

Precondicionamiento y poscondicionamiento

HORACIO E. CINGOLANI, SUSANA M. MOSCA

*“Tu amor es como el acero, si me lo quitan me muero,
si me lo dejan me mata”*

Claudio Bernard, el padre de la medicina experimental dijo: “Es más importante lo que se encuentra, no lo que se busca”. Trabajando en la Duke University, Murry, Jennings y Reimer (1) buscaban cómo se sumaban pequeños insultos isquémicos y encontraron que, lejos de sumarse, protegían al miocardio isquémico de una isquemia más prolongada. Este fenómeno se denominó “precondicionamiento isquémico” (PI). Esta protección duraba sólo 2-3 horas aproximadamente y por lo tanto era de aplicación limitada en la clínica. No obstante, fue usada por los cirujanos cardiovasculares, quienes realizando pequeñas interrupciones del flujo coronario obtuvieron mayor protección durante una isquemia más prolongada a lo largo del “paro anóxico”. Sin embargo, a este fenómeno le siguió la descripción de la llamada “segunda ventana” del PI: la protección que duraba unas 2 horas desaparecía, pero volvía a aparecer a las 24 horas y duraba 48-72 horas. Estudios retrospectivos (2, 3) mostraban que aquellos pacientes que sufrían un infarto de miocardio, precedido de ataques isquémicos en las 24 horas previas, tenían un infarto menor, menos enzimas y mejor recuperación. Esta segunda ventana parece estar inducida por el aumento de la expresión y activación de la óxido nítrico sintetasa inducible. (4)

La reperusión del miocardio isquémico es un requisito para salvarlo, aunque es conocido que se paga un precio por la reperusión, esto es, la “injuría por reperusión”. Esta injuria se manifiesta como alteraciones de la función contráctil y endotelial, necrosis y apoptosis entre otros acontecimientos. Por ello, se ha intentado reducir la extensión de la injuria mediante la manipulación de los eventos que tienen lugar al inicio de la reperusión, donde el estrés oxidativo parece ser el culpable de muchas cosas. Una de las maniobras descritas recientemente es el “poscondicionamiento”, (5) en el cual la protección se obtiene haciendo pequeñas isquemias, no precediendo la isquemia más prolongada sino al terminar ésta, al comienzo de la reperusión.

Este fenómeno es muy interesante y muestra que luego de finalizada una isquemia determinada no está todo dicho y terminado, uno aún puede modificar la necrosis y/o apoptosis que se va realizar. Este fenómeno, así como el PI parece estar relacionado con el estrés oxidativo que aparece durante la reperusión. Se ha visto que señales apoptóticas ocurren aun lue-

go de 24 horas de reperusión y recordemos que la muerte por apoptosis tarda 30 a 60 minutos en completarse. (6)

En el trabajo de Donato, D’Annunzio, Sabán, Flor y Gelpi publicado en este número de la *Revista Argentina de Cardiología*, (7) se muestra que en el corazón de conejo la protección del poscondicionamiento es similar a la del PI en cuanto a disminución del tamaño del infarto e igualmente ineficaz en proteger la función. Es importante este trabajo por: 1) es un estudio experimental, escasos en nuestro país, 2) los hallazgos en una especie que posee limitaciones en la concentración de xantino-oxidasa, 3) y tal vez lo más interesante, que tanto el grupo control como los protegidos por el precondicionamiento o poscondicionamiento tienen al final de la reperusión igual estado contráctil a pesar de diferentes tamaños de infarto. Esto indica que el deterioro contráctil no fue función del infarto y tal vez fue el resultado del “atontamiento”. Este atontamiento produjo un gran deterioro contráctil que no permitió discernir el efecto sobre la función de un infarto del 16% sobre otro del 4% (16% el control y 4% el protegido). Tal vez si las medidas se realizaran al desaparecer el atontamiento (imposible en este preparado) se podrían detectar diferencias entre ellos.

La comparación entre el precondicionamiento y el poscondicionamiento ya fue realizada por Zhao y colaboradores, (5) pero se efectuó en perros y se protegió de igual forma con los dos mecanismos. Recientemente (8) se comparó la protección de estos dos mecanismos en la rata y la protección fue mayor con el precondicionamiento que con el poscondicionamiento, contrariamente a lo descrito aquí. Otros hallazgos del trabajo de Zhao y colaboradores son que tanto el precondicionamiento como el poscondicionamiento no mejoran la función contráctil, datos éstos que son coincidentes con los obtenidos por Donato y colaboradores. La disfunción endotelial que tiene lugar durante la reperusión, llamada “atontamiento endotelial” por ser una alteración transitoria, también fue atenuada por el precondicionamiento y el poscondicionamiento (según el trabajo de Zhao y colaboradores).

Comparando la protección brindada por el precondicionamiento y el poscondicionamiento encontramos entonces que es igual en el conejo y en el perro y diferente en la rata. Esto puede deberse a diferencias entre especies o diferentes técnicas para medir el tamaño del infarto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124-36.
2. 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.
3. Ottani F, Galvani M, Ferrini D, Sorbello F, Limonetti P, Pantoli D, et al. Prodromal angina limits infarct size. A role for ischemic preconditioning. *Circulation* 1995;91:291-7.
4. Bolli R. Cardioprotective function of inducible nitric oxide synthase and role of nitric oxide in myocardial ischemia and preconditioning: an overview of a decade of research. *J Mol Cell Cardiol* 2001;33:1897-918.
5. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Wang NP, Guyton RA, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:H579-88.
6. Zhao ZQ, Morris CD, Budde JM, Wang NP, Muraki S, Sun HY, et al. Inhibition of myocardial apoptosis reduces infarct size and improves regional contractile dysfunction during reperfusion. *Cardiovasc Res* 2003;59:132-42.
7. Donato M, D'Annunzio V, Sabán M, Flor L, Gelpi R.J. Poscondicionamiento: un nuevo mecanismo protector. Su comparación con el preconditionamiento en el infarto experimental. *Rev Argent Cardiol* 2004;72:258-62.
8. Kin H, Zhao ZQ, Sun HY, Wang NP, Corvera JS, Halkos ME, et al. Postconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting events in the early minutes of reperfusion. *Cardiovasc Res* 2004;62:74-85.