

Protección miocárdica por condicionamiento isquémico a distancia en la revascularización coronaria

Myocardial protection by ischemic remote conditioning
in coronary revascularization

Rudy Hernández Ortega^{1*} <http://orcid.org/0000-0002-7306-0018>

María Oslaida Agüero Martínez¹ <http://orcid.org/0000-0001-8826-4710>

Oswaldo González Alfonso²

María Idoris Cordero Escobar¹ <http://orcid.org/0000-0001-9877-3113>

Teddy Osmín Tamargo Barbeito¹

¹ Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

² Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

* Autor para la correspondencia: rudyhdez@infomed.sld.cu

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/reperfusión.

Objetivo: Evaluar la utilidad del condicionamiento isquémico a distancia, en pacientes programados para procedimientos quirúrgicos de revascularización coronaria.

Métodos: Se realizó un estudio cuasiexperimental, explicativo, comparativo con control histórico, en dos grupos de 247 pacientes, propuestos para revascularización coronaria. Se colocó un torniquete en el brazo derecho, en el grupo estudio, alternando 3 insuflaciones con 3 desinsuflaciones con una presión de 200 mmHg, manteniéndola 5 min cada una. Este proceder se realizó previo, durante y después del evento isquémico mayor, provocado por el pinzamiento de la arteria coronaria.

Resultados: Se logró una disminución significativa de los parámetros enzimáticos. No se encontraron diferencias significativas ($p > 0,05$) según un conjunto de variables que representan el estado inicial de los pacientes.

Palabras clave: condicionamiento isquémico a distancia; isquemia/reperfusión; revascularización coronaria; parámetros enzimáticos; protección cardiaca.

ABSTRACT

Introduction: A series of short periods of distant ischemia, prior to the major ischemic event, can limit the myocardial damage produced by ischemia or reperfusion.

Objective: To evaluate the usefulness of remote ischemic conditioning in patients scheduled for surgical procedures of coronary revascularization.

Methods: A quasi-experimental, explanatory, comparative study with historical control was conducted in two groups of 247 patients proposed for coronary revascularization. A tourniquet was placed in the right arm in the study group, alternating 3 insufflations with 3 desufflations with a pressure of 200 mmHg, keeping each for 5 minutes. This procedure was performed before, during and after the major ischemic event, caused by the impingement of the coronary artery.

Results: A significant decrease in enzymatic parameters was achieved. No significant differences were found ($p > 0.05$) according to a set of variables that represent the initial state of the patients.

Keywords: remote ischemic conditioning; ischemia; reperfusion; coronary revascularization; enzymatic parameters; cardiac protection.

Recibido: 21/12/2018

Aprobado: 22/01/2019

INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis en su forma de enfermedad isquémica de la arteria coronaria es la principal causa de muerte en el mundo desarrollado y la Organización Mundial de la Salud (OMS) predice que para el año 2020 será la primera causa de muerte del orbe.⁽¹⁾ Un caso particular de este problema son los pacientes quirúrgicos.

Existen dos escenarios terapéuticos importantes para el tratamiento de la cardiopatía isquémica con evidencia de lesiones oclusivas de las arterias coronarias: la cirugía revascularizadora y la angioplastia percutánea, ambas tienen en común la lesión que se produce por la isquemia/reperfusión coronaria como fuente importante de morbilidad y mortalidad.⁽²⁾

A finales de la década del 70 del siglo pasado, se publicaron numerosos estudios⁽²⁾ que demuestran que la reperfusión de una arteria coronaria en forma mecánica o farmacológica es beneficiosa para disminuir el área de infarto miocárdico, pero esta reperfusión produce un nuevo tipo de lesión en células viables, denominada "daño por reperfusión", lesión de reperfusión" o "lesión posreperfusión",⁽²⁾ muchas veces reversible y en otros casos letal e irreversible.

La paradoja de reperfundir sin causar daños es la que ha dado origen a una prolífica línea de investigación destinada a comprender las causas de este fenómeno y abrir posibles ventanas terapéuticas para procurar prevenir, mejorar o hacer menos dañina la terapia de reperfusión.

Después de más 30 años de frustrantes investigaciones básicas, no aplicables a la práctica clínica, *Murry* y otros,⁽³⁾ en 1986, exponen un fenómeno extremadamente poderoso de protección miocárdica para limitar el tamaño del infarto ante un daño

isquémico letal, denominado condicionamiento isquémico (CI), que puede ser reproducible en múltiples especies, incluido el ser humano.

Breves períodos isquémicos, previos al evento isquémico mayor pueden limitar el daño miocárdico durante algunos de los procedimientos realizados sobre el corazón y se puede ver principalmente cuando se produce la isquemia crítica.⁽²⁾ Dicho CI se puede inducir de forma local, condicionamiento isquémico local (CIL) por pinzamiento y despinzamiento de la arteria aferente del corazón, pinzamiento aórtico o insuflación del balón de angioplastia (con los cuidados extremos que estos conllevan para evitar traumas vasculares o tensiones excesivas sobre estos) o por medios farmacológicos, condicionamiento isquémico farmacológico (CIF).⁽⁴⁾

Siete años luego al descubrimiento del CI, se describe por primera vez el condicionamiento isquémico a distancia (CIAD) con su principal característica de inducir períodos de isquemia/reperfusión en un sitio distante al órgano a proteger (generalmente en los miembros superiores), lo que permite preparar el organismo para minimizar los efectos dañinos de un evento isquémico mayor, con el mínimo de riesgos, desde el punto de vista traumático cuando se utiliza el CIL, o en cuanto a la aparición de reacciones adversas (dosis-tiempo), por el uso de los diferentes medicamentos en el CIF.⁽²⁾

El CIAD se ha evaluado en humanos con resultados satisfactorios y se muestra su efectividad como cardioprotector en pacientes a los que se les realiza angioplastia primaria. Este proceder a distancia tiene múltiples ventajas sobre el CI clásico: es seguro, económico y puede aplicarse fácilmente a todos los pacientes con infarto de miocardio que reciban tratamiento de reperfusión.⁽³⁾ De forma general, no se describen hasta el momento, daños colaterales ni reacciones adversas por la aplicación de este.

En la actualidad se consideran algunos aspectos negativos que pueden conspirar con el buen desarrollo y generalización de su uso, como lo pueden ser la insuficiente aplicación en humanos y su utilización en la práctica clínica con muestras muy pequeñas inferiores a los 100 pacientes.⁽⁵⁾ Con el CIAD se espera mejorar las formas de protección cardiaca, y con ello, la excelencia en los servicios e incorporar a los protocolos de trabajo los últimos avances en la protección miocárdica en Cuba.

El método del CIAD constituye una importante herramienta de protección miocárdica sin efectos adversos hasta el momento reconocidos, en contraposición a la protección miocárdica realizada actualmente. Por tanto, el objetivo de esta investigación es evaluar la utilidad del CIAD en pacientes programados para procedimientos quirúrgicos de revascularización coronaria.

MÉTODOS

Se realizó un estudio cuasiexperimental, explicativo, comparativo con control histórico. La muestra del grupo control (control histórico) se recogió de forma retrospectiva (de enero 2007 a febrero 2011). El grupo estudio del CIAD se evaluó de forma prospectiva (de marzo 2011 a abril 2015) en ambos casos, de acuerdo al orden de llegada en la unidad quirúrgica del Cardiocentro "Ernesto Ché Guevara" de Villa Clara. El informe final del proyecto se presenta por el Cardiocentro del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", por el traslado del autor a este centro. Este es un estudio de 8 años.

Universo: Todos los pacientes con diagnóstico preoperatorio de enfermedad arterial coronaria multivasos programados para revascularización coronaria de forma electiva.

Criterios de inclusión: Pacientes que de modo electivo fueron intervenidos por cirugía cardíaca de revascularización coronaria, en el caso del grupo estudio pacientes que estuvieron de acuerdo con otorgar el consentimiento informado para la investigación.

Criterios de exclusión: Los pacientes a los que además de la revascularización coronaria se les realizó procedimientos de ablación intraoperatorio de focos arrítmicos, implantación de válvulas o injertos aórticos u otros, presencia de una fístula arteriovenosa o linfedema del brazo derecho en el caso del grupo estudio, cirugía cardíaca previa endovascular o convencional, cirugía de urgencia o emergencia, insuficiencia renal y disfunción neurológica previa.

Criterios de salida: Pacientes que fallecieron durante el período transoperatorio y en la primera semana del posoperatorio.

Muestra: Quedó conformada por 494 pacientes intervenidos quirúrgicamente de revascularización coronaria.

Operacionalización de las variables

Fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) preoperatoria: Se obtuvo del informe de ecocardiografía transtorácica preoperatorio, medido en porcentaje. Se clasificó de 30 a 55 % y > 55 %.

Antecedentes patológicos personales (APP): Se consideraron presentes o ausentes según lo referido por el paciente, la diabetes mellitus (DM) y la hipertensión arterial (HTA).

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): Se definió como una enfermedad caracterizada por limitación al flujo aéreo, la cual no es totalmente reversible y es usualmente progresiva. Se consideraron el asma, la bronquitis, el enfisema y las bronquiectasias.⁽⁶⁾

Antecedentes patológicos familiares (APF) de cardiopatía isquémica: Se consideró lo referido por el paciente.

Hiperlipidemia: Se pueden subdividir en hipercolesterolemias, hiperlipidemias mixtas e hipertrigliceridemias según la elevación predominante.⁽⁶⁾

Duración de la circulación extracorpórea (CEC): Se definió de acuerdo con el tiempo total de circulación de la máquina corazón-pulmón (expresado en minutos). Se consideró prolongado por encima de 120 min y no prolongado en caso contrario.⁽⁶⁾

Arteriopatía extracardíaca o periférica: Se consideró presente cuando aparecieron uno o más de los siguientes datos: claudicación de miembros inferiores, oclusión carotídea y femoral, o estenosis > 50 % y cirugía vascular previa sobre la aorta abdominal, carótidas o arterias periféricas.⁽⁶⁾

Número de vasos coronarios con lesiones angiográficamente significativas: Se tuvo en cuenta según la cantidad de vasos afectados, identificados en el informe de la angiografía coronaria realizada a cada paciente. Esta se clasificó como: menos de 3 y ≥ 3 .

Número de vasos coronarios revascularizados: Según la cantidad de vasos afectados, identificados en el informe de la angiografía coronaria realizada a cada paciente. Se clasificó como: menos de 3 y ≥ 3 .

Clasificación funcional del síndrome anginoso de la *New York Heart Association* (NYHA): Clase I, Clase II, Clase III.⁽⁶⁾

IMA reciente: Se definió como aquel IMA que ocurrió dos meses antes a la intervención quirúrgica y que cumplió con los criterios clínicos: Dolor torácico o precordial "como una presión intensa" extendido o propagado hasta las manos, brazos, hombros (sobre todo del lado izquierdo), espalda, parte superior del abdomen, cuello, e incluso, dientes y mandíbula. No respondió a la administración de los medicamentos con los que antes se aliviaba (nitroglicerina sublingual) ni cedió tampoco con el reposo. Disnea o dificultad para respirar, diaforesis o una excesiva sudoración, debilidad, mareos, palpitaciones, náuseas de origen desconocido, vómitos y desfallecimiento.

Criterios electrocardiográficos (ECG): cambios específicos que incluyeron aparición de onda Q patológica (duración $\geq 0,04$ seg y profundidad ≥ 25 % del voltaje de la onda R o complejos QS) en más de una derivación. Cambios inespecíficos que incluyeron elevación del segmento ST $\geq 1,5$ mm de la línea isoeletrica en dos o más derivaciones de una misma región, depresión del ST ≥ 2 mm en las derivaciones precordiales o inversión de la onda T por más de 48 h; decapitación de la onda R en las derivaciones precordiales, presencia de arritmias ventriculares o trastornos de la conducción auriculoventricular.⁽⁶⁾

Criterios enzimáticos: se consideraron valores patológicos si estos fueron superiores a cinco veces la cifra normal: troponina I > 1 $\mu\text{g/L}$, CK total ≥ 250 U/L, CK MB ≥ 133 U/L, troponina T > 240 $\mu\text{g/L}$, LDH ≥ 800 U/L, LDH₁/LDH₂ mayor a uno en muestras recogidas entre el segundo y tercer día del posoperatorio y TGO ≥ 90 U/L.⁽⁶⁾

Angina inestable: Se basó en el reconocimiento o ausencia de la sintomatología sugerente de isquemia miocárdica, en ausencia de onda Q patológicas en el ECG y sin la elevación enzimática dos veces por encima del límite superior de la normalidad. Angina con antigüedad inferior a un mes (angina de reciente comienzo), o los que presentaron un empeoramiento en la frecuencia de los episodios, intensidad, duración o disminución en el umbral de aparición (angina progresiva),⁽⁴⁾ así como la angina de reposo que surge sin desencadenante aparente.⁽⁶⁾

Infarto de miocardio antiguo (IM antiguo): Se definió como aquel IMA que ocurrió previo a los dos últimos meses, antes de la cirugía y que cumplió con iguales criterios diagnósticos que el (IMA reciente).

Hábito de fumar: Cuando consume cualquier cantidad de cigarrillos o sus semejantes, como fumador activo.

Tratamiento previo: Se definió como aquel que el paciente tenía previo a la cirugía y se consideraron: aspirina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueadores beta adrenérgico, nitratos, diuréticos, hipoglicemiantes orales y estatinas.

Técnicas y procedimientos. Cálculo del tamaño de la muestra

Para determinar el tamaño de la muestra se tuvieron en cuenta los valores de la Creatin fosfoquinasa MB (CPK MB) por ser de menor variabilidad que la troponina T (tnT) y los siguientes aspectos: desviación estándar del grupo control: 11,9, desviación estándar del grupo ciad: 11,9, diferencia de medias esperadas: 3, razón entre muestras para grupos de igual tamaño: CIAD/Control= 1, Potencia: 80,0 %, Nivel de confianza: 95 %.

Una vez introducidos los datos en el programa Epidat 3.1 se obtuvo un tamaño de muestra de 247 pacientes en cada grupo.

Técnicas de procesamiento: La información se llevó a una base de datos mediante la aplicación Microsoft Excel 2010 y procesada con el programa estadístico SPSS versión 20.

Análisis estadístico: Las variables cualitativas fueron resumidas mediante números absolutos y porcentajes, las cuantitativas con la media y desviación estándar. Para la comparación de los grupos de estudios según variables cualitativas se empleó la prueba chi cuadrado (χ^2). La comparación de los grupos de estudio según variables cuantitativas se realizó con la prueba t de Student. Para evaluar las diferencias entre los grupos y el tiempo en que se tomó la muestra de la tnT, CPK-MB, se realizó un análisis de varianza de dos factores (tiempo y grupo) con medidas repetidas en el tiempo, conocido como ANOVA. En todas las pruebas de hipótesis se fijó un nivel de significación de 0,05.

Protocolo anestésico establecido: La inducción anestésica se realizó con la administración por vía endovenosa en dosis única de lidocaína 2 % 1 mg/kg, fentanyl 5 μ g/kg de peso corporal, propofol a 2 mg/kg, bromuro de vecuronio 0,1 mg/kg, luego se colocó el tubo orotraqueal. La ventilación pulmonar mecánica se efectuó con un ventilador Fabius GS; el volumen corriente inicial se calculó a 7 mL/kg, la FR de 12 a 16 ciclos por minuto y la FiO₂ 50 %, luego se colocó un catéter venoso profundo en la vena yugular interna derecha (vía intermedia) para monitorizar la presión venosa central (PVC) y 2 cm debajo se colocó introductor calibre ocho F para colocar un catéter en la arteria pulmonar (Swan Ganz) con el que se midió índice cardiaco (IC) y resistencia vascular sistémica (RVS). El mantenimiento de la anestesia se realizó con Isoflurano entre 1 y 1,5 concentración alveolar mínima. Después de estabilizado el paciente posterior a la instrumentación anestésica se procedió a colocar a los del grupo estudio, un torniquete en el brazo derecho (preCIAD), el cual se insufló hasta alcanzar una presión de 200 mmHg, manteniendo dicha presión durante 5 min, luego se desinfló y se dejó reperfundir la extremidad por 5 min, más tarde se repite este ciclo dos veces más. Después de clampeada la arteria coronaria para su revascularización (evento isquémico mayor), se repitió el procedimiento de insuflar/desinsuflar el torniquete (perCIAD) y posteriormente al momento del cierre, se realizó por tercera y última vez igual proceder (posCIAD). Concluida la cirugía se trasladó el paciente a la UCIQ donde fue tratado según protocolo establecido con: determinación de tnT, CPK MB a las 18 y 48 h del posoperatorio (además de la realizada en el preoperatorio). Se analizaron los resultados de las primeras 48 h incluidos los valores en el preoperatorio.

RESULTADOS

No se encontraron diferencias significativas ($p > 0,05$) según un conjunto de variables que representan el estado inicial de los pacientes: (edad, sexo, FEVI, DM, HTA, EPOC, antecedentes patológicos familiares de cardiopatía isquémica, hiperlipidemia, duración cec, arteriopatía extracardiaca o periféricas, número de vasos con lesiones angiográficas significativas, número de vasos revascularizados, NYHA, IMA reciente, angina inestable, IM antiguo, hábito de fumar), así como tratamientos previos que tuvieron los pacientes, lo que garantizó la homogeneidad de los grupos y pudo realizarse las comparaciones entre ellos.

Con respecto a los valores de la tnT hubo diferencias muy significativas ($p < 0,001$) entre los grupos, de acuerdo con las mediciones en el tiempo. Al realizar la comparación en los diferentes tiempos de la toma de muestra se encontraron diferencias significativas ($p < 0,001$) para los valores de la UCIQ ($48,2 \pm 13,8$ vs $40,7 \pm 9,9$), a las 18 y 48 h respectivamente, con un valor más alto en el grupo control (Fig. 1).

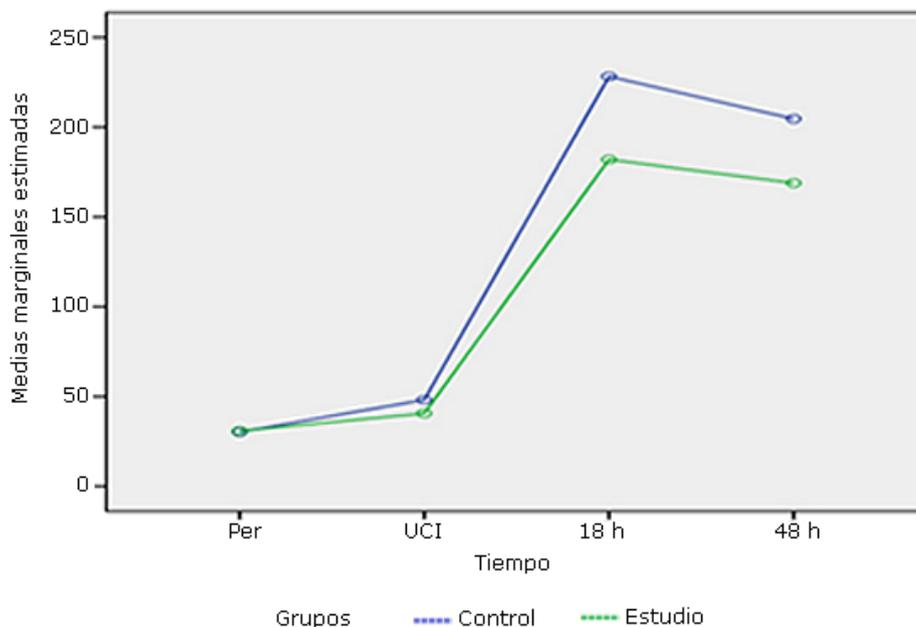


Fig. 1 – Medias de la troponina T según tiempo y grupos de estudio.

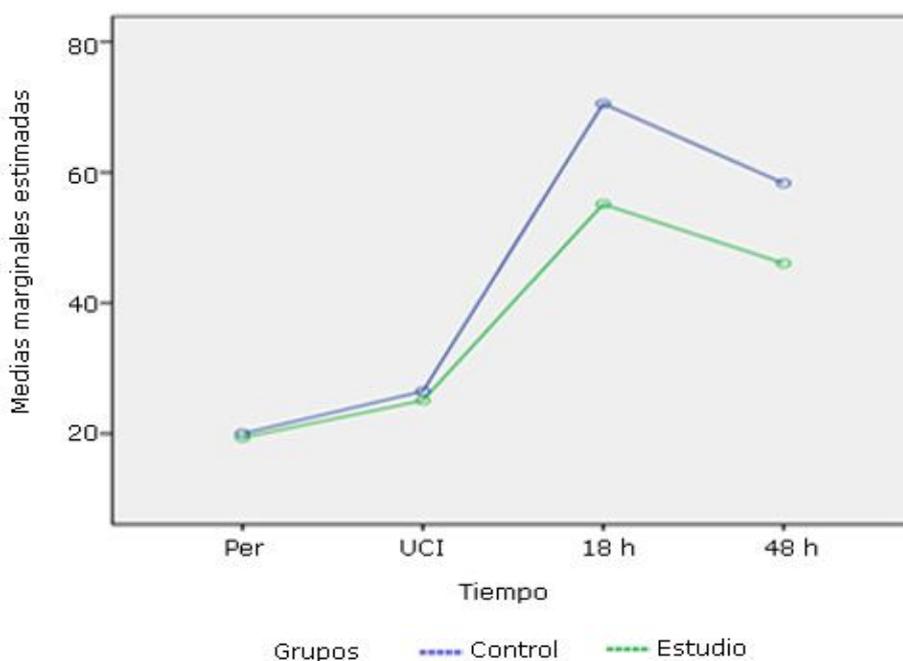


Fig. 2 – Medias de la CPK MB según tiempo y grupos de estudio.

De manera similar se observaron los valores de la CPK MB, con diferencias muy significativas ($p < 0,001$) a las 18 ($70,5 \pm 11,9$ vs $55,2 \pm 15,5$) y 48 h ($58,4 \pm 12,8$ vs $46,1 \pm 16,5$ h pero no hubo diferencias, ni en el preoperatorio ni en la UCIQ (Fig. 2).

DISCUSIÓN

La muestra estudiada estadísticamente representativa se justifica a partir de las recomendaciones de múltiples autores, quienes plantean la necesidad de realizar estudios en muestras lo suficientemente grandes para poder demostrar con sólidos argumentos la efectividad del CIAD en el ser humano.⁽⁵⁾

Los resultados encontrados con respecto a la edad concuerdan con lo que publican otros autores como *Stephen* y otros⁽⁶⁾ o *Thielmann* y otros⁽⁷⁾ sobre una mayor frecuencia de revascularizados con edades entre 60 y 64 años. La causa pudiera ser una reducción en los mecanismos endógenos protectores. Para mediados del siglo actual, uno de cada cuatro personas tendrá 65 años o más y esto pudiera ser un aspecto negativo a tener en cuenta pues autores como *Pasquale Abete* y otros⁽⁸⁾ en Italia o *Kerstin Boengler* y otros⁽⁹⁾ en Alemania, avalan la disminución o atenuación del CIAD en los ancianos.

En cuanto a la clasificación para la insuficiencia cardiaca de la NYHA se coincide con trabajos como el de *Jian-Jiang* y otros⁽¹⁰⁾ que incluye en su estudio con más frecuencia pacientes en estado II o III de la NYHA; sin embargo, no se encuentra semejanzas en cuanto a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), pues ellos a diferencia de este estudio, reportan como lo más frecuente FEVI con más del 55 %.⁽¹¹⁾

En 1972 *Ginks* y otros⁽¹²⁾ demostraron experimentalmente cómo la reperfusión miocárdica puede reducir el tamaño del infarto de miocardio subsecuente a la oclusión de una arteria coronaria. La posibilidad de revascularizar el músculo isquémico ha supuesto el mayor avance en el tratamiento de la enfermedad coronaria. Aunque hoy se asume que la reperfusión es esencial para salvar el miocardio isquémico frente a la necrosis, paradójicamente la propia reperfusión puede producir o incrementar el daño miocárdico.⁽²⁾ Tal es así, que en las últimas décadas se ha intensificado la necesidad de mejorar la protección miocárdica antisquémica con el objetivo de minimizar los daños producidos por la isquemia/reperfusión, un ejemplo de esto lo constituye esta investigación.

Para intentar demostrar la efectividad del CIAD, se evaluó el proceder mediante el estudio de marcadores miocárdicos de isquemia cardiaca tnT y CPK MB que son capaces de medir la magnitud del daño hipóxico producido en este órgano, después de la revascularización coronaria.

Varios autores *Nasir Ali* y otros⁽¹³⁾ en la India, *Stewart*⁽¹⁴⁾ y *Stephen* y otros⁽⁶⁾ en Inglaterra obtienen al igual que en esta investigación, disminuciones importantes en los valores de estos exámenes. En un estudio, publicado por la *Harvard Heart Letter*⁽¹⁵⁾ realizado en el hospital de *Papworth* perteneciente a la Universidad de *Cambridge* en Inglaterra, estudiaron a 242 pacientes, los cuales fueron revascularizados. Se les realizó medición de la tnI, (mucho más específica para el diagnóstico de isquemia miocárdica que la tnT utilizada en este estudio) a las 24 h posterior al proceder y ellos al igual que otros autores^(16,17) obtienen disminuciones importantes de esta enzima con relación al

grupo control. Después del CIAD, la TnI fue menor a 0,04 ng/mL en 44 pacientes (42 %) del grupo estudio, comparado con 24 (24 %), $p= 0,01$ en el grupo control.

El CIAD es un procedimiento útil para la protección miocárdica en la revascularización coronaria, demostrado por una disminución significativa de parámetros enzimáticos y del uso de medicamentos de apoyo a la función cardiovascular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Milián R, Sánchez R. La enfermedad cardiovascular aterosclerótica desde la niñez a la adultez. *Rev Cubana Pediatr.* 2017 [citado 6/12/2017];89(3). Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/389/130>
2. Chinchilla Carrasco F. Poscondicionamiento isquémico a distancia en la angioplastia coronaria [TESIS]. España: Universidad de Málaga. 2014 [citado 14/11/2017]. Disponible en: <https://riuma.uma.es/xmlui/handle/10630/7873>
3. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation.* 1986 [citado 20/12/2010];74(5):1124-36 [aprox. 15 pp.] Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/74/5/>
4. Swyers T, Redford D, Larson D. Volatile anesthetic-induced preconditioning. *Perfusion.* 2014 [citado 20/10/2017];29(1):10-5. doi: 10.1177/0267659113503975. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24002781>
5. Walsh SR, Nouraei SA, Tang TY, Sadat U, Carpernter RH, Gaunt ME. Remote Ischemic preconditioning for cerebral and cardiac protection during carotid endarterectomy: Results from a pilot randomized clinical trial. *Clinical Research Articles. Vascular and Endovascular Surgery.* 2010 [citado 20/10/2016];44(6):434-39. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20484064>
6. 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 [citado 20/10/2012];119:820-27. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19188504>
7. Thielmann M, Massoudy P, Jaeger BR, Neuhauser M. Emergency re-revascularization with percutaneous coronary intervention, reoperation, or conservative treatment in patients with acute perioperative graft failure following coronary artery by pass surgery. *Eur J CardioThorac Surg.* 2006 [citado 20/10/2012];30:117-25. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9489868>
8. Abete P, Testa G, Cacciatore F, Della D, Galizia G, Langellotto A, et al. Ischemic preconditioning in the younger and aged heart. *Aging and Disease.* 2011 [citado 20/01/2014];2(2):138-48. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3295052/>
9. Kerstin Boengler, Rainer Schulz, Gerd Heusch. Loss of cardioprotection with ageing. *Cardiovascular Research.* 2009 [citado 20/01/2014];83(2):247-261. Disponible en: <https://academic.oup.com/cvres/article/83/2/247/321013>
10. Xie JJ, Liao XL, Chen WG, Huang DD, Chang FJ, Chen W, et al. Remote ischaemic preconditioning reduces myocardial injury in patients undergoing heart valve surgery:

randomised controlled trial. Valvular heart disease. 2012 [citado 20/01/2014];98:384-88. Disponible en: <http://heart.bmj.com/content/early/2011/11/21/heartjnl-2011-300860.info>

11. Venugopal V, Hausenloy DJ, Ludman A, Di Salvo C, Kolvekar S. Remote ischaemic preconditioning reduces myocardial injury in patients undergoing cardiac surgery with cold-blood cardioplegia: a randomized controlled trial. Cardiovascular surgery. Heart. 2009 [citado 20/01/2014];95:1567-71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19508973>

12. Ginks WR, Sybers HD, Maroko PR, Covell JW, Sobel BE, Ross J. Coronary artery reperfusion. II. Reduction of myocardial infarct size at 1 week after the coronary occlusion. J Clin Invest. 1972 [citado 20/01/2014];51(10):2717-23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19508973>

13. Nasir Ali, Farwa Rizwi, Afsheen Iqbal, Azhar Rashid. Induced remote ischemic preconditioning on ischemia-reperfusion injury in patients undergoing coronary. Artery Bypass Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan. 2010 [citado 20/10/2012];20(7):427-31. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/med/20642939>

14. Stewart R. Walsh, MSc, FRCS, Jonathan R. Boyle et al. Remote ischemic preconditioning for renal and cardiac protection during endovascular aneurysm repair: A Randomized Controlled Trial. J Endovasc Ther. 2009 [citado 20/10/2012];16:680-89. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1583/09-2817.1>

15. Harvard Heart Letter. Squeezing the arm to protect the heart. 2011 [citado 4/11/2011];21(5):6-6. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=aph&AN=57949486&lang=es&site=ehost-live>

16. Bei Li, Ri Chen, Rimao Huang, Wanjun Luo. Clinical benefit of cardiac ischemic postconditioning in corrections of tetralogy of Fallot. Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery. 2009 [citado 20/01/2014];8:17-21. Disponible en: <https://academic.oup.com/icvts/article/8/1/17/848479>

17. Imaztepe MA, Taylan G, Aktoz M, Gürlertop HY, Aksoy Y, Özçelik F, et al. The impact of a single episode of remote ischemic preconditioning on myocardial injury after elective percutaneous coronary intervention. Postępy Kardiologii Interwencyjnej. Advances in Interventional Cardiology. 2017 [citado 20/01/2018];13(1):39-46. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5364281/>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.