

Precondicionamiento isquémico. ¿Es siempre un fenómeno beneficioso?

Segundo C. Martí Llinares, Vicente Pallarés Carratalá, Carmen Capdevila Carbonell, Amparo Hernández Martínez, Manuel Portolés Sanz y Juan Cosín Aguilar

Unidad Cardiocirculatoria. Centro de Investigación. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

cardiopatía isquémica / estudios experimentales / hemodinámica / perros / precondicionamiento isquémico miocárdico

Introducción y objetivos. Los corazones expuestos a isquemias reversibles resisten mejor a posterior oclusión coronaria prolongada (precondicionamiento isquémico). La reducción del infarto mediante precondicionamiento está ampliamente demostrada, pero la relación precondicionamiento-función contráctil permanece peor definida. En este estudio valoramos el efecto que sobre la contractilidad regional de un miocardio previamente aturdido-precondicionado ocasiona una isquemia posterior.

Métodos. Analizamos la fracción de acortamiento de la zona isquémica (dependiente de arteria descendente anterior), periisquémica y control (dependiente de arteria circunfleja), implantando cristales ultrasónicos en 17 perros mestizos. En la serie control, con un miocardio «virgen», medimos los efectos de una isquemia parcial (reducción del flujo coronario un 30-60% del basal) y transitoria (15 min) sobre la función miocárdica regional. En otras 2 series, el miocardio fue previamente aturdido-precondicionado mediante isquemias breves y repetidas. Después, los días 5 (serie B) y 15 (serie C), los perros fueron sometidos a una isquemia similar a la de la serie control.

Resultados. Tras comparar los resultados con la serie control, observamos cómo la fracción de acortamiento de la zona isquémica se redujo hasta un 107% ($p < 0,01$) durante la isquemia parcial, cuando esta se indujo el día 5 del aturdimiento-precondicionamiento (serie B).

Conclusiones. En el perro, las isquemias breves y repetidas pueden condicionar la función contráctil, de forma que una posterior reducción parcial y transitoria del flujo coronario puede inducir una severa afectación de la contractilidad expresada como un área de discinesia.

Palabras clave: Precondicionamiento isquémico. Aturdimiento miocárdico.

Trabajo realizado gracias a una beca de la Sociedad Española de Cardiología para investigación cardiovascular.

Correspondencia: Dr. S.C. Martí Llinares.
Abú Masaifa, 23, 5.º 9.ª. 46800 Xàtiva. Valencia.
Correo electrónico: scmatilli@coma.es

Recibido el 1 de octubre de 1998.

Aceptado para su publicación el 24 de febrero de 1999.

ISCHEMIC PRECONDITIONING. IS ALWAYS A BENEFICIAL PHENOMENON?

Introduction and objectives. Hearts exposed to reversible ischemia stand a subsequent prolonged episode of coronary artery occlusion (ischemic preconditioning) better. The reduction of infarct size by means of preconditioning has been amply demonstrated, but the relationship between preconditioning and contractile function remains less well defined. In this study we assess the effect of a later ischemia on the regional contractility in a stunned-preconditioned myocardium.

Methods. We analyze the shortening fraction in the ischemic (dependent on the left anterior descending coronary artery), periischemic and control zone (dependent on the left circumflex coronary artery), using chronic implants of ultrasonic crystals in 17 adult mongrel dogs. In the control series, we quantified the effects of partial (30-60% reduction of coronary flow from the basal) and transitory (15 minutes) ischemic episode in the regional myocardial function in a «virgin» myocardium. In two other series, the myocardium was previously stunned-preconditioned through brief and repeated ischemias. Afterwards, at 5th day (series B) and at 15th day (series C), the dogs were subjected to ischemic episode similar to control ones.

Results. After comparing the results with the control series, we observed that the shortening fraction of the ischemic zone was decreased by 107% ($p < 0.01$) during partial ischemic episode when it was induced on the 5th day of the stunning-preconditioning (series B).

Conclusions. In dogs, the brief and repeated episodes of ischemia could condition the contractile function so that a later partial and transitory reduction of coronary flow could induce a severe affectation of contractility expressed as a diskynetic area.

Key words: Ischemic preconditioning. Myocardial stunning.

(*Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 429-436)

INTRODUCCIÓN

El preconditionamiento se detectó por primera vez en experimentos diseñados para deplecionar miocitos de trifosfato de adenosina empleando episodios breves y repetidos de isquemia intercalados con períodos de reperfusión¹. Sobre la base de estos hallazgos, Murry et al² diseñaron un experimento que demostró que la inducción de isquemias breves separadas por períodos de reperfusión reducía el tamaño de la necrosis ocasionada por una isquemia posterior sostenida. A partir de aquí, Murry acuñó el término preconditionamiento isquémico definiéndolo como «una respuesta rápida y adaptativa a una isquemia breve, que enlentece la tasa de muerte celular durante un posterior período de isquemia prolongada».

Desde este trabajo original han sido numerosísimos los estudios realizados acerca de este nuevo concepto en cardioprotección experimental habiéndosele atribuido las siguientes características: *a)* se asocia a una tasa reducida de pérdida de trifosfato de adenosina²; *b)* no depende de un aumento del flujo por circulación colateral², habiendo sido observado este fenómeno en especies como ratas³, conejos⁴ y cerdos⁵, que poseen escasa o nula circulación colateral; *c)* tan sólo una breve oclusión previa a un período mayor de isquemia puede preconditionar el corazón^{6,7}; *d)* el efecto citoprotector del preconditionamiento puede perderse cuando la duración de la isquemia sostenida se eleva por encima de los 90 min a 3 h en los modelos animales^{2,8}; *e)* puede aparecer una tolerancia al preconditionamiento con abolición de su efecto beneficioso cuando se realizan un exceso de isquemias breves y repetidas en el protocolo preconditionante⁹; *f)* otras formas diferentes de estrés pueden tener un efecto preconditionante, entre las que se incluyen la hipoxia¹⁰, el calor¹¹ y la estimulación alfaadrenérgica^{12,13}, y *g)* Marber et al en conejos¹⁴ y el grupo de Kuzuya en perros¹⁵ han descrito una segunda fase de protección frente a la necrosis que reaparece 24 h después del episodio isquémico preconditionante inicial. Así, la protección aparece poco después del episodio isquémico preconditionante, disminuye tras varias horas y retorna un día después en algunas especies. Esta segunda ventana de protección ha sido descrita también posteriormente en otros modelos animales como la rata¹⁶; sin embargo no se ha encontrado en el cerdo¹⁷, y su mecanismo parece depender de mediadores distintos de los responsables del preconditionamiento «inmediato».

Aunque el verdadero estándar de citoprotección por preconditionamiento es la reducción del tamaño de la necrosis, algunos autores han comunicado la mejoría de la función contráctil¹⁸⁻²⁰ y la disminución de arritmias ventriculares malignas^{17,21}, si bien estos dos aspectos permanecen en discusión. El objetivo del presente trabajo es valorar el efecto de una isquemia

miocárdica ligera y transitoria sobre la función contráctil regional de un territorio que previamente ha sido sometido a múltiples episodios breves de isquemia-reperfusión.

MÉTODOS

Protocolo isquémico y series experimentales

Se utilizaron 17 perros mestizos (peso medio 22,2 kg), de ambos sexos, sanos y bajo control veterinario, distribuidos en 3 series. Una serie control (serie A) de 6 perros, con un miocardio «virgen», que fueron sometidos a una isquemia parcial (reducción del flujo coronario entre un 30-60% del basal) y transitoria (15 min de duración) de la arteria descendente anterior (ADA); y otras 2 series sometidas primero a un protocolo consistente en 20 obstrucciones completas (reducción del flujo coronario del 100%) de 2 min de duración separadas por 3 min de reperfusión en la ADA (protocolo de aturdimiento/preconditionamiento), y a los 5 días (serie B) o a los 15 días (serie C), se realizó una isquemia de características similares a la de la serie control (fig. 1). La serie B estaba constituida por 5 perros y la serie C por 6, de los que sólo fueron válidos 5 dado que uno de ellos murió por disociación electromecánica al inducir la anestesia durante la segunda intervención quirúrgica.

Sabemos, por estudios previos²², que el protocolo de 20 obstrucciones breves y repetidas provoca un aturdimiento de la zona isquémica que es máximo el día 5 del mismo y se ha recuperado completamente el día 15; por este motivo se indujo la obstrucción parcial y transitoria en estos momentos concretos de la evolución temporal del miocardio aturdido.

En todos los casos se ha cumplido la normativa sobre protección de animales destinados a experimentación (R.D. 223/1988).

El presente protocolo ha sido aprobado por el Comité de Ensayos con Animales de Experimentación del Centro de Investigación del Hospital Universitario La Fe de Valencia.

Preparación experimental

Protocolo de preconditionamiento

Los animales fueron anestesiados con pentobarbital sódico (30 mg/kg) y cloruro mórfico (0,01 g por cada 5 kg) y durante el experimento se mantuvo una perfusión continua de succinilcolina (0,4 mg/h). Los perros fueron intubados y ventilados mecánicamente (respirador volumétrico Temel de rotámetros paralelos) respirando una mezcla de protóxido de hidrógeno y oxígeno. Se monitorizó el electrocardiograma mediante electrodos-aguja subcutáneos (conectados a un polígrafo de 8 canales Hewlett-Packard 7758 de inscrip-

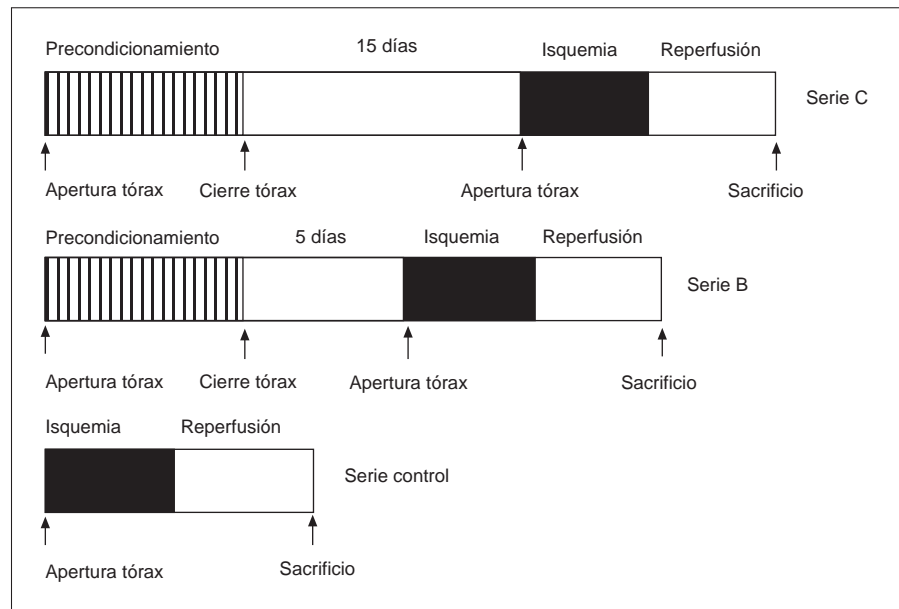


Fig. 1. Diagrama del diseño del estudio en el que se observan los procedimientos efectuados sobre cada una de las series.

ción térmica y a un osciloscopio de 2 canales Hewlett-Packard 1201B para visualización continua de señales). Se realizó toracotomía lateral izquierda a través del quinto espacio intercostal y tras pericardiotomía se procedió a la disección de la ADA en su tercio proximal, situando a su alrededor un medidor electromagnético de flujo (Flowprobe implantable perivascular Serie S conectado a un medidor de flujo Modelo T206 de Transonic Systems Inc.) que se mantuvo durante todo el experimento, y un lazo que facilita la posterior oclusión mediante un *clamp* vascular. Para la medición de las longitudes telediastólica (LTD) y telesistólica (LTS) y de la fracción de acortamiento sistólico (FAC) se utilizó un medidor ultrasónico de movimiento (Ultrasonic Dimension System modelo 401 de Schuessler and associates y osciloscopio Tektronics 2236 de 2 canales) y se implantaron 3 pares de microcristales piezoeléctricos (Segment Length Xducer P/N SL 5-2 Triton Technology Inc.), uno en la zona isquémica, otro en la zona periisquémica y un tercero en la zona testigo correspondiente a territorio irrigado por la arteria circunfleja (ACX). Por último, se introdujo un catéter en ápex de ventrículo izquierdo para monitorización de la presión intraventricular (catéter transductor de presión Microtip Millar y transductores de presión Hewlett-Packard Quartz Transducer 1290A). A continuación se realizaron las 20 isquemias con sus correspondientes reperfusiones como se han descrito previamente, y después se procedió al cierre del tórax, retirándose el medidor de flujo periarterial y el catéter de presión del ápex ventricular y dejándose implantados los microcristales subendocárdicos con lo que aseguramos que durante la segunda intervención las zonas analizadas son exactamente las mismas. Por último, y una vez despiertos los animales, se les admi-

nistra una dosis de analgesia (metamizol magnésico) y de antibióticos (penicilina G y gentamicina), pasando posteriormente al estabulario en jaulas individuales. Se les administran dosis adicionales de 80 mg de gentamicina durante 2 días consecutivos y otra dosis de penicilina G al cuarto día de la intervención.

Isquemia parcial y transitoria

La preparación experimental es similar a la descrita para el protocolo de acondicionamiento, con la salvedad de que los cristales ultrasónicos ya están implantados y antes del experimento tan sólo resta comprobar su correcto funcionamiento. A continuación se realiza la isquemia de las características ya reseñadas y tras la finalización del correspondiente período de reperfusión se procede al sacrificio de los animales mediante electroestimulación directa sobre la pared miocárdica, provocando la muerte por fibrilación ventricular.

Parámetros analizados

Los parámetros analizados fueron: flujo coronario, frecuencia cardíaca, presión sistólica y telediastólica del ventrículo izquierdo, derivada de la presión ventricular izquierda (dP/dt) y LTD, LTS y FAC definida como $(LTD - LTS/LTD \times 100)$. Estas variables fueron determinadas en situación basal, a los 5, 10 y 15 min de isquemia y a los 5 y 15 min de reperfusión. Excepto el flujo coronario, cuyo valor aparece reflejado de forma continua en la pantalla digital del medidor de flujo, el resto de parámetros son registrados mediante impresión en papel y posterior lectura manual de los mismos.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se consideran los valores promedio de cada situación y su desviación estándar. La comparación entre las medias se ha realizado mediante la prueba de la *t* de Student y el análisis de la variancia (ANOVA). Se aplicó el test de Newman-Keuls para comparaciones múltiples justificado por el análisis de la variancia. Una $p < 0,05$ fue considerada estadísticamente significativa. Los valores en tablas, figuras y texto se expresan como media \pm desviación estándar. Se comparan los valores obtenidos respecto a la situación basal en cada una de las series y los valores de la FAc de las series precondicionadas durante la isquemia transitoria respecto a los de la serie control.

RESULTADOS

Efecto del protocolo de precondicionamiento/aturdimiento

En la serie B la FAc en la zona isquémica antes del protocolo de precondicionamiento era de $12,6 \pm 1,8$; tras éste era de $8,3 \pm 1,7$, es decir, una disminución de la misma de un 34,2% ($p < 0,05$) y al quinto día de dicho protocolo la FAc era de $3,6 \pm 0,8$, lo que equivale a un descenso de un 71,5% ($p < 0,01$). En la zona testigo la FAc fue de $15,8 \pm 1,9$ antes del precondicionamiento; de $16,1 \pm 4,5$ después de éste ($p = \text{NS}$) y de $14,1 \pm 2,1$ al quinto día del mismo ($p = \text{NS}$).

En la serie C la zona isquémica presentaba una FAc de $14,7 \pm 3,0$ antes del precondicionamiento; de $10,6 \pm 1,7$ después del mismo ($p < 0,05$), lo que equivale a una disminución del 27,9%, y de $13,8 \pm 1,1$ a los 15 días del protocolo de precondicionamiento ($p = \text{NS}$). En cuanto a la zona testigo los valores de la FAc antes y después del precondicionamiento fueron, respectivamente, de $12,6 \pm 4,7$, de $12,9 \pm 3,3$ ($p = \text{NS}$) y de $12,4 \pm 2,5$ a los 15 días ($p = \text{NS}$).

Efecto de la isquemia parcial

No hubo diferencias estadísticamente significativas en los diferentes parámetros hemodinámicos, entre las series con precondicionamiento previo (B y C) respecto a la control. El flujo coronario se redujo durante los 15 min de isquemia de forma similar en todas las series, con una reducción entre el 30 y 60% del flujo basal, como marcaba el protocolo experimental, lo que fue significativo en cada serie respecto a su valor basal (tabla 1). En las tablas 2 y 3 se exponen los valores de función miocárdica regional de las 3 series con significaciones estadísticas de cada serie respecto a su basal.

La comparación de la FAc entre las diferentes series se realizó de forma porcentual considerando que la situación basal constituye un acortamiento del 100%; esto fue así porque la FAc al inicio de la obstrucción

TABLA 1
Variables hemodinámicas en situación basal, a los 5, 10 y 15 min de isquemia y a los 5 y 15 min de reperusión

	FIC (% del basal)	FC (lat/min)	PSVI (mmHg)	dP/dt (mmHg/s)
Serie control				
Basal	100	138 \pm 29	139 \pm 9	3.312 \pm 375
5 min Is.	40 \pm 8*	141 \pm 31	135 \pm 5	3.000 \pm 204
10 min Is.	39 \pm 7*	135 \pm 33	141 \pm 11	2.843 \pm 187
15 min Is.	42 \pm 10*	136 \pm 34	137 \pm 5	2.937 \pm 125
5 min Re.	88 \pm 44	137 \pm 34	133 \pm 19	2.875 \pm 144
15 min Re.	101 \pm 7	137 \pm 35	141 \pm 7	3.000 \pm 353
Serie B				
Basal	100	155 \pm 21	145 \pm 8	2.562 \pm 554
5 min Is.	39 \pm 1*	158 \pm 27	142 \pm 3	2.875 \pm 250
10 min Is.	38 \pm 5*	156 \pm 30	137 \pm 7	2.750 \pm 204
15 min Is.	42 \pm 3*	153 \pm 27	134 \pm 6	2.812 \pm 125
5 min Re.	120 \pm 23	151 \pm 27	137 \pm 7	2.687 \pm 125
15 min Re.	89 \pm 12	152 \pm 24	136 \pm 6	2.750 \pm 204
Serie C				
Basal	100	126 \pm 29	142 \pm 12	2.562 \pm 625
5 min Is.	39 \pm 9*	127 \pm 26	138 \pm 16	2.687 \pm 625
10 min Is.	36 \pm 8*	133 \pm 28	145 \pm 9	2.812 \pm 515
15 min Is.	35 \pm 6*	139 \pm 27	144 \pm 10	2.875 \pm 520
5 min Re.	110 \pm 34	132 \pm 26	142 \pm 8	2.750 \pm 408
15 min Re.	97 \pm 31	128 \pm 25	142 \pm 8	2.750 \pm 408

dP/dt: pico positivo de la primera derivada de la presión ventricular; FC: frecuencia cardíaca; FIC: flujo coronario; Is.: tiempo de isquemia coronaria; PSVI: presión sistólica del ventrículo izquierdo; Re.: tiempo de reperusión; * $p < 0,01$ frente a su valor basal.

parcial era muy dispar entre las 3 series dado que las series B y C habían sido sometidas previamente a un precondicionamiento-aturdimiento. La isquemia parcial y transitoria realizada al quinto día del protocolo precondicionante (serie B) provocó una severa depresión de la función contráctil regional con una discinesia importante de la zona isquémica al compararla con la serie control ($p < 0,01$) (fig. 2). En la zona periisquémica no se observaron diferencias significativas entre las series precondicionadas respecto a la control. Por último, la zona testigo de todas las series presentó una tendencia a la hipercontractilidad aunque tuvo significación estadística tan sólo en la serie C a los 5 min ($p < 0,01$) y a los 10 min ($p < 0,05$) del inicio de la oclusión (fig. 3).

DISCUSIÓN

Los conocimientos actuales indican que los efectos del precondicionamiento en la recuperación de la función contráctil dependen de la menor necrosis ocasionada. Si además el precondicionamiento tiene un efecto beneficioso independiente en el curso de la recuperación funcional del tejido perinecrotico continuando siendo desconocido. En el presente estudio intentamos

TABLA 2
Parámetros de contractilidad en las áreas isquémica, periisquémica y testigo en situación basal, 5, 10 y 15 min de isquemia y 5 y 15 min de reperfusion

	Zona isquémica		Zona periisquémica		Zona testigo	
	LTD (mm)	LTS (mm)	LTD (mm)	LTS (mm)	LTD (mm)	LTS (mm)
Serie control						
Basal	14,1 ± 0,4	12,2 ± 0,7	13,4 ± 4,4	11,5 ± 3,4	10,8 ± 2,8	9,5 ± 2,3
5 min Is.	14,6 ± 1,3	13,6 ± 1,6	13,4 ± 4,4	12,1 ± 3,3	11,6 ± 2,7	10,3 ± 2,4
10 min Is.	15,0 ± 1,5	13,9 ± 1,8	13,5 ± 3,9	12,3 ± 3,1	11,9 ± 2,8	10,5 ± 2,5
15 min Is.	15,0 ± 1,5	13,9 ± 2,1	13,6 ± 3,9	12,3 ± 3,1	11,9 ± 2,8	10,6 ± 2,5
5 min Re.	15,2 ± 1,0	13,7 ± 1,3	13,7 ± 4,0	12,2 ± 3,0	12,0 ± 2,7	10,7 ± 2,5
15 min Re.	15,4 ± 1,5	14,2 ± 1,8	12,2 ± 1,8	11,2 ± 1,8	11,7 ± 2,9	10,7 ± 2,7
Serie B						
Basal	11,1 ± 0,9	10,7 ± 0,9	9,7 ± 1,3	9,1 ± 1,3	11,1 ± 1,7	9,5 ± 1,4
5 min Is.	11,1 ± 1,7	11,3 ± 1,7	9,9 ± 0,8	9,8 ± 0,8	11,1 ± 1,8	9,4 ± 1,4
10 min Is.	10,8 ± 1,7	10,9 ± 1,6	9,9 ± 1,0	9,7 ± 0,8	10,9 ± 1,9	9,3 ± 1,4
15 min Is.	10,7 ± 1,8	10,8 ± 1,8	10,0 ± 1,3	9,8 ± 0,9	10,8 ± 2,0	9,0 ± 1,5
5 min Re.	10,7 ± 1,3	10,4 ± 1,1	10,0 ± 1,6	9,6 ± 1,4	10,2 ± 2,1	8,6 ± 1,6
15 min Re.	11,1 ± 1,2	10,7 ± 1,0	10,0 ± 1,4	9,6 ± 1,2	10,8 ± 1,9	9,1 ± 1,5
Serie C						
Basal	14,4 ± 2,9	12,4 ± 2,6	10,2 ± 1,3	9,2 ± 1,4	10,9 ± 2,1	9,6 ± 1,9
5 min Is.	14,6 ± 2,9	13,9 ± 2,8	10,1 ± 1,3	9,5 ± 1,3	11,0 ± 1,9	9,0 ± 1,7
10 min Is.	14,2 ± 3,0	12,8 ± 2,9	10,0 ± 1,4	9,2 ± 1,6	11,0 ± 1,9	9,0 ± 1,7
15 min Is.	14,1 ± 3,1	12,7 ± 2,8	9,9 ± 1,4	9,3 ± 1,5	10,8 ± 1,7	9,1 ± 1,7
5 min Re.	14,2 ± 3,1	12,4 ± 2,8	10,1 ± 1,4	9,2 ± 1,4	10,8 ± 1,6	9,2 ± 1,6
15 min Re.	13,9 ± 3,2	12,3 ± 2,9	9,9 ± 1,5	9,1 ± 1,5	10,6 ± 1,5	9,2 ± 1,6

Is.: tiempo de isquemia coronaria; LTD: longititud telediastólica; LTS: longitud telesistólica; Re.: tiempo de reperfusion.

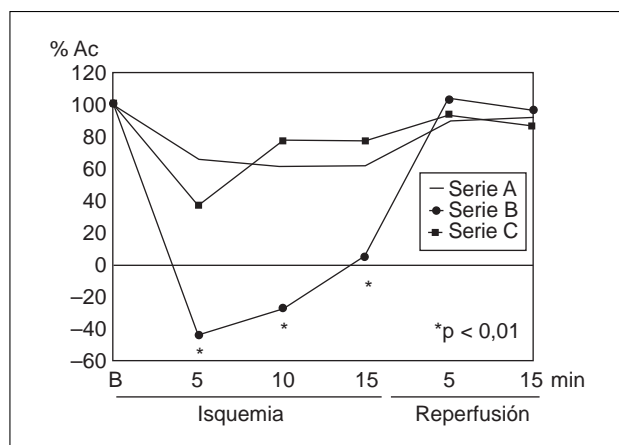


Fig. 2. Fracción de acortamiento de la zona isquémica en las series A, B y C en situación basal, a los 5, 10 y 15 min de isquemia coronaria parcial y a los 5 y 15 min de reperfusion. Se observa la importante discinesia provocada en la serie B durante la isquemia. Significaciones respecto a la serie control (serie A); % Ac: fracción de acortamiento en porcentaje; B: situación basal.

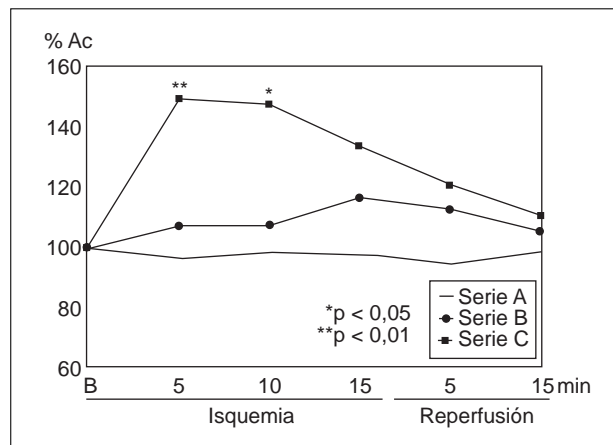


Fig. 3. Fracción de acortamiento de la zona testigo en las series A, B y C en situación basal, a los 5, 10 y 15 min de isquemia coronaria parcial y a los 5 y 15 min de reperfusion. Se observa la hipercontractilidad compensadora durante la isquemia que es significativa en la serie C respecto a la serie control (serie A); % Ac: fracción de acortamiento en porcentaje; B: situación basal.

responder a la pregunta de si las obstrucciones coronarias breves y repetidas que no llegan a producir necrosis²², pero sí aturdimiento miocárdico regional, condicionan de alguna forma a ese miocardio ante isquemias posteriores.

Durante algunos años se mantuvo la incógnita de si el fenómeno del preconditionamiento se debía al aturdimiento provocado por las isquemias breves y repetidas, sin embargo, pronto se observó que existía una disociación en el curso temporal de ambos fenómenos^{23, 24},

TABLA 3
Fración de acortamiento en todas las series
en situación basal, a los 5, 10 y 15 min de isquemia
y a los 5 y 15 min de reperfusión,
en las zonas isquémica, periisquémica y testigo

	Fración de acortamiento		
	Zona isquémica	Zona periisquémica	Zona control
Serie control			
Basal	11,7 ± 5,1	10,5 ± 43,5	11,06 ± 3,8
5 min Is.	7,39 ± 3,5	8,33 ± 3,3	10,60 ± 3,6
10 min Is.	6,91 ± 3,9	7,71 ± 3,5	11,13 ± 4,5
15 min Is.	7,19 ± 5,0	8,40 ± 3,7	10,53 ± 3,5
5 min Re.	9,48 ± 4,5	8,73 ± 4,3	10,62 ± 3,8
15 min Re.	8,58 ± 2,4	8,5 ± 2,5	9,22 ± 1,7
Serie B			
Basal	3,6 ± 0,8	6,56 ± 1,8	13,52 ± 2,3
5 min Is.	-1,5 ± 1,9**	1,82 ± 1,2**	15,1 ± 1,8
10 min Is.	-1,1 ± 2,3**	1,92 ± 2,4*	14,22 ± 3,8
15 min Is.	1,02 ± 2,7	1,7 ± 3,6*	15,76 ± 2,8
5 min Re.	2,68 ± 2,1	3,85 ± 1,2	14,85 ± 2,2
15 min Re.	2,8 ± 1,4	4,42 ± 1,35	14,18 ± 3,1
Serie C			
Basal	13,80 ± 1,1	10,04 ± 3,6	12,44 ± 2,5
5 min Is.	5,12 ± 1,8**	6,18 ± 2,0	18,22 ± 2,5**
10 min Is.	10,52 ± 3,8	8,34 ± 5,3	18,34 ± 2,5**
15 min Is.	10,38 ± 3,5	6,8 ± 4,6	16,56 ± 3,5
5 min Re.	12,54 ± 2,6	9,08 ± 4,4	15,18 ± 3,3
15 min Re.	11,62 ± 2,6	8,54 ± 2,9	13,92 ± 4,6

Is.: tiempo de isquemia coronaria; Re.: tiempo de reperfusión; *p < 0,05 respecto a su valor basal; **p < 0,01 respecto a su valor basal.

el acondicionamiento podía ser inducido por una isquemia tan ligera y breve que no provocase un aturdimiento⁶ y, además, la inhibición farmacológica de uno de los dos fenómenos no implicaba la interferencia en la evolución del otro²⁵. Por tanto, pronto quedó descartado que el acondicionamiento fuera una consecuencia del aturdimiento.

Aunque se ha utilizado el perro para el presente proyecto, y sabemos que este animal es el de mayor circulación colateral basal de todos los animales de tamaño medio utilizados en cardiología experimental, pensamos que este dato no tiene influencia en los resultados de este estudio dado que trabajos previos^{26,27} demuestran que se requieren oclusiones repetidas durante varios días o bien tiempos totales de isquemia mucho más prolongados a los realizados en este estudio para tener un estímulo suficiente de la angiogénesis que desarrolle una circulación colateral capaz de aportar los requerimientos metabólicos adecuados durante una posterior isquemia.

Según este estudio, y con el protocolo isquémico mencionado, las obstrucciones breves y repetidas de la ADA no preservan la función contráctil durante sucesivos episodios isquémicos transitorios. Estos resulta-

dos son similares a los obtenidos por Ovize et al⁶ quienes aleatorizaron una serie de perros en tres grupos diferentes, previamente a provocarles una isquemia sostenida de 15 min: un grupo fue sometido a 2,5 min de oclusión coronaria seguida por 5 min de reperfusión; un segundo grupo fue sometido a una oclusión coronaria de 5 min con similar reperfusión; por último el tercer grupo no fue intervenido (grupo control). Inmediatamente antes de los 15 min de isquemia sostenida la FAc era del 101% de los valores basales en el grupo control, del 91% en el grupo precondicionado con oclusión de 2,5 min (p = NS frente a control) y del 55% en el grupo precondicionado con 5 min (p < 0,05 frente a control), sin embargo, todos los grupos mostraron el mismo grado de aturdimiento tras la isquemia sostenida y durante la reperfusión: a las 3 h de la misma la FAc permanecía deprimida entre un 24 y un 48% de los valores basales, y no había diferencias significativas entre los 3 grupos. Otros múltiples estudios realizados en perros²⁸⁻³⁰, en los que se valoró la disfunción postisquémica del tejido perinecrotico, y que habían sido sometidos a isquemias prolongadas que ocasionaban necrosis, aportaron similares resultados, es decir, la inexistencia de mejoría de la función contráctil con el acondicionamiento. Sin embargo, en algunos estudios realizados in vivo con conejos¹⁹ y cerdos²⁰ y, en otros, en corazones aislados de rata¹⁸ y conejos³¹, sí se ha referenciado una mejoría de la función contráctil con el acondicionamiento, aunque algunos factores, como distintos tiempos de reperfusión tras la isquemia sostenida, podrían estar detrás de estas discrepancias.

Consideramos importante destacar que en los resultados obtenidos en este estudio se observa que las oclusiones coronarias breves y repetidas no sólo no preservan la función contráctil ante isquemias posteriores, sino que incluso una oclusión coronaria muy leve que incide en el momento de máximo aturdimiento del miocardio es capaz de provocar una discinesia (p < 0,01 frente a control), es decir, existiría una especie de sensibilización, un «acondicionamiento negativo» de la función contráctil. Podría darse entonces la paradoja de que el mismo procedimiento (isquemias breves intercaladas por episodios cortos de reperfusión) pudiese constituir un fenómeno beneficioso para el miocardio si fuese seguido de una isquemia prolongada capaz de ocasionar necrosis (reduciría el tamaño de la misma), o bien un fenómeno perjudicial si una isquemia no muy severa incidiese en el momento de máximo aturdimiento provocado (incrementaría la disfunción contráctil).

Desde Tennant y Wiggers³², quienes fueron pioneros en el estudio de los efectos de la isquemia sobre la función contráctil, conocemos los efectos inmediatos sobre la función regional de una oclusión coronaria completa aguda. A la discinesia provocada en la zona isquémica central, y a la hipocinesia o acinesia de la

zona adyacente, se añadía una hiperfunción compensadora del miocardio normal no afectado. Este fenómeno lo observamos también en nuestras series donde la zona testigo incrementa su función durante la isquemia, sin embargo, llama la atención que esta hipercontractilidad sea mayor y significativa sólo en la serie C (cuando se ha recuperado el aturdimiento previamente provocado) y no en la B (durante el máximo aturdimiento), en la que existe mayor disfunción contráctil de la zona isquémica. Aunque este hecho es difícil de explicar, cabría la posibilidad, como han descrito algunos autores³⁰, de que las oclusiones breves y repetidas pudieran preconditionar no sólo a los miocitos del territorio sometido a isquemia sino incluso a aquellos pertenecientes a otros territorios vasculares, y estar mediatizado este fenómeno por algún factor o factores activados, producidos o transportados a través del corazón durante las breves isquemias-reperusión, es decir, podría existir una especie de «entrenamiento» en los territorios no isquémicos de tal forma que responderían con una mayor hipercontractilidad compensadora en episodios isquémicos subsiguientes.

Aunque las potenciales implicaciones clínicas de los resultados obtenidos en este estudio son difíciles de sugerir (dado que este modelo supone unas condiciones de isquemia repetida muy concretas y no refleja con fidelidad la isquemia de los pacientes coronarios) la observación de que una isquemia tan ligera sea capaz de provocar una disfunción contráctil tan importante (concretamente un área de discinesia que sólo se induce con oclusiones coronarias completas que generan isquemia total) podría explicar la diferente tolerancia hemodinámica a la angina observada en algunos pacientes dependiendo de la relación temporal con episodios anginosos o isquemias silentes previas ocurridas en ese paciente. Así mismo, podrían explicarse algunas situaciones vistas en pacientes en la fase precoz del postinfarto (miocardio aturrido), donde los episodios anginosos con poca traducción electrocardiográfica desencadenan en ocasiones situaciones de fallo ventricular izquierdo severo con signos clínicos de edema pulmonar y/o bajo gasto.

CONCLUSIONES

En perros, las isquemias breves y repetidas inducen un aturdimiento miocárdico de varios días de duración que es máximo al quinto día y durante el cual una reducción parcial y transitoria del flujo coronario induce una profunda afectación de la función contráctil, expresada por discinesia del segmento isquémico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reimer KA, Murry CE, Yamasawa I, Hill ML, Jennings RB. Four brief periods of myocardial ischemia cause no accumulative ATP loss or necrosis. *Am J Physiol* 1986; 251: 1.306-1.315.

2. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay in lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1.124-1.136.
3. Yellon DM, Alkhulaif AM, Browne E, Pugsley WB. Ischemic preconditioning limits infarct size in the rat heart. *Cardiovasc Res* 1992; 26: 983-987.
4. Hale SL, Kloner RA. Effect of ischemic preconditioning on regional myocardial blood flow in the rabbit heart. *Cor Art Dis* 1992; 3: 133-140.
5. Schott RJ, Rohmann S, Braun ER, Schaper W. Ischemic preconditioning reduces infarct size in swine myocardium. *Circ Res* 1990; 66: 1.133-1.144.
6. Ovize M, Przyklenk K, Kloner RA. Preconditioning does not attenuate myocardial stunning. *Circulation* 1992; 85: 2.247-2.254.
7. Li GC, Vasquez JA, Gallagher KP, Lucchesi BR. Myocardial protection with preconditioning. *Circulation* 1990; 82: 609-619.
8. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. What is ischemic preconditioning? En: Przyklenk K, Kloner RA, Yellon DM, editores. *Ischemic preconditioning: the concept of endogenous cardioprotection*. Boston/Londres: Kluwer Academic Publishers, 1994; 3-17.
9. Cohen MV, Yang XM, Downey J. Conscious rabbits become tolerant to multiple episodes of ischemic preconditioning. *Circ Res* 1994; 74: 998-1.004.
10. Shizukada Y, Mallet RT, Lee SC, Downey HF. Hypoxic preconditioning of ischemic canine myocardium. *Cardiovasc Res* 1992; 26: 534-542.
11. Yellon DM, Latchman DS. Stress proteins and myocardial protection. *J Mol Cell Cardiol* 1992; 24: 113-124.
12. Hu K, Nattel S. Mechanisms of ischemic preconditioning in rat hearts. *Circulation* 1995; 92: 2.259-2.265.
13. Banerjee A, Locke-Winter C, Rogers KB, Mitchell MB, Brew EC, Cairns CB et al. Preconditioning against myocardial dysfunction after ischemia and reperfusion by an alpha 1-adrenergic mechanism. *Circ Res* 1993; 73: 656-670.
14. Marber MS, Latchman DS, Walker M, Yellon DM. Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress in associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 1.264-1.272.
15. Kuzuya T, Hoshida S, Yamashita N, Fuji H, Oe H, Hori M et al. Delayed effects of sublethal ischemia on the acquisition of tolerance to ischemia. *Circ Res* 1993; 72: 1.293-1.299.
16. Yamashita N, Nishida M, Hoshida S, Kuzuya T, Hori M, Taniguchi N et al. Induction of manganese superoxide dismutase in rat cardiac myocytes increases tolerance to hypoxia 24 hours after preconditioning. *J Clin Invest* 1994; 94: 2.193-2.199.
17. Qiu Y, Tang XL, Park SW, Sun JZ, Kalya A, Bolli R. The early and late phases of ischemic preconditioning: a comparative analysis of their effects on infarct size, myocardial stunning, and arrhythmias in conscious pigs undergoing a 40-minute coronary occlusion. *Circ Res* 1997; 80: 730-742.
18. Asimakis GK, Inners-McBride K, Medellin G, Conti VR. Ischemic preconditioning attenuates acidosis and postischemic dysfunction in isolated rat heart. *Am J Physiol* 1992; 263: 887-894.
19. Cohen MV, Liu GS, Downey JM. Preconditioning causes improved wall motion as well as smaller infarcts after transient coronary occlusion in rabbits. *Circulation* 1991; 84: 341-349.
20. Kimura Y, Iyengar J, Subramanian R, Cordis GA, Das DK. Preconditioning of the heart by repeated stunning: attenuation of postischemic dysfunction. *Basic Res Cardiol* 1992; 87: 128-138.
21. Shiki K, Hearse DJ. Preconditioning of ischemic myocardium: reperfusion induced arrhythmias. *Am J Physiol* 1987; 253: 1.470-1.476.
22. Pallarés V, Hernández A, Cosín J, Portolés M, Capdevila C, Pomar F et al. Evolución a lo largo de 10 días de un modelo de miocardio aturrido mediante isquemias muy breves y repetidas. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 254-259.
23. Murry CE, Richard V, Jennings RB, Reimer KA. Myocardial protection is lost before contractile function recovers from ischemic preconditioning. *Am J Physiol* 1991; 260: 796-804.

24. Schröder E, Kieso RA, Laughlin D, Schröder M, Meng R, Kerber RE. Altered response of reperfused myocardium to repeated coronary occlusion in dogs. *J Am Coll Cardiol* 1987; 19: 898-905.
25. Gross GJ, Auchampach JA. Blockade of ATP sensitive potassium channels prevents myocardial preconditioning in dogs. *Circ Res* 1992; 70: 223-233.
26. Fujita M, McKown MD, McKown DP, Hartley JW, Franklin D. Evaluation of coronary collateral development by regional myocardial function and reactive hyperemia. *Cardiovasc Res* 1987; 21: 377-384.
27. Mohri M, Tomoike H, Noma M, Inoue T, Hisano K, Nakamura M. Duration of ischemia is vital for collateral development: repeated brief coronary artery occlusions in conscious dogs. *Circ Res* 1989; 64: 287-296.
28. Ovize M, Kloner RA, Hale SL, Przyklenk K. Coronary cyclic flow variations precondition the ischemic myocardium. *Circulation* 1992; 85: 779-789.
29. Ovize M, Przyklenk K, Kloner RA. Partial stenosis is sufficient and complete reperfusion is mandatory for preconditioning the canine heart. *Circ Res* 1992; 71: 1.165-1.173.
30. Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, Kloner RA, Whittaker P. Regional ischemic preconditioning protects remote virgin myocardium from subsequent coronary occlusion. *Circulation* 1993; 87: 893-899.
31. Omar BA, Hanson AK, Bose SK, McCord JM. Reperfusion with pyruvate eliminates ischemic preconditioning in the isolated rabbit heart: an apparent role for enhanced glycolysis. *Coronary Artery Dis* 1991; 2: 799-804.
32. Tennant R, Wiggers CJ. The effect of coronary occlusion on myocardial contraction. *Am J Physiol* 1935; 112: 351.