

Precondicionamiento ¿Es un mecanismo fisiopatológico clínicamente relevante?

Lo esencial es invisible a los ojos.
"El principito",
Antoine de Saint-Exupéry

INTRODUCCIÓN

¿Por qué comenzamos con esta cita de "El principito"? Porque para los cardiólogos lo que guía su práctica en la cardiopatía isquémica es el obsesivo afán de preservar el tejido muscular cardíaco. Esto se pone en evidencia frente a sus ojos, cuando debido a la reperfusión con fibrinolíticos o angioplastia, en el paciente desaparece el dolor precordial y tiende a normalizarse el supradesnivel del ST; estos signos objetivos tranquilizan al médico y lo llevan a considerar que se ha salvado miocardio. Pero si el "precondicionamiento" existe, este mecanismo también puede salvar miocardio en forma adicional a la reperfusión, aunque en ese momento para el médico, como dice Saint Exupéry, "lo esencial es invisible a los ojos".

Podríamos decir que el "precondicionamiento isquémico" es la reducción en el tamaño de la necrosis miocárdica debido al retraso en la muerte de los miocitos, inducida por exposición previa del corazón a episodios breves de isquemia (3 a 5 minutos), ya sea único o múltiples con períodos de reperfusión. Este mecanismo descrito por primera vez por C. E. Murry en 1986, es un fenómeno fácilmente reproducible en numerosos experimentos de laboratorio realizados en corazones de diferentes especies como la rata, el conejo, el cerdo y el ratón. En la descripción clásica de protección por precondicionamiento, éste sólo dura unas pocas horas y ahora se llama "precondicionamiento precoz", debido a que más tarde, a las 24 a 96 horas, reaparece un segundo período de protección llamado inicialmente segunda ventana y reconocida en la actualidad como "precondicionamiento tardío". Debería tenerse presente que el precondicionamiento sólo retrasa la aparición de necrosis, pero no puede prevenirla si el episodio de isquemia es excesivamente prolongado o si eventualmente no se realiza ningún procedimiento de reperfusión.

SITUACIONES CLÍNICAS EN LAS QUE PUEDE OCURRIR PRECONDICIONAMIENTO

Hay varios escenarios clínicos que sugieren que el precondicionamiento isquémico puede ocurrir en los seres humanos.

Angioplastia coronaria: cuando se realizan repetidas insuflaciones y deflaciones (habitualmente de 60 a 90 segundos), se observa que en comparación con la

primera insuflación las siguientes disminuyen la severidad del dolor torácico, el grado de supradesnivel del segmento ST, la cantidad de la producción de lactato, y todo esto sucede en pacientes que no reclutan colaterales.

Angina de la primera marcha: cuando el paciente llega en su caminata al punto en que aparece la angina, disminuye o detiene la marcha y cuando la reanuda la angina o los signos de isquemia desaparecen (si es que lleva un registro ambulatorio del ECG).

Cirugía de revascularización coronaria: Yellon y colaboradores demostraron que el clampeo intermitente de la aorta podría producir precondicionamiento del ventrículo izquierdo en seres humanos durante la cirugía de revascularización coronaria, ya que con esa maniobra se preservan los niveles de ATP.

Infarto agudo de miocardio con angina de pecho previa: existen diferentes estudios clínicos que sugieren que episodios breves de isquemia, que son la causa de la manifestación clínica de la angina, durante el día previo al infarto agudo de miocardio, puede ejercer un efecto protector y mejorar los resultados clínicos de los pacientes.

Este mecanismo, la angina preinfarto, es la que vamos a analizar en detalle revisando los trabajos publicados, para poder concluir si el precondicionamiento es, en verdad, un mecanismo fisiopatológico clínicamente relevante.

Nos preguntaremos si la angina de pecho como pródromo del infarto agudo de miocardio produce un mecanismo de precondicionamiento, observando las respuestas clínicas a las siguientes preguntas: 1) ¿La angina de pecho prodrómica limita el tamaño final del infarto de miocardio? 2) ¿Disminuye la mortalidad del IAM? 3) ¿Las drogas que inducen precondicionamiento mejoran los resultados clínicos?

¿La angina de pecho prodrómica limita el tamaño final del infarto de miocardio?

Vamos a contestar esta pregunta observando cómo se comportan: a) la CPK (creatinfosfocinasa) máxima, b) la fracción de eyección (Fey) entre las fases aguda y alejada, y c) la limitación del tamaño angiográfico del área hipocinética.

a) Comportamiento de la CPK máxima

En un trabajo de 1995 de R. A. Kloner y colaboradores (3) de 409 pacientes con IAM, en los 155 pacientes

con dolor isquémico dentro de las 48 horas de la aleatorización (ensayo TIMI 4), la mediana de las unidades de CPK totales (integrada en las primeras 24 horas) fue significativamente menor que en los 254 que no lo presentaron; 115 U *versus* 151 U, $p = 0,03$.

F. Ottani y colaboradores, (4) también en 1995, en 25 pacientes seleccionados porque tenían < 120 minutos del comienzo de los síntomas, reperfusión con fibrinolíticos con flujo TIMI 3 en la angiografía y ausencia completa de colaterales, que se dividieron en 12 pacientes con angina prodrómica que comenzó 24 horas antes y 13 pacientes sin ninguna angina previa al IAM, también pudieron demostrar un pico de CPK MB menor; 86,3 U en comparación con 192,3 U, respectivamente; $p < 0,01$.

Por último, nuevamente R. A. Kloner en 1998 (5) en un trabajo mucho más grande, 2.911 pacientes, vuelve a encontrar que los pacientes con angina dentro de las 24 horas muestran un pico de CPK menor que aquellos sin angina previa (1.133 *versus* 1.570; $p < 0,01$).

O sea que todos los estudios publicados muestran una disminución del pico y área de la CPK liberado en pacientes con angina prodrómica que indica un tamaño menor final de la necrosis miocárdica.

b) Efecto sobre la fracción de eyección

En el trabajo inicial de Y. Nakagawa y colaboradores de 1995 (6) en pacientes con primer infarto anterior por oclusión de la arteria descendente anterior y apertura dentro de las 6 horas del comienzo del IAM, todos los pacientes tenían una fracción de eyección del 43% en el ventriculograma del día del infarto. En el nuevo ventriculograma angiográfico a los 28 días, los 37 pacientes sin angina previa mantenían la misma función (tardío menos inicial $0 \pm 8\%$); sin embargo, se observó una mejoría significativa de $7 \pm 10\%$ en los 22 pacientes con angina que comenzó dentro de los 7 días (Fey 50%; $p < 0,05$).

En una publicación reciente (2003), M. Ishihara y colaboradores, (7) en 658 pacientes con infarto anterior y Fey similar en el ventriculograma angiográfico inicial, al comparar el ventriculograma inicial con el realizado al alta observaron que los 439 pacientes con angina dentro de las 24 horas mejoraron más la función sistólica que los 219 sin angina; $8 \pm 13\%$ *versus* $5 \pm 13\%$, respectivamente; $p < 0,05$.

c) Limitación del tamaño angiográfico del área hipocinética

Por último, en la publicación ya citada de Ottani, (4) ambos grupos (pacientes sin angina previa de 24 horas o con ésta) eran comparables en términos de miocardio en riesgo en el ventriculograma precoz (segmentos hipocinéticos $15,1 \pm 4,6$ *versus* $13,7 \pm 4,6$, respectivamente; $p = ns$). Sin embargo, el tamaño del infarto 3 a 4 semanas después era significativamente menor en aquellos con angina prodrómica ($5,6 \pm 4$ *versus* $11,0 \pm 7,5$ segmentos, respectivamente; $p < 0,04$), lo cual quiere decir que se producía una limita-

ción del tamaño del infarto significativamente mayor (69% *versus* 36%; $p < 0,05$). O sea que, si la reperfusión disminuye un tercio el tamaño final del infarto (grupo sin angina), la angina previa, que podría inducir preconditionamiento, salva otro tercio adicional del miocardio en riesgo.

¿La angina de pecho prodrómica disminuye la mortalidad?

Vamos a tratar de reconocer si: a) disminuye la mortalidad hospitalaria, b) disminuye la mortalidad alejada, c) disminuye la mortalidad con angina previa ≤ 24 horas o > 24 horas, d) si la mejoría en la fracción de eyección y la disminución de la mortalidad aguda en la angina ≤ 24 horas se relacionan con el tiempo a la reperfusión.

a) ¿Disminuye la mortalidad hospitalaria?

Hay cinco trabajos publicados que reúnen un total de 2.210 pacientes en los que se conoce la mortalidad hospitalaria en el IAM según la presencia de angina previa.

En el trabajo pionero de Kloner, (3) en 409 pacientes se encontró una tendencia hacia menor muerte hospitalaria en los que tenían angina las 48 horas previas (3% *versus* 6%; $p = 0,09$). En el segundo trabajo cronológico de Ishihara y colaboradores de 1997 con 350 pacientes, (8) ya se observa una disminución significativa de la mortalidad hospitalaria en los que tenían angina prodrómica de ≤ 24 horas (6% *versus* 14%; $p < 0,02$).

En ese mismo año (1997) la comunicación de Abeite y colaboradores (9) con 503 pacientes, si se reagrupan los datos, también muestra una tendencia no significativa en la angina previa de 48 horas (7,7% *versus* 12,1%; $p = 0,1$). Y en 2001, Jiménez-Navarro y colaboradores (10) con 290 pacientes también encuentran una reducción significativa (4,1% *versus* 13,2%; $p < 0,02$). Por último, en 2003, M. Ishihara y colaboradores, (7) en 658 pacientes relatan una tendencia en el borde de la significación (4% *versus* 8%; $p = 0,06$).

Estos cinco trabajos publicados en los que se buscó la presencia específica de angina prodrómica dentro de las 24 a 48 horas y se conoció la mortalidad aguda, muestran una disminución de la mortalidad hospitalaria en los pacientes con angina previa al IAM, que sólo es significativa en dos de ellos. Cuando se realiza un metaanálisis con los datos de estas cinco comunicaciones se reúne un total de 2.210 pacientes con una reducción del riesgo del 51% (IC 95% 31% a 66%; $p < 0,0001$), lo cual indica una disminución pronunciada de la mortalidad hospitalaria durante el infarto agudo de miocardio.

b) ¿Disminuye la mortalidad alejada?

En el trabajo citado de Ishihara de 1997, (8) la angina prodrómica de 24 horas no sólo disminuyó la mortalidad en forma significativa en la etapa hospitalaria, sino que volvió a disminuirla en la etapa alejada a 5 años (14% *versus* 28%; $p < 0,01$). Cuando los autores reali-

zaron un análisis multivariado, la angina prodrómica de 24 horas resultó un predictor independiente de sobrevida a los 5 años y mantuvo un OR de 0,49 (IC 0,23 – 0,98; $p < 0,04$) corregido por angina en cualquier momento, edad, sexo, infarto previo, hipertensión, diabetes, clase de Killip, tiempo a la angiografía, permeabilidad inicial, circulación colateral, enfermedad de múltiples vasos y reperfusión final.

c) *¿Cuál es el tiempo de angina previa que disminuye la mortalidad (≤ 24 horas o > 24 horas)?*

Kloner y colaboradores (5) determinaron prospectivamente la importancia del tiempo de comienzo de la angina preinfarto (con un formulario estandarizado) en relación con los eventos a los 30 días en los 3.002 pacientes del estudio TIMI-9B. Se consideró evento cardíaco mayor cualquier punto final constituido por muerte, infarto de miocardio recurrente y el comienzo de insuficiencia cardíaca severa o shock cardiogénico.

Los 45 pacientes que reunían las características de angina previa ≤ 24 horas. Comparados con los 2.577 pacientes sin angina, presentaban una reducción significativa de los eventos cardíacos mayores, 4% *versus* 12% (RR 73%, IC 95% 32% a 96%; $p < 0,01$).

Pero lo que resulta sumamente interesante es que al comparar estos pacientes con angina previa ≤ 24 horas con aquellos que tenían angina previa al infarto en tiempos > 24 horas, que eran 380, tenían aún muchos menos eventos, 4% *versus* 17% (RR 77%, 6% a 97%, $p = 0,03$). Y si ahora comparamos los pacientes sin angina con los de angina previa > 24 horas, también los pacientes sin angina tenían menor riesgo de eventos a los 30 días, 12% *versus* 17% (RR 35%, 17% a 46%; $p < 0,001$).

Este importante estudio revaloriza el hecho de que la angina previa al infarto que podría beneficiar al paciente por un mecanismo de preconditionamiento debe producirse en las 24 horas precedentes. Además, la angina que se presenta con un período mayor no sólo no produce el beneficio de la angina de ≤ 24 horas, sino que es peor que no presentar angina antes del IAM.

d) *¿El tiempo a la reperfusión se relaciona con la mejoría en la fracción de eyección y la disminución de la mortalidad aguda producida por la angina ≤ 24 horas?*

En la publicación de Ishihara y colaboradores, (7) en los 658 pacientes con primer infarto de miocardio anterior, 200 pacientes tenían reperfusión precoz (tiempo < 2 horas), 205 reperfusión intermedia (2 a 4 horas), 197 reperfusión tardía (4 a 12 horas) y 56 no tenían reperfusión. Las mediciones seriadas de la fracción de eyección se obtuvieron antes de la reperfusión y al alta hospitalaria y por supuesto mejoraron más cuanto menor era el tiempo a la reperfusión ($8 \pm 14\%$, $6 \pm 13\%$, $6 \pm 12\%$, $-1 \pm 9\%$ en precoz, intermedio, tardío y sin reperfusión, respectivamente; $p < 0,001$). Lo mismo sucedió con la mortalidad a los 30 días (3%, 4%, 8% y 27%, respectivamente; $p < 0,001$).

Pero si ahora consideramos la angina prodrómica (≤ 24 horas), en los pacientes con reperfusión precoz no existía mejoría de la fracción de eyección (9% *versus* 8%; $p = 0,59$) ni de la mortalidad (3% *versus* 2%; $p = 0,88$). Pero en la reperfusión intermedia y tardía (2 a 12 horas) sí encontramos que la angina prodrómica está asociada con un beneficio en la mejoría de la función sistólica del VI (8% *versus* 5%; $p = 0,037$) y en la reducción de la mortalidad (3% *versus* 8%; $p = 0,049$). En los pacientes sin reperfusión había nuevamente ausencia de mejoría de la función ventricular con angina prodrómica o no (-1% *versus* -1%; $p = 0,87$) y la mortalidad era uniformemente alta (25% *versus* 27%; $p = 0,87$).

La mejoría en la fracción de eyección y en la mortalidad a los 30 días después de la reperfusión tardía (4 a 12 horas) en pacientes con angina prodrómica fue comparable a aquellos pacientes sin angina prodrómica y reperfusión precoz (< 2 horas), $9 \pm 13\%$ *versus* $8 \pm 14\%$ y 3% *versus* 2%, respectivamente. Estos hallazgos sugieren que la angina prodrómica, por medio del mecanismo de preconditionamiento isquémico, retrasa el daño miocárdico irreversible durante el período de isquemia y extiende la ventana de tiempo para las terapias de reperfusión.

¿Hay otras evidencias de preconditionamiento?

Se piensa que el mecanismo protector causado por periodos cortos de isquemia es causado por mediadores celulares. El más estudiado y conocido es el canal de K_{ATP} , que se encuentra en una concentración alta en el sarcolema y también en la mitocondria, y se abre cada vez que declina sustancialmente el ATP intracelular, por ejemplo en los episodios de 5 minutos de isquemia en el perro.

Este mediador cumple el postulado fisiológico de que al ser bloqueado por drogas específicas como la glibenclamida y el 5-hidroxi-decanoato (5HD), se pierde el efecto del preconditionamiento por episodios breves de isquemia. A su vez, el canal K_{ATP} de la mitocondria puede ser bloqueado selectivamente con dosis bajas de 5HD.

Estos datos apoyan que el canal K_{ATP} es un mediador importante en el preconditionamiento, y aún más, si se puede inducir farmacológicamente preconditionamiento con agentes químicos que lo mimetizan al abrir los canales de K_{ATP} como el diazóxido en la mitocondria, se reduce la muerte celular en varios modelos en animales, pero su utilización en los seres humanos es imposible por los niveles de hipotensión que produciría.

Una droga que se utiliza en clínica para reducir la angina es el "nicorandil", que abre los canales de K_{ATP} del sarcolema y de la mitocondria, pero que además posee un efecto nitrato con dilatación del sistema venoso sistémico y de las arterias coronarias epicárdicas.

En el ensayo clínico IONA (Impact Of Nicorandil in Angina) (11) se asignaron 5.126 pacientes con angina de pecho crónica estable, que se encontraban con la terapia antianginosa estándar, a nicorandil 20 mg 2 veces por día o placebo.

El punto final primario combinado, muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio no fatal o internación no planificada por dolor de pecho, ocurrió en el 15,5% del grupo placebo y en el 13,1% del grupo nicorandil (HR 0,83, IC 95% 0,72-0,97; $p = 0,014$). La frecuencia del síndrome coronario agudo fue del 7,6% *versus* el 6,1%, respectivamente (HR 0,79; 0,64-0,98; $p = 0,028$).

Si bien el diseño del ensayo clínico no permite ninguna conclusión sobre el mecanismo preciso por el cual ocurrió el beneficio, una de las explicaciones plausibles es que se debió al mimetismo farmacológico del fenómeno del acondicionamiento isquémico.

CONCLUSIONES

A las preguntas que nos planteamos al inicio podríamos decir que parece estar suficientemente comprobado que la angina de las 24 horas previas produce acondicionamiento isquémico, con disminución del tamaño final del infarto de miocardio, que se pone de manifiesto luego de las horas iniciales de obstrucción coronaria y si ocurre un evento de reperfusión espontáneo o provocado. Esto, a su vez, parece disminuir la mortalidad aguda y alejada en los pacientes con infarto agudo de miocardio. Cada vez más en el futuro se podrá inducir mimetismo de este mecanismo para lograr que nuestros pacientes mantengan vivo durante más tiempo el tejido miocárdico durante un episodio de isquemia prolongada.

Podríamos concluir que con el mecanismo de acondicionamiento son ciertas las palabras de Saint Exupéry en "El principito", porque aquí también ocurre que *"lo esencial es invisible a los ojos"*.

Hernán C. Doval

BIBLIOGRAFÍA

1. Kloner RA, Jennings RB. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part 1. *Circulation* 2001;104:2981-9.
2. Kloner RA, Jennings RB. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications. Part 2. *Circulation* 2001;104:3158-67.
3. 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.
4. 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.
5. Kloner RA, Shook T, Antman EM, Cannon CP, Przyklenk K, Yoo K, et al. Prospective temporal analysis of the onset of preinfarction angina versus outcome: an ancillary study in TIMI-9B. *Circulation* 1998;97:1042-5.
6. Nakagawa Y, Ito H, Kitakaze M, Kusuoka H, Hori M, Kuzuya T, et al. Effect of angina pectoris on myocardial protection in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction: retrospective clinical evidence of "preconditioning". *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1076-83.
7. Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, Nishioka K, et al. Effect of prodromal angina pectoris on altering the relation between time to reperfusion and outcomes after a first anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;91:128-32.
8. Ishihara M, Sato H, Tateishi H, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, et al. Implications of prodromal angina pectoris in anterior wall acute myocardial infarction: acute angiographic findings and long-term prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:970-5.
9. 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.
10. Jiménez-Navarro M, Gómez-Doblas JJ, Alonso-Briales J, Hernández García JM, Gómez G, Alcántara AG, et al. Does angina the week before protect against first myocardial infarction in elderly patients? *Am J Cardiol* 2001;87:11-5.
11. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002;359:1269-75.