

Precondicionamiento isquémico a distancia en la revascularización miocárdica de los pacientes diabéticos. ¿Es realmente beneficioso?

Remote ischemic preconditioning in myocardial revascularization of diabetic patients. Is it really beneficial?

Rudy Hernández Ortega,^I Osvaldo González Alfonso,^{II} Javier Vázquez Roque,^{II} Antonio de Jesús Cabrera Prats,^I Juliette Marie Suárez López,^I Raúl Cruz Bóza^I

^I Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.

^{II} Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara.

RESUMEN

Introducción: una serie de breves períodos de isquemias a distancia, previo al evento isquémico mayor, pueden limitar el daño miocárdico producido por la isquemia crítica y el que se produce posreperusión.

Objetivo: demostrar la efectividad del preconditionamiento isquémico a distancia en pacientes diabéticos a los cuales se les realizó revascularización coronaria.

Métodos: se realizó un estudio longitudinal prospectivo experimental en dos grupos de 103 pacientes, a los que se les realizó revascularización con injerto de la arteria coronaria. En el grupo de prueba incluido en este estudio, se le colocó al paciente un torniquete el cual se insufló tres veces durante cinco minutos en el brazo no dominante, a una presión de 200 mmHg, previo, durante y después del evento isquémico mayor, el que se correspondió con el pinzamiento de la arteria coronaria.

Resultados: no se logró una disminución significativa de la creatinina sérica, glicemia, transaminasas glutámico pirúvica, de la creatinfosfoquinasa-MB, ni del consumo de drogas inotrópicas y vasoactivas. Tampoco en la incidencia de arritmias ventriculares letales, bajo gasto cardiaco fatal y muerte postoperatoria.

Conclusiones: el preconditionamiento isquémico a distancia puede ser una importante herramienta a tener en cuenta en la protección anti-isquémica de la revascularización miocárdica, pero no parece ser útil en los pacientes diabéticos acorde a esta investigación.

Palabras clave: preconditionamiento isquémico a distancia; lesión post-reperusión; pacientes diabéticos.

ABSTRACT

Introduction: A series of short periods of ischemia at a distance, prior to the greater ischemic event, may limit myocardial damage caused by severe ischemia and that occurs after reperfusion.

Objective: To show the effectiveness of ischemic preconditioning at a distance in diabetic patients who were performed coronary revascularization.

Methods: An experimental prospective longitudinal study was carried out in two groups of 103 patients, who were performed revascularization with coronary artery bypass graft. In the test group included in this study, the patient was placed a tourniquet insufflated three times for five minutes in the non-dominant arm, at a pressure of 200 mmHg, prior, during and after the greater ischemic event, which corresponded to the coronary artery clamping.

Results: A significant decrease was not achieved in serum creatinine, glucose, glutamic pyruvic transaminase, creatine kinase-MB or in inotropic and vasoactive drugs consumption. Neither did it so in the incidence of lethal ventricular arrhythmias, low cardiac fatal output and postoperative death.

Conclusions: Remote ischemic preconditioning can be an important tool for protection of antiischemic myocardial revascularization, but according to this research it may not be useful in diabetic patients.

Key words: Remote ischemic preconditioning; post-reperfusion injury; diabetic patients.

INTRODUCCIÓN

"Condiciona" rel corazón para mejorar sus capacidades cardioprotectoras endógenas con el uso de isquemias breves a distancia, proporciona un novedoso abordaje potencial a la protección miocárdica durante la cirugía cardíaca.¹⁻⁴ Varios órganos y enfermedades asociadas⁵⁻¹⁴ se benefician y mejoran a través de este proceder, en especial los pacientes con diabetes mellitus (DM). Se ha demostrado que estos pacientes tienen una microvasculatura coronaria anormal consistente en unas membranas basales engrosadas en los capilares, lo que limita la difusión de O₂ hacia los miocitos. La enfermedad distal difusa, a menudo presente en los individuos diabéticos, aumenta el riesgo de isquemia en el período posderivación cardiopulmonar. Esta lesión también es un factor de riesgo importante de cierre precoz del injerto venoso en la revascularización coronaria debido a que los vasos distales pequeños permiten una mala salida distal al flujo del injerto venoso.^{15,16}

Por lo que se decidió realizar este estudio, para evaluar el comportamiento de los pacientes diabéticos a los cuales se les realizó este proceder quirúrgico.

Constituye el objetivo de esta investigación, demostrar la efectividad del preconditionamiento isquémico a distancia en pacientes diabéticos a los cuales se le realizó revascularización coronaria.

MÉTODOS

Se realizó un estudio longitudinal, prospectivo y experimental, desde octubre de 2010 a diciembre de 2015 en la unidad quirúrgica del Cardiocentro "Ernesto Che Guevara" y en el Cardiocentro del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La muestra estuvo conformada por 103 pacientes diabéticos a los cuales se le realizó revascularización miocárdica con injerto de la arteria coronaria (CABG), de forma electiva. Se seleccionaron los pacientes, mediante una tabla de números aleatorios y fueron asignados a dos grupos: el control y el de estudio, en los que se incluyó la prueba del preconditionamiento isquémico remoto (RIPC). Se realizó anestesia general endotraqueal combinada con fentanilo, midazolam, y/o propofol e isoflurano en una mezcla de O₂/Aire.

Se excluyeron aquellos a los que además de la CABG se les realizó procedimientos de ablación intraoperatoria por focos arrítmicos, implantación de válvulas, injertos aórticos u otro proceder quirúrgico, presencia de una fístula arteriovenosa, linfedema en algún brazo, o desacuerdo con otorgar el consentimiento informado. Se calcularon los índices pronósticos de riesgo EUROSCORE y de bajo gasto cardíaco. En el quirófano se les colocó un torniquete en el brazo no dominante, para los pacientes del grupo (RIPC) y se procedió a la insuflación del mismo con una presión de 200 mmHg, durante 5 min, luego se desinsufló por otros 5 min. Se repitió este ciclo en dos ocasiones más. Una vez pinzada la arteria coronaria descendente anterior y luego de terminada la intervención quirúrgica se repitió por segunda y tercera vez respectivamente este proceder. Concluida el proceder quirúrgico se trasladó a la UCIQ-A, indicándosele además de los complementarios habituales, una determinación de creatinina, glicemia y TGP sérica diaria por cuatro días, CPK-MB preoperatorio, a las 18 y 48 h del posoperatorio.

RESULTADOS

Del total de los pacientes revascularizados, la edad promedio osciló entre 50 y 60 años. Predominó el sexo masculino. Las principales enfermedades asociadas además de la diabetes mellitus, fueron la hipertensión arterial, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y factores de riesgo asociados como, la hipercolesterolemia, todos con igual incidencia en ambos grupos. De acuerdo a la clasificación de la *New York Heart Association* (NYHA) ambos grupos tuvieron pacientes del grupo II y III como los más frecuentes y un predominio de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo por encima de 55 % después de recibir tratamiento previo con beta-bloqueadores, nitratos e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) fundamentalmente. En el grupo de pacientes diabéticos estudiados no se encontró una importante disminución posoperatoria de las enzimas: creatinina sérica, glicemia, TGP, CPK-MB, y del consumo de drogas inotrópicas y vasoactivas con relación al grupo control y por ende no hubo diferencias significativas entre ambos grupos, así

como en la incidencia de arritmias ventriculares letales, bajo gasto cardiaco fatal y muerte posoperatoria.

DISCUSIÓN

Varios autores,¹⁶⁻²⁰ postularon la atenuación del RIPC cuando existen factores de riesgos como la hipercolesterolemia, tomadores de café (más de cuatro tazas diarias), así como en la DM.^{15,16} Los pacientes diabéticos parecen comportarse de una manera diferenciada frente a los fenómenos de condicionamiento. Esta enfermedad, podría reducir los mecanismos celulares de protección frente a la isquemia y disminuir el efecto protector atribuido al condicionamiento isquémico.

Recientemente, *Przyklenk y colaboradores*,¹⁷ comunicaron como un protocolo de poscondicionamiento isquémico era capaz de reducir el tamaño de un infarto experimental en ratas normoglicémicas; pero incapaz de hacerlo en ratas diabéticas.

Se encuentra muy debatido el beneficio de los fenómenos de condicionamiento isquémico en los pacientes diabéticos y se piensa que esta enfermedad podría limitar la activación de los mecanismos celulares de protección frente a la isquemia. Así, se postula una importante limitación de aplicabilidad de los estudios de experimentación animal cuando se realiza en humanos en los que se implica la frecuente presencia de DM. Estos datos no solo apoyan la hipótesis que la DM limita la capacidad del condicionamiento para activar los mecanismos celulares de citoprotección, sino que incluso sugieren que el poscondicionamiento isquémico a distancia podría ser perjudicial en pacientes diabéticos para angioplastia electiva.¹⁷

Si bien el daño miocárdico asociado al intervencionismo coronario parece tener repercusión pronóstica en la efectividad del condicionamiento isquémico en este escenario, existe duda de sus resultados en población diabética.

Dentro de las razones fisiopatológicas que se mencionan se encuentra el aumento importante en los diabéticos de la enzima glucógeno sintetasa 3 beta.¹⁸⁻²⁰

En los diabéticos, esta proteína presenta valores por encima de lo normal con relación a pacientes sanos. En ellos, no se logra inhibir adecuadamente la apertura de la permeabilidad de los canales mitocondriales y de esta forma la célula queda expuesta a la destrucción más temprana.¹⁵

Esto no quiere decir que los diabéticos no se protejan con el RIPC sino que en ellos el beneficio que le puede aportar está atenuado y no se manifiesta con diferencias significativas como lo hace en los pacientes sanos o con otro tipo de enfermedad asociada.

Los resultados de la serie estudiada, no dista mucho de lo publicado hasta la actualidad, lo cual hace este proceder no muy útil en los pacientes diabéticos. No obstante, y a pesar de ciertas adversidades, aún permanece en estudio la aplicación del RIPC en el ser humano, con o sin enfermedades asociadas, para la protección de los diferentes órganos de nuestra economía.¹⁻¹⁴

Existen muchas controversias y divergencias en los resultados publicados hasta el momento, por lo que nadie tiene aún la última palabra en este tema. Vale la pena resaltar, que siempre se habla de respuesta atenuada y no abolida, por lo que de alguna manera el RIPC al no tener contraindicaciones absolutas señaladas, siempre puede ser de utilidad en todos los pacientes.

Se concluye que, el preconditionamiento isquémico a distancia puede ser una importante herramienta a tener en cuenta en la protección anti-isquémica de la revascularización miocárdica, pero no parece ser útil en los pacientes diabéticos, al menos "no tan eficaz" como en los pacientes con otro tipo de enfermedades asociadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yellon DM, Hausenloy DJ. Mechanisms of Disease. Myocardial Reperfusion Injury. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 [Citado el 23 de noviembre de 2010];357(11):1121-35. Disponible en: <http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.nejm.org/whalecom0>
2. Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, Kloner R, Whittaker P. Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation* [Internet]. 1993 [Citado el 4 de enero de 2011];87(3):893-9 Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/87/3/893.full.pdf+html>
3. Hong DM, Jeon Y, Lee CS, Kim HJ, Lee JM, Bahk JH, et al. Effects of remote ischemic preconditioning with postconditioning in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery-randomized controlled trial. *Circ J.* [Internet]. 2012 [Citado el 27 de septiembre de 2012];76(4):884-90; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1253/circj.CJ-11-068>
4. Thielmann M, Kottenberg E, et al. "Cardioprotective and prognostic effects of remote ischaemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a single-centre randomised, double-blind, controlled trial." *The Lancet* [Internet]. 2013 [Citado el 23 de noviembre de 2015];382(9892):597-604.
5. Veighey K, Macallister RJ. Clinical applications of remote ischemic preconditioning. *Cardiol Res Pract* [Internet]. 2012 [Citado 27 de septiembre de 2012];2012:620681; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3286899/pdf/CRP2012-620681.pdf>
6. Liang CL, Lu K, Liliang PC, Chen TB, Chan SH, Chen HJ. Ischemic preconditioning ameliorates spinal cord ischemia-reperfusion injury by triggering autoregulation. *J Vasc Surg* [Internet]. 2012 Abr, [Citado 27 de septiembre de 2012];55(4):1116-23; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.016/j.jvs.2011.09.096>
7. Maretta M, Toth S, Bujdos M, Toth S Jr, Joncová Z, Vesela J. Alterations of epithelial layer after ischemic preconditioning of small intestine in rats. *J Mol Histol* [Internet]. 2012 Abr, [Citado el 27 de septiembre de 2012];43(2):171-8; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10735-012-9393-3>

8. Winbladh A, Bjornsson B, Trulsson L, Offenbartl K, Gullstrand P, Sandstrom P. Ischemic preconditioning prior to intermittent Pringle maneuver in liver resections. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012 Mar, [Internet] [Citado el 27 de septiembre de 2012];19(2):159-70; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00534-011-0402-9>
9. Yang NY, Shi L, Zhang Y, Ding C, Cong X, Fu FY, et al. Ischemic preconditioning reduces transplanted submandibular gland injury. *J Surg Res* [Internet]. 2012 Mar 19, [Citado el 27 de septiembre de 2012];[publicado en línea con antelación]:[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/0.1016/j.jss.2012.02.066>
10. Alreja G, Bugano D, Lotfi A. Effect of remote ischemic preconditioning on myocardial and renal injury: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Invasive Cardiol* [Internet]. 2012 Feb, [Citado el 27 de septiembre de 2012];24(2):42-8. Disponible en: <http://www.invasivecardiology.com/>
11. Thielmann M. Remote ischemic preconditioning in cardiac surgery: caught between clinical relevance and statistical significance? *Basic Res Cardiol*. [Internet]. 2012 May, [Citado el 27 de septiembre de 2012];107(3):1-4; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00395-012-0259-3>
12. Hogan AR, Doni M, Molano RD, Ribeiro MM, Szeto A, Cobianchi L, et al. Beneficial Effects of Ischemic Preconditioning on Pancreas Cold Preservation. *Cell Transplant*. [Internet]. 2012 Feb 2, [Citado el 27 de septiembre de 2012]; [Publicado en línea con antelación]: [Aprox. 20 p.]; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3727/096368911X623853>
13. Abu-Amara M, Yang SY, Quaglia A, Rowley P, Tapuria N, Fuller B, et al. The hepatic soluble guanylyl cyclase-cyclic guanosine monophosphate pathway mediates the protection of remote ischemic preconditioning on the microcirculation in liver ischemia-reperfusion injury. *Transplantation*. [Internet]. 2012 May 15, [Citado el 27 de septiembre de 2012];93(9):880-6; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e31824cd59d>
14. Thielmann M, Kottenberg E, Thielmann M, Kottenberg E, Kleinbongard P, Wendt D, Gedik N, Pasa S, et al. Cardioprotective and prognostic effects of remote ischaemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a single-centre randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9892):597-604.
15. Balakumar P, Sharma NK. Healing the diabetic heart: does myocardial preconditioning work? *Cell Signal* [Internet]. 2012 Ene, [Citado el 27 de septiembre de 2012];24(1):53-9; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cellsig.2011.09.007>
16. *Curr Heart Fail Rep*. Impact of Diabetes on Postinfarction Heart Failure and Left Ventricular Remodeling. [Internet]. 2011 Feb 2, [citado 2012 Sep 27];[Publicado en línea con antelación]:[Aprox. 20 p.]; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11897-011-0070-8PMCID: PMC3208100>
17. Przyklenk K. Efficacy of cardioprotective "conditioning" strategies in aging and diabetic cohorts: the co-morbidity conundrum. *Drugs Aging*. 2011;28(5):331-43.
18. Jensen RV, Støttrup NB, Kristiansen SB, Bøtker HE. Release of a humoral circulating cardioprotective factor by remote ischemic preconditioning is dependent on preserved neural pathways in diabetic patients. *Basic Res Cardiol*. 2012;107(5):285.

19. Magdalena Juhaszova, Dmitry B. Zorov, Yael Yaniv, H. Bradley Nuss, Su Wang, Steven J. Sollott. Role of Glycogen Synthase Kinase-3 in Cardioprotection. *Circ Res.* 2009;104:1240-52.

20. Takayuki Miki, Tetsuji Miura, et al. Endoplasmic Reticulum Stress in Diabetic Hearts Abolishes Erythropoietin-Induced Myocardial Protection by Impairment of Phospho-Glycogen Synthase Kinase-3 β -Mediated Suppression of Mitochondrial Permeability Transition. *American diabetes association [Internet]*. 2009 Dic 2, [Citado el 27 de septiembre de 2012];58(12):2863-72; Disponible en: doi: 10.2337/db09-0158

Recibido: 29 de enero de 2016.

Modificado: 3 de febrero de 2016.

Aprobado: 25 de febrero de 2016.

Rudy Hernández Ortega. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.
Correo electrónico: rudyhdez@infomed.sld.cu