

Pérdida del preconditionamiento isquémico: ¿un fenómeno relacionado con el envejecimiento?

FABIÁN A. AZZARI¹, FERNANDO CURA^{MTSAC}, LUCIO T. PADILLA (H), CARLOS BERTOLAS^{MTSAC}, LUIS A. GUZMÁN^{MTSAC},
JORGE A. BELARDI^{MTSAC}

Recibido: 16/05/2007

Aceptado: 12/07/2007

Dirección para separatas:

Dr. Fabián A. Azzari
Clínica Bazterrica
Servicio de Hemodinamia
Juncal 3002, Buenos Aires
e-mail: fabianazzari@yahoo.com

RESUMEN

Introducción

La edad es un predictor independiente de riesgo en pacientes con enfermedad coronaria. Esto podría explicarse por la falta de adaptación a la isquemia miocárdica aguda. El preconditionamiento es un mecanismo por el cual episodios repetitivos de isquemia inducen en el miocardio una tolerancia mayor a episodios subsiguientes.

Objetivo

Evaluar el desarrollo de preconditionamiento isquémico en pacientes añosos.

Material y métodos

Se incluyeron 65 pacientes sometidos a angioplastia coronaria electiva (< 70 años [n = 47] y ≥ 70 años [n = 18]). Se evaluó el desarrollo de preconditionamiento durante tres períodos de oclusión coronaria. Por ECG intracoronario se midió la elevación del ST al final de cada dilatación y se registró el porcentaje de resolución del ST a la tercera dilatación respecto del máximo valor registrado. Los datos se presentan como mediana e intervalo intercuartil 25/75%.

Resultados

No hubo diferencias significativas en las características clínicas basales. El máximo ST registrado, el ST a la tercera dilatación y el porcentaje de resolución del ST fueron 14 (9/24) mm, 8 (4/14) mm y 23,8% (0/55,5) para los pacientes jóvenes y 9,5 (5/18) mm (p = ns), 6,5 (4/16) mm (p = ns) y 5,5% (0/20) (p = 0,04) para los añosos. Al estratificar por grupos etarios, la proporción de pacientes que alcanzaron una resolución del ST ≥ 50% mostró una distribución lineal por chi cuadrado de tendencia (p = 0,025).

Conclusiones

Nuestro estudio sugiere que el preconditionamiento isquémico se encontraría disminuido en pacientes añosos. La funcionalidad de este mecanismo menguaría en forma progresiva con el envejecimiento.

REV ARGENT CARDIOL 2007;75:347-352.

Palabras clave > Precondicionamiento isquémico - Envejecimiento - Angioplastia - Electrocardiografía - Humanos - Vasos coronarios

Abreviaturas >	ATC Angioplastia transluminal coronaria	PI Precondicionamiento isquémico
	ECG Electrocardiograma	SCA Síndrome coronario agudo
	IAM Infarto agudo de miocardio	

INTRODUCCIÓN

La edad es un predictor independiente de mortalidad en pacientes con enfermedad coronaria, especialmente en los síndromes coronarios agudos (SCA). (1-3)

Todo nuestro conocimiento sobre el tratamiento de los SCA proviene de estudios aleatorizados a gran escala. Considerando los más influyentes, la edad

media oscila entre 58 y 67 años y menos del 15% de la población supera los 75 años (el 12,3% y el 1% de los pacientes eran mayores de 75 u 85 años, respectivamente, en el estudio GUSTO-I). (3)

La razón de este incremento en la morbimortalidad aún no es clara. Una hipótesis podría ser una disfunción en los mecanismos adaptativos a la isquemia miocárdica aguda. El preconditionamiento isquémico

^{MTSAC} Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

[†] Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

¹ Artery Group, Unidad Interdisciplinaria de Terapéutica Endovascular

Ex fellow del Servicio de Cardiología Intervencionista, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

(PI) es un mecanismo por el cual episodios repetitivos de isquemia inducen en el miocardio mayor tolerancia a un episodio subsiguiente. (4)

La información disponible respecto de la influencia del envejecimiento sobre el PI en seres humanos es escasa. El objetivo de este estudio es evaluar el PI durante la angioplastia coronaria (ATC) en pacientes añosos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población

En forma prospectiva y consecutiva se incluyeron pacientes derivados para angioplastia coronaria electiva.

Los criterios de *inclusión* fueron: 1) obstrucción única, angiográficamente significativa, de localización proximal o medial, 2) flujo normal (TIMI 3) y 3) ausencia de circulación colateral (homolateral o contralateral) del vaso a tratar.

Los criterios de *exclusión* fueron: 1) ECG con presencia de ondas Q (> 80 mseg) en el territorio del vaso tratado, 2) ECG con bloqueo de rama izquierda o hipertrofia ventricular izquierda, 3) diabetes mellitus y 4) angina o tratamiento con dipiridamol/adenosina en las 48 horas previas al procedimiento.

Los pacientes fueron agrupados según su edad en jóvenes (< 70 años) o añosos (≥ 70 años). En forma secundaria, fueron estratificados en grupos etarios: ≤ 59 (n = 25), 60-69 (n = 22) y ≥ 70 años (n = 18), a fin de determinar si la pérdida del PI ocurría progresivamente.

Técnica de angioplastia

Todos los procedimientos se realizaron por acceso arterial femoral. Luego de adquirir las imágenes de referencia, los pacientes recibían una dosis intravenosa de heparina (100 UI/kg) con el propósito de lograr un tiempo de coagulación activado de 300 segundos.

Se utilizaron guías coronarias de 0,014", de 150 cm de largo y con recubrimiento hidrófilo (tipo *Balance Middle Weight*). Una vez franqueada la obstrucción, su extremo se posicionaba distalmente en el vaso tratado.

En caso de dilatación de múltiples vasos, el vaso estudiado se trataba en primer lugar.

Se realizaron tres dilataciones con balón de 75-90 segundos cada una, con un período de reperfusión de 120 segundos entre ellas para permitir la normalización del registro de ECG intracoronario. El balón se retiraba al catéter guía luego de cada dilatación.

La decisión de realizar otras dilataciones o tratamientos adyuvantes quedó librada al criterio del médico tratante.

Electrocardiograma intracoronario

El extremo proximal del alambre guía se conectó a la derivación V₂ de un electrocardiógrafo (Hewlett-Packard inc.) a través de un conector estéril. Se utilizó una velocidad de registro de 25 mm/seg y una calibración de voltaje de 10 mm/mV.

El ECG intracoronario se registró al inicio de la ATC y al final de cada dilatación antes de desinflar el balón. En cada registro se midió el ST a 80 mseg del punto de J (Figura 1). Para cada paciente se calculó el grado de resolución del máximo ST registrado respecto del ST de la tercera dilatación (porcentaje de resolución del ST):

$$\frac{(\text{ST máximo} - \text{ST tercera dilatación}) \times 100}{\text{ST máximo}}$$

ST máximo

No se evaluó la intensidad de los síntomas durante el procedimiento.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como mediana (percentil 25/75%) y las diferencias entre grupos se evaluaron con la prueba de Mann-Whitney. Las variables categóricas se expresaron como porcentajes y las diferencias entre grupos se evaluaron con la prueba de chi cuadrado.

La asociación entre dos variables se determinó con el coeficiente de correlación de Pearson. Para evaluar la distribución lineal de variables categóricas se utilizó la prueba de chi cuadrado de tendencia.

Se consideró estadísticamente significativo todo valor de $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó con los *softwares* Stats Direct (versión 2.3.1) y EPI Info (versión 6.04d) (<http://www.cdc.gov/epiinfo>).

RESULTADOS

Se incluyeron 65 pacientes, de los cuales 47 eran menores de 70 años y 18 tenían 70 años o más.

Las características clínicas de los pacientes se presentan en la Tabla 1.

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos respecto de los factores de riesgo coronario, número de vasos comprometidos y tiempo desde el último episodio anginoso. Ningún paciente había sufrido un IAM (con elevación o no del ST) en los 30 días previos al procedimiento.

En los pacientes más jóvenes hubo mayor tendencia a ser fumadores activos ($p = 0,07$) y de sexo masculino ($p = 0,09$), mientras que en los pacientes añosos se observó mayor uso de amiodarona ($p = 0,03$).

Procedimiento de dilatación

No hubo diferencias respecto del vaso evaluado (descendente anterior 55,3% *versus* 66,7%, $p = \text{ns}$). En ningún procedimiento se registraron episodios de oclusión aguda ni de *no reflow*.

En todos los pacientes se colocó un *stent* durante el procedimiento.

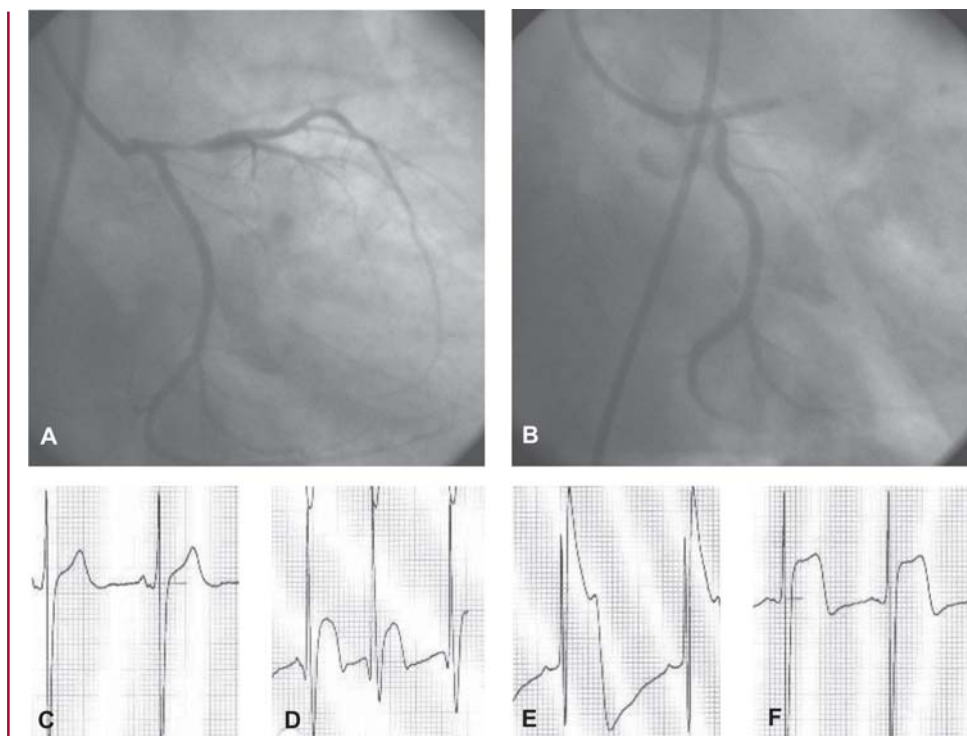
El tiempo de isquemia inducida por balón fue similar para ambos grupos (90 [60/90] *versus* 90 [60/90] segundos; $p = \text{ns}$). La incidencia de hipotensión (8,5% *versus* 5,6%; $p = \text{ns}$) y de arritmias ventriculares (4,3% *versus* 5,6%, $p = \text{ns}$) fue similar.

Electrocardiograma intracoronario

La elevación máxima del ST en la primera dilatación fue 23,4%, en la segunda 42,5% y en la tercera 34,1% para los pacientes jóvenes, en tanto que para los añosos fue 27,8%, 22,2% y 50%, respectivamente ($\chi^2 = 2,42$; $p = 0,29$).

Los valores de ST basal y al final de cada dilatación se muestran en la Tabla 2. El porcentaje de resolución del segmento ST fue significativamente mayor en los pacientes jóvenes respecto de los añosos (23,8% *versus* 5,6%; $p = 0,04$).

Fig. 1. Angiografía y ECG intracoronario durante una angioplastia. **A.** Vista anteroposterior caudal que muestra una estenosis severa de la arteria descendente anterior proximal. **B.** Dilatación de la lesión, sin compromiso de flujo en la arteria circunfleja. **C.** Registro basal de ECG intracoronario. **D, E y F.** Registros de ECG intracoronario al final de la primera, la segunda y la tercera dilatación, respectivamente.



Precondicionamiento y edad

Se evidenció una correlación inversa, estadísticamente significativa, entre el grupo etario y el porcentaje de resolución del ST ($r = -0,30$; intervalo de confianza $-0,06$ a $-0,51$, $p = 0,02$).

En la Figura 2 se muestra la disminución progresiva en el porcentaje de pacientes que alcanzó una resolución del segmento ST mayor o igual al 50% en relación con el grupo etario.

DISCUSIÓN

Efectos cardiovasculares del envejecimiento

El corazón del adulto experimenta durante el proceso de envejecimiento numerosos cambios bioquímicos, ultraestructurales, funcionales y anatómicos que remodelan la estructura celular, la función y las respuestas adaptativas al estrés. (5-8)

Desde el punto de vista histológico, se observa una disminución del número de miocitos e hipertrofia progresiva de éstos en ambos ventrículos. (9) Asimismo, estudios en seres humanos han demostrado anomalías relacionadas con el envejecimiento en el metabolismo cardíaco, (10) la reserva de flujo coronario, (11, 12) la función endotelial, (13-15) la recuperación funcional posIAM (16) y en la presencia de circulación colateral al vaso responsable durante un IAM. (17)

Precondicionamiento isquémico y envejecimiento

En 1968, Murry y colaboradores describieron el concepto de PI en perros y desde entonces se ha evaluado en múltiples modelos en animales y en seres huma-

nos. El PI es un mecanismo celular capaz de retrasar pero no de evitar la muerte celular; esta protección es transitoria (1-2 horas de duración en animales anestesiados). (18)

Durante un episodio breve de isquemia se liberan localmente adenosina, bradicinina, noradrenalina y opioides que activan receptores G, hecho que culmina con la apertura de canales del potasio dependientes de ATP. Las señales que llevan a la apertura de estos canales no están definidas completamente, pero incluyen la activación de fosfatidilinositol-3-cinasas, de proteincinasas C y de proteincinasas activadas por mitógenos (MAPK). En modelos en animales se han demostrado múltiples anomalías relacionadas con el envejecimiento en diversos niveles de esta cascada. (8)

La disminución del ST y de los síntomas anginosos en dilataciones sucesivas durante la ATC, (19) la angina de primera marcha (20) y la angina preinfarto (21) se consideran equivalentes clínicos del PI. Con respecto a esta última, hay observaciones discordantes en cuanto a su impacto pronóstico en pacientes añosos. (22-27)

Lee y colaboradores (28) llegaron a una conclusión similar a la nuestra al comparar el dolor de pecho y el ECG intracoronario de pacientes menores de 55 años respecto de un grupo de mayores de 65 años.

Otros estudios muestran que los pacientes añosos, de sexo femenino y diabéticos suelen no desarrollar PI durante la ATC. (29, 30) Ésta es una de las razones por las que hemos excluido a los pacientes diabéticos, además del frecuente uso de sulfonilureas (glibenclamida, gliburide, etc.) que bloquean los canales del

	< 70 años (n = 47)	≥ 70 años (n = 18)	p
Edad (años)	59 (53-64)	74 (72-76)	< 0,0001
Sexo masculino	89,4%	72,2%	ns
Dislipidemia	83,0%	55,7%	ns
HTA	63,8%	83,3%	ns
Tabaquismo	25,5%	5,6%	0,07
IAM previo	19,1%	27,7%	ns
ATC previa	19,1%	33,3%	ns
ICC previa	2,1%	11,1%	ns
Período asintomático (días)	7,5 (3-15)	9 (3-15)	ns
N° vasos (≥ 50%)	1 (1-2)	1 (1-2)	ns
Medicación			
Betabloqueantes	70,2%	55,6%	ns
Bloqueantes cálcicos	21,3%	16,7%	ns
Nitratos	31,9%	27,8%	ns
IECA	38,3%	50%	ns
Amiodarona	2,1%	16,7%	0,03

Tabla 1. Características clínicas y tratamiento farmacológico

	< 70 años (n = 47)	≥ 70 años (n = 18)	p
ST basal (mm)	-0,5 (-2-1,5)	0 (-1/1)	ns
ST primera dilatación (mm)	10 (5-15)	8 (4-13)	ns
ST segunda dilatación (mm)	9 (6-15)	7 (3-15)	ns
ST tercera dilatación (mm)	8 (4-14)	6,5 (4-16)	ns
ST máximo (mm)	14 (9-24)	9,5 (5-18)	ns
% Resolución ST	23,8 (0-55,5)	5,5 (0-20)	0,04

Tabla 2. Modificaciones en el segmento ST del ECG intracoronario

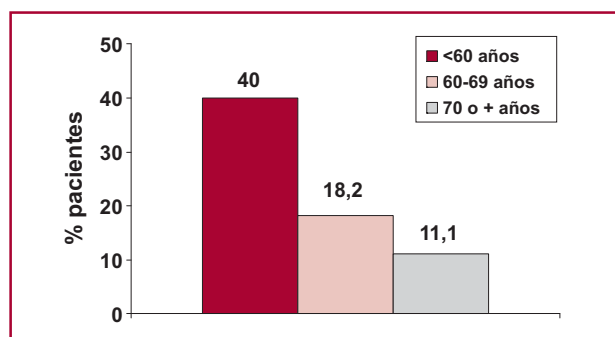


Fig. 2. Resolución del segmento ST según grupo etario. Porcentaje de pacientes que presentaron resolución del ST \geq 50% según grupo etario (chi cuadrado de tendencia = 5,03; p = 0,025).

potasio dependientes de ATP implicados en el desarrollo del PI. (31, 32)

Sin embargo, la evaluación y la caracterización del PI en pacientes se dificulta por la apertura concomitante (reclutamiento) de colaterales. (33) Este último fenómeno, ausente en algunas especies animales, (34)

se ha estudiado durante la ATC mediante ecografía con contraste, presuometría o Doppler intracoronarios y su contribución a la tolerancia isquémica puede ser sustancial. (35, 36)

Cabe recordar que esta falla en el mecanismo del PI en pacientes añosos no sería irreversible, ya que varios grupos han demostrado que podría restablecerse a través de un alto nivel de actividad física (37) o de intervenciones farmacológicas específicas, como la administración de nicorandil o de adenosina. (28)

Limitaciones

Primero, debido al tamaño de nuestra población y a ciertas diferencias basales entre los grupos (sexo, tabaquismo o uso de amiodarona), no podemos descartar un sesgo de selección, más aún al ser la amiodarona una droga con múltiples mecanismos de acción, cuyo efecto sobre el PI se ha estudiado poco y con resultados discrepantes. (38, 39)

Segundo, al igual que otros grupos, hemos utilizado la angioplastia coronaria como modelo de isquemia aguda y las modificaciones del segmento ST como punto final sustituto. La magnitud de los cambios re-

gistrados de esta forma se correlaciona bien con el desarrollo de alteraciones de la función sistólica y diastólica, aumento del lactato y del H^+ medidos a nivel del seno coronario. (40)

Tercero, no hemos evaluado el impacto del PI sobre la elevación enzimática posterior a la ATC, ni sobre los eventos hospitalarios y alejados, lo cual nos impide determinar si la imposibilidad de desarrollar PI estaría asociada con peor evolución clínica.

Cuarto, un aspecto no evaluado es la influencia del reclutamiento de colaterales sobre el desarrollo de tolerancia a la isquemia. En el momento de realizar el estudio no contábamos con los elementos para su cuantificación y la angiografía no tiene una sensibilidad adecuada para tal fin. (36)

Por último, un aspecto no resuelto aún es a qué llamamos "PI óptimo". Laskey y colaboradores (29) demostraron una disminución significativa de eventos isquémicos hospitalarios y al año en los pacientes que durante la ATC alcanzaban una reducción en la elevación del segmento ST mayor del 33%.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio sugiere que el mecanismo de preconditionamiento isquémico (desarrollo de tolerancia a la isquemia aguda) se encuentra disminuido en pacientes añosos. La funcionalidad de este mecanismo menguaría en forma progresiva en relación con la edad.

Agradecimientos

Agradecemos al personal médico, técnico y de enfermería del laboratorio de Hemodinamia del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, por su colaboración a lo largo de este estudio.

Conflictos de intereses de los autores

No presentan.

SUMMARY

Loss of Ischemic Preconditioning: An Aging Related Phenomenon

Introduction

Age is an independent risk predictor in patients with coronary disease. This could be explained by the lack of adaptation to acute myocardial ischemia. Preconditioning is a mechanism whereby repeated ischemia episodes induce in the myocardium an increased tolerance to further episodes.

Objective

To assess the development of ischemic preconditioning in elderly patients.

Material and methods

Sixty five patients who underwent elective coronary angioplasty were enrolled (<70 years [n=47] and ≥70 years [n=18]). Preconditioning development was assessed during three periods of coronary occlusion. ST elevation at the end of each dilation was measured by intra coronary EKG, and

ST resolution percentage after the third dilation was recorded and compared to the maximum recorded value. Data are presented as mean and inter-quartile interval 25/75%.

Results

There were no significant differences in the clinical baseline characteristics. The maximum ST recorded, ST after the third dilation and ST resolution percentage were 14 (9/24) mm, 8 (4/14) mm y 23.8% (0/55.5) for the young patients and 9.5 (5/18) mm (p = ns), 6.5 (4/16) mm (p=ns) and 5.5% (0/20) (p=0.04) for the elderly. Upon stratification per age group, the ration of patients that reached an ST resolution $\geq 50\%$ showed a linear distribution by chi square for trend (p=0.025).

Conclusions

Our study suggests that ischemic preconditioning would be decreased in elderly patients. The functionality of this mechanism would progressively decrease with aging.

Key words > Ischemic pre conditioning - Aging - Angioplasty - Electrocardiography - Humans - Coronary Vessels

BIBLIOGRAFÍA

1. Avezum A, Makdisse M, Spencer F, Gore JM, Fox KA, Montalescot G, et al; GRACE Investigators. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J* 2005; 149:67-73.
2. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, et al: Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation* 2000;101:2557-67.
3. White HD, Barbash GI, Califf RM, Simes RJ, Granger CB, Weaver WD, et al. Age and outcome with contemporary thrombolytic therapy. Results from the GUSTO-I trial. *Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded coronary arteries trial*. *Circulation* 1996; 94:1826-33.
4. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74:1124-36.
5. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 2003;28:490-7.
6. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: the aging heart in health: links to heart disease. *Circulation* 2003;107:346-54.
7. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation* 2003;107:139-46.
8. Pepe S. Dysfunctional ischemic preconditioning mechanisms in aging. *Cardiovasc Res* 2001;49:11-4.
9. Olivetti G, Melissari M, Capasso JM, Anversa P. Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy. *Circ Res* 1991;68:1560-8.
10. Kates AM, Herrero P, Dence C, Soto P, Srinivasan M, Delano DG, et al. Impact of aging on substrate metabolism by the human heart. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:293-9.
11. Czernin J, Muller P, Chan S, Brunken RC, Porenta G, Krivokapich J, et al. Influence of age and hemodynamics on myocardial blood flow and flow reserve. *Circulation* 1993;88:62-9.
12. Uren NG, Camici PG, Melin JA, Bol A, de Bruyne B, Radwan J, et al. Effect of aging on myocardial perfusion reserve. *J Nucl Med* 1995;36:2032-6.

13. Chauhan A, More RS, Mullins PA, Taylor G, Petch C, Schofield PM. Aging-associated endothelial dysfunction in humans is reversed by L-arginine. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1796-804.
14. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Kai H, Sugimachi M, Suzuki S, et al. Effects of age on endothelium-dependent vasodilation of resistance coronary artery by acetylcholine in humans. *Circulation* 1993;88:77-81.
15. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Ghiadoni L, Gennari A, Fasolo CB, et al. Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation* 1995;91:1981-7.
16. Lesnefsky EJ, Lundergan CF, Hodgson JM, Nair R, Reiner JS, Greenhouse SW, et al. Increased left ventricular dysfunction in elderly patients despite successful thrombolysis: the GUSTO-I angiographic experience. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:331-7.
17. Kurotobi T, Sato H, Kinjo K, Nakatani D, Mizuno H, Shimizu M, et al. Reduced collateral circulation to the infarct-related artery in elderly patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:28-34.
18. Yellon DM, Downey JM: Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev* 2003;83:1113-51.
19. Deutsch E, Berger M, Kussmaul WG, Hirshfeld JW, Herrmann HC, Laskey WK. Adaptation to ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty. Clinical, hemodynamic, and metabolic features. *Circulation* 1990;82:2044-51.
20. Williams DO, Bass TA, Gewirtz H, Most AS. Adaptation to the stress of tachycardia in patients with coronary artery disease: insight into the mechanism of the warm-up phenomenon. *Circulation* 1985; 71:687-92.
21. Kloner RA, Shook T, Przyklenk K, Davis VG, Junio L, Matthews RV, et al. Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI 4. A clinical correlate to preconditioning? *Circulation* 1995;91:37-45.
22. Abete P, Ferrara N, Cacciatore F, Madrid A, Bianco S, Calabrese C, et al. Angina-induced protection against myocardial infarction in adult and elderly patients: a loss of preconditioning mechanism in the aging heart? *J Am Coll Cardiol* 1997;30:947-54.
23. Abete P, Ferrara N, Cacciatore F, Sagnelli E, Manzi M, Carnovale V, et al. High level of physical activity preserves the cardioprotective effect of preinfarction angina in elderly patients. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1357-65.
24. Ishihara M, Sato H, Tateishi H, Kawagoe T, Shimatani Y, Ueda K, et al. Beneficial effect of prodromal angina pectoris is lost in elderly patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2000;139:881-8.
25. Jimenez-Navarro M, Gomez-Doblas JJ, Alonso-Briaies J, Hernandez Garcia JM, Gomez G, Alcantara AG, et al. Does angina the week before protect against first myocardial infarction in elderly patients? *Am J Cardiol* 2001;87:11-5.
26. Jimenez-Navarro M, Gomez-Doblas JJ, de Teresa E. Cardioprotective effects of preinfarction angina in elderly: same patients, different results? *Am J Cardiol* 2002;89:651.
27. Kloner RA, Przyklenk K, Shook T, Cannon CP. Protection Conferred by Preinfarction Angina is Manifest in the Aged Heart: Evidence from the TIMI 4 Trial. *J Thromb Thrombolysis* 1998;6:89-92.
28. Lee TM, Su SF, Chou TF, Lee YT, Tsai CH. Loss of preconditioning by attenuated activation of myocardial ATP-sensitive potassium channels in elderly patients undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 2002;105:334-40.
29. Laskey WK, Beach D. Frequency and clinical significance of ischemic preconditioning during percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:998-1003.
30. Lee TM, Chou TF. Impairment of myocardial protection in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:531-7.
31. Cleveland JC Jr, Meldrum DR, Cain BS, Banerjee A, Harken AH. Oral sulfonylurea hypoglycemic agents prevent ischemic preconditioning in human myocardium. Two paradoxes revisited. *Circulation* 1997;96:29-32.
32. Nieszner E, Posa I, Kocsis E, Pogatsa G, Preda I, Koltai MZ. Influence of diabetic state and that of different sulfonylureas on the size of myocardial infarction with and without ischemic preconditioning in rabbits. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002;110:212-8.
33. Sakata Y, Kodama K, Kitakaze M, Masuyama T, Hirayama A, Lim YJ, et al. Different mechanisms of ischemic adaptation to repeated coronary occlusion in patients with and without recruitable collateral circulation. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1679-86.
34. Birnbaum Y, Hale SL, Kloner RA. Progressive decrease in the ST segment elevation during ischemic preconditioning: is it related to recruitment of collateral vessels? *J Mol Cell Cardiol* 1996;28:1493-9.
35. Billinger M, Fleisch M, Eberli FR, Garachemani A, Meier B, Seiler C. Is the development of myocardial tolerance to repeated ischemia in humans due to preconditioning or to collateral recruitment? *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1027-35.
36. Pijls NH, Bech GJ, el Gamal MI, Bonnier HJ, De Bruyne B, Van Gelder B, et al. Quantification of recruitable coronary collateral blood flow in conscious humans and its potential to predict future ischemic events. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1522-8.
37. Abete P, Calabrese C, Ferrara N, Cioppa A, Pisanelli P, Cacciatore F, Longobardi G, Napoli C, Rengo F. Exercise training restores ischemic preconditioning in the aging heart. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:643-50.
38. Koo EH, Park YC, Lim SH, Kim HZ. Amiodarone offsets the cardioprotective effects of ischaemic preconditioning against ischaemia/reperfusion injury. *J Int Med Res* 2006;34:140-51.
39. Rochetaing A, Barbe C, Kreher P. Beneficial effects of amiodarone and dronedarone (SR 33589b), when applied during low-flow ischemia, on arrhythmia and functional parameters assessed during reperfusion in isolated rat hearts. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38:500-11.
40. Leeser MA, Stoddard MF, Xuan YT, Tang XL, Bolli R. Non-electrocardiographic evidence that both ischemic preconditioning and adenosine preconditioning exist in humans. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:437-45.