

Poscondicionamiento isquémico y duración de la isquemia previa



Ischemic postconditioning and duration of previous ischemia

José A. Barrabés^{a,b,c,*}

^a Unidad de Críticos Cardiovasculares, Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona, España

^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.24875/RECIC.M22000330>

El poscondicionamiento isquémico (iPost) se describió en 2003 como una estrategia capaz de reducir el tamaño del infarto tras una oclusión coronaria prolongada en perros mediante la aplicación, inmediatamente después de la reperusión, de 3 ciclos de 30 s de reoclusión coronaria y 30 s de reperusión¹. Estos resultados se confirmaron pronto de forma independiente y se describieron potenciales mecanismos implicados, que incluyen, entre otros, un retraso en la normalización del pH, una menor acumulación de calcio intracelular, una inhibición de la apertura del poro mitocondrial y un menor estrés oxidativo². En contraste con el robusto efecto protector del preconditionamiento isquémico, se constató que el beneficio del iPost solo se producía si la intervención se iniciaba inmediatamente tras la reperusión, y que se atenuaba en individuos de edad avanzada o en presencia de comorbilidad o de algunos tratamientos farmacológicos^{2,3}.

A pesar de estas limitaciones, el iPost atrajo rápidamente la atención de los cardiólogos intervencionistas por su fácil aplicación durante la intervención coronaria percutánea primaria. En 2005 se publicó el primer estudio en humanos, en el cual el iPost redujo la magnitud de la liberación de creatina cinasa respecto al grupo control en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST)⁴. Sin embargo, estudios posteriores en los que el tamaño del infarto se estimó por métodos análogos o se midió, de manera más fiable, mediante resonancia magnética cardíaca con contraste, obtuvieron resultados contradictorios, algunos confirmando un efecto protector y otros hallando una ausencia de efecto o incluso una menor salvación de miocardio en los pacientes tratados con iPost que en los no tratados⁵⁻⁷. Hasta ahora, ningún estudio ha demostrado que el iPost reduzca los eventos clínicos. El estudio de mayor tamaño es el DANAMI-3-iPOST, en el que 1.234 pacientes con IAMCEST tratados con intervención coronaria percutánea primaria en las primeras 12 h de evolución y con la arteria responsable ocluida al inicio del procedimiento se aleatorizaron para recibir iPost o intervención coronaria percutánea convencional⁸. Tras una mediana de 38 meses de seguimiento, la incidencia del objetivo primario (muerte u hospitalización por insuficiencia cardíaca) fue similar en el grupo iPost y en el grupo control (10,5 frente a 11,2%, respectivamente; valor de p no significativo), sin diferencias en sus componentes individuales, en otros eventos, en la resolución de la elevación del ST ni en el tamaño del infarto medido por resonancia magnética cardíaca en un subgrupo. Un metanálisis posterior confirmó la ausencia de beneficio clínico

tangible del iPost en una población agregada de 3.619 pacientes con IAMCEST⁹.

Como es lógico, el interés de los clínicos por esta estrategia se ha enfriado mucho después de estos resultados y el iPost no se ha incorporado al tratamiento de los pacientes con IAMCEST. Sin embargo, vale la pena investigar los motivos de los resultados contradictorios de los estudios mencionados con el fin de identificar, si es que lo hay, algún subgrupo de pacientes en el que pudiera obtenerse un efecto protector del iPost. Una posible explicación sugerida es que el beneficio del iPost dependería de la duración de la isquemia precedente¹⁰.

En un artículo publicado en *REC: Interventional Cardiology*, Nuche et al.¹¹ evalúan esta hipótesis comparando el efecto del iPost sobre el tamaño del infarto en una serie de cerdos sometidos a oclusión de la arteria descendente anterior mediante el inflado de un balón durante 30 min (n = 19) con el de otra serie, procedente de una publicación previa¹², en la que la oclusión fue de 40 min (n = 10). Excepto por la duración de la isquemia, el protocolo experimental fue idéntico. El iPost consistió en 4 ciclos de reinflado y desinflado del balón (1 min cada uno) iniciados 1 min después de la reperusión. Se midieron el área en riesgo, mediante tomografía computarizada multidetector con contraste durante la isquemia, y el tamaño del infarto, mediante resonancia magnética cardíaca con contraste a los 7 días.

El iPost no redujo el tamaño del infarto en los animales con una oclusión coronaria de 30 min (0,3% [0,0-3,9] frente a 0,9% [0,0-2,6] de la masa ventricular izquierda en los animales con iPost y en los controles, respectivamente) ni en aquellos con una oclusión de 40 min (31,1% [27,3-32,8] frente a 27,3% [25,1-27,5], respectivamente; ambas con valores de p no significativos). Globalmente, los tiempos de relajación en T1 fueron más largos en los animales sometidos a iPost. Los autores concluyen que el iPost no redujo el tamaño del infarto en ninguna de las series, lo que va en contra de una interacción de su efecto y la duración de la isquemia precedente, y además, que los mayores tiempos de relajación en T1, un marcador de fibrosis intersticial, en los animales con iPost sugieren un daño potencial por la intervención.

El estudio¹¹ está realizado por un grupo de investigadores con sólida experiencia en el tema, es técnicamente exigente y sigue una metodología muy sofisticada, por lo que los autores merecen una

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jose.barrabes@vallhebron.cat (J.A. Barrabés)

Online el 2 de noviembre de 2022.

Full English text available from: www.recintervcardiol.org/en.

2604-7306 / © 2022 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Permanyer Publications. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND 4.0.

felicitación. Los resultados van en contra de una interacción del beneficio del iPost y la duración de la isquemia precedente, pero antes de dar esta conclusión por definitiva hay algunas consideraciones metodológicas que deben tenerse en cuenta. En primer lugar, para evaluar el efecto de cualquier intervención protectora conviene que el tamaño del infarto en el grupo control tenga cierta variabilidad y por término medio no sea muy grande ni muy pequeño¹³. Sin embargo, en el citado estudio, después de 30 min de isquemia apenas hubo infarto (3,8% [0,0-8,5] del área en riesgo), mientras que después de 40 min los infartos fueron masivos (98,2% [70,7-98,8] del área en riesgo). Aunque estos tiempos de isquemia se seleccionaron porque habían provocado infartos de tamaño intermedio en estudios previos¹⁴, la homogeneidad del tamaño del infarto en ambas series y la casi ausencia de infarto en la de 30 min hacen difícil excluir, a partir de estos resultados, la posibilidad de un efecto beneficioso del iPost. En segundo lugar, y en relación con el punto previo, es llamativo que aumentando solo 10 min el tiempo de isquemia se pase de infartos casi inexistentes a otros que ocupan la casi totalidad del área en riesgo. Aunque el protocolo experimental haya sido el mismo, dado que las dos series se realizaron en momentos separados en el tiempo, no puede descartarse que haya habido variaciones en las condiciones experimentales (cepa de los animales, temperatura ambiente, materiales utilizados, etc.) que hayan podido influir en los resultados. En este sentido, los resultados subrayan el posible inconveniente que supone el uso de series históricas. Finalmente, en ausencia de un análisis anatomopatológico dirigido, una posible explicación para los infartos masivos en la serie de 40 min es que algunos animales presentaran reoclusión coronaria entre el final del experimento y la medición del tamaño del infarto 7 días después. La reoclusión es frecuente en este modelo experimental, en especial cuando la isquemia ha sido prolongada, y aunque el riesgo de presentarla se reduce con el tratamiento antiagregante (en este estudio se dieron 3 dosis de clopidogrel), no se elimina por completo¹⁵.

A pesar de estas consideraciones, lo cierto es que los resultados del estudio¹¹ no aportan ninguna señal de un posible efecto cardioprotector del iPost variando los tiempos de isquemia en el modelo experimental. Esto, sumado a la ausencia de beneficio clínico en los estudios antes mencionados, confirma que el iPost no debe usarse actualmente en los pacientes con IAMCEST y hace prever que será difícil encontrar una población de pacientes diana en la que pueda esperarse un beneficio de esta intervención.

FINANCIACIÓN

J.A. Barrabés recibe financiación para investigación del Instituto de Salud Carlos III (proyecto PI20/01681) y del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;285:H579-H588.
- Hausenloy DJ, Barrabés JA, Bøtker HE, et al. Ischaemic conditioning and targeting reperfusion injury: a 30 year voyage of discovery. *Basic Res Cardiol.* 2016;111:70.
- Kin H, Zhao ZQ, Sun HY, et al. Postconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting events in the early minutes of reperfusion. *Cardiovasc Res.* 2004;62:74-85.
- Staat P, Rioufol G, Piot C, et al. Postconditioning the human heart. *Circulation.* 2005;112:2143-2148.
- Khan AR, Binabdulhak AA, Alastal Y, et al. Cardioprotective role of ischemic postconditioning in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J.* 2014;168:512-521.e4.
- Khalili H, Patel VG, Mayo HG, et al. Surrogate and clinical outcomes following ischemic postconditioning during primary percutaneous coronary intervention of ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of 15 randomized trials. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;84:978-986.
- Freixa X, Bellera N, Ortiz-Pérez JT, et al. Ischaemic postconditioning revisited: lack of effects on infarct size following primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2012;33:103-112.
- Engstrom T, Kelbæk H, Helqvist S, et al. Effect of ischemic postconditioning during primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2017;2:490-497.
- Mentias A, Mahmoud AN, Elgendy IY, et al. Ischemic postconditioning during primary percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017;90:1059-1067.
- Manintveld OC, Te Lintel Hekkert M, van den Bos EJ, et al. Cardiac effects of postconditioning depend critically on the duration of index ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;292:H1551-H1560.
- Nuche J, Galán-Arriola C, Fernández-Jiménez R, et al. Ischemic postconditioning fails to reduce infarct size in pig models of intermediate and prolonged ischemia. *REC Interv Cardiol.* 2022. <https://doi.org/10.24875/RECICE.M22000333>.
- Fernández-Jiménez R, Galán-Arriola C, Sánchez-González J, et al. Effect of ischemia duration and protective interventions on the temporal dynamics of tissue composition after myocardial infarction. *Circ Res.* 2017;121:439-450.
- García-Dorado D, Théroux P, Elizaga J, et al. Myocardial reperfusion in the pig heart model: infarct size and duration of coronary occlusion. *Cardiovasc Res.* 1987;21:537-544.
- Lobo-Gonzalez M, Galán-Arriola C, Rossello X, et al. Metoprolol blunts the time-dependent progression of infarct size. *Basic Res Cardiol.* 2020;115:55.
- Barrabés JA, García-Dorado D, Oliveras J, et al. Intimal injury in a transiently occluded coronary artery increases myocardial necrosis. Effect of aspirin. *Pflugers Arch.* 1996;432:663-670.