobra no se realizó el cegamiento al paciente ni al equipo de intervencionismo coronario, únicamente se pudo realizar en el personal encargado de la interpretación de la RMC. El estudio no es multicéntrico, lo que le da una menor validez. Se incluyeron en el estudio pacientes con flujo TIMI inicial > 0 y con afección de la arteria coronaria derecha y circunfleja para poder alcanzar un mayor inclusión de pacientes.

CONCLUSIONES:

- El condicionamiento isquémico remoto se asocia a una disminución significativa (13.5 %) en el tamaño del infarto final medido por RMC.
- El tamaño del infarto medido por el nivel de troponina I, fué un 30% menor en el grupo de pacientes a quienes se les aplicó la maniobra de CIR.
- La resolución del segmento ST fue mayor y por lo tanto el daño microvascular fue menor en el grupo de pacientes con CIR
- El tiempo de isquemia no influyó en el tamaño del infarto final medido por RMC.

BIBLIOGRAFIA.

1. Ben. C.G. Gho, Regien G Schoemaker, Mirella A. van den Doel, Dirk J. Duncker and Pieter D. Verdouw. Myocardial Protection by Brief Ischemia in Noncardiac Tissue. *Circulation*. 1996;94:2193-2200.
2. Georg M. Frohlich, Pascal Meier, Steven K. White, Derek M. Yellow. Myocardial reperfusion injury: looking beyond primaria PCI. *European Heart Journal* (2013) 34, 1714-1724.
3. R.K. Kharbanda, U.M. Mortensen, P.A. White, S.B. Kristiansen, M.R. Schmidt, J.A. Hoschtitzky, M. Vogel, K. Sorensen, A.N. Redington and R. MacAllister. Transient Limb Ischemia Induces Remote Ischemic Preconditioning In Vivo. *Circulation*. 2002;106:2881-2883.
4. Basalay M, Veronika Barsukevich, Svetlana Mastitskaya. Remote ischaemic pre- and delayed postconditioning – similar degree of cardioprotection but distinct mechanisms. *Exp Physiol* 97.8 (2012) pp 908–917.
5. Jakob Vinten-Johansen. Preconditioning and Postconditioning: Current Knowledge, Knowledge Gaps, Barriers to Adoption, and Future Directions. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*.2011;16(3-4) 260-266.
6. Bøtker H. E. , Rajesh Kharbanda, Michael R Schmidt, Morten Bøttcher, et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet* 2010; 375: 727–34.
7. Astrid D. Sloth, et al. Improved long-term clinical outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing remote ischaemic conditioning as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention. *European Heart Journal* (2014) 35, 168–175.
8. Steven White, Georg Frohlich, Daniel Sado, Viviana Maestrini. Mariana Fontanam Thomas Treibel. Remote Ischemic Conditioning Reduces Myocardial Infarct Size and Edema in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Cardiovascular Interventions*. (2015); 8:178.88.
9. Crimi G, Pica S, Raineri C, et al. Remote ischemic post-conditioning of the lower limb during primary percutaneous coronary intervention safely reduces

- enzymatic infarct size in anterior myocardial infarction: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol Intv* 2013;6: 1055–63.
10. Gerd Heusch, Hans Erik Botker, Karin Przyklenk, Andrew Redinton, Derek Yellon. Remote Ischemic Conditioning. *Journal of the American college of cardiology*. 2015;65:177–95)
 11. David C. Hess, Md Nasrul Hoda and Kanchan Bhatia. Remote Limb Preconditioning and Postconditioning. Will It Translate Into a Promising Treatment for Acute Stroke? *Stroke*. 2013;44:1191-1197.
 12. Sapna Aggarwal, Puneet Kaur Randhawa, Nirmal Singh, Amteshwar Singh Jaggi. Preconditioning at a distance: Involvement of endothelial vasoactive substances in cardioprotection against ischemia-reperfusion injury. *Life Sciences* 151 (2016) 250–258.
 13. Gho BC, Schoemaker RG, van den Doel MA, Duncker DJ, Verdouw PD. Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue. *Circulation* 1996;94:2193.
 14. Gerd Heusch, MD, Hans Erik Bøtker, MD, PHD, y Karin Przyklenk. Remote Ischemic Conditioning. *JACC*. Vol. 65, N. 2, 2015. Januray 20, 2015:177– 95.
 15. Argaud L, Gateau-Roesch O, Raisky O, et al. Postconditioning inhibits mitochondrial permeability transition. *Circulation* 2005;111:194–7.
 16. Thielmann M, Kottenberg E, Kleinbongard P, et al. Cardioprotective and prognostic effects of remote ischaemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a single-centre randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2013;382:597–604.
 17. Davies WR, Brown AJ, Watson W, et al. Remote ischemic preconditioning improves outcome at 6 years after elective percutaneous coronary intervention: the CRISP stent trial longterm follow-up. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6: 246–51.
 18. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74: 1124–113.
 19. Ilias Rentoukas, MD. Georgios Giannopoulos, MD, Andreas Kaoukis, MD. Charalampos Kossyvakis. Cardioprotective role of remote ischemic periconditioning in primary percutaneous coronary intervention: Enhancement by Opioid Action. *J Am Coll Cardiol Intv* 2010;3:49–55.

20. Derek J. Hausenloy and Derek M. Yellon. Remote ischaemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical application. *Cardiovascular Research* (2008) 79, 377–386.
21. Martina Perazzolo Marra, João A.C. Lima, and Sabino Iliceto. MRI in acute myocardial infarction. *European Heart Journal* (2011) 32, 284–293.
22. Igor Klem, Einar Heiberg, Lowie Van Assche, Michele A. Parker. Sources of variability in quantification of cardiovascular magnetic resonance infarct size - reproducibility among three core laboratories. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* (2017) 19:62.
23. Johnsen, J. et al. The remote ischemic preconditioning algorithm: effect of number of cycles, cycle duration and effector organ mass on efficacy of protection. *Basic Res Cardiol*: 111, 10 (2016).
24. Loukogeorgakis, S. P. et al. Transient limb ischemia induces remote preconditioning and remote postconditioning in humans by a K(ATP)-channel dependent mechanism. *Circulation* 116, 1386–95 (2007).