



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina y Dermatología

**“POSTCONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO A DISTANCIA
EN LA ANGIOPLASTIA CORONARIA”**

Tesis doctoral presentada por

Fernando Carrasco Chinchilla

Dirigida por

Prof. Dr. Manuel Jiménez Navarro

Prof. Dr. Miguel Such

Departamento de Medicina

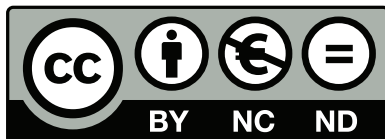
Málaga 2014



**Publicaciones y
Divulgación Científica**

AUTOR: Fernando Carrasco Chinchilla

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está sujeta a una licencia Creative Commons:

Reconocimiento - No comercial - SinObraDerivada (cc-by-nc-nd):

[Http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es)

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

D. MANUEL FRANCISCO JIMÉNEZ NAVARRO, y D. MIGUEL SUCH MARTÍNEZ, profesores asociados del departamento de Medicina de la Universidad de Málaga, como directores de la tesis presentada para aspirar al grado de doctor por Fernando Carrasco Chinchilla

HACEN CONSTAR:

Que la tesis titulada “Postcondicionamiento isquémico a distancia en la angioplastia coronaria” realizada por Fernando Carrasco Chinchilla (74695306 T) reúne las condiciones de originalidad, metodología y rigor científico y académico necesarias para su presentación.

FDO. PROR. DR. MANUEL FRANCISCO JIMÉNEZ NAVARRO

FDO. PROF. DR. MIGUEL SUCH MARTÍNEZ

Dedicada a mi familia

AGRADECIMIENTOS:

Al Dr. Jiménez Navarro y Dr. Such, directores de esta tesis, por su magnífica contribución, dedicación y entrega ofrecidas durante la realización de este estudio y durante mi periodo de formación como residente.

A mi familia, por su necesaria colaboración en la realización de este trabajo.

A todo el Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario “Virgen de la Victoria” de Málaga, por el apoyo y motivación recibidos. Los resultados arrojados por esta tesis son el fruto del trabajo diario realizado por todos sus integrantes.

Quiero destacar un agradecimiento especial a Gloria Millán Vázquez y Alicia Guerrero Molina, cuya labor en este trabajo ha sido un pilar fundamental para que pudiera llevarse a cabo.

ÍNDICE

CAPÍTULO I: REVISIÓN DEL CONOCIMIENTO ACTUAL SOBRE CONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO MIOCÁRDICO.....	6
A. Introducción.....	7
B. Daño miocárdico asociado a la reperfusión miocárdica.....	9
C. Condicionamiento isquémico frente al daño por isquemia-reperfusión	17
D. Daño miocárdico asociado al intervencionismo coronario.....	26
E. Condicionamiento isquémico frente al daño miocárdico asociado al intervencionismo coronario percutáneo.....	29
F. Diabetes y enfermedad coronaria. Condicionamiento isquémico en diabéticos.....	32
CAPÍTULO II: JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	39
CAPÍTULO III: OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	41
CAPÍTULO IV: MATERIAL Y MÉTODOS.....	43
CAPÍTULO V: RESULTADOS.....	52
CAPÍTULO VI: DISCUSIÓN.....	65
CAPÍTULO VII: CONCLUSIONES.....	70
CAPÍTULO VIII: LIMITACIONES.....	72
BIBLIOGRAFÍA	74
ANEXO: CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	87

CAPÍTULO 1: REVISIÓN DEL CONOCIMIENTO ACTUAL SOBRE CONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO

A. INTRODUCCIÓN

A día de hoy las enfermedades cardiovasculares y especialmente la enfermedad coronaria suponen la principal causa de muerte e invalidez en los países desarrollados y en vías de desarrollo: una de cada tres muertes de personas mayores de 35 años tiene como sustrato la enfermedad cardiovascular (1) (2). En la Unión Europea 1.8 millones de personas mueren cada año por enfermedad coronaria, generando un gasto sanitario anual de unos 60 billones de euros, situación que probablemente se mantendrá al menos hasta 2030 (3).

Las enfermedades cardiovasculares han presentado un espectacular crecimiento a lo largo del siglo XX. Desde mediados de siglo, gracias al estudio Framingham se tomó conciencia de cuáles eran los principales determinantes o factores de riesgo de estas enfermedades, y se sentaron las bases para una lucha eficaz contra lo que se estaba convirtiendo en una auténtica epidemia(4). A partir de aquí en las últimas décadas se ha desarrollado un importante armamento terapéutico frente a la prevención de la cardiopatía isquémica, así como para su abordaje terapéutico en fase aguda y crónica. Buena parte de las estrategias de prevención y tratamientos actuales para la cardiopatía isquémica podrían encuadrarse en alguna de las siguientes dianas terapéuticas:

- Prevención de la aparición de placas de ateroma en las arterias coronarias epicárdicas y su complicación aterotrombótica.
- Reperusión del miocardio isquémico cuando todavía es viable.
- Prevención del remodelado del ventrículo izquierdo y reducción del consumo miocárdico de oxígeno.

En este trabajo se estudia mediante un ensayo clínico controlado una técnica experimental novedosa, difícilmente clasificable en alguno de los tres ítems

anteriores, pues en realidad persigue reducir el llamado daño miocárdico asociado a la revascularización percutánea. Dicha técnica se aplica en pacientes con enfermedad coronaria estable tratados con angioplastia, y está basada en los fenómenos de condicionamiento isquémico que inicialmente fueron descritos como protectores frente al daño por reperfusión miocárdica.

A fin de presentar de forma ordenada una revisión sobre condicionamiento isquémico se han creado cuatro apartados. Inicialmente una introducción al concepto de daño miocárdico asociado a la reperfusión coronaria (capítulo 1.A), pues de aquí surgieron las técnicas de cardioprotección basadas en producir isquemia (condicionamiento isquémico) que se utilizan en este trabajo (capítulo 1.B). Finalmente una revisión sobre la importancia del daño miocárdico asociado al intervencionismo coronario percutáneo (capítulo 1.C) y cómo las técnicas de condicionamiento isquémico que nacieron como “cardioprotectoras” frente al daño por isquemia-reperfusión han sido finalmente también aplicadas frente al daño asociado al intervencionismo coronario (capítulo 1.D).

B. DAÑO MIOCÁRDICO ASOCIADO A LA REPERFUSIÓN MIOCÁRDICA

En 1972 Ginks et al (5) demostró experimentalmente como la reperfusión miocárdica puede reducir el tamaño del infarto de miocardio subsecuente a la oclusión de una arteria coronaria. La posibilidad de revascularizar el miocardio isquémico ha supuesto el mayor avance en el tratamiento de la enfermedad coronaria (6). Centrándonos en la fase aguda de la enfermedad, nos referimos al desarrollo de la fibrinólisis y la angioplastia primaria en el síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST y las estrategias para realizar ésta en el menor tiempo posible, una vez han comenzado los síntomas. También nos referimos a los protocolos de reperfusión precoz del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST considerado de alto riesgo cardiovascular. El principal determinante del tamaño de un infarto de miocardio parece ser el tamaño de la arteria coronaria distal a la oclusión, determinando ésta el área miocárdica en riesgo de necrosis. El segundo determinante del tamaño más importante es la duración de la isquemia, de manera que si ésta no es superior a 30-40 minutos el daño miocárdico podría ser reversible (7). El tratamiento más efectivo para limitar el tamaño del infarto es la reperfusión precoz (8). Sin embargo, la cantidad de miocardio salvado por la reperfusión disminuye rápidamente a medida que ésta se retrasa y la ventana de tiempo durante la cual la reperfusión limita efectivamente el tamaño del infarto en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación de SST es breve. Después de tres horas de isquemia, en ausencia de circulación colateral y flujo residual (TIMI (Thrombolysis in myocardial infarction) 0), la cantidad de miocardio salvado es, en la mayoría de los casos pequeña o nula (9). La reperfusión más tardía también es beneficiosa, y se recomienda realizarla, en general, durante las primeras 12 h

tras la aparición de los síntomas pero en este caso el beneficio se debe a los efectos positivos de la reperfusión para la cicatrización, que limita su expansión y el remodelado adverso secundario (10)(11). El tercer determinante en importancia es la existencia de flujo coronario residual proporcionado por circulación coronaria colateral. Otros factores relativos a la hemodinámica sistémica, como la tensión arterial, la frecuencia cardíaca durante la isquemia parecen ser solo determinantes menores (12).

Aunque hoy asumimos que la reperfusión es esencial para salvar el miocardio isquémico frente a la necrosis, paradójicamente la propia reperfusión también puede producir daño miocárdico. Los primeros experimentos de laboratorio con oclusión coronaria transitoria permitieron observar que durante la reperfusión se producía una paradójica exacerbación de las alteraciones funcionales asociadas a la isquemia, en particular arritmias (13)(14). En 1960 fueron descritos los cambios histológicos producidos por la reperfusión del territorio miocárdico isquémico en perros (15), dando entrada a un nuevo concepto: la restauración del flujo de un determinado territorio isquémico puede en sí misma producir muerte celular, lo que podría ensombrecer parcialmente los beneficios de la reperfusión. La figura 1, tomada de Fröhlich et al, ilustra cómo hasta el 50 % del tamaño un infarto reperfundido podría deberse a la propia reperfusión (16).

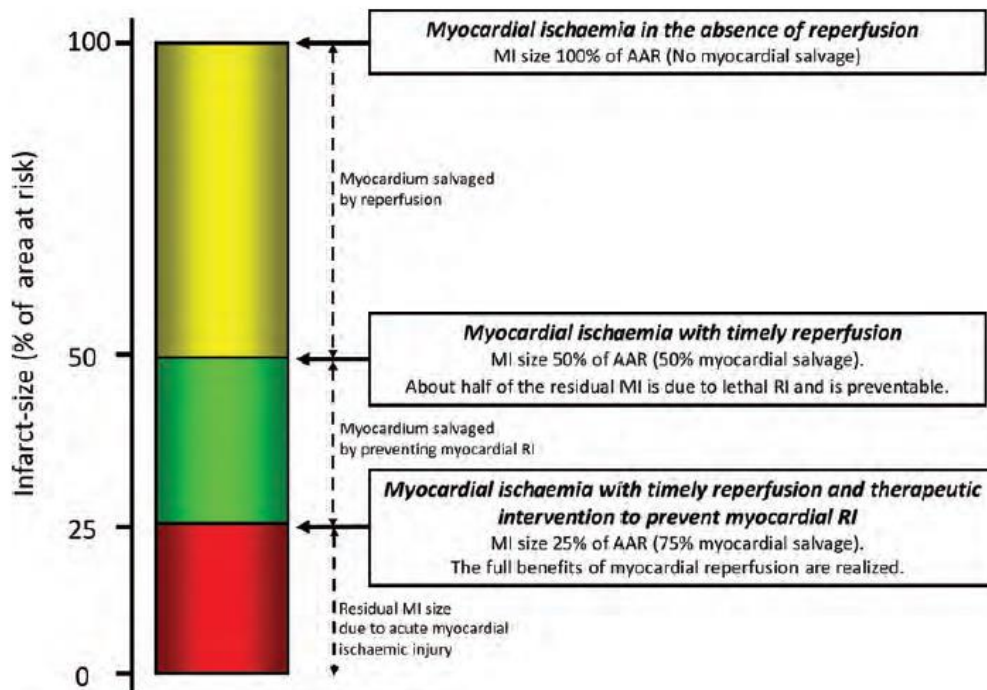


Figura 1 (Fröhlich et al(16)): del 100 % del tamaño de un hipotético infarto evolucionado, la reperusión realizada a tiempo podría reducir su tamaño a la mitad. Si se consiguiese eliminar el daño asociado a la reperusión miocárdica el tamaño del infarto podría reducirse hasta un 25 %.

En 1998 se acuñó el término “daño letal por reperusión”, que quedaría definido como la muerte celular que se puede prevenir mediante intervenciones aplicadas en el momento de la reperusión (17).

La primera evidencia clínica de que el daño asociado a al reperusión miocárdica existe en humanos la proporcionó Staat et al (18). Staat y su equipo demostraron un 36 % de reducción del tamaño de un infarto mediante un protocolo de condicionamiento isquémico consistente en cuatro inflados de 30 segundos de duración de un balón de angioplastia justo tras implantar un stent sobre una placa complicada en una arteria coronaria responsable de un síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.

Tras la reperfusión aparece un importante edema extracelular e intracelular, debido a la permeabilización endotelial y a la creación de un gradiente osmótico entre los espacios extravascular e intravascular(19). El edema extracelular aparece a los pocos minutos de la reperfusión y puede contribuir a las alteraciones de la función mecánica del miocardio y durar varios días en pacientes con infarto de miocardio con elevación de SST, por este motivo se ha utilizado para delimitar la zona de área en riesgo mediante resonancia magnética. Además del edema, la reperfusión se acompaña de depósito de plaquetas en todo el miocardio reperfundido como consecuencia de su adhesión (dependiente de P-selectina) al endotelio activado. A nivel celular los principales mecanismos causantes del daño miocárdico asociado a la reperfusión parecen radicar en la inducción de disfunción mitocondrial, la aparición de una sobrecarga de calcio intracelular, la formación de especies reactivas de oxígeno, cambios en el pH intracelular y en la activación descoordinada de la actividad contráctil. La isquemia causa en pocos segundos la detención de la fosforilización oxidativa debido a la falta de oxígeno en la cadena respiratoria mitocondrial. La síntesis de adenosintrifosfato (ATP) queda limitada a la vía glucolítica, lo cual conduce, con el ciclo de Krebs detenido, a una acumulación intracelular de ácido láctico. Este hecho, junto con la imposibilidad de eliminar el dióxido de carbono del espacio extracelular por la detención del flujo, hace que el pH intracelular caiga rápidamente. La acidosis y la acumulación de fosfato inorgánico detienen en pocos segundos la actividad contráctil, antes incluso de que decaiga la concentración de ATP. La acidosis hace que aumente la concentración de sodio intracelular vía intercambiador Na/H. Por otra parte la detención de la ATP-asa Na/K de la membrana una vez se han reducido la concentración de ATP también contribuye a que aumente el sodio

intracelular. Como en el sarcolema también existe un intercambiador Na/Ca también aumenta la concentración de Ca citosólico y el miocito pierde su electronegatividad (se despolariza). La restauración del flujo miocárdico hace que se recupere la actividad respiratoria, activándose la vía de Krebs y consiguiéndose restaurar la síntesis de ATP. La ATP-asa Na/K comienza a funcionar y se recupera la polaridad negativa del sarcolema (potencial transmembrana). Tras la reperfusión los elementos claves del daño por reperfusión parecen radicar:

- Disfunción mitocondrial (20): el canal de la transición de la permeabilidad mitocondrial (mPTP, mitochondrial permeability transition pore) se considera un importante mediador en el daño por reperfusión. El mPTP es un canal de alta permeabilidad que permite la conexión directa entre la matriz mitocondrial y el espacio intermembranario (permeabilización). Este canal se abre pocos minutos después de la reperfusión, disipándose el potencial de membrana mitocondrial y deteniendo la síntesis de ATP. Ello causa edema y rotura mitocondrial permitiendo la salida de moléculas mitocondriales al citosol, incluido el calcio. Se considera que la permeabilización es un mecanismo importante de muerte celular durante la reperfusión. Su apertura puede ser inhibida por algunos fármacos como la ciclosporina (21) y el desarrollo de inhibidores potentes y específicos que podrían reducir el daño asociado a la reperfusión miocárdica es un importante foco de investigación actual.
- Sobrecarga de calcio sarcoplásmica: como se ha comentado, la propia isquemia genera una concentración aumentada de calcio citosólico. Tras la restauración del flujo coronario aumenta significativamente la concentración de calcio intracelular, pues la recuperación del potencial

transmembrana pone en marcha el intercambiador Na/Ca en su forma inversa. Puesto que ya hay ATP disponible comienza la captación activa de calcio por el retículo sarcoplásmico. Una vez alcanzado el umbral necesario se abren los canales de rianodina devolviéndose el calcio al citosol, por lo que tras la reperfusión se detectan importantes oscilaciones de la concentración de calcio por toda la célula. Las oscilaciones citosólicas de calcio tienen consecuencias deletéreas para la célula, favoreciendo la hipercontracción del miocardiocito (17), dañando el sarcolema y el retículo sarcoplásmico y contribuyendo a abrir el mPTP.

- Estrés oxidativo: el estrés oxidativo resultante de la reperfusión coronario produce daño miocárdico a través de la apertura del mPTP (22).
- Respuesta inflamatoria: la respuesta inflamatoria es un denominador común ante cualquier agresión tisular, como puede ser la isquemia o la reperfusión. Desde las 6 y hasta las 24 después de la reperfusión coronaria acuden a la zona del infarto gran cantidad de neutrófilos que podrían contribuir a través de la liberación de enzimas proteolíticas y especies reactivas de oxígeno a la muerte de los miocardiocitos (23). La inhibición independiente de la respuesta inflamatoria mediante distintas estrategias ha conseguido reducir el tamaño del infarto final resultante en modelos experimentales animales (24) (25), aunque no se han comunicado beneficios evidentes en la clínica.
- Cambios en el pH celular: la acidosis contribuye a mantener cerrado el mPTP. La recuperación del pH favorece la apertura del poro favoreciendo la sobrecarga de calcio mitocondrial, deplección de ATP e hipercontractilidad del miocardiocito (26)(27). Además la normalización

del pH permite la activación de las calpaínas (28), proteasas dependientes de calcio que pueden dañar el citoesqueleto e impiden la función normal de la ATPasa Na/K(29).

- Hipercontractilidad miocárdica: la recuperación de energía y sobrecarga citoplasmática de calcio tras la reperfusión producen un estado hipercontráctil en los miocitos. La inhibición de la contractilidad tras la reperfusión reduce el tamaño del infarto (30).

Desde una óptica general Kloner (31) describió en 1993 cuatro formas básicas de lesión por reperfusión (lesión por reperfusión letal, lesión por reperfusión vascular, miocardio aturdido y arritmias por reperfusión):

- Lesión por reperfusión letal: se refiere a la muerte del miocito debida a la propia reperfusión tras el antecedente de isquemia como ha sido expuesto hasta aquí. El proceso necrótico puede acelerarse cuando existe reperfusión de los miocitos lesionados irreversiblemente tras un largo periodo de isquemia de forma evidente. Igualmente se piensa que podría producirse necrosis definitiva de aquellos potencialmente recuperables.
- Lesión por reperfusión vascular: se refiere a la lesión progresiva de la vasculatura miocárdica durante la fase de reperfusión. Las manifestaciones de la lesión por reperfusión vascular incluyen el llamado fenómeno de “no reflow” y un deterioro en la reserva de flujo coronario. Esta forma de reperfusión se ha descrito en modelos animales y se postula que puede presentarse en seres humanos como manifestación del miocardio lisado.

- Miocardio aturdido: Aquí Kloner se refiere a la disfunción del ventrículo izquierdo postisquémica de los miocitos viables, y representa probablemente una forma más leve de reperfusión funcional en comparación con el miocardio lisado.
- Las arritmias por reperfusión representan la cuarta forma de lesión por reperfusión e incluyen la taquicardia y la fibrilación ventriculares que se presentan de segundos a minutos después de la restauración del flujo coronario tras breves episodios de isquemia. Estas arritmias por reperfusión pueden aparecer incluso tras periodos de isquemia breves, incapaces de producir necrosis miocárdica. Pueden ser la causa de muerte súbita de origen cardiaco en pacientes con espasmo coronario.

El daño por reperfusión es pues un fenómeno complejo donde parecen imbricarse múltiples fenómenos bioquímicos. Las células podrían desarrollar mecanismos para reducir los efectos perniciosos de la isquemia y también para reducir los relacionados con la reperfusión. En el siguiente capítulo se revisará como artificialmente podríamos influir sobre estos sistemas y “condicionar” la respuesta del miocardio frente al daño por reperfusión mediante múltiples fármacos o procedimientos. De forma general se ha acuñado el término de cardioprotección para referirse globalmente a todos ellos. En este trabajo nos centraremos en los relacionados con el condicionamiento isquémico. Esta podría ser una nueva diana terapéutica en los pacientes con cardiopatía isquémica.

C. EL CONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO FRENTE AL DAÑO POR ISQUEMIA-REPERFUSIÓN

El fenómeno de “daño postreperusión” en cardiopatía isquémica como contrapartida al beneficio de los procedimientos de revascularización generalizados en los últimos años, ha alcanzado un máximo interés al identificarse estrategias que pueden contrarrestarlo.

Hace más de 20 años se describió el preconditionamiento isquémico en animales, comprobándose como breves episodios de isquemia inducidos experimentalmente sobre el miocardio limitaban el tamaño del infarto resultante de una posterior oclusión coronaria (32). En 1986 Murry et al realizaron el primer trabajo sobre preconditionamiento isquémico. En él observaron en modelos de experimentación animal (perros) como la producción de cuatro ciclos de cinco minutos de isquemia seguida de reperusión durante otros cinco minutos (que inducían ocluyendo y repermeabilizando alternativamente la arteria circunfleja durante cinco minutos; protocolo de preconditionamiento isquémico) inmediatamente antes de un episodio sostenido de isquemia miocárdica de mayor duración que resulte en un infarto de miocardio experimental (40 minutos de oclusión de la arteria circunfleja) paradójicamente disminuía en un 25 % el tamaño del infarto con respecto a sujetos no tratados con el protocolo de preconditionamiento. Una traducción clínica de este fenómeno podría ser el efecto beneficioso de la clínica anginosa de corta evolución respecto a un infarto posterior, cuyo efecto protector resulta sin embargo controvertido en diabéticos (33). Los episodios de angina preinfarto podrían tener incluso impacto en una reducción de la mortalidad del infarto de miocardio (34).

Unos años antes, en 1977 ya se había comunicado que el “preconditionamiento

isquémico” podría proteger frente a las arritmias ventriculares (35). Estos interesantes hallazgos no han podido todavía aplicarse con claridad a clínica humana. Esto es así principalmente por dos razones. Primero, el hecho de que el protocolo preconditionamiento isquémico deba desarrollarse antes del insulto isquémico frente que se pretende reducir limita necesariamente las aplicaciones de éste: el insulto isquémico deberá estar programado, y eso restringe su uso a la cirugía cardíaca o intervencionismo coronario percutáneo donde se prevea que podría existir un importante daño miocárdico asociado. En definitiva, el daño miocárdico debe estar previsto para poder ser preconditionado. Por otra parte el procedimiento obliga a aplicar isquemia directamente sobre el corazón, lo que fuera del escenario experimental o de la cirugía cardíaca no resulta factible. Este último obstáculo podría salvarse utilizando protocolos de preconditionamiento isquémico a distancia. Así en los años 90 surgieron trabajos (36) que presentaban como la isquemia inducida en otra zona del corazón o en otro tejido alejado del corazón puede igualmente condicionar la respuesta del miocardio frente a un insulto isquémico posterior. Surge así el concepto de preconditionamiento isquémico a distancia. En el primer trabajo, en el año 1993, Przyklenk comunicaba como un protocolo de preconditionamiento isquémico aplicado mediante ciclos de oclusión y reperusión de la coronaria circunfleja en perros podía reducir el tamaño del infarto subsiguiente a la oclusión de otra arteria coronaria (descendente anterior), de manera que el efecto protector del condicionamiento podía ejercerse fuera del territorio miocárdico que posteriormente iba a sufrir un infarto. Posteriormente han surgido trabajos, incluso en ensayos clínicos controlados (37)(38)(39) en los que el efecto protector del preconditionamiento se ejerce desde fuera del propio corazón, como los tejidos muscular esquelético

de las extremidades superiores o inferiores. En 2007 Hausenloy (39) evaluó un protocolo de preconditionamiento isquémico a distancia en pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria con bypass cardiopulmonar. Este protocolo consistió en producir tres ciclos de cinco minutos de isquemia en las extremidades superiores mediante el inflado de manguitos de presión a 200 mmHg. Los pacientes sometidos al protocolo experimentaron una reducción significativa de la elevación de marcadores de lesión miocárdica ligada a la cirugía respecto a un grupo control.

Aunque con utilidad clínica más o menos controvertida en el campo de la cirugía cardíaca, los fenómenos de preconditionamiento siguen presentando la primera limitación comentada para su aplicabilidad al tratamiento de reperfusión en el síndrome coronario agudo: en este escenario la isquemia coronaria es impredecible, y generalmente no es posible aplicar antes maniobras que condicionen el daño por isquemia-reperfusión. A partir de aquí se estudió el fenómeno de postcondicionamiento isquémico. Es posible condicionar la respuesta frente a este daño después de haberse producido el insulto isquémico. En 2005 Staat (18) comunicó un trabajo en el que sujetos tratados con angioplastia primaria por síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST fueron aleatorizados a recibir o no un protocolo postcondicionamiento consistente en añadir tras la apertura de la arteria coronaria ciclos cortos de isquemia inducidos mediante inflados del balón intracoronario, reduciéndose significativamente el tamaño del infarto con respecto a un grupo control (18). El postcondicionamiento actúa por mecanismos diferentes que el preconditionamiento isquémico y su efecto se debe fundamentalmente a que retrasa unos minutos la normalización del pH intracelular, debido al

enlentecimiento del lavado de metabolitos secundario a las interrupciones del flujo y a la disminución del daño oxidativo. Aunque considerados en general los datos existentes indican que el postcondicionamiento produce cierta disminución del tamaño del infarto, el uso de este procedimiento no se ha extendido apreciablemente durante los últimos años probablemente por la escasa y variable protección que parece proporcionar, su carácter anti intuitivo (producir reoclusiones) y el temor a complicaciones por los inflados repetidos del balón de angioplastia (40).

El postcondicionamiento isquémico a distancia también ha sido evaluado. Así, produciendo isquemia en las extremidades posteriores de cerdos tras un infarto de miocardio inducido experimentalmente se demostró una reducción significativa del tamaño del mismo (41). En humanos el postcondicionamiento isquémico a distancia más morfina (pericondicionamiento) (42) se ha mostrado eficaz como cardioprotector en la angioplastia primaria. En un reciente trabajo sobre postcondicionamiento isquémico a distancia en humanos con síndrome coronario agudo con elevación de segmento ST (43) el protocolo de postcondicionamiento, se inició nada más recuperar el flujo en la arteria coronaria ocluida. En este estudio el postcondicionamiento isquémico a distancia se muestra eficaz en la reducción del tamaño del infarto medida mediante curva de liberación de marcadores bioquímicos y del edema evaluado en cardioresonancia en secuencias potenciadas en T2 (Figura 2)

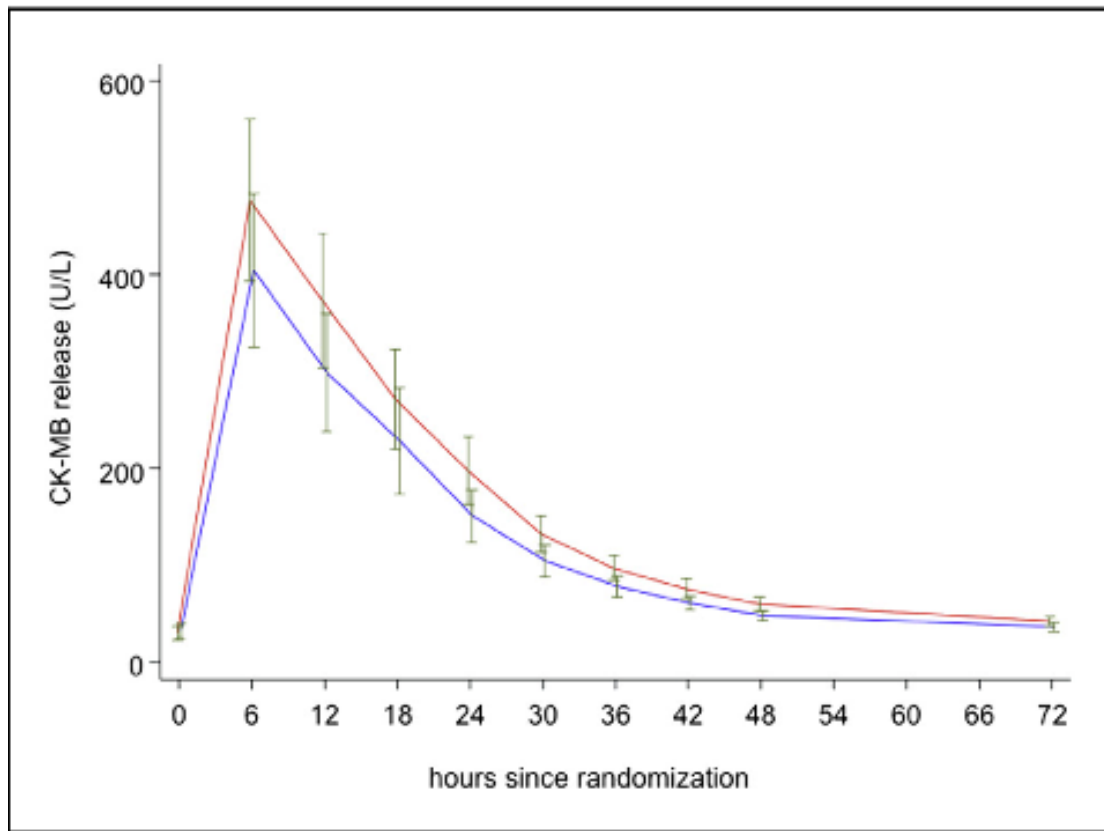


Figura 2. Tomada de Crimi et al(43), curva de libración de CK-MB en pacientes tratados con postcondicionamiento isquémico a distancia (en azul) frente a tratados con placebo (línea roja).

Se ha sugerido que el efecto cardioprotector del postcondicionamiento isquémico a distancia podría ser incluso más acusado que el del postcondicionamiento clásico (44).

El postcondicionamiento isquémico a distancia se aplicó a pacientes al poco tiempo de haberse descrito en estudios de laboratorio y mucho antes de que sus mecanismos fueran conocidos. El postcondicionamiento a distancia tiene múltiples ventajas sobre el postcondicionamiento clásico: es seguro y barato y puede aplicarse fácilmente en la ambulancia a todos los pacientes con infarto de miocardio que reciban tratamiento de reperfusión (40).

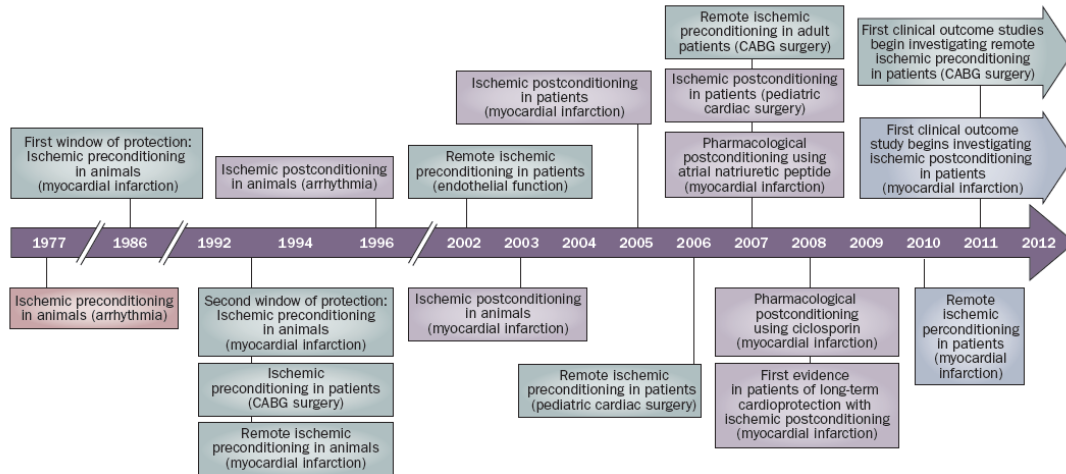


Figure 1 | Timeline showing the slow translation of the results of animal studies of ischemic conditioning to the clinic. Notable developments in ischemic conditioning have occurred in the past 5 years.

Figura 3, tomada de Hausenloy(45), se resumen de forma gráfica los avances en cardioprotección desde 1977 hasta la actualidad.

El mecanismo por el cual puede transferirse el efecto protector desde un órgano a otro distante es desconocido (46,47). Algunos investigadores han sugerido que podría estar neuronalmente mediado, pues parece eliminarse mediante bloqueo ganglionar con hexametonio. Otros investigadores proponen un mecanismo de transmisión humoral. A nivel celular se distingue tres niveles de transducción de las señales de protección frente a la isquemia: disparadores, cascada de señales intracelulares y efectores. Los disparadores son moléculas como la adenosina, bradiquininas u opioides, generalmente producidos por los miocitos, células endoteliales o por los leucocitos durante la isquemia y actúan sobre receptores del sarcolema. La activación de los receptores del sarcolema inicia una cascada intracelular de transducción de señales que finalmente activan a los efectores. Estos son elementos subcelulares, principalmente la mitocondria y el

citoesqueleto que finalmente preparan al miocito para hacerlo más resistente frente a la isquemia subsiguiente.

En las últimas tres décadas ha progresado enormemente el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación de segmento ST. Aunque está disminuyendo, la incidencia de infarto de miocardio mortal sigue siendo inaceptablemente elevada, y la insuficiencia cardiaca asociada a la enfermedad coronaria es cada vez más frecuente. Se han hecho importantes progresos acortando el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la reperusión, tanto en cuidados prehospitalarios como en reducción del tiempo puerta-balón en los pacientes que se benefician de angioplastia primaria. Las mejoras técnicas de la coronariografía y el intervencionismo coronario, la trombectomía aspirativa y el desarrollo de cada vez mejores materiales (catéteres, guías de angioplastia, balones, stents...) han hecho aumentar la probabilidad de conseguir una revascularización óptima en pacientes con infarto de miocardio y elevación del segmento ST. Así mismo ha mejorado mucho el tratamiento farmacológico, tanto en lo relativo a la antiagregación plaquetaria y anticoagulación como a la generalización de uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II, antialdosterónicos, betabloqueantes y estatinas. Sin embargo nos enfrentamos al hecho de que cuando el paciente llegue a la sala de hemodinámica después de tres horas con elevación de SST, flujo TIMI 0 y ausencia de circulación colateral el infarto probablemente está establecido y los beneficios de la reperusión serán discretos. Ninguno de estos avances comentados parece focalizarse en el daño asociado a la reperusión miocárdica. En otras palabras, se han producido grandes avances en el tratamiento del vaso culpable, pero hay

mucho por hacer en lo relativo al daño por reperfusión. Este puede determinar el tamaño final del infarto según numerosos estudios experimentales, que a su vez condiciona el pronóstico del paciente. De aquí el interés cobrado de todas las técnicas de condicionamiento descritas en este capítulo, particularmente el postcondicionamiento isquémico a distancia, dado su carácter inocuo, fácil aplicabilidad y bajo coste.

Sin embargo los resultados de los pequeños estudios realizados, no son siempre consistentes. Obsérvese la figura 4 (48), que muestra como en general, los estudios sobre postcondicionamiento clásico éste es capaz de producir en promedio una reducción relativa del 35 % en el tamaño del infarto. Otro porcentaje no desdeñable de los estudios no demuestran beneficio asociado al postcondicionamiento. De la misma manera, aunque esta vez con más variabilidad, el tamaño del infarto podría reducirse entre un 10 y un 60% en pacientes tratados con preconditionamiento isquémico a distancia y también hay un porcentaje de estudios en los que no aparecen beneficios.

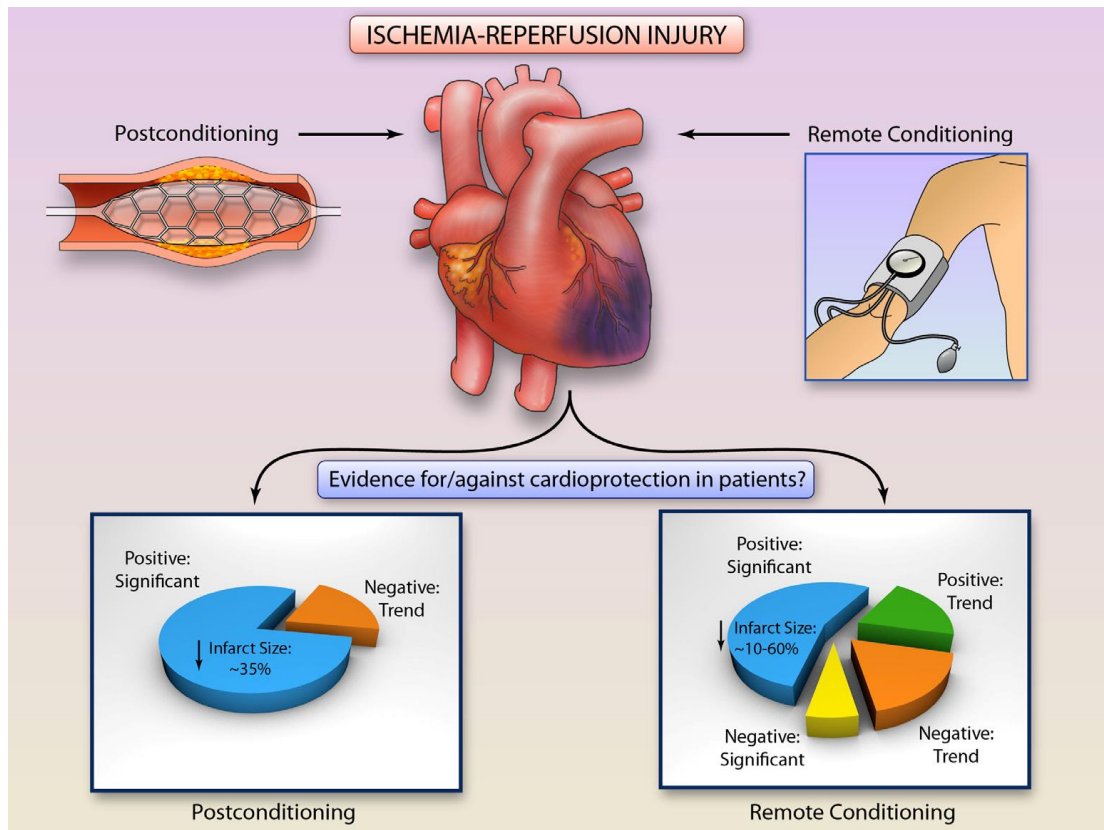


Figura 4, extraída de Ovize et al, ofrece una perspectiva del conjunto de trabajos publicados sobre postcondicionamiento y condicionamiento a distancia, mostrando en qué porcentaje ofrecen resultados positivos o negativos

D. DAÑO MIOCÁRDICO ASOCIADO AL INTERVENCIONISMO CORONARIO

Animados por el éxito de los diferentes protocolos de condicionamiento isquémico como protectores frente al daño por isquemia reperusión, más recientemente se ha intentado aplicar estos protocolos sobre el daño miocárdico asociado al intervencionismo coronario. La angioplastia coronaria en pacientes con angina estable reduce los episodios anginosos de forma muy efectiva, sin embargo no añade beneficio pronóstico más allá del tratamiento médico(49), incluso en pacientes con enfermedad de triple vaso. Se debate que al menos en parte, esta falta de beneficio pronóstico podría relacionarse con el daño miocárdico asociado a la propia angioplastia. Esto podría ocurrir incluso en pacientes estables sometidos a un procedimiento electivo, probablemente sin que medien fenómenos de reperusión. En 2005 Hermmann (50) clasificó el daño miocárdico asociado al intervencionismo en dos tipos, tipo 1 o proximal y tipo 2 o distal. El tipo 1 o proximal se origina cerca de la lesión revascularizada y está principalmente relacionado con la pérdida de una rama lateral (lesión en bifurcación). Puede ocurrir durante el inflado de balones de angioplastia o más frecuentemente al colocar un stent coronario. Generalmente ocurre si hay placa de ateroma en el origen del ramo lateral, sobre todo si la placa de ateroma se extiende al ostium del ramo lateral. El principal mecanismo de producción es el remodelado de dicha placa de ateroma hacia la rama lateral, que puede producir una estenosis significativa u oclusión del mismo. Otras veces ocurre por disección, formación de trombo, espasmo o embolización de placa desde la arteria principal. El tipo 2 o distal acontece en el lecho coronario distal a la lesión revascularizada y se relaciona con la embolización de restos de la placa de ateroma tratada y la respuesta inflamatoria que estos originan en dicho lecho coronario distal. Está

principalmente orquestada por la activación de plaquetas y neutrófilos. El daño miocárdico tipo 2 también se ha relacionado con una activación neurohumoral que podría resultar en vasoespasmo en la microcirculación coronaria. Potentes vasoconstrictores como la serotonina y endotelina liberados por las plaquetas activadas podrían producir una potente vasoconstricción responsable del fenómeno de “no-reflow” (51), que podríamos englobar dentro de este tipo de daño miocárdico .

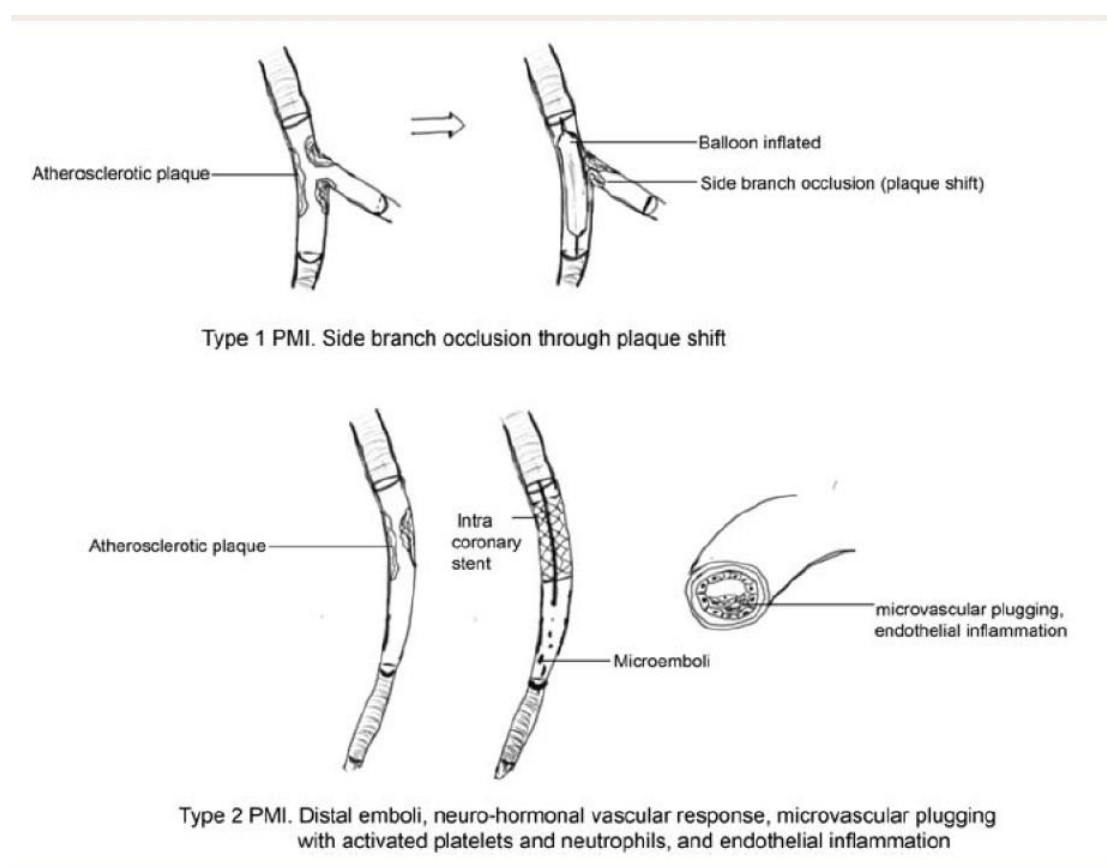


Figura 5. tomada de Babu et al(52), se esquematizan los dos formas de daño miocardio asociado al intervencionismo coronario: tipo 1: relacionado con pérdida de ramas laterales y tipo 2: relacionado con embolización de material ateromatoso y la respuesta inflamatoria que este genera en el lecho coronario distal. Entre el 50-75% del daño miocárdico podría ser del tipo 2.

El daño miocárdico asociado al intervencionismo coronario ha sido definido recientemente como una elevación de troponina por encima del percentil 99 sobre el valor basal de troponina tras la angioplastia electiva. Si la elevación de troponina triplica este valor, encajaría con la definición de infarto de miocardio asociado al intervencionismo propuesta en 2007(53). Si esta supera cinco veces el percentil 99 cumpliría con la definición de infarto asociado al intervencionismo coronario percutáneo de 2012(54). En un meta análisis (55) realizado a partir de los datos de 15 ensayos clínicos se comunican elevaciones de troponina I asociada al intervencionismo coronario en el 30% de los pacientes: aproximadamente la mitad de ellos cumplen con los criterios de infarto de miocardio periprocedimiento (definición 2007). Estos pacientes presentaron un riesgo incrementado de muerte a 18 meses. En otro reciente meta análisis (56) incorporando 23604 pacientes procedentes de ocho ensayos clínicos y tres estudios observacionales seguidos durante 2,9 años de media fallecieron el 5,7 % de los pacientes con daño miocárdico asociado al intervencionismo frente al 4,2% de los pacientes sin él. Utilizando como definición de daño miocárdico como la elevación de CK – MB por encima de 5 veces el percentil 99 de la normalidad (21) y tras realizar un ajuste multivariable, la HR fue de 1,33 (intervalo de confianza al 95% de 1,03 – 1,71), es decir la relación parece significativa, e independiente. El principal determinante del daño miocárdico asociado al intervencionismo fue la pérdida de ramas laterales, si bien hasta en un 20% de casos no se objetivaba una causa clara para la elevación de marcadores de lesión miocárdica.

El infarto de miocardio asociado al intervencionismo es frecuentemente definido mediante marcadores bioquímicos (Troponina y CK-MB). Sin embargo también es

visible en cardioresonancia, donde la aparición de un parche de realce tardío de gadolinio traduce la existencia de un infarto de miocardio tras la revascularización (figura 6). La extensión de dichas zonas se correlaciona positivamente con los marcadores bioquímicos (57).

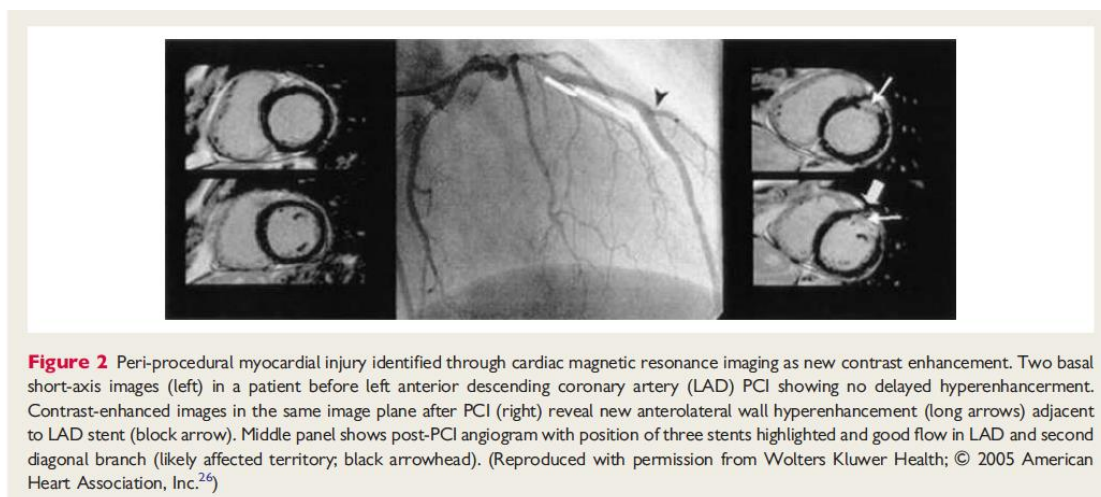


Figura 6. Tomada de Babu et al. Se muestra a la izquierda un eje corto de ventrículo izquierdo en una cardioresonancia resonancia antes de una coronariografía y angioplastia sobre lesión bifurcada de descendente anterior-diagonal cuya imagen se presenta seguidamente. Finalmente se muestra una nueva resonancia realizada tras el procedimiento. En esta aparece una nueva zona de realce de gadolinio en el subendocardio anterolateral, que se corresponde con la arteria revascularizada, y que representa un infarto de miocardio asociado a la revascularización.

Actualmente se discute si la repercusión pronóstica del daño asociado al intervencionismo procede directamente de él, o si bien éste es solo un marcador de una más severa ateromatosis coronaria y complejidad técnica de la revascularización. Para el daño miocárdico tipo 1, cuando éste resulta de la pérdida de rama coronaria de mediano o gran desarrollo el infarto de miocardio asociado puede ser grande, como se observa en la figura 2, y su relación con el

pronóstico más clara. Para el caso de pequeños infartos periprocedimiento de tipo 2 la relación independiente con el pronóstico del paciente puede ser más dudosa. En un análisis de la base de datos del estudio ACUITY in pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del SST encontraron que un infarto de miocardio “espontáneo” posee un claro poder predictor independiente de mortalidad, sin embargo, el infarto de miocardio derivado del intervencionismo coronario no (58). En una reciente revisión de las bases de datos de los estudios EARLY-ACS y SYNERGY con 9087 pacientes sometidos a intervencionismo coronario se ha comunicado que para que un infarto de miocardio debido al intervencionismo coronario tenga similar efecto pronóstico que uno espontáneo habría que definir al primero con umbrales 27,7 veces mayores que para el segundo (intervalo de confianza al 95 % 13,9-58,4) (59). Así podríamos concluir que el daño miocárdico asociado al intervencionismo definido con umbrales de corte de troponina o CK MB es un marcador pronóstico claro, y un determinante independiente de mortalidad dudoso cuando se trata de pequeñas elevaciones de troponina o CK MB.

E. CONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO FRENTE AL DAÑO MIOCÁRDICO ASOCIADO AL INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO

Una vez establecido el hecho de que el daño miocárdico asociado al intervencionismo comporta un mal pronóstico no es de extrañar que se hayan intentado aplicar protocolos de condicionamiento isquémico para intentar mitigar éste. Téngase en cuenta que las técnicas de condicionamiento isquémico han sido estudiadas principalmente como tratamiento frente al daño por isquemia-reperusión y que en la revascularización coronaria percutánea, fuera de la angioplastia primaria, no acontecen verdaderos fenómenos de isquemia reperusión.

Los resultados en este campo han sido contradictorios. En un pequeño estudio con 41 pacientes sometidos a angioplastia coronaria programada, un protocolo de preconditionamiento isquémico a distancia (manguitos inflados hasta 200 mmHG sobre ambas extremidades superiores) paradójicamente incrementó el daño miocárdico asociado al intervencionismo. Sin embargo, en el estudio CRISP publicado en 2009 (60) incluyendo 202 pacientes, el preconditionamiento isquémico a distancia (tres ciclos de cinco minutos de inflados y desinflados de manguitos sobre una extremidad superior), se asoció con una reducción de la percepción de dolor torácico durante la revascularización por parte de los pacientes, menor movilización del segmento ST en el electrocardiograma y menor daño miocárdico asociado medido mediante niveles séricos de troponina T.

Así pues el papel de los protocolos de condicionamiento frente al daño miocárdico asociado al intervencionismo ha sido mucho menos estudiado, los estudios publicados incluyen pocos pacientes y sus resultados no resultan uniformes.

F. DIABETES Y ENFERMEDAD CORONARIA. CONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO EN DIABÉTICOS.

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica sistémica caracterizada por una hiperglucemia crónica, condicionada por factores genéticos y ambientales, que afecta concomitantemente al metabolismo lipídico y proteico, comportando en mayor o menor grado lesión aterosclerótica de vasos de mediano y gran calibre dando lugar a la aparición de patología coronaria, cerebrovascular o vascular periférica.

Una idea de la trascendencia clínica de la diabetes es su prevalencia, aproximadamente del 6% en los pacientes mayores de 40 años y en segundo lugar en relación con la enfermedad coronaria (angina, infarto y muerte súbita), esta comporta en la población diabética una morbimortalidad entre 2 y 4 veces superior a la que se observa en sujetos no diabéticos, siendo la responsable del 70-80% de las muertes de los pacientes con diabetes tipo 2. En el estudio MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention (61)) se siguieron más de 5000 varones (de unos 350 000 seleccionados) que recibían fármacos por la diabetes durante una media de 12 años. En cada estrato de edad, origen étnico y nivel de factores de riesgo, los varones diabéticos mostraron un riesgo absoluto de muerte por enfermedad arterial coronaria más de tres veces superior que en la cohorte de no diabéticos, incluso tras ajustar por factores de riesgo establecidos. Numerosos estudios han respaldado la noción de que los diabéticos presentan más episodios cardiovasculares adversos a largo plazo (62). Un estudio epidemiológico realizado en Finlandia comparó la frecuencia de infarto de miocardio en los diabéticos y no diabéticos. En este estudio, los diabéticos sin antecedentes de infarto de miocardio

mostraron el mismo nivel de riesgo de sufrir un infarto posterior que los no diabéticos con antecedentes de infarto (63).

El aumento del riesgo cardiovascular es especialmente notable en el sexo femenino y así se recoge en estudios como el Framingham, el Rancho Bernardo o el Bedford, donde se ve un efecto desproporcionado de enfermedad coronaria en mujeres diabéticas en comparación con hombres diabéticos. En presencia de diabetes se pierde la protección habitual de la que gozan las mujeres frente a la aterosclerosis.

La diabetes mellitus es un factor de riesgo de incidencia creciente y marca negativamente el pronóstico de los pacientes sometidos a ICP, beneficiándose éstos de estrategias de tratamiento particulares, en general más agresivas (64). Además los pacientes diabéticos parecen comportarse de una manera diferenciada frente a los fenómenos de condicionamiento. La diabetes mellitus podría reducir los mecanismos celulares de protección frente a la isquemia disminuyendo el efecto protector atribuido al condicionamiento isquémico. Recientemente Przyklenk (65) y colaboradores comunicaron como un protocolo de postcondicionamiento isquémico era capaz de reducir el tamaño de un infarto experimental en ratas normoglucémicas pero incapaz de hacerlo en ratas diabéticas. Ver figuras 7, 8 y 9.

En este trabajo miden además las cinasas ERK (extracellular signal-regulated Kinase) y AKT (phosphatidylinositol-3-kinase), que parecen tener más actividad cuando se aplican técnicas de condicionamiento, y que podrían tener relación con el efecto beneficioso de éste (66)(67)(68).

El propio Przylenk defiende en otros estudios como la diabetes y otras comorbilidades asociadas a la edad podrían limitar la aplicación clínica de los femónemos de condicionamiento isquémico que observamos en el laboratorio en aminamales de experimentación animal (69).

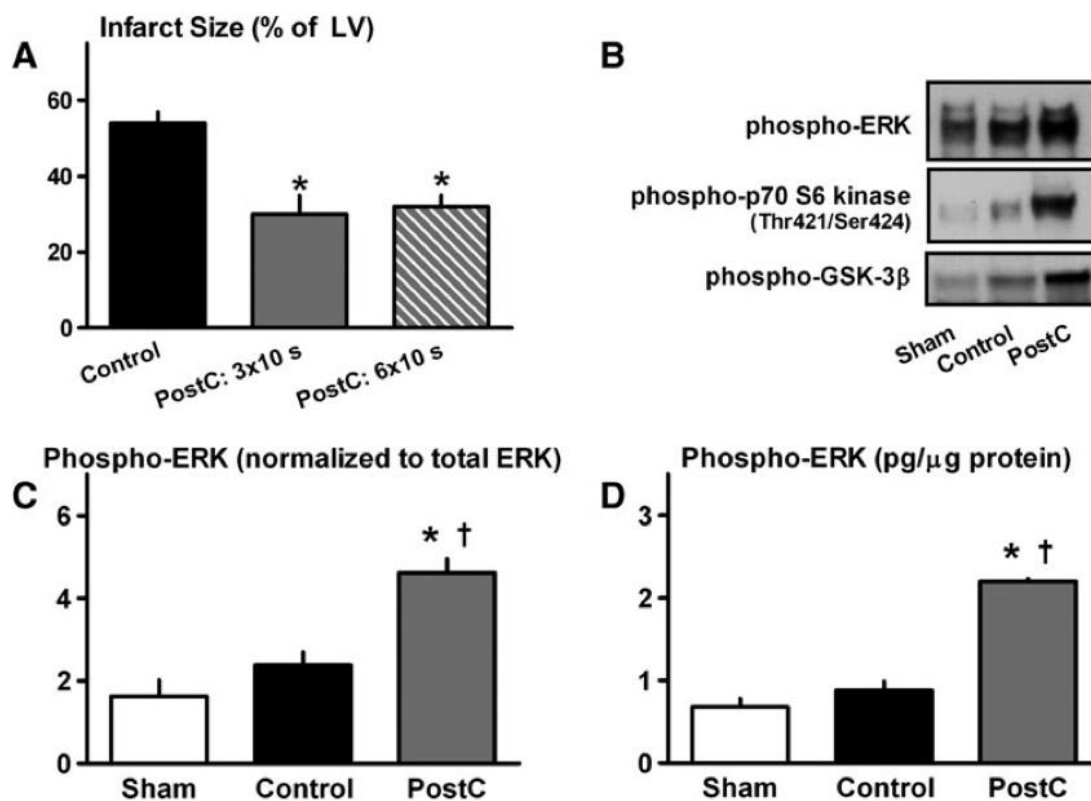


Figura 7 tomada de Przyklenk (65), referida a ratones no diabéticos, donde un protocolo de postcondicionamiento isquémico clásico puede reducir el tamaño total del infarto de miocardio experimental (panel A) y favorecer la expresión de ERK (figura C) y su concentración cardiaca (figura D).

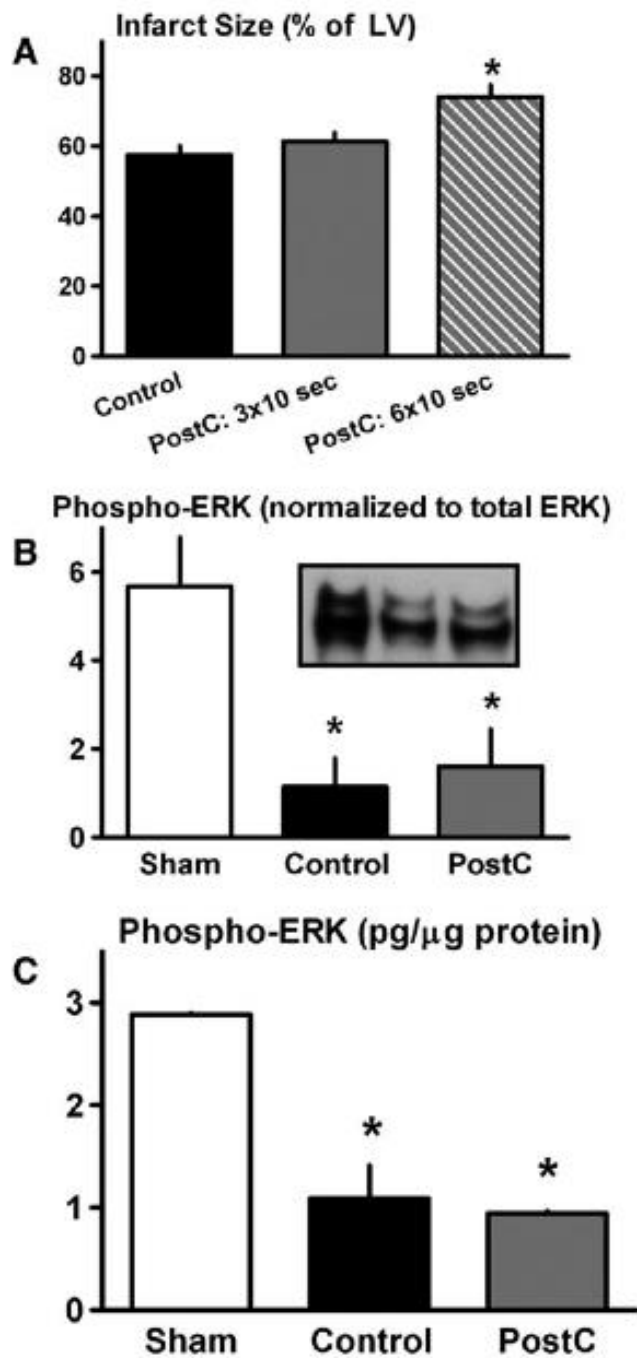


Figura 8: referida a ratones con diabetes mellitus tipo 2. En este caso no se reduce el tamaño del infarto y no hay una expresión al alza de ERK en el corazón (B) ni aumento de su concentración cardiaca (C)

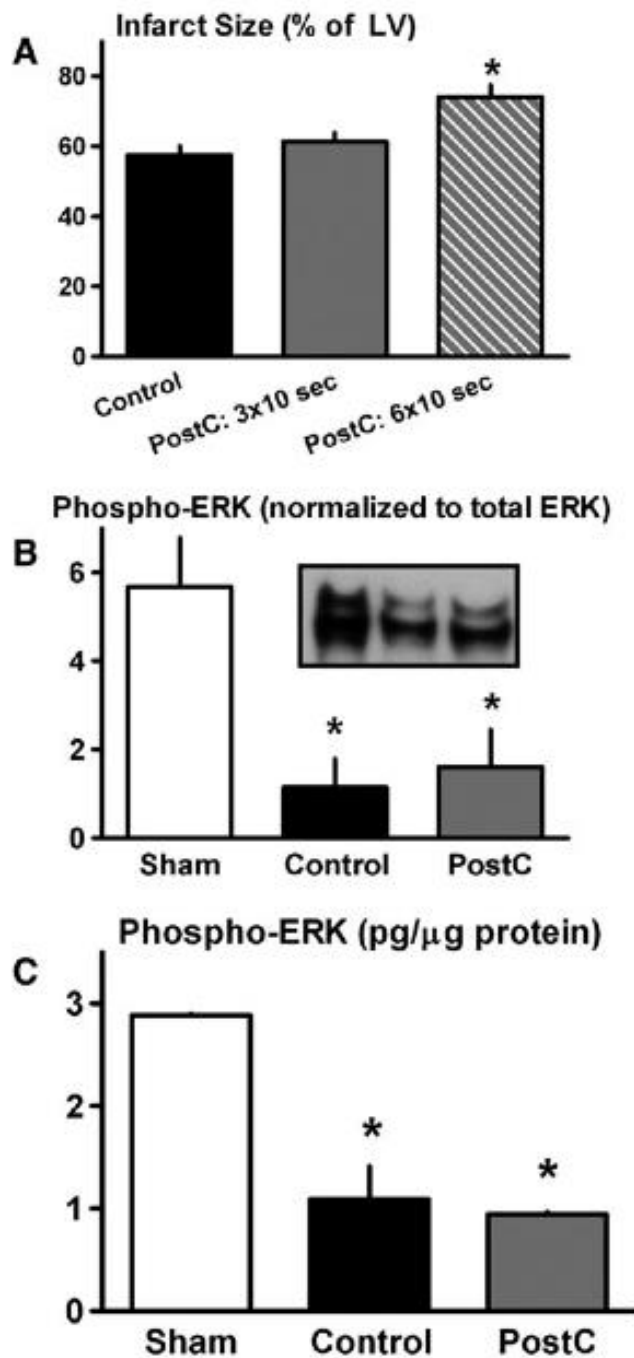


Figura 9: referida a ratones con diabetes mellitus tipo1 . En este caso, al igual que para ratones con diabetes mellitus tipo 2, no se reduce el tamaño del infarto y no hay una expresión al alza de ERK en el corazón (B) ni aumento de su concentración cardiaca (C)

El objetivo de todos los estudios que han estudiado las novedosas técnicas de condicionamiento es en último plazo aplicar éstas a la práctica clínica. Sin embargo la aplicación clínica de todas ellas puede enfrentarse al hecho de que buena parte de nuestro conocimiento acerca de las mismas se basa en estudios de animales sanos para el preconditionamiento isquémico, o de adultos sin gran comorbilidad para el pre o postcondicionamiento a distancia. Sin embargo, en una importante proporción de pacientes un infarto agudo de miocardio se acompaña de importante comorbilidad, hipertensión, dislipemia, disfunción ventricular, insuficiencia renal, diabetes mellitus, edad avanzada y un largo etcétera. Todas estas comorbilidades asociadas, y en particular la diabetes mellitus como se está comentando y la edad avanzada, podrían limitar los efectos del condicionamiento. Incluso el género podría tener un importante efecto, siendo más limitados los efectos en el género femenino(70).

Respecto a la edad se ha visto como ratas de edad media (9-12 meses) presentan una respuestas al preconditionamiento menor que ratas jóvenes, o precisan una estímulo mayor de preconditionamiento para conseguir similares efectos(71). Incluso ratas ancianas podrían no responder a los estímulos de preconditionamiento isquémico(72).

Algo parecido ocurre en ratones. Los ratones mayores de trece meses responden peor frente al preconditionamiento isquémico y frente al postcondicionamiento, mientras que cuando tienen dos años de edad no hay respuesta(66).

Esta falta de respuesta al preconditionamiento, postcondicionamiento o condicionamiento farmacológico se ha relacionado con defectos en las señales intracelulares transductoras de estos estímulos o en receptores celulares

(alteraciones en la activación de una o más de las isoformas de PKC, fallo en la fosforilización de una o más de las quinasas de las vías RISK o SAFE. También se han relacionado con modificaciones de la función mitocondrial asociadas a la edad (73–75). Aunque son muchos los trabajos realizados a este respecto, no hay actualmente consenso establecido de cuál puede ser la más relevante base biológica de esta falta de respuesta a los estímulos de condicionamiento isquémico.

CAPITULO 2: JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

- El daño miocárdico asociado al intervencionismo coronario ensombrece el pronóstico de los pacientes sometidos a intervencionismo coronario percutáneo. Si bien las distintas variedades de condicionamiento isquémico parecen tener un efecto cardioprotector frente al daño por isquemia-reperusión, existen dudas sobre su utilidad frente al daño miocárdico asociado al intervencionismo coronario electivo, habida cuenta de que el daño por reperusión y el asociado al intervencionismo tienen una base fisiopatológica diferente.
- El postcondicionamiento isquémico a distancia ha sido menos estudiado que el preconditionamiento isquémico a distancia. El postcondicionamiento es además la variedad de condicionamiento isquémico de más fácil aplicabilidad en la práctica clínica y no se conoce si presenta protector sobre el daño miocárdico asociado al intervencionismo coronario percutáneo.
- Existen dudas sobre el efecto del condicionamiento isquémico en pacientes con diabetes y otras comorbilidades.

CAPÍTULO III: OBJETIVOS DEL ESTUDIO

En el diseño del estudio se plantearon los siguientes objetivos:

- El objetivo primario fue determinar si la producción de ciclos cortos de isquemia en las extremidades superiores tras una angioplastia electiva (postcondicionamiento isquémico a distancia) reduce el daño miocárdico asociado a la misma medida mediante el incremento máximo de troponina en las primeras 24 horas, frente a un grupo control.
- El objetivo secundario fue analizar su efecto sobre el combinado de mortalidad cardiovascular, ingreso hospitalario y revascularización por ángor estable o síndrome coronario agudo a un año de seguimiento.

Los resultados se han analizado específicamente en el subgrupo de pacientes diabéticos.

CAPÍTULO IV: MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se diseñó un estudio prospectivo de intervención, aleatorizado y ciego para los investigadores, es decir un ensayo clínico. Se pretendió inicialmente incluir 320 pacientes sometidos ICP electivo (40 % diabéticos), previamente indicado. Se compararon dos grupos de tratamiento (creados por aleatorización):

- Un grupo que recibió tres ciclos de 5 minutos de isquemia en el brazo no dominante justo después de la angioplastia.
- El otro grupo recibió tratamiento estándar.

El estudio fue aprobado por el comité ético del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria de Málaga (España) y publicado en ClinicalTrial.gov (NCT 01113008).

Selección de pacientes y aleatorización

Entre febrero de 2009 y febrero de 2011 se incluyeron 266 pacientes tratados con intervencionismo coronario percutáneo. Estos pacientes habían ingresado de forma programada con diagnóstico de ángor estable derivados desde la consulta externa de cardiología o bien estaban ingresados en la planta de hospitalización por síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST sin elevación de marcadores de lesión miocárdica o con una elevación mínima (menor de 1 ng/ml) en el momento de la angioplastia, y se habían mantenido estables durante el ingreso. Todos los pacientes recibieron información por escrito y firmaron el consentimiento informado previamente a la aleatorización.

La aleatorización se llevó a cabo tras la finalización de la angioplastia, mediante la Macro !RNDCO para SPSS (A. Bonillo, J.M. Domenech, and R. Granero). De esta forma se generaron dos grupos de pacientes (postcondicionamiento isquémico a distancia versus placebo) con una proporción 1:1.

Los criterios de inclusión y exclusión fueron los siguientes:

- *Criterios de inclusión:* Sujetos sometidos a angioplastia coronaria con motivo de ángor estable o inestable, o infarto de miocardio sin onda q en los días previos con troponina menor de 1 ng/ml en el momento de la inclusión en el estudio.

- *Criterios de exclusión:* Insuficiencia renal crónica con creatinina basal superior a 3 mg/dl, circulación colateral de la arteria revascularizada (Rantrop >0), síndrome coronario agudo con troponina elevada por encima de 1 ng/ml en el momento de la inclusión, inestabilidad clínica durante el ingreso hospitalario, tratamiento con glibenclamida en las 24 horas previas o posteriores al procedimiento, incapacidad para realizar el seguimiento o completar estancia en el hospital de al menos 24 horas.

Se pretendió inicialmente incluir 320 pacientes, como ha sido indicado. Sin embargo, una vez que se había reclutado el 80% de la muestra se realizó un análisis intermedio que resultó en la detención del reclutamiento de pacientes. Ello se debió a que no se encontraron diferencias entre los dos brazos del estudio, ni siquiera una tendencia a la significación estadística que tuviera alguna probabilidad de alcanzar significación una vez se alcanzara el 100% de la muestra.

Protocolo de postcondicionamiento a distancia

Tras la finalización de la angioplastia, los pacientes asignados a postcondicionamiento isquémico a distancia fueron sometidos a tres ciclos de 5 minutos de isquemia en el miembro superior no dominante. Para ello se empleó un manguito de presión de 12 cm, como los que habitualmente se emplean en la medida no invasiva de presión arterial, inflado a 200 mmHg durante tres ciclos de 5 minutos, interrumpidos por dos periodos de 5 minutos con manguito desinflado. En total se produjo isquemia en una extremidad superior durante 15 minutos. En el caso de procedimientos por vía radial se utilizó el brazo contralateral. Si el índice de masa corporal es mayor de 30 se utilizó un manguito de 15 cm. En el grupo control la intervención se limitó a colocar el manguito de presión desinflado (presión 0 mmHg) durante 25 minutos. (Figura 10).

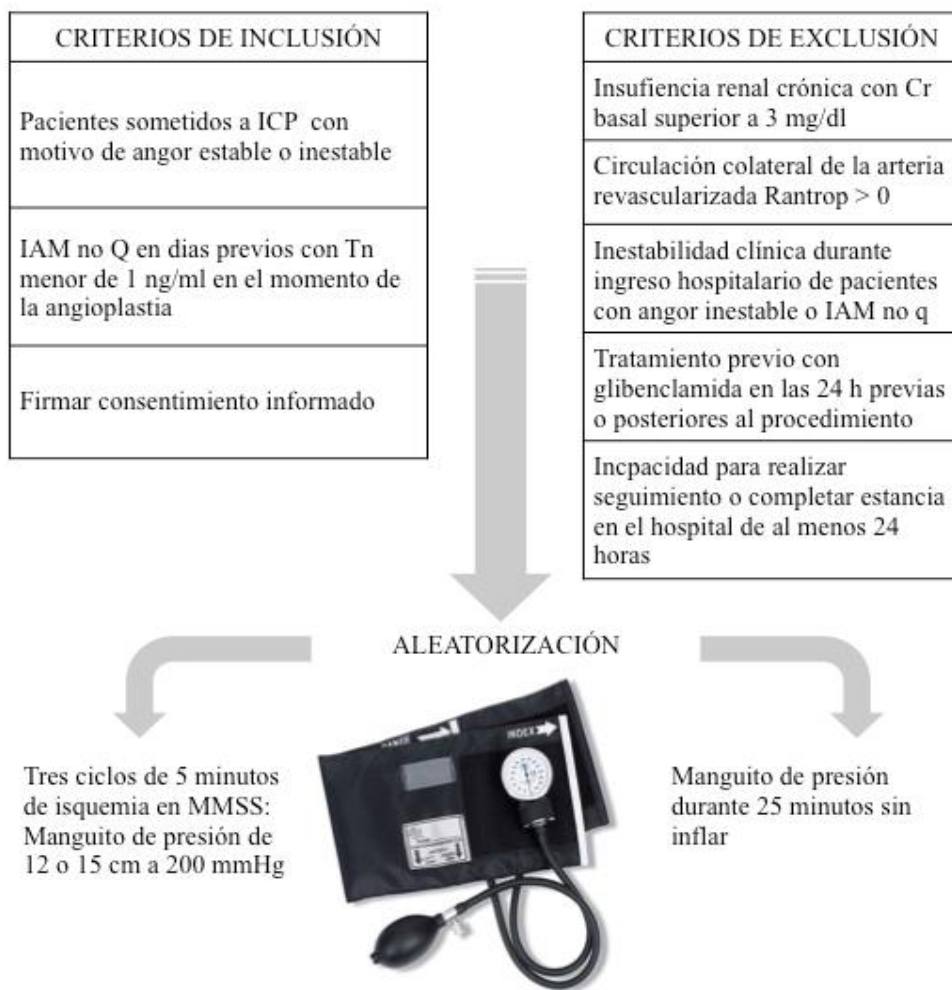


Figura 10. Tras comprobar que los pacientes reunían los criterios de inclusión y ninguno de exclusión se aleatorizaron y sometieron al protocolo de postcondicionamiento a distancia (resumido en la figura) versus placebo.

Este procedimiento es similar a los que se han utilizado para preconditionamiento isquémico a distancia en estudios previos y fue realizado en el hospital de día anexo a la sala de hemodinámica en los cinco minutos siguientes a la realización de la angioplastia por personal de enfermería que no participa en el análisis de los datos

(estudio ciego para el investigador). Todos los pacientes recibieron el tratamiento médico oportuno a juicio del hemodinamista que operó en el procedimiento, de acuerdo con las actuales guías clínicas de revascularización miocárdica.

Variables independientes incorporadas al estudio

Se recogieron las variables demográficas, clínicas y angiográficas habituales en este tipo de estudio:

- Clínicas y demográficas: género, edad, índice de masa corporal, y antecedentes cerebrovascular o arteriopatía periférica. Además se registró si el paciente recibió domiciliariamente antidiabéticos orales y estatinas (presuntamente modificadores de los fenómenos de daño por reperfusión) y el tratamiento hospitalario administrado. Formaron parte del análisis la glucemia y aclaramiento de creatinina, así como variables relacionadas con el trabajo miocárdico durante el infarto isquémico miocárdico (frecuencia cardíaca y presión arterial). También se analizaron las características del electrocardiograma, la indicación del cateterismo y la función ventricular sistólica.
- Variables angiográficas relacionadas con la carga arteriosclerótica del árbol coronario y su distribución (número de vasos enfermos, localización de las lesiones, longitud, aspecto, afectación difusa, calcio, presencia de lesiones en tándem o bifurcadas, existencia de colaterales y estado del lecho distal...) y relacionadas con el tratamiento intervencionista administrado y el tiempo total de isquemia coronaria que éste ha supuesto

(número y duración de los inflados, empleo de predilatación o postdilatación, número, tipo y tamaño de stents implantados).

Se obtuvieron determinaciones de valores de troponina I y CK MMB las 0, 8, 16 y 24 horas tras la realización de la intervención. La variable de resultado primaria es el incremento máximo de troponina en las primeras 24 horas. Además se determinó proteína C ultrasensible a las 0 y a las 24 horas como marcador inflamatorio de valor contrastado en cardiopatía isquémica. El seguimiento, previsto para un año, buscó determinar variables de interés clínico como ingreso hospitalario, necesidad de nueva revascularización por síndrome coronario agudo o ángor estable y mortalidad cardiovascular.

Análisis de marcadores de lesión miocárdica

La extracción de sangre se realizó mediante venopunción, empleando tubos de heparina de litio con gel separador. Para la determinación de troponina se empleó el sistema Dimensión® clinical chemistry (Dimensión RxL, Siemens Diagnostic). Esta moderna tecnología emplea un inmunoensayo colorimétrico de alta sensibilidad para la medida de Troponina I. Tras la incubación de la muestra con un anticuerpo monoclonal específico para troponina I, formando un “sándwich”, y el correcto lavado y amplificación, se obtiene un producto que produce un cambio de color cuya medida es proporcional a la concentración de troponina I en la muestra del paciente.

El percentil 99 en el valor de troponina en una población normal, a partir del cual se considera que está elevada según la definición actual de infarto de miocardio,

es de 0,07 ng/ml para la tecnología Dimension®, con una imprecisión entre el 15-22% CV, o de 0,14 ng/ml para una deseable imprecisión total del 10%.

Obtención de datos de seguimiento

Los datos de seguimiento se obtuvieron mediante entrevistas personales y telefónicas con los pacientes y revisando la base de datos informatizada de las consultas externas del hospital.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS 15.0 para Windows. Las variables cualitativas se expresaron en porcentajes, se analiza su asociación mediante el cálculo de los cocientes de riesgo y las Odds Ratio empleando el test de la Chi cuadrado o en su defecto, el test exacto de Fisher. Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación típica y las diferencias entre los dos grupos experimentales se analizan mediante el test de la t de Student. El estudio de supervivencia en la variable de resultado secundaria se realizó mediante la técnica de Kaplan-Meier, comparandose las curvas de supervivencia mediante el test Log-Rank. Se hallaron los cocientes de riesgo y se calcularon los intervalos de confianza del 95% para las variables significativas, siempre de forma bilateral y aceptando error alfa máximo del 5%. El control de sesgos de confusión se realizó en la fase de diseño del estudio, gracias a la elección de un estudio de intervención aleatorizada.

Cálculo del tamaño de muestra

El tamaño muestral fue inicialmente estimado en 320 pacientes. Para su cálculo se asumió un 5% y 20% de error aleatorio alfa y beta respectivamente. Se consideró que aparece liberación de troponina detectable en sangre periférica en el 30% de los procedimientos, y que dicha liberación se reduciría en un 50% en los pacientes sometidos al protocolo de postcondicionamiento. Se ha considerado que podría haber un 5,6% de errores de laboratorio y pérdidas de seguimiento.

CAPÍTULO V: RESULTADOS

Fueron reclutados para el estudio 266 pacientes (figura 11). Un total de 12 pacientes fueron excluidos por presentar valores basales de troponina superior a 1 ng/ml (criterio de exclusión). Otros 18 pacientes no pudieron ser analizados por no haberse obtenido la muestra de troponina a las 24 horas (9 pacientes en cada grupo de comparación). Igualmente se excluyeron del análisis 4 pacientes que presentaban valores extremos de liberación de troponina (superiores a la media más tres desviaciones típicas, de los cuales sólo uno pertenecía al grupo de postcondicionamiento). Tres de los pacientes aleatorizados a postcondicionamiento no toleraron el protocolo, ya que éste les producía intenso dolor en el brazo y obligó a desinflar el manguito, desapareciendo entonces el dolor sin más complicaciones. No obstante, para el análisis estos pacientes han sido incluidos en el grupo de postcondicionamiento.

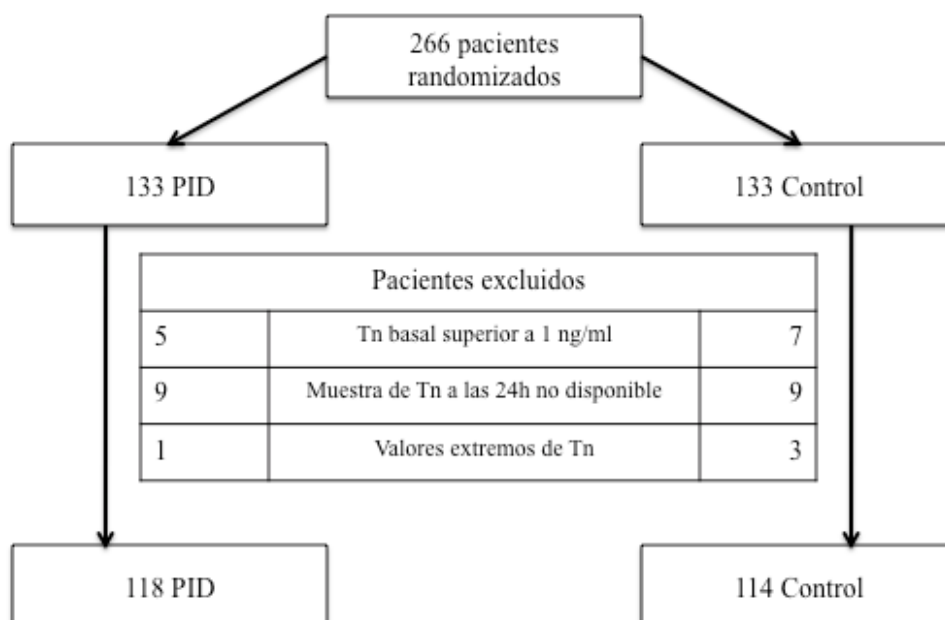


Figura 11: flujo de pacientes incluidos en el estudio (PID: postcondicionamiento isquémico a distancia; Tn: troponina)

Perfil clínico de los pacientes incluidos

Fueron aleatorizados al brazo de postcondicionamiento isquémico 118 pacientes, y 114 recibieron placebo. Globalmente la edad media fue de 64,6 +/- 9,7 años. Un 68,1% de los pacientes eran varones. Los factores de riesgo cardiovascular clásicos estaban bien representados en la muestra y su distribución entre los dos grupos de comparación fue homogénea. Igualmente el perfil clínico de los pacientes no difiere en cada grupo de población (tabla 1). No hubo diferencia en la función renal de ambos grupos.

Características basales	Global	PID (n=118)	Control (n=114)	Valor p
Género masculino %	68,1	70,4	65,9	0,44
Edad	64,6 +/- 9,7	64,8	64,4	0,74
HTA %	75,6	76	75,2	0,88
Diabetes mellitus %	42,1	38,6	45,8	0,41
Dislipemia %	62,2	63,2	61,2	0,74
Historia de tabaquismo %	66	65,6	66,4	0,89
IMC	29 +/- 4,1	29,2	28,9	0,49
ACV (%)	5,5	8	3,1	0,87
Arteriopatía periférica (%)	42,1	48	36,7	0,17
Índice tobillo brazo		1,14	1,04	0,205
Aclaramiento creatinina	77,2	76,1	78,3	0,52
Fracción de eyección	58,3	58,8	57,7	0,62

Tabla 1: Representación de factores de riesgo cardiovascular y perfil clínico general de la población (PID: postcondicionamiento isquémico a distancia; IMC: índice de masa corporal; ACV: accidente cerebrovascular).

La indicación de angioplastia fue por angina estable el 71,5% de los pacientes. El electrocardiograma no mostró alteraciones en el 66%. La fracción de eyección media fue conservada. Como resultado del cateterismo se diagnosticó enfermedad multivaso (dos o más vasos con lesiones coronarias severas) en el 58,3% de los pacientes (tabla 2).

Características basales	Global	PID (n=118)	Control (n=114)	Valor p
Fracción de eyección	58,3	58,8	57,7	0,62
Indicación cateterismo				
Angina estable (%)	71,5	73	70,1	0,62
Angina inestable (%)	28,5	27	29,9	
Enfermedad multivaso (%)	58,3	54,4	62	0,22
ECG normal (%)	66	67,5	64,5	0,92

Tabla 2. Características basales de la población (PID: postcondicionamiento isquémico a distancia).

Se presenta en la tabla 3 las características basales de los 98 pacientes diabéticos incluidos en el estudio. En ella puede apreciarse que el azar ha creado los grupos control y postcondicionamiento equilibrados y comparables respecto a las variables enunciadas en dicha tabla.

Características basales	Subpoblación diabética (n=98)	PID (n=44)	Control (n=54)	Valor p
Edad	65	63,5	66,3	0,14
Varones %	68,4	68,2	68,5	0,97
Hipertensión %	84,7	89	82	0,33
DL %	66,3	61,4	70,4	0,35
FEVI %	54,7	53,6	56,5	0,48
Indicación cateterismo por ángor estable %	72,9	79,1	67,9	0,22
Enfermedad multivaso %	67,3	66,7	68,2	0,87
Angioplastia a dos o más vasos %	37,8	38,6	37	0,87
Número stents implantados	2,01	1,9	2,09	0,47

Tabla 3: subpoblación diabética (n=98=) vs. Población no diabética (PID: postcondicionamiento isquémico a distancia).

Una elevada proporción de pacientes recibían tratamiento farmacológico domiciliario y durante su ingreso hospitalario con betabloqueantes, IECAS, estatinas y antiagregación (tabla 4).

Tratamiento administrado periprocedimiento				
	Global	PID (n=118)	Control (n=114)	Valor p
- AAS + carga de clopidogrel (%)	88,2	86,4	89,9	0,39
- Anti IIb/IIIa (%)	4	3,2	4,7	0,54
- Heparina sódica (%)	100	100	100	
- Betabloqueantes (%)	82,9	84	82	0,70
- IECAS/ARAII (%)	83,3	83,3	83,2	0,98
- Nitratos (%)	85,1	86,8	83,5	0,46
- Estatinas (%)	93,4	91,5	95,3	0,26

Tabla 4. Tratamiento administrado en el hospital (PID: postcondicionamiento isquémico a distancia).

Revascularización percutánea

Las variables relacionadas con la enfermedad coronaria revascularizada se presentan en las tablas 5 y 6. El azar determinó un menor porcentaje de angioplastia a triple vaso en los pacientes sometidos a postcondicionamiento (8,1% frente al 16,3%), aunque sin significación estadística. No hubo diferencias entre los dos grupos de comparación respecto a la arteria coronaria revascularizada, la presencia de bifurcaciones o calcificación de las lesiones tratadas. Se incluyeron tres procedimientos sobre el tronco principal, dos en el grupo del postcondicionamiento.

	Global	PID (n=118)	Control (n=114)	Valor p
Número de vasos tratados %				
Un vaso	61,9	65	58,9	0,14
Dos vasos	25,8	26,8	24,8	
Tres vasos	12,3	8,1	16,3	
Arteria tratada				
Descendente anterior	54,8	57	52,8	0,50
Coronaria derecha	43,3	39,2	47,3	0,19
Circunfleja	28,3	31,2	25,6	0,32
Tronco principal	2	2,4	1,6	0,62
Anatomía lesiones				
Calcio	53,1	50,4	55,8	0,38
Lesión difusa	24,8	25,6	24	0,77
Bifurcada	5,5	5,6	5,4	0,95
Restenosis	8,7	8	9,3	0,71

Tabla 5. Características de la enfermedad coronaria tratada en ambos grupos (PID: postcondicionamiento isquémico a distancia)

Tampoco se encontraron diferencias respecto a el empleo de predilatación o postdilatación, número de inflados, número de stents implantados o carácter farmacológico o convencional de los mismos (tabla 6).

	Global	PID (n=118)	Control (n=114)	Valor p
Duración procedimiento	75,6+/-22,4	78,0	73,4	0,112
Número de stents implantados	1,98+/-1,18	1,89	2,06	0,26
Diámetro medio stents	3,03+/-0,46	3,06	3,01	0,36

Longitud media suma stents	25,16+/-13,9	25,01	25,32	0,86
Stent farmacoactivo %	80,4	84,6	76,4	0,10
Técnica empleada				
Directo	46,2	51,2	41,3	0,46
Predilatación	30,8	28,1	33,3	
Postdilatación	9,7	9,1	10,3	
Pre y postdilatación	13,4	15,1	11,6	
Número inflados	3,6+/-2,6	3,34	3,92	0,08

Tabla 6. Técnica empleada en la revascularización de ambos grupos (PID: postcondicionamiento isquémico a distancia).

La frecuencia cardiaca y presión arterial durante el procedimiento también fue comparable en ambos grupos, como se resume en la tabla 7.

	Global	PID (n=118)	Control (n=114)	Valor p
Episodios hipotensión	3,6	4	3,1	0,56
Frecuencia cardiaca	67,9+/-10,1	67,3	68,5	0,36
Tensión arterial sistólica	135,8+/-24,3	134,3	136,9	0,52
Tensión arterial diastólica	72,8+/-11,7	73,17	72,59	0,77

Tabla 7. Hemodinámica durante la revascularización en ambos grupos (PID: postcondicionamiento isquémico a distancia).

Variable de resultado primaria: pico de troponina a las 24 horas

El pico de troponina I en el grupo de postcondicionamiento resultó muy parecido al grupo placebo, 0,476 ng/ml vs. 0,478 ng/ml respectivamente (p 0,99); como se presenta en la tabla 8 y en la figura 4.

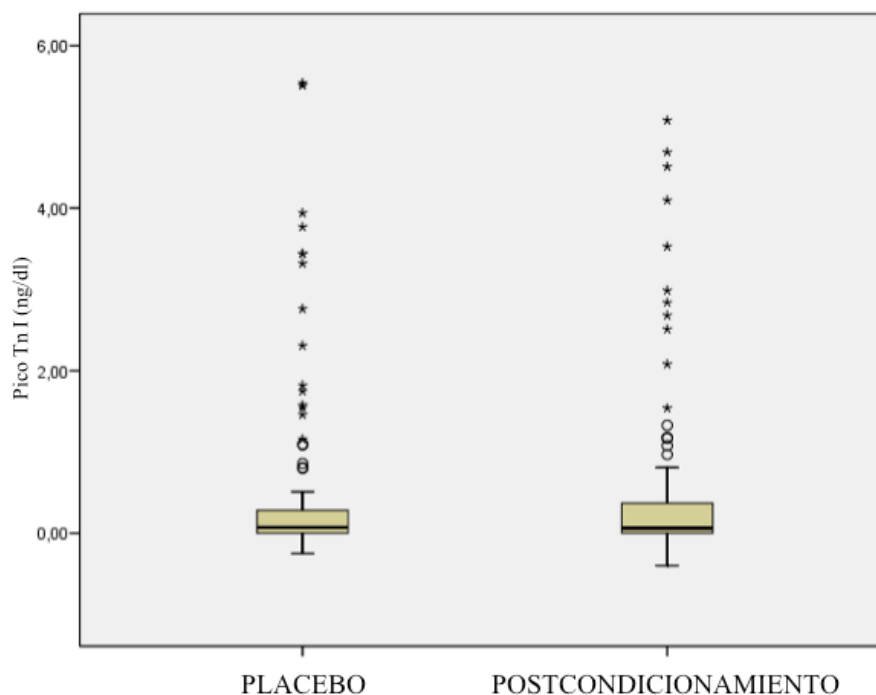


Figura 4: representación de la variable de resultado primaria en los dos brazos del estudio.

El 33,2 % de los pacientes sufrieron un infarto de miocardio asociado al intervencionismo coronario (36 % en el grupo de postcondicionamiento y 30,5% en el grupo control (OR 1,27; IC 95% 0,74- 2,21; p 0,378) de acuerdo con la definición de 2007. La nueva definición permite diagnosticar un 28,9% de infarto

de miocardio asociado a intervencionismo coronario percutáneo en el grupo postcondicionamiento, versus 22% en placebo (OR 1,44; IC 95% 0,796-2,61; p 0,23)

En el subgrupo de pacientes diabéticos aleatorizados a postcondicionamiento la aplicación la definición de infarto de miocardio asociado a intervencionismo de 2007 permite diagnosticar un 40,9 % de infarto de miocardio asociado a la angioplastia vs. el 25,9% en controles diabéticos (OR 1,97; IC 95% 0,84-4,65; p 0,12). Aplicando la definición de 2012 los diabéticos aleatorizados a postcondicionamiento presentaron significativamente más infarto de miocardio asociado a intervencionismo coronario percutáneo respecto a grupo control diabético: 18,5% vs. 38,6% (OR 2,7; IC95% 1,10-6,92; p 0,027).

Los pacientes diabéticos presentaron una liberación pico de troponina de 0.51 ng/ml vs. 0.45 en no diabéticos. (p= 0.69). El porcentaje de infarto de miocardio asociado a intervencionismo para pacientes diabéticos fue de 32.7% (definición clásica) y 29.6% (definición nueva) frente a 33.6% (OR 0.88; p 0.96) y 32.7% (OR 1.23 p 0.48) para no diabéticos.

Los pacientes sometidos a angioplastia en dos o más vasos presentaron una elevación de troponina significativamente mayor (0,66 ng/ml frente a 0,36 ng/ml, p 0,03), sin embargo, el postcondicionamiento no modificó este fenómeno.

El pico de CK MMB en los pacientes aleatorizados a postcondicionamiento fue de 1,62 ng/ml vs 2,01 ng/ml en controles (p 0,56).

La proteína C ultrasensible no presentó tampoco diferencias significativas en los dos grupos de comparación: pico de 3,26 mg/ml en postcondicionamiento vs 4,16 en grupo control.

	PID (n =114)	Placebo (n= 118)	Diferencia de medias u Odds ratio; Intervalo de confianza al 95%)	p
Pico de troponina (ng/ml)	0,4764	0,4782	- 0,0018; (-0.27 – 0.27)	0,99
Subpoblación diabética (n= 98)	0,5227	0,4576	-0.11; (-0.52 – 0.28)	0,57
% de IAM (pico >0,21 ng/ml)	36	30,8	1,28; (0.74 – 2.21)	0,378
Subpoblación diabética	40,9	25,9	1,97; (0.84 – 4.65)	0,12
% de IAM (pico >0,35 ng/ml)	28,9	22	1,44; (0.80 – 2.61)	0,23
Subpoblación diabética	38,6	18,5	2,7; (1.10 – 6.92)	0,027
Área bajo la curva de Troponina 24 horas (ng/ml)	7,9088	8,4442	-0,54; (-4.25 – 3.29)	0,78
Pico de CK-MMB (ng/ml)	1,62	2,01	0,38; (- 0.92 – 1.69)	0,56
Incremento PCR (mg/ml)	3,46	4,16	-0,7; (-1.83 – 3.23)	0,58

Tabla 7: Pico de troponina en las primeras 24 horas y modificación de PCR.

Porcentaje de infarto de miocardio asociado a intervencionismo de acuerdo con la segunda y tercera definición universal de infarto agudo de miocardio. Se expresa la diferencia de medias de las variables cualitativas, y la Odds ratio de las cuantitativas. Se incorpora un subanálisis de población diabética. (PID: postcondicionamiento isquémico a distancia, IAM: infarto agudo de miocardio).

Variable de resultado secundaria: seguimiento a un año

Para el análisis de seguimiento se han incluido los 18 pacientes que aún siendo aleatorizados a recibir el protocolo de postcondicionamiento isquémico a distancia o placebo fueron excluidos para el análisis de la variable de resultado primaria por no disponer de la determinación de troponina a las 24 horas.

La mediana de seguimiento fue 12 meses. Durante el seguimiento presentaron un

evento adverso (mortalidad global, ingreso hospitalario, nueva revascularización por angor estable o síndrome coronario agudo) 17 de los pacientes aleatorizados a postcondicionamiento y 13 del grupo placebo (p 0,44). En el grupo de postcondicionamiento 4 pacientes sufrieron un síndrome coronario agudo y un único paciente en el grupo control (p 0,18). Precisaron nueva revascularización por síndrome coronario agudo o angor estable 9 de los pacientes postcondicionamiento y 5 del grupo control (p 0,27). Solo dos pacientes precisaron revascularización quirúrgica, uno en cada grupo de comparación. Fallecieron dos pacientes, ambos por causa cardiovascular y pertenecientes al grupo de postcondicionamiento, uno de ellos había sido excluido del estudio por no disponer de determinación de troponina a las 24 h.

En el subgrupo de pacientes diabéticos presentaron un evento adverso 8 de los pacientes aleatorizados a postcondicionamiento y 7 de los aleatorizados a placebo (p 0,40): se presentaron dos pacientes con síndrome coronario agudo, ambos en el grupo de postcondicionamiento (p 0,12) y siete pacientes precisaron una nueva revascularización (cinco de ellos en el grupo de postcondicionamiento, p 0,14).

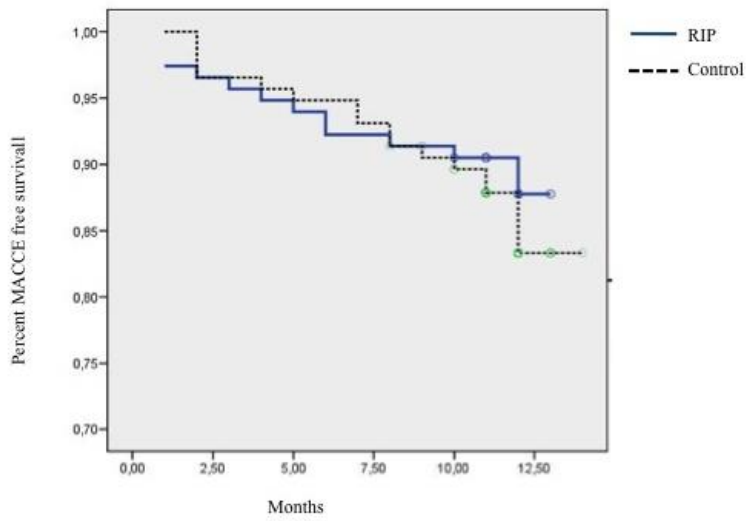


Figura 5: Curva de Kaplan-Meier representando la probabilidad de evento adverso en el seguimiento a un año (mortalidad global, ingreso hospitalario, nueva revascularización por angor estable o síndrome coronario agudo), RIP: remote ischemic postconditioning.

CAPÍTULO VI: DISCUSIÓN

El presente es el primer estudio aleatorizado y controlado que demuestra que el postcondicionamiento isquémico a distancia, administrado mediante ciclos cortos de isquemia sobre las extremidades superiores, no se relaciona con la liberación de troponina en pacientes que reciben tratamiento coronario percutáneo.

Hasta ahora, no había sido evaluado un protocolo de postcondicionamiento isquémico a distancia en humanos sometidos a angioplastia coronaria electiva. A diferencia de este trabajo, la mayor parte de los estudios sobre condicionamiento isquémico se centran en pacientes con infarto de miocardio con elevación de segmento ST tratados con angioplastia primaria o en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con bomba de circulación extracorpórea. En estos estudios, la diana terapéutica sobre la que se pretende actuar es el daño miocárdico causado por la isquemia y posterior reperfusión y los fenómenos de condicionamiento parecen tener un efecto protector. Así, aplicando un protocolo de postcondicionamiento a distancia similar al utilizado en nuestro trabajo se consiguió reducir el tamaño de un infarto de miocardio inducido experimentalmente en cerdos. Los fenómenos de condicionamiento a distancia aplicados antes de realizar la reperfusión coronaria mediante angioplastia primaria en pacientes con elevación de segmento ST (precondicionamiento isquémico a distancia) se han mostrado eficaces (76) como sugerían las evidencias en experimentación animal, especialmente cuando el territorio en riesgo es grande y las terapias disponibles para disminuir el daño isquémico más allá de la reperfusión, son escasas. El daño miocárdico asociado a la isquemia-reperfusión de pacientes sometidos a cirugía con bomba de circulación extracorpórea también parece reducirse mediante estos protocolos (45)(50) aunque no en todos los estudios (51).

Igualmente el fenómeno de postcondicionamiento (ciclos cortos de isquemia inducidos mediante inflado de balón intracoronario después de la reperfusión miocárdica) también ha mostrado beneficio en pacientes con elevación de segmento ST, como fue descrito por Staat (18). Recientemente su efectividad ha sido debatido por Frexia (77): diferencias respecto al diseño de este estudio con la exclusión de pacientes con flujo colateral Rentrop ≥ 1 o flujo inicial TIMI ≥ 2 , o pacientes con lesiones severas no culpables o infarto de miocardio previo pudieran explicar estas disparidad en los resultados, junto con el porcentaje de diabéticos y el uso de angioplastia primaria.

Sin embargo, son menos los estudios que apliquen protocolos de condicionamiento en pacientes estables sometidos a angioplastia electiva. En este escenario no parece acontecer isquemia-reperfusión propiamente dicha o ésta es de escasa cuantía y pueden plantearse dudas sobre el beneficio del condicionamiento isquémico. El daño miocárdico asociado a la angioplastia parece derivarse principalmente de la pérdida de ramas laterales (tipo 1) o la embolización hacia la porción distal de la coronaria (tipo 2). Estos fenómenos pueden acontecer hasta en un 30 % de los pacientes sometidos a ICP y condicionan un peor pronóstico como ya comentamos. En el estudio CRISP, que incluyó a 202 pacientes sometidos a ICP electiva, se empleó un protocolo de preconditionamiento isquémico a distancia con tres ciclos de 5 min de inflado y desinflado del manguito de presión arterial: los pacientes sometidos al protocolo presentaron menos dolor torácico durante la angioplastia, menor desviación del SST y menor pico de troponina a las 24 horas.

La discrepancia entre los resultados del estudio CRISP (60) y el presente estudio podrían atribuirse a tres diferencias fundamentales entre ambos:

- En primer lugar el protocolo de condicionamiento a distancia aplicado (precondicionamiento a distancias versus postcondicionamiento a distancia). La mayor evidencia parece concentrarse en el precondicionamiento, si bien no está bien establecido cuál sería el tiempo óptimo entre éste y la realización de la angioplastia y no en todos los estudios sobre precondicionamiento han encontrado resultados positivos en este perfil de pacientes (78). Así podría generarse la hipótesis de que el estímulo aplicado en nuestro estudio fue demasiado tardío. Otros estudios han utilizado una combinación de precondicionamiento y postcondicionamiento, o incluso indujeron isquemia en uno de los miembros inferiores (de mayor extensión) en lugar de en el superior (79). En un reciente trabajo sobre postcondicionamiento isquémico a distancia en humanos con síndrome coronario agudo con elevación de segmento ST(43) un protocolo de postcondicionamiento, muy similar al presentado en este trabajo, se inició nada más recuperar el flujo en la arteria coronaria ocluida, lo que supone un adelanto sustancial respecto al protocolo de este estudio. En este estudio el postcondicionamiento isquémico a distancia se muestra eficaz en la reducción del tamaño del infarto medida mediante curva de liberación de marcadores bioquímicos y del edema evaluado en cardiorresonancia en secuencias potenciadas en T2.

- En segundo lugar el estudio CRISP no incluyó pacientes con síndrome coronario agudo.

- En tercer lugar la diferente proporción de pacientes diabéticos del estudio CRISP (22%), respecto a nuestro trabajo (42%). Está muy debatido el beneficio de los fenómenos de condicionamiento isquémico en los pacientes diabéticos, y se piensa que la diabetes puede limitar la activación de los mecanismos celulares de

protección frente a la isquemia. Así se postula que una importante limitación de aplicabilidad de los estudios de experimentación animal a humanos parece ser la frecuente presencia de diabetes en estos últimos. En nuestro trabajo, entre los pacientes aleatorizados a placebo el pico de troponina a las 24 horas fue muy semejante en diabéticos y no diabéticos. Sin embargo, entre los pacientes aleatorizados a postcondicionamiento isquémico a distancia la diabetes supuso un incremento de 37% del pico de troponina con respecto a los no diabéticos, y la aplicación de la nueva definición de infarto de miocardio asociado a la angioplastia coronaria permite encontrar una mayor y significativa incidencia de infarto de miocardio asociado al intervencionismo en los pacientes diabéticos sometidos a postcondicionamiento con respecto a los controles. Estos datos no solo apoyan la hipótesis de que la diabetes mellitus limita la capacidad del condicionamiento para activar los mecanismos celulares de citoprotección, incluso sugieren que el postcondicionamiento isquémico a distancia podría ser perjudicial en pacientes diabéticos sometidos a angioplastia electiva.

Si bien el daño miocárdico asociado al intervencionismo coronario parece tener repercusión pronóstica, la efectividad del condicionamiento en este escenario continúa aún en tela de juicio, máxime en población diabética.

CAPÍTULO VII: CONCLUSIONES

- El postcondicionamiento isquémico a distancia no desempeña un papel protector frente al daño miocárdico asociado a la revascularización percutánea electiva.
- El postcondicionamiento isquémico a distancia se comporta de forma diferente en diabéticos, escenario donde podría tener un papel perjudicial que es preciso confirmar en nuevos estudios.

CAPÍTULO VIII: LIMITACIONES

Este ensayo clínico ha pretendido evaluar los fenómenos de postcondicionamiento en el escenario clínico donde más fácilmente puede resultar aplicarlos en un laboratorio de Hemodinámica de la vida real. Así se ha trabajado con un protocolo de condicionamiento a distancia, más fácil de aplicar que el condicionamiento intracoronario, y de postcondicionamiento en lugar de preconditionamiento: se aplica a los sujetos en los que ya se ha realizado la angiografía y angioplastia ad hoc.

Sin embargo hay que ser cauto al intentar trasladar los aparentes beneficios de los fenómenos de condicionamiento isquémico a distancia demostrados en el infarto de miocardio con elevación de segmento ST o en animales de experimentación a los pacientes que cotidianamente son asistidos en un laboratorio de hemodinámica. Estos pacientes presentan un menor riesgo de eventos cardiovasculares a corto plazo, y es por tanto más difícil poner de manifiesto los posibles efectos cardioprotectores del condicionamiento a distancia, si existiesen. Por otra parte la incorporación en nuestro estudio de un 42% de diabéticos es un reflejo de la incidencia creciente de esta enfermedad y difiere de la incorporada en estudios previos. (80)

Recientemente y de forma posterior al diseño de este trabajo ha sido redefinida la definición de infarto de miocardio asociado a intervencionismo como una elevación por encima de 5 veces el percentil 99 del valor basal de troponina. Aplicando esta nueva definición pueden describirse diferencias significativas en la incidencia de infarto de miocardio asociado a intervencionismo coronario percutáneo en el subgrupo de pacientes diabéticos sometidos a postcondicionamiento isquémico a distancia versus placebo. Estas diferencias son

solo una tendencia no significativa aplicando denición de infarto de miocardio asociado a intervencionsimo coronario percutáneo que estaba vigente cuando fue diseñado el estudio.

Por último otra limitación del presente estudio puede ser el no haber alcanzado el 100% de la muestra inicialmente prevista. El peligro de no alcanzar el total de la muestra sería aumentar el error aleatorio beta del estudio de manera que el resultado negativo resultante pudiera interpretarse como derivado de una falta de potencia estadística. Sin embargo en el análisis intermedio realizado el pico de troponina en ambos grupos de comparación era fracamente superponible, sin que se dibujase una ligera tendencia a la diferenciación entre un grupo u otro que pudiera tornarse significativa al completar el reclutamiento con 320 pacientes, motivo por el que se decidió suspeder el mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010 Feb 23;121(7):948–54.
2. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012 Jan 3;125(1):188–97.
3. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006 Nov;3(11):e442.
4. DAWBER TR, KANNEL WB. An epidemiologic study of heart disease: the Framingham study. *Nutr Rev*. 1958 Jan;16(1):1–4.
5. Ginks WR, Sybers HD, Maroko PR, Covell JW, Sobel BE, Ross J Jr. Coronary artery reperfusion. II. Reduction of myocardial infarct size at 1 week after the coronary occlusion. *J Clin Invest*. 1972 Oct;51(10):2717–23.
6. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(38):2949–3003.
7. Heusch G. Cardioprotection: chances and challenges of its translation to the clinic. *Lancet*. 2013 Jan 12;381(9861):166–75.
8. Goel K, Pinto DS, Gibson CM. Association of time to reperfusion with left ventricular function and heart failure in patients with acute myocardial infarction

treated with primary percutaneous coronary intervention: A systematic review. *Am Heart J.* 2013 Apr;165(4):451–67.

9. Hausenloy DJ, Bøtker HE, Condorelli G, Ferdinandy P, Garcia-Dorado D, Heusch G, et al. Translating cardioprotection for patient benefit: position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res.* 2013 Apr 1;98(1):7–27.
10. Takemura G, Nakagawa M, Kanamori H, Minatoguchi S, Fujiwara H. Benefits of reperfusion beyond infarct size limitation. *Cardiovasc Res.* 2009 Jul 15;83(2):269–76.
11. Schömig A, Mehilli J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, Di Pede F, et al. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA J Am Med Assoc.* 2005 Jun 15;293(23):2865–72.
12. Skyschally A, Schulz R, Heusch G. Pathophysiology of myocardial infarction: protection by ischemic pre- and postconditioning. *Herz.* 2008 Mar;33(2):88–100.
13. Lang T-W, Corday E, Gold H, Meerbaum S, Rubins S, Costantini C, et al. Consequences of reperfusion after coronary occlusion: Effects on hemodynamic and regional myocardial metabolic function. *Am J Cardiol.* 1974 Jan;33(1):69–81.
14. Majidi M, Kosinski AS, Al-Khatib SM, Lemmert ME, Smolders L, Weert A van, et al. Reperfusion ventricular arrhythmia “bursts” in TIMI 3 flow restoration with primary angioplasty for anterior ST-elevation myocardial infarction: a more precise definition of reperfusion arrhythmias. *Europace.* 2008 Aug 1;10(8):988–97.

15. JENNINGS RB, SOMMERS HM, SMYTH GA, FLACK HA, LINN H. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. *Arch Pathol.* 1960 Jul;70:68–78.
16. Fröhlich GM, Meier P, White SK, Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury: looking beyond primary PCI. *Eur Heart J.* 2013 Jun;34(23):1714–22.
17. Piper HM, García-Dorado D, Ovize M. A fresh look at reperfusion injury. *Cardiovasc Res.* 1998 May;38(2):291–300.
18. Staat P, Rioufol G, Piot C, Cottin Y, Cung TT, L’Huillier I, et al. Postconditioning the human heart. *Circulation.* 2005 Oct 4;112(14):2143–8.
19. Garcia-Dorado D, Andres-Villarreal M, Ruiz-Meana M, Inserte J, Barba I. Myocardial edema: a translational view. *J Mol Cell Cardiol.* 2012 May;52(5):931–9.
20. Griffiths EJ, Halestrap AP. Mitochondrial non-specific pores remain closed during cardiac ischaemia, but open upon reperfusion. *Biochem J.* 1995 Apr 1;307 (Pt 1):93–8.
21. Skyschally A, Schulz R, Heusch G. Cyclosporine A at reperfusion reduces infarct size in pigs. *Cardiovasc Drugs Ther Spons Int Soc Cardiovasc Pharmacother.* 2010 Feb;24(1):85–7.
22. Zweier JL. Measurement of superoxide-derived free radicals in the reperfused heart. Evidence for a free radical mechanism of reperfusion injury. *J Biol Chem.* 1988 Jan 25;263(3):1353–7.

23. Vinten-Johansen J. Involvement of neutrophils in the pathogenesis of lethal myocardial reperfusion injury. *Cardiovasc Res.* 2004 Feb 15;61(3):481–97.
24. Ma XL, Tsao PS, Lefer AM. Antibody to CD-18 exerts endothelial and cardiac protective effects in myocardial ischemia and reperfusion. *J Clin Invest.* 1991 Oct;88(4):1237–43.
25. Zhao ZQ, Lefer DJ, Sato H, Hart KK, Jefforda PR, Vinten-Johansen J. Monoclonal antibody to ICAM-1 preserves postischemic blood flow and reduces infarct size after ischemia-reperfusion in rabbit. *J Leukoc Biol.* 1997 Sep;62(3):292–300.
26. Cohen MV, Yang X-M, Downey JM. The pH hypothesis of postconditioning: staccato reperfusion reintroduces oxygen and perpetuates myocardial acidosis. *Circulation.* 2007 Apr 10;115(14):1895–903.
27. Fujita M, Asanuma H, Hirata A, Wakeno M, Takahama H, Sasaki H, et al. Prolonged transient acidosis during early reperfusion contributes to the cardioprotective effects of postconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007 Apr;292(4):H2004–2008.
28. Inserte J, Garcia-Dorado D, Hernando V, Soler-Soler J. Calpain-mediated impairment of Na⁺/K⁺-ATPase activity during early reperfusion contributes to cell death after myocardial ischemia. *Circ Res.* 2005 Sep 2;97(5):465–73.
29. Hernando V, Inserte J, Sartório CL, Parra VM, Poncelas-Nozal M, Garcia-Dorado D. Calpain translocation and activation as pharmacological targets during myocardial ischemia/reperfusion. *J Mol Cell Cardiol.* 2010 Aug;49(2):271–9.

30. Siegmund B, Klietz T, Schwartz P, Piper HM. Temporary contractile blockade prevents hypercontracture in anoxic-reoxygenated cardiomyocytes. *Am J Physiol.* 1991 Feb;260(2 Pt 2):H426–435.
31. Kloner RA. Does reperfusion injury exist in humans? *J Am Coll Cardiol.* 1993 Feb;21(2):537–45.
32. Murry CE, JENNINGS RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation.* 1986 Nov;74(5):1124–36.
33. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med.* 2007 Sep 13;357(11):1121–35.
34. Iglesias-Garriz I, Coloma CG, Fernández FC, Gómez CO. [In-hospital mortality and early preinfarction angina: a meta-analysis of published studies]. *Rev Esp Cardiol.* 2005 May;58(5):484–90.
35. Gülker H, Krämer B, Stephan K, Meesmann W. Changes in ventricular fibrillation threshold during repeated short-term coronary occlusion and release. *Basic Res Cardiol.* 1977 Oct;72(5):547–62.
36. Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, Kloner RA, Whittaker P. Regional ischemic “preconditioning” protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation.* 1993 Mar;87(3):893–9.
37. Iliodromitis EK, Kyrzopoulos S, Paraskevaïdis IA, Kolocassides KG, Adamopoulos S, Karavolias G, et al. Increased C reactive protein and cardiac enzyme levels after coronary stent implantation. Is there protection by remote ischaemic preconditioning? *Heart Br Card Soc.* 2006 Dec;92(12):1821–6.

38. Ali ZA, Callaghan CJ, Lim E, Ali AA, Nouraei SAR, Akthar AM, et al. Remote ischemic preconditioning reduces myocardial and renal injury after elective abdominal aortic aneurysm repair: a randomized controlled trial. *Circulation*. 2007 Sep 11;116(11 Suppl):I98–105.
39. Hausenloy DJ, Mwamure PK, Venugopal V, Harris J, Barnard M, Grundy E, et al. Effect of remote ischaemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Aug 18;370(9587):575–9.
40. Garcia-Dorado D, Rodríguez-Sinovas A, Ruiz-Meana M, Insete J. Protection Against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury in Clinical Practice. *Rev Esp Cardiol*. 2014 Apr 1;
41. Andreka G, Vertesaljai M, Szantho G, Font G, Piroth Z, Fontos G, et al. Remote ischaemic postconditioning protects the heart during acute myocardial infarction in pigs. *Heart Br Card Soc*. 2007 Jun;93(6):749–52.
42. Rentoukas I, Giannopoulos G, Kaoukis A, Kossyvakis C, Raisakis K, Driva M, et al. Cardioprotective role of remote ischemic periconditioning in primary percutaneous coronary intervention: enhancement by opioid action. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010 Jan;3(1):49–55.
43. Crimi G, Pica S, Raineri C, Bramucci E, De Ferrari GM, Klersy 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. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013 Oct;6(10):1055–63.

44. Gritsopoulos G, Iliodromitis EK, Zoga A, Farmakis D, Demerouti E, Papalois A, et al. Remote postconditioning is more potent than classic postconditioning in reducing the infarct size in anesthetized rabbits. *Cardiovasc Drugs Ther Spons Int Soc Cardiovasc Pharmacother*. 2009 Jun;23(3):193–8.
45. Hausenloy DJ, Yellon DM. The therapeutic potential of ischemic conditioning: an update. *Nat Rev Cardiol*. 2011 Nov;8(11):619–29.
46. Kharbanda RK, Mortensen UM, White PA, Kristiansen SB, Schmidt MR, Hoschtitzky JA, et al. Transient limb ischemia induces remote ischemic preconditioning in vivo. *Circulation*. 2002 Dec 3;106(23):2881–3.
47. Lim SY, Yellon DM, Hausenloy DJ. The neural and humoral pathways in remote limb ischemic preconditioning. *Basic Res Cardiol*. 2010 Sep;105(5):651–5.
48. Ovize M, Thibault H, Przyklenk K. Myocardial Conditioning: Opportunities for Clinical Translation. *Circ Res* August 2 2013. 2013;113(4):439–50.
49. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007 Apr 12;356(15):1503–16.
50. Herrmann J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update. *Eur Heart J*. 2005 Dec;26(23):2493–519.
51. Rezkalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon. *Circulation*. 2002 Feb 5;105(5):656–62.

52. Babu GG, Walker JM, Yellon DM, Hausenloy DJ. Peri-procedural myocardial injury during percutaneous coronary intervention: an important target for cardioprotection. *Eur Heart J*. 2011 Jan;32(1):23–31.
53. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction, Jaffe AS, Apple FS, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007 Nov 27;116(22):2634–53.
54. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(20):2551–67.
55. Testa L, Van Gaal WJ, Biondi Zoccai GGL, Agostoni P, Latini RA, Bedogni F, et al. Myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of troponin elevation applying the new universal definition. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2009 Jun;102(6):369–78.
56. Park D-W, Kim Y-H, Yun S-C, Ahn J-M, Lee J-Y, Kim W-J, et al. Frequency, causes, predictors, and clinical significance of peri-procedural myocardial infarction following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2013 Jun;34(22):1662–9.
57. Selvanayagam JB, Porto I, Channon K, Petersen SE, Francis JM, Neubauer S, et al. Troponin elevation after percutaneous coronary intervention directly represents the extent of irreversible myocardial injury: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2005 Mar 1;111(8):1027–32.
58. Prasad A, Gersh BJ, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, Ohman EM, et al. Prognostic significance of periprocedural versus spontaneously occurring

myocardial infarction after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Jul 28;54(5):477–86.

59. Leonardi S, Thomas L, Neely ML, Tricoci P, Lopes RD, White HD, et al. Comparison of the prognosis of spontaneous and percutaneous coronary intervention-related myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Dec 4;60(22):2296–304.
60. Hoole SP, Heck PM, Sharples L, Khan SN, Duehmke R, Densem CG, et al. Cardiac Remote Ischemic Preconditioning in Coronary Stenting (CRISP Stent) Study: a prospective, randomized control trial. *Circulation.* 2009 Feb 17;119(6):820–7.
61. Willis A, Davies M, Yates T, Khunti K. Primary prevention of cardiovascular disease using validated risk scores: A systematic review. *J R Soc Med.* 2012 Aug;105(8):348–56.
62. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA J Am Med Assoc.* 1999 Apr 14;281(14):1291–7.
63. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998 Jul 23;339(4):229–34.
64. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and

developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013 Aug 30;eht108.

65. Przyklenk K, Maynard M, Greiner DL, Whittaker P. Cardioprotection with postconditioning: loss of efficacy in murine models of type-2 and type-1 diabetes. *Antioxid Redox Signal*. 2011 Mar 1;14(5):781–90.
66. Przyklenk K, Maynard M, Darling CE, Whittaker P. Aging mouse hearts are refractory to infarct size reduction with post-conditioning. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Apr 8;51(14):1393–8.
67. Darling CE, Jiang R, Maynard M, Whittaker P, Vinten-Johansen J, Przyklenk K. Postconditioning via stuttering reperfusion limits myocardial infarct size in rabbit hearts: role of ERK1/2. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005 Oct;289(4):H1618–1626.
68. Tsang A, Hausenloy DJ, Mocanu MM, Yellon DM. Postconditioning: a form of “modified reperfusion” protects the myocardium by activating the phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathway. *Circ Res*. 2004 Aug 6;95(3):230–2.
69. Przyklenk K. Efficacy of cardioprotective “conditioning” strategies in aging and diabetic cohorts: the co-morbidity conundrum. *Drugs Aging*. 2011 May 1;28(5):331–43.
70. Lagranha CJ, Deschamps A, Aponte A, Steenbergen C, Murphy E. Sex differences in the phosphorylation of mitochondrial proteins result in reduced production of reactive oxygen species and cardioprotection in females. *Circ Res*. 2010 Jun 11;106(11):1681–91.

71. Schulman D, Latchman DS, Yellon DM. Effect of aging on the ability of preconditioning to protect rat hearts from ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001 Oct;281(4):H1630–1636.
72. Abete P, Cacciatore F, Testa G, Della-Morte D, Galizia G, de Santis D, et al. Ischemic preconditioning in the aging heart: from bench to bedside. *Ageing Res Rev*. 2010 Apr;9(2):153–62.
73. Tani M, Honma Y, Hasegawa H, Tamaki K. Direct activation of mitochondrial K(ATP) channels mimics preconditioning but protein kinase C activation is less effective in middle-aged rat hearts. *Cardiovasc Res*. 2001 Jan;49(1):56–68.
74. Boengler K, Buechert A, Heinen Y, Roeskes C, Hilfiker-Kleiner D, Heusch G, et al. Cardioprotection by ischemic postconditioning is lost in aged and STAT3-deficient mice. *Circ Res*. 2008 Jan 4;102(1):131–5.
75. Zhu J, Rebecchi MJ, Tan M, Glass PSA, Brink PR, Liu L. Age-associated differences in activation of Akt/GSK-3beta signaling pathways and inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening in the rat heart. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010 Jun;65(6):611–9.
76. Bøtker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, Bøttcher M, Kaltoft AK, Terkelsen CJ, 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 Feb 27;375(9716):727–34.
77. Freixa X, Bellera N, Ortiz-Pérez JT, Jiménez M, Paré C, Bosch X, et al. Ischaemic postconditioning revisited: lack of effects on infarct size following primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2012 Jan;33(1):103–12.

78. Prasad A, Gössl M, Hoyt J, Lennon RJ, Polk L, Simari R, et al. Remote ischemic preconditioning immediately before percutaneous coronary intervention does not impact myocardial necrosis, inflammatory response, and circulating endothelial progenitor cell counts: a single center randomized sham controlled trial. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*. 2013 May;81(6):930–6.
79. Hong DM, Jeon Y, Lee C-S, Kim HJ, Lee J-M, Bahk J-H, et al. Effects of remote ischemic preconditioning with postconditioning in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery--randomized controlled trial. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2012;76(4):884–90.
80. Hausenloy DJ, Baxter G, Bell R, Bøtker HE, Davidson SM, Downey J, et al. Translating novel strategies for cardioprotection: the Hatter Workshop Recommendations. *Basic Res Cardiol*. 2010 Nov;105(6):677–86.

ANEXO: CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: POSTCONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO A DISTANCIA: ¿PROTEGE AL DAÑO ISQUÉMICO EN LA REVASCULARIZACIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA?

NATURALEZA Y PROPÓSITO DEL ESTUDIO

En este estudio se pretende estudiar la relación entre el postcondicionamiento tras la realización de una angioplastia coronaria (realizado por 3 inflados repetidos durante 5 min tras la misma) y diversos marcadores bioquímicos.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Se realizará 5 determinaciones sanguíneas (extracción sanguínea de una vena periférica) en el momento de su inclusión en el estudio y a las 8 – 16 y 24 tras la finalización del mismo (Básicamente son las mismas que habitualmente se hacen pero se determinarán en laboratorio algunos test que no se realizan habitualmente. Sólo se realizará a las 48 horas una más de las que generalmente se hace).

RIESGOS E INCONVENIENTES

El único riesgo derivado de este estudio son las molestias de la colocación de un manguito de presión en el brazo tras la angioplastia coronaria que generalmente se acompaña de la colocación de una malla metálica o stent y los inconvenientes de una extracción sanguínea de una vena de su brazo que la realizará personal entrenado (enfermería).

POSIBLES BENEFICIOS DEL ESTUDIO

El hecho del inflado de un manguito de presión tras la angioplastia pueda ofrecer beneficios para nuestros pacientes nos anima a estudiar mejor las causas que lo producen. De los resultados de este estudio pueden derivar nuevos conocimientos que se pueden aplicar para tratar pacientes con su misma enfermedad en el futuro.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA/RETIRADA

Su participación nos es de gran valor y utilidad. No obstante, usted puede retirarse del estudio en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones y sin que ello repercuta en sus cuidados médicos.

POLÍTICA DE CONFIDENCIALIDAD

Los datos obtenidos en el presente estudio serán guardados y analizados por ordenador según regular la ley española sobre el manejo de datos computarizados (L.O. 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal). Usted podrá ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición sobre esta base de datos poniéndose en contacto con el responsable de la misma (Dr. Manuel Jiménez Navarro o Eduardo de Teresa Galván o cualquiera de los miembros del equipo médico que lo atienden)

FUENTE PARA MÁS INFORMACIÓN

Si desea hacer alguna pregunta o aclarar algún tema relacionado con el estudio, o si precisa ayuda por cualquier problema de salud relacionado con este estudio, por favor no dude en ponerse en contacto con:

Dr. Manuel Jiménez Navarro Teléfono: 951032041.....

Dr. Eduardo de Teresa Galván.....Teléfono 951032560.

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

POSTCONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO A DISTANCIA: ¿PROTEGE AL DAÑO ISQUÉMICO EN LA REVASCULARIZACIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA?

* YO (nombre y apellidos).....

* He recibido suficiente información sobre el estudio. Los médicos que me han atendido me han explicado detenidamente el estudio y han contestado a todas mis preguntas.

* Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera y sin tener que dar explicaciones y sin que ello repercuta sobre mis cuidados médicos.

* He sido informado de que:

- Mi participación, nombre y mis datos serán considerados confidenciales. No aparecerá mi nombre en ningún registro ni referencia del estudio.

- El estudio se realiza según la legislación vigente, las normas de Buena Práctica Clínica y los requisitos del Comité Ético de este centro.

* Autorizo al investigador a obtener más detalles sobre mi historia clínica si lo considera necesario. Acepto que se tome sangre para hacer análisis.

* Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

.....
Firmado, el paciente

.....
fecha y hora

Certifico haber informado al paciente arriba mencionado de la naturaleza y objeto, métodos y riesgos y beneficios del estudio, y le hago entrega de una copia de este documento.

.....
Firmado, el investigador

.....
fecha y hora