

Precondicionamiento isquémico

CÉSAR A. BELZITI^{MTSAC, 1}

y... los años no vienen solos.

DICHO POPULAR

El precondicionamiento (PC) puede entenderse como un fenómeno de protección endógena por el cual el miocardio tolera mejor una agresión “potencialmente letal” cuando previamente ha recibido agresiones “subletales”. La mayor información experimental se refiere al PC isquémico, entendiéndose por tal cuando los estímulos subletales son de naturaleza isquémica, habitualmente períodos breves de oclusión y reperfusión coronaria, pero también se ha logrado precondicionar el miocardio con estímulos diversos como el estiramiento, la hipoxia o la hipertermia.

La descripción experimental original tiene poco más de dos décadas y surge de una observación inesperada. Se estaba estudiando el efecto de episodios de isquemia que antecedían a una isquemia más prolongada y cuando se suponía que por un efecto acumulativo sobre el metabolismo celular se produjera mayor daño muscular, se observó un resultado paradójico, pues el tamaño del infarto fue menor que en los corazones no precondicionados. Los autores lo describen como un retraso en la lesión celular letal en el miocardio isquémico. (1)

En los años siguientes creció la información, se describió su biología temporal y se aceptó que las agresiones precondicionantes podían ser muy breves, aun de muy pocos segundos, que la agresión letal no debía ser muy prolongada, pues en tal caso no era posible lograr protección, y que el período de duración de este efecto, según la especie animal, no se extendiera más allá de los 120 minutos.

Se avanzó en los mecanismos responsables, se descartó que la protección se debiera a la circulación colateral, pues se observó en especies donde su desarrollo es improbable y en múltiples experiencias en corazones aislados, y desde entonces se considera requisito indispensable excluir la participación de la circulación colateral para invocar el PC.

Se tuvo que investigar si el atontamiento miocárdico, al disminuir la contractilidad y los requerimientos energéticos, era el responsable de la mejor tolerancia a la agresión posterior; en este sentido, la distinta duración del atontamiento (días) y de la protección conferida por el PC (minutos) y además el hecho de que distintos grados de atontamiento otorgaban igual grado de protección permitieron desechar esta hipótesis. (2)

El mecanismo más aceptado es que la isquemia celular desencadena, ya sea por liberación de adenosina, por apertura de los canales de potasio ATP sensibles u otros mecanismos, una respuesta que se transmite rápidamente por vía humoral y que provoca disminución del AMP cíclico y menor ingreso de calcio al miocito, con la consiguiente disminución de los requerimientos energéticos y mejor tolerancia al insulto isquémico. Esta hipótesis fue avalada por la evocación de este fenómeno con la administración de drogas promotoras de la adenosina o que producen apertura de los canales del potasio y por la atenuación del PC isquémico con drogas que disminuyen la síntesis o bloquean el efecto de la adenosina o impiden la apertura de los canales del potasio. (3, 4) También se demostró una segunda ventana de cardioprotección, mediada por proteínas del tipo de las que se liberan al exponer los preparados a hipertermia (*heat shock proteins*), que por requerir síntesis proteica es más tardía y probablemente pueda explicar la protección que puede producirse luego de las 24 horas del estímulo. (5)

Estos conceptos justifican que el PC se considere un fenómeno de protección endógena.

La protección conferida por el PC se ha estudiado utilizando como punto final la disminución de las arritmias por reperfusión, el grado de atontamiento miocárdico, el daño sobre la vasculatura coronaria, pero sin lugar a dudas el modelo más frecuente es el de la reducción del tamaño del infarto, que fue probado en varias especies animales y se acepta universalmente que los animales precondicionados desarrollan infartos más pequeños que los controles. Es la evidencia más sólida que apoya el PC. (6)

Esta demostración experimental tan concluyente ha llevado a buscar modelos clínicos que remedien los experimentales, como, por ejemplo, la angina que precede al infarto agudo, la angina de primera marcha, la cirugía coronaria con clampeo aórtico intermitente y la angioplastia coronaria. Con respecto al infarto, aunque es difícil reproducir las condiciones experimentales, pues los grupos deberían tener sitios de oclusión, tiempo hasta la reperfusión, éxito de ésta, circulación colateral, etc., similares, la información parece concluir en que los pacientes que tienen angina previa próxima al episodio de infarto tienen me-

MTSAC Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

¹ Jefe de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Hospital Italiano de Buenos Aires
e-mail: cesar.belziti@hospitalitaliano.org.ar

nor extensión de necrosis que los que no la tienen; ocurre tanto en los que reciben trombolíticos como en angioplastia primaria. Esto debe diferenciarse del pronóstico del infarto, donde los pacientes que tienen angina previa, especialmente si lleva días o meses previos al infarto, expresión de mayor cronicidad de su enfermedad, tienen peor evolución. (7, 8)

En este número de la *Revista Argentina de Cardiología* se publica el interesante y prolijo artículo "Pérdida del preconditionamiento isquémico: un fenómeno relacionado con el envejecimiento", que merece la discusión de algunos aspectos. (9)

¿La angioplastia coronaria es un modelo adecuado para estudiar el PC?

Existen muchos estudios que la utilizan, pero si nos detenemos en la definición, en los modelos experimentales de reducción del tamaño de infarto y en el modelo clínico de la angina preinfarto existen diferencias conceptuales con respecto a la angioplastia. En la angioplastia se realizan insuflaciones breves y repetidas que podrían simular los estímulos subletales de los modelos experimentales, pero no ocurre,afortunadamente, la oclusión prolongada del infarto y, como se mencionó, es el modelo donde las evidencias son más fuertes. Debe considerarse que el modelo en animal de clampeo intermitente ocurre en un vaso coronario sano y es distinto de la oclusión y, fundamentalmente, la liberación del flujo en un vaso enfermo.

Otro punto es si realmente existe mayor tolerancia a la isquemia o si en realidad las primeras insuflaciones, porque la guía y el catéter deben pasar por un vaso subocluido, ocasionan mayor isquemia que cuando el vaso ya está parcialmente tratado. Aunque el tiempo desde el inflado al desinflado del balón sean similares, el tiempo real de isquemia es mayor; en otros términos, más que adaptación, se estaría hablando de distintos insultos isquémicos. (10)

En algunos estudios se ha visto que además de menores cambios del ST, existe menor aumento de la presión de fin de diástole ventricular y menor aumento de lactato con insuflaciones sucesivas, lo que apoyaría la existencia del fenómeno aunque no se puede descartar que ocurra lo mencionado en el párrafo anterior. (11-13)

En el otro platillo de la balanza, varias experiencias muestran la atenuación de los cambios eléctricos y hemodinámicos durante la angioplastia con bloqueantes de la adenosina o de los canales del potasio, situación que apoya fuertemente la presencia del PC y los mecanismos involucrados en su producción. (14)

Con respecto al efecto de la edad y la pérdida del PC, es un tema no aclarado. Desde el trabajo inicial que describe el PC se requiere excluir a la circulación colateral para invocarlo como responsable de la tolerancia a la isquemia; también se ha demostrado por inyección de contraste en el vaso contralateral que insuflaciones muy breves durante la angioplastia son capaces de reclutar circulación colateral y que tanto el desarrollo como el reclutamiento de colateralidad son fenómenos menos eficientes en los ancianos. (15)

Se puede enfatizar, como dice el saber popular: y... los años no vienen solos.

El trabajo publicado no puede excluir la colateralidad como mecanismo de adaptación, muestra en cambio que existe mayor tolerancia, al menos electrocardiográfica, a insuflaciones repetitivas, pero no puede asegurar, por las razones mencionadas, que se deba a PC.

Siempre es estimulante y meritorio el planteo de hipótesis; todos deseamos que nuevas experiencias las confirmen o las rechacen, es la forma de elaborar el tejido del conocimiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124-36.
- Li GC, Vasquez JA, Gallagher KP, Lucchesi BR. Myocardial protection with preconditioning. *Circulation* 1990;82:609-19.
- Van Winkle DM, Chien GL, Wolff RA, Soifer BE, Davis RF. Intracoronary infusion of R-phenylisopropyl adenosine prior to ischemia/reperfusion reduces myocardial infarct size in swine. *Circulation* 1992;86(Suppl I): I213 (Abstract 845).
- Gross GJ, Auchampach JA. Blockade of ATP-sensitive potassium channels prevents myocardial preconditioning in dogs. *Circ Res* 1992;70:223-33.
- Knowlton AA, Brecher P, Apstein CS. Rapid expression of heat shock protein in the rabbit after brief cardiac ischemia. *J Clin Invest* 1991;87:139-47.
- Cohen MV, Liu GS, Downey JM. Preconditioning causes improved wall motion as well as smaller infarcts after transient coronary occlusion in rabbits. *Circulation* 1991;84:341-9.
- Belziti C, Nogareda G, Bahit MC, Spinetta A, Berrocal D, Grinfeld L y col. La angina previa limita el tamaño del infarto. *Rev Argent Cardiol* 1997;65:73-81.
- 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.
- Azzari FA, Cura F, Padilla LT (h), Bertolasi C, Guzmán LA, Belardi JA. Pérdida del preconditionamiento isquémico: un fenómeno relacionado con el envejecimiento. *Rev Argent Cardiol* 2007;75:347-52.
- Belziti C. Implicancias clínicas del preconditionamiento isquémico. En: Belziti C. Viabilidad miocárdica. Buenos Aires: Ed Silver Horse; 1997. p. 43-51.
- Deusch E, Berger M, Kussmaul WG, Hirshfeld JW Jr, Herrmann HC, Laskey WK. Adaptation to ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty. Clinical, hemodynamic, and metabolic features. *Circulation* 1990;82:2044-51.
- Cribier A, Korsatz L, Koning R, Rath P, Gama H, Stix G, et al. Improved myocardial ischemic response and enhanced collateral circulation with long repetitive coronary occlusion during angioplasty: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:578-86.
- Kyriakidis MK, Petropoulakis PN, Tentolouris CA, Marakas SA, Antonopoulos AG, Kourouclis CV, et al. Relation between changes in blood flow of the contralateral coronary artery and the angiographic extent and function of recruitable collateral vessels arising from this artery during balloon coronary occlusion. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:869-78.
- Tomai F, Crea F, Gaspardone A, Versaci F, De Paulis R, Penta de Peppo A, et al. Ischemic preconditioning during coronary angioplasty is prevented by glibenclamide, a selective ATP-sensitive K⁺ channel blocker. *Circulation* 1994;90:700-5.
- Kurotobi T, Sato H, Kinjo K, Nakatani D, Mizuno H, Shimizu M, et al; OACIS Group. Reduced collateral circulation to the infarct-related artery in elderly patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:28-34.