

Precondicionamiento isquémico: ¿solamente un hallazgo de laboratorio?

CESAR A. BELZITI ^Δ*, RICARDO J. GELPI ^{**}

*Instituto del Corazón, Hospital Italiano de Buenos Aires

** Laboratorio de Fisiopatología Cardiovascular, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, UBA
Trabajo recibido para su publicación: 9/94. Aprobado: 10/94

^Δ Miembro Titular SAC

En 1986 Murry y colaboradores definieron precondicionamiento (PC) isquémico como el fenómeno de rápida adaptación producido por episodios breves y reiterados de isquemia que producen un retardo de la muerte celular durante un posterior episodio de isquemia prolongada. Desde entonces se ha reproducido esta experiencia en varias especies animales y utilizando diversos protocolos de PC.

No existen dudas de que el PC limita el tamaño del infarto experimental y probablemente sus beneficios puedan ser extendidos a otras formas de daño isquémico provocadas por la isquemia/reperfusión, como la disfunción posisquémica prolongada (atontamiento miocárdico), las arritmias por reperfusión y la pérdida de la respuesta vasodilatadora de los vasos coronarios. El PC no puede ser explicado por el desarrollo de circulación colateral y no es consecuencia del atontamiento miocárdico. Se propone como explicación una adaptación metabólica. La activación de los receptores A1 de la adenosina es la hipótesis más atractiva para explicar la reducción del tamaño del infarto. Otra hipótesis postulada es la apertura de los canales de potasio ATP sensibles.

Existe acuerdo en que la protección aguda no depende de la síntesis de proteínas cardioprotectoras, pero éstas, inducidas por los episodios breves de isquemia, pueden brindar una segunda ventana de protección. Hasta el momento no existe una explicación que abarque los distintos efectos protectores del PC y en todas las especies animales exploradas.

La relevancia clínica del PC isquémico todavía no ha sido establecida, pero hay evidencias de su existencia en humanos y han sido propuestos como modelos clínicos para estudiar este fenómeno la angioplastia coronaria, la angina precediendo al infarto y la cirugía de revascularización miocárdica. *Rev Arg Cardiol* 1994; 62 (6): 571-578.

Palabras clave Precondicionamiento - Isquemia miocárdica

En 1986 Murry y colaboradores denominaron precondicionamiento isquémico al fenómeno de protección miocárdica que producen episodios breves de isquemia cuando preceden a una oclusión coronaria prolongada. (1)

Desde esta experiencia de laboratorio se ha acumulado variada información, tratando de comprender el mecanismo de producción de este fenómeno, los alcances de la protección, entendiéndolo por eso las estructuras cardíacas beneficiadas, y sobre qué tipo de daño isquémico se ejerce la protección (tamaño de necrosis, atontamiento, arritmias por reperfusión). Además se ha estudiado su cronología: cuándo debe instalarse la isquemia para ser precondicio-

nante, cuándo se comienza a evidenciar la protección y por cuánto tiempo se mantiene el beneficio. Probablemente el punto más interesante para los que trabajamos en medicina asistencial es saber si el precondicionamiento (PC) ocupa un lugar en algunas situaciones clínicas y eventualmente puede ser utilizado para salvar miocardio en riesgo.

ALCANCES DE LA PROTECCION MIOCARDICA

Reducción del área necrótica

Existen claras evidencias, en varias especies exploradas y utilizando distintos protocolos de PC, de

que los animales así tratados desarrollan infartos de menor tamaño que aquéllos vírgenes de esta cardioprotección. La información con respecto a la biología del preconditionamiento se ha obtenido, fundamentalmente, midiendo el tamaño del infarto resultante, y de esos datos se puede concluir que:

a) Episodios isquémicos repetidos, de duración variable o aún un único episodio de pocos segundos, pueden producir PC, expresado como menor área necrótica. (2, 3)

b) Si la oclusión prolongada es mayor de 60 minutos, se agota la protección otorgada por el PC. (4)

c) La duración de la cardioprotección depende de la especie animal y del protocolo utilizado, pero si la isquemia prolongada se instala más allá de las dos horas de los episodios preconditionantes, el área necrótica es similar a la obtenida en los animales no preconditionados. (5)

Para explicar esta primera ventana de la cardioprotección se invoca un mecanismo humoral (adenosina, canales de potasio) que se analizará más adelante. Debe agregarse la posibilidad de una segunda ventana de protección, de mecanismos genéticos, que requiere la síntesis de proteínas y que se manifestaría después de las 24 horas de los estímulos preconditionantes. (6)

Atenuación de la disfunción ventricular posisquémica (miocardio atontado)

En este tema, la información es contradictoria. Algunos estudios mostraron mejoría de la disfunción ventricular posisquémica expresada por su acortamiento segmentario, en los animales preconditionados *versus* los no preconditionados. (7, 8) En otros trabajos no se observan estas diferencias. (9,10)

La evaluación del efecto del PC sobre la función ventricular en el miocardio atontado es más compleja que cuando se evalúa el tamaño de infarto. Entre otras cosas, se debe considerar si la isquemia es global o regional (en la regional la asincronía de contracción hace difícil la evaluación de la función ventricular); si los episodios de isquemia preconditionantes no determinan *per se* una disfunción o si la duración de la isquemia no produce focos de necrosis que van a aumentar la disfunción ventricular por isquemia, de tal manera que estaríamos en presencia de una mezcla de atontamiento y necrosis. Los resultados obtenidos difieren según la isquemia sea global o regional. Cuando se utilizó entre 15 y 20 minutos de isquemia global, precedidos de un período más corto, de 5 minutos, de isquemia también global, se observó una atenuación o incluso recuperación total con el PC. (7, 8) En la isquemia regional, los resultados son contradictorios. Para aclarar la influencia del PC sobre el atontamiento faltan modelos animales donde se haya vigilado la evolución de la función ven-

tricular por un tiempo prolongado; ningún modelo la ha explorado más allá de las 6 horas y la fisiología del atontamiento nos enseña que la normalización de la función ocurre en una etapa lejana luego de la agresión isquémica.

Disminución de la arritmia por reperfusión

La menor incidencia de arritmia cardíaca ante estímulos isquémicos repetidos ha sido probablemente la primera observación vinculada con este fenómeno, aunque no existía aún el concepto de PC. (11) Shiki y Hearse, en 1987, fueron los primeros en describir en corazones de ratas preconditionadas menor número de arritmias por reperfusión. (12) Esta protección parece ser dosis/respuesta ya que los protocolos que incluyen varias etapas de isquemia son más efectivos que aquéllos con un único episodio. Este fenómeno ocurre también en otras especies. Así por ejemplo, la incidencia de fibrilación ventricular durante un período de isquemia de 25-30 minutos es reducida por PC de 47% a 0% en perros anestesiados, y de 90% a 40% en cerdos anestesiados. (9, 10).

La dificultad en la interpretación de los resultados puede deberse, en parte, a que el estudio de las arritmias se ha hecho en algunos casos en modelos para estudiar tamaño de infarto. (14)

Protección de la vasculatura coronaria

El fenómeno de no reflujo es la imposibilidad de reperfundir un territorio que ha sufrido una isquemia prolongada; ocurre en el centro del área necrótica y los mecanismos invocados para su producción son el daño por radicales libres y la formación de acúmulos de neutrófilos. (15, 16)

El fenómeno de bajo flujo, cuyo mecanismo se ignora, implica una reducción no tan marcada de la irrigación y ocurre en zonas previamente isquémicas salvadas de la necrosis debido a la reperfusión y, por lo tanto, viables (17).

Habiéndose invocado a la adenosina como uno de los intermediarios del PC, y conocido su efecto vasodilatador y protector del daño mediado por neutrófilos en la reperfusión, se planteó que el PC puede actuar como un mecanismo beneficioso sobre la vasculatura coronaria. En este aspecto, tampoco la información es concluyente. Algunos autores observaron, en perros anestesiados preconditionados sometidos a una hora de isquemia, que conservan la respuesta vasodilatadora coronaria ante serotonina y acetilcolina. (18, 19) En cambio otros autores observaron que la pérdida de la respuesta vasodilatadora provocada por la isquemia prolongada no fue prevenida por estímulos isquémicos potencialmente preconditionantes. (20)

En algunos modelos donde el infarto provocado se limitó al subendocardio se determinó la respuesta

vasodilatadora del subepicardio usando inyección de microesferas. De esta manera se intentó determinar si existía prevención del fenómeno de bajo flujo en los animales precondicionados. Nuevamente la información es contradictoria. Para algunos autores el PC no previene la disminución del flujo en el subepicardio. En cambio para otros el flujo mejoraría. Una probable explicación para este desacuerdo puede ser la diferencia de tamaño del área infartada en las distintas preparaciones: cuando el infarto es muy grande, el área con bajo flujo es pequeña y, por lo tanto, es difícil de demostrar diferencias en los animales con o sin PC. (21)

Efectos sobre el soporte de colágeno

Existe información que indica que los episodios breves de isquemia pueden dañar la estructura de colágeno del corazón y favorecer la expansión ventricular. (22-24) El protocolo utilizado en estos trabajos es similar a los que logran precondicionar el miocardio, aunque no van seguidos por una oclusión prolongada.

En otros términos, los episodios isquémicos breves pueden precondicionar el miocardio y limitar el infarto, pero estos mismos episodios pueden "descondicionar" el soporte conectivo y favorecer la expansión.

MECANISMO DE PRODUCCION

Circulación colateral

Cuando se trata de explicar cómo la oclusión coronaria prolongada, que es precedida por episodios breves de oclusión y reperusión, ocasiona un área de infarto menor que cuando no existe esta "preparación isquémica", el primer mecanismo que surge es el desarrollo o reclutamiento de circulación colateral.

Pero está demostrado que el PC puede reproducirse en preparados de corazón aislado y en especies con mínima circulación colateral coronaria (conejos, ratas); además los estímulos precondicionantes pueden ser muy breves, lo que hace menos probable que entre en juego la colateralidad; se puede reproducir en preparados de corazón aislado y, como ha observado Murry, a un mismo nivel de circulación colateral, el animal precondicionado desarrolla un infarto más pequeño que los controles. (1)

Esto no significa echar por tierra el efecto protector que tiene la llegada de sangre por vía colateral, por demás avalado por la observación clínica y angiográfica cotidiana, sino simplemente advertir que puede existir un fenómeno de protección miocárdica, como el PC, no dependiente del flujo sino, probablemente, de una adaptación metabólica.

Atontamiento miocárdico

Podría pensarse que los episodios isquémicos precondicionantes provocan atontamiento miocárdico y, al producirse depresión de la función ventricular, disminuyen los requerimientos energéticos de las células que así toleran la isquemia prolongada en mejores condiciones que el corazón virgen.

Existe información suficiente para descartar el atontamiento como el mecanismo por el cual actúa el PC. Esta observación se basa en que existe una falta de relación temporal entre ambos fenómenos: el atontamiento dura habitualmente días o semanas, en cambio el beneficio del PC no va más allá de unas pocas horas. Experiencias animales demostraron que, cuando la oclusión prolongada se producía a los 5 minutos del estímulo isquémico precondicionante, el tamaño del infarto era mucho menor que cuando la oclusión se instalaba a los 60 minutos, a pesar de que en ambos casos el atontamiento, medido por el acortamiento miocárdico, era similar en el momento de producirse la oclusión prolongada. (25)

La falta de relación entre ambos fenómenos se ve también en que distintos grados de atontamiento pueden producir igual reducción en el tamaño del infarto. (26) Otro dato que permite deslindar ambos mecanismos es la posibilidad de producir PC con estímulos isquémicos muy breves, que no producen depresión de la función y aún con estímulos que no producen atontamiento, como la sobrecarga de volumen. (27, 28) Además, el PC puede ser evitado utilizando bloqueantes de la adenosina o de los canales de potasio que no modifican la función ventricular.

Adaptación metabólica

El trabajo del grupo de Murry y colaboradores marca un hito importante en la comprensión del PC. (29) Ellos observaron que, ante una oclusión coronaria prolongada, el miocardio precondicionado presentaba una depleción más lenta del contenido de ATP y menor acumulación de lactato. Esta adaptación llevaría a un retraso en el desarrollo de la muerte celular.

Las vías metabólicas involucradas aún no han sido totalmente identificadas, pero existe acuerdo en que, cualquiera sea la hipótesis para explicar el PC, debe contemplar el fenómeno metabólico observado.

En esta línea de pensamiento, la adenosina parece ser uno de los mediadores que intervienen en la producción del PC.

Adenosina

La responsabilidad de la adenosina (Ad) en este fenómeno está apoyada en varias evidencias: 1) la Ad es un metabolito generado y liberado por el miocardio ante episodios aún muy breves de isquemia. 2) Los cambios inducidos por su infusión intracoro-

naria son similares a los observados con los estímulos isquémicos preconditionantes: se produce ahorro de ATP y menor aumento del lactato, como ya fue mencionado; esta información se refuerza con el hecho de que el bloqueo de los receptores adenosínicos hace perder estos efectos metabólicos. 3) Las experiencias en animales utilizando como punto final la reducción del tamaño del infarto demuestran: a) que el efecto protector de los episodios isquémicos puede ser reproducido utilizando adenosina exógena; b) la utilización de bloqueantes de los receptores adenosínicos hace perder el efecto protector de los estímulos isquémicos; c) la utilización de sustancias que promueven la formación de Ad, como el dipiridamol y la acadesina, facilitan el desarrollo del PC isquémico; con episodios más breves de isquemia se reduce el tamaño del infarto en conejos. (30, 34)

El efecto preconditionante de la Ad sería por estimulación de sus receptores A1, pues los animales tratados con análogos de la Ad (rPIA, CCPA, CGS), con efecto predominante sobre los receptores A1, desarrollan infartos más pequeños que los controles. (35) Esta experiencia se pudo llevar a cabo con la infusión intravenosa de los análogos, que no producen vasodilatación, a diferencia de la Ad que, por su efecto sobre los receptores A2, produce severa hipotensión. La mayor información acerca de la Ad fue obtenida en conejos. La experiencia en otras especies es limitada, y en las ratas no parece ser un mediador. (36-38)

Canales de potasio ATP sensibles

Otro mecanismo postulado para explicar el PC es la apertura de los canales de K ATP sensibles.

Estos canales se abren rápidamente al instalarse isquemia miocárdica, ocasionando acortamiento del potencial de acción y disminución de la actividad contráctil, actuando como un mecanismo de cardioprotección endógena.

La estimulación de su apertura por diversas sustancias (cromakalim, bimakalim y aprikalim) reduce el tamaño del infarto cuando se usa el modelo de isquemia/reperfusión. (39)

La utilización de bloqueantes de estos canales, como los antidiabéticos del tipo de la sulfanilurea (glibenclamida y tolbutamida), evita el efecto protector del PC isquémico sobre el tamaño del infarto. (40) La participación de los canales de K ATP sensibles en el PC parece ser clara en perros y en cerdos, contradictoria en conejos y nula en ratas. (39-42)

Mecanismos de acción de la adenosina

En el conejo la protección miocárdica parece depender de la liberación de Ad durante el período isquémico con posterior activación de sus receptores A1. (43) Uno de los efectos de su estimulación es la

inhibición de la adenilciclase con disminución del AMP cíclico y el enlentecimiento de los pasos celulares en que este mensajero interviene con el consecuente ahorro energético. (44) Estos receptores están acoplados a una proteína G sensible a la toxina *pertussis*. (45, 46) Estas proteínas están asociadas a la regulación de la adenilciclase, los canales de potasio y calcio y las fosfolipasas. Se ha observado que la activación de los A1 produce activación de la fosfolipasa C. Esta fosfolipasa activada produce dos segundos mensajeros: diacylglycerol y D-myo-inositol 1,4,5 trifosfato. El diacylglycerol es, a su vez, un activador de la proteína kinasa C, la cual modifica proteínas intracelulares por fosforilación. (47, 71) Los agonistas alfa 1 adrenérgicos (subtipo B: alfa 1b) también pueden preconditionar el corazón acoplándose a la fosfolipasa C. (72)

La teoría adenosínica puede compatibilizarse con la de los canales de K ATP sensibles pues la Ad produce apertura de los mismos.

A pesar de ser la teoría más atractiva, no alcanza a ser una explicación universal pues, por ejemplo, no explica el preconditionamiento en las ratas. (48, 49)

Síntesis de una proteína cardioprotectora

La hipertermia es un estímulo para la síntesis de familias de proteínas miocárdicas denominadas *heat shock proteins* (HSP).

Los animales expuestos al calor aumentan sus niveles de HSP y adquieren resistencia a una posterior hipertermia (termotolerancia). Este fenómeno es conceptualmente similar al PC isquémico donde breves episodios de isquemia permiten tolerar mejor una isquemia prolongada.

En modelos de isquemia/reperfusión los animales expuestos previamente a hipertermia desarrollan menor daño miocárdico con respecto a los no expuestos, coincidiendo con el aumento de HSP. (50) También se ha demostrado que episodios breves de isquemia son capaces de estimular la síntesis de HSP y se ha intentado explicar por este mecanismo el PC isquémico. (51) Pero la síntesis proteica no es un fenómeno rápido, su efecto cardioprotector se presenta tardíamente con respecto al PC isquémico que es de rápida instalación (minutos) y rápido agotamiento (1 a 2 horas). Quizás las HSP puedan explicar la segunda ventana de cardioprotección a las 24 horas del estímulo preconditionante. (52)

IMPLICANCIAS CLINICAS

Las situaciones clínicas en las que puede estar involucrado el fenómeno de PC y en las que existe información disponible son la angioplastia coronaria, la angina previa al infarto y la cirugía de revascularización miocárdica.

Angioplastia coronaria

Habitualmente se invoca a la angioplastia como un ejemplo de PC pues ante sucesivas insuflaciones del balón se puede observar menos dolor y menores cambios del ST, del lactato, de la presión pulmonar y de la función ventricular. (53, 54) Pero existen aún puntos no aclarados:

1) debe considerarse si la angioplastia es un buen modelo para estudiar el PC, pues se aleja del modelo clásico donde breves períodos de isquemia van seguidos de una isquemia prolongada que, en este caso, no existe, y aunque en la mayoría de los estudios se observa menor dolor y menores cambios del ST en las insuflaciones sucesivas, existen otros en los que eso no ocurre. (53-55)

2) Debe aclararse la repercusión de las insuflaciones sucesivas sobre la función ventricular. Deutsch observó menor aumento de la presión pulmonar media pero en cambio otros autores no encontraron diferencias. (56, 57)

3) La participación de la circulación colateral no ha sido suficientemente desvinculada para explicar la mayor tolerancia ante la isquemia. En el trabajo de Deutsch, durante la segunda insuflación del balón no se observó aumento del flujo en la gran vena cardíaca y existió menor repercusión del episodio isquémico. (53) Cribier observó en 17 pacientes estudiados que la mejor tolerancia a la isquemia (en la 4ª insuflación *vs* la 1ª) en 10 coincidió con mejoría del índice de circulación colateral, pero en los 7 restantes, a pesar de existir mejor tolerancia isquémica no se modificó dicho índice. Es de mencionar que en 5 de estos pacientes su valor era máximo durante la insuflación. (54)

Un reciente estudio muestra que el dolor entre la 1ª y la 4ª insuflación parece estar influenciado por el nivel de circulación colateral en la primera insuflación; cuando no existe circulación o esta es abundante no se observaron modificaciones del dolor, en cambio, cuando la circulación colateral era escasa, la intensidad del dolor disminuyó significativamente. (58)

Para aclarar los puntos planteados, el modelo debería cumplir los siguientes requisitos: las insuflaciones deberían ser mayores a 60 segundos pues con períodos más breves no se observó tolerancia isquémica; la función ventricular debería evaluarse regionalmente, lo que permitiría observar cambios segmentarios que no modifican la función global y, en lo posible, con una técnica que no utilice sustancias cardiopresoras; el análisis debería incluir la cuantificación de la circulación colateral que puede realizarse con inyección de contraste contralateral o quizás, de manera más sencilla, midiendo la presión de cuña coronaria durante la insuflación del balón. (55, 59, 60)

Angina previa al infarto agudo de miocardio

Se puede plantear que episodios anginosos previos al infarto pueden tener efecto preconditionante y, si se reprodujeran los hallazgos experimentales, el tamaño del infarto instalado sería menor que en ausencia de angina previa. La información al respecto dista de ser homogénea.

La mayoría de los trabajos no respetan la biología temporal del PC. Por ejemplo, se han analizado pacientes con infarto con y sin antecedente de angina crónica, lo que se aleja bastante de los modelos experimentales. Además consideraron como punto final el pronóstico del infarto y no su tamaño. Los pacientes con angina crónica previa presentaron peor pronóstico, probablemente por mayor extensión de su coronariopatía. (61, 62)

En otros estudios los enfermos con angina la semana previa tuvieron infartos más pequeños pero en éste no se puede atribuir exclusivamente al PC, pues el índice de circulación colateral fue mayor en los anginosos. (63) Similar conclusión arroja otro trabajo donde los pacientes con angina de mayor tiempo de evolución tuvieron mayor circulación colateral e infartos más pequeños. (64) En los trabajos mencionados la angina precedente al infarto tenía al menos una semana de evolución y, según la información experimental, la protección del PC no se extendería más allá de unas pocas horas.

Otro hecho a considerar es que el modelo clínico ideal tendría que igualar las variables intervinientes en el tamaño del infarto, entre otras: las horas de evolución, la localización de la lesión culpable, la utilización de terapéutica de reperfusión y su efectividad, y el grado de circulación colateral.

El trabajo de Ottani y colaboradores intenta resolver este problema analizando pacientes con primer infarto anterior, que recibieron trombolíticos, con criterios clínicos y angiográficos de reperfusión exitosa y sin circulación colateral al vaso culpable. Los pacientes con angina prodrómica (en las últimas 24 horas) presentaron un área hipokinética menor y un pico de CPK más bajo que aquéllos sin angina. Es discutible el valor del estudio angiográfico pues se realizó a las 3 semanas del infarto. (65)

Probablemente, el modelo clínico que pueda brindarnos la información más valedera para analizar el PC sea el de los pacientes con primer infarto, con una localización similar de la lesión culpable, a quienes se les realice angioplastia primaria exitosa en las primeras horas de evolución. Con esta línea de pensamiento, el único trabajo que conocemos es el de Iwasaka, que incluyó pacientes con primer infarto anterior con lesión proximal de la descendente anterior, y observó menor área hipokinética y mayor fracción de eyección en aquéllos con angina previa. (66) En este trabajo consideraron angina previa aquella

de menos de 2 semanas de evolución y también la angina progresiva lo que, como hemos mencionado, es diferente a la cronología de la isquemia en los modelos experimentales. Probablemente un buen modelo debe utilizar como angina preconditionante aquella que no precede en más de unas pocas horas al infarto.

Cirugía de revascularización miocárdica

La cirugía coronaria constituye una situación de hipoflujo coronario prolongado donde se puede instalar daño isquémico miocárdico. En los últimos años, los intentos para proteger el miocardio durante esta cirugía se han centrado en la utilización de soluciones cardiopléjicas y distintas técnicas de perfusión miocárdica.

El PC se puede plantear como una opción distinta de protección miocárdica. En este sentido existe una experiencia preliminar de un grupo inglés que, con clampeo aórtico intermitente previo al clampeo total, logró menor depleción de ATP en el miocardio. (67)

CONCLUSION

Aunque nuestro conocimiento del rol del preconditionamiento isquémico en la protección miocárdica es un hecho reciente, se ha avanzado mucho en su estudio. Se ha puesto especial atención en los mecanismos de acción involucrados, los alcances de la protección miocárdica y la probable aplicación clínica de este interesante fenómeno. Todo esto ha sido examinado, discutido, y gradualmente se han ido descartando algunos de los mecanismos, a medida que la evidencia experimental iba elaborando nuevas hipótesis de trabajo. Actualmente la liberación de adenosina durante la isquemia es el mecanismo más aceptado. El descubrimiento reciente del rol de la proteína quinasa C es un paso muy importante antes de llegar a conocer la totalidad de las vías que llevan desde la isquemia inicial a la protección miocárdica final. Quizás un agonista selectivo A1 no tóxico pueda ser desarrollado en el futuro y, administrado a pacientes con enfermedad coronaria, permita mantener al corazón en un estado de preconditionamiento.

SUMMARY

ISCHEMIC PRECONDITIONING: ONLY A LABORATORY FINDING?

In 1986, Murry et al. defined ischemic preconditioning (IP) as a rapid adaptive response to repetitive brief ischemic insults which slow the rate of cell death during a subsequent prolonged ischemia. Since then preconditioning have been achieved in multiple species and with multiple protocols.

There is no question that IP limits infarct size and that probably its benefits may be extended on other deleterious effects associated with ischemic/reperfusion such as prolonged post ischemic dysfunction (myocardial stunning), reperfusion induced arrhythmias and loss of vasodilator reserve of coronary vessels.

Preconditioning is not explained by an increase of collateral perfusion and it is not a consequence of myocardial stunning. A metabolic mechanism is proposed as an explanation.

Activation of adenosine receptors (A1), presumable by adenosine released during the brief ischemia, is the most attractive hypothesis to explain the reduction in infarction size.

Another hypothesis proposed is the opening of ATP sensitive K channels.

Authors agree that acute protection is not due to the synthesis of cardioprotective proteins but that these proteins induced by brief ischemia may afford a second window of protection.

No universal explanation has been provided including all protective effects and all animal species studied.

The clinical relevance of IP remains to be elucidated but there is some evidence that IP protection might occur in humans. Coronary angioplasty, preinfarction angina and coronary artery by-pass surgery have been proposed as clinical models to study this phenomenon.

Key words Preconditioning - Myocardial ischemia - Infarct size

BIBLIOGRAFIA

1. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: A delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124-1136.
2. Li GC, Vasquez JA, Gallagher KP, Lucchesi BR. Myocardial protection with preconditioning. *Circulation* 1990; 82: 609-619.
3. Schott RJ, Rohmann S, Braun ER, Schapter W. Ischemic preconditioning reduces infarct size in swine myocardium. *Cir Res* 1990; 66: 1133-1142.
4. Nao BS, McClanahan TB, Groh MA, Schott RJ, Gallagher KP. The time limit of effective ischemic preconditioning in dogs. *Circulation* 1990; 82 (suppl III): 271. (abstr).
5. Li Y, Whittaker P, Kloner RA. The transient nature of the effect of ischemic preconditioning on myocardial infarct size and ventricular arrhythmia. *Am Heart J* 1992; 123: 346-353.
6. Mraber MS, Latchman DS, Walker JM, Yellon DM. Cardiac stress protein elevation 24 hours following brief ischemia of heat stress is associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 1264-1272.
7. Cohen MV, Liu GS, Downey JM. Preconditioning causes improved wall as smaller infarcts after transient coronary occlusion in rabbits. *Circulation* 1991; 84: 341-349.
8. Ganza E, García-Dorado D, Oliveras J, Pérez-Villa F, Carerras MJ, Thérault P y col. Ischemic preconditioning limits post-reperfusion myocardial edema and preserves left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 118A (abstr).

9. Ovize M, Kloner RA, Hale SL, Przyklen K. Coronary cyclic flow variations preconditions the ischemic myocardium. *Circulation* 1992; 85: 779-789.
10. 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.
11. Harris AS. Delayed development of ventricular ectopic rhythms following experimental coronary occlusion. *Circulation* 1950; 1: 1318-1327.
12. Shiki K, Hearse DJ. Preconditioning of ischemic myocardium: Reperfusion-induced arrhythmias. *Am J Physiol* 1987; 253: H1470-H1476.
13. Li YW, Whittaker P, Kloner RA. The transient nature of the effect of ischemic preconditioning on myocardial infarct size and ventricular arrhythmia. *Am Heart J* 1992; 123: 346-353.
14. Walker MJA, Curtis MJ, Hearse DJ. The Lambeth Conventions: Guidelines for the study of arrhythmias in ischaemia, infarction and reperfusion. *Cardiovasc Res* 1988; 22: 447-455.
15. Kloner RA, Alker KJ. The effect of streptokinase on the intramyocardial hemorrhage, infarct size and the no-reflow phenomenon during reperfusion. *Circulation* 1984; 70: 513-521.
16. Ambrosio G, Weisman HF, Mannisi IA, Becker LC. Progressive impairment of regional myocardial perfusion after initial restoration of postischemic blood flow. *Circulation* 1989; 80: 1846-1861.
17. Kloner RA, Rude RE, Carlson N, Maroko PR, DeBoer LMW, Braunwald E. Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury after coronary artery occlusion. Which comes first? *Circulation* 1980; 62: 945-952.
18. De Fily DV, Chilian WM. Preconditioning protects coronary microvascular endothelial function. *Circulation* 1991; 84 (suppl II): II434 (abstr).
19. De Fily DV, Chilian WM. Preconditioning protects coronary arteriolar endothelium from ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol* 1993; 265: H700-H706.
20. Bauer B, Simkhovich B, Kloner RA, Przyklenk K. Does preconditioning protect the coronary vasculature from subsequent ischemia/reperfusion injury? *Circulation* 1993; 88: 659-672.
21. Bauer B, Kloner R, Przyklenk K. *En: Przyklenk K, Kloner R, Yellon D (eds). Ischemic preconditioning. The concept of endogenous cardioprotection. Boston, 1994: 61-72.*
22. Zhao M, Zhang H, Robinson TF, Factor SM, Sonnenblick EH, Eng C. Profound structural alterations of the extracellular collagen matrix in postischemic dysfunctional ("stunned") but viable myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 1322-1334.
23. Whittaker P, Boughner DR, Kloner RA, Przyklenk K. Stunned myocardium and myocardial collagen damage: differential effects of single and repeated occlusions. *Am Heart J* 1991; 121: 434-441.
24. Whittaker P, Boughner DR, Kloner RA. Role of collagen in acute infarct expansion. *Circulation* 1991; 84: 2123-2134.
25. Murry CE, Richard V, Jennings RB, Reimer KA. Myocardial protection is lost before contractile function recovers from ischemic preconditioning. *Am J Physiol* 1991; 260: H796-H804.
26. Mihura T, Goto M y col. Does myocardial stunning contribute to infarct size limitation by ischemic preconditioning? *Circulation* 1991; 84: 2504-2512.
27. Ovize M, Przyklenk K, Kloner RA. Preconditioning does not attenuate myocardial stunning. *Circulation* 1992; 85: 2247-2254.
28. Ovize M, Kloner Ra, Przyklenk K. Myocardial dilation in the absence of ischemia preconditions the canine myocardium. *Circulation* 1992; 86: 132 (abstr).
29. Murry CE, Richar VJ y col. Ischemic preconditioning slows energy metabolism and delays ultrastructural damage during a sustained ischemic episode. *Circ Res* 1990; 66: 913-931.
30. Belardinelli L, Linden J, Berne R. The cardiac effects of adenosine. *Prog Cardiovasc Dis* 1989; 32: 73-97.
31. Reimer K, Vander Heide R, Murry CE, Jennings R. *En: Przyklenk K, Kloner R, Yellon D (eds). Ischemic preconditioning. The concept of endogenous cardioprotection. Boston, 1994: 75-103.*
32. Liu GS, Thornton J y col. Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A1 adenosine receptors in rabbit heart. *Circulation* 1991; 84: 350-356.
33. Miura T, Ogawa T y col. Dipyridamole potentiates the myocardial infarct size-limiting effect of preconditioning. *Circulation* 1992; 86: 979-985.
34. Itoya M, Miura T y col. Nucleoside transport inhibitors enhance the infarct size limiting effect of preconditioning. *Circulation* 1992; 86 (suppl I): 125 (abstr).
35. Thornton JD, Liu GS, Olsson RA y col. Intravenous pretreatment with A1-selective adenosine analogues protects the heart infarction. *Circulation* 1992; 85: 659-665.
36. Grover GJ y col. Role of myocardial ATP-sensitive potassium channels in mediating preconditioning in the dog heart and their possible interaction with adenosine A1 receptors. *Circulation* 1992; 86: 1310-1316.
37. Van Winckle DM, Chien GL y col. Intracoronary infusion of R-phenylisopropyl adenosine prior to ischemia/reperfusion reduces myocardial infarct size in swine. *Circulation* 1992; 86 (suppl I): 1213 (abstr).
38. Li Y, Kloner RA. The cardioprotective effects of ischemic preconditioning are not mediated by adenosine receptors in rat hearts. *Circulation* 1993; 87: 1642-1648.
39. Rohmann SM, Weygandt H y col. ATP-sensitive potassium channel (K ATP) opener bimakalim mimics preconditioning in swine. *Circulation* 1992; 86 (suppl 4): I555.
40. Gross GJ, Auchampach JA. Blockade of ATP-sensitive potassium channels prevents myocardial preconditioning in dogs. *Circ Res* 1992; 70: 223-233.
41. Thornton JD, Thornton CS y col. Blockade of ATP-sensitive potassium channels increases infarct size but does not prevent preconditioning in rabbit hearts. *Circ Res* 1993; 72: 44-49.
42. Grover GJ, Dzwonczyk S y col. ATP-sensitive K+ channel activation does not mediate preconditioning in isolated rat hearts. *Circulation* 1992; 86 (suppl 4): I1341.
43. Liu GS, Thornton J y col. Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A1 adenosine receptors in rabbit heart. *Circulation* 1991; 84: 350-356.
44. Belardinelli L, Isenberg G. Actions of adenosine and isoproterenol on isolated mammalian ventricular myocytes. *Circ Res* 1983; 53: 287-297.
45. Lasley RD, Barakat O y col. Pertussis toxin inhibits adenosine-mediated preservation of post-ischemic myocardial function. *Circulation* 1991; 84 (suppl 2): I1307 (abstr).
46. Thornton JD, Downey JM. Gi proteins are involved in preconditioning's protective effect. *Circulation* 1991; 84 (suppl II): II192 (abstr).
47. Downey J, Liu Y, Ytrehus K. *En: Przyklenk K, Kloner E, Yellon D (eds). Ischemic preconditioning. The concept of endogenous cardioprotection. Boston, 1994: 138-152.*
48. Li Y, Kloner RA. The cardioprotective effects of ischemic preconditioning are not mediated by adenosine receptors in rat hearts. *Circulation* 1993; 87: 1642-1648.
49. Liu Y, Downey JM. Blocking adenosine receptors or ATP sensitive K+ channels does not prevent preconditioning in rat heart. *Circulation* 1992; 86 (suppl I): I341 (abstr).
50. Currie RW, Karmazyn M y col. Heart shock response is associated with enhanced postischemic ventricular recovery. *Circ Res* 1988; 63: 543-549.
51. Knowlton AA, Brecher P, Apstein CS. Rapid expression of heart shock protein in the rabbit after brief cardiac ischemia. *J Clin Invest* 1990; 87: 139-147.

52. Marber MS, Latchman DS y col. Cardiac stress protein elevation 24 hours following brief ischemia of heat stress is associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 1264-1272.
53. Deutsch E, Berger M, Kussmaul W y col. Adaptation to ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty, clinical haemodynamic and metabolic features. *Circulation* 1990; 82: 2044-2051.
54. Cribier A, Korsatz L, Koning R y col. Improved myocardial ischemic response and enhanced collateral circulation with long repetitive coronary occlusion during angioplasty: a prospective study. *JACC* 1992; 20 (3): 578-586.
55. Hill JA, Feldman RL, MacDonald RG, Pepine CI. Coronary artery collateral visualization during acute coronary occlusion. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1216-1218.
56. De Bruyne B, Vantrimpont PJ y col. Can coronary angioplasty serve as a model of myocardial preconditioning? *Circulation* 1986; suppl I: 1378.
57. Denys BG, Lee J, Reddy PS y col. Is there adaptation to ischemia during PTCA? *Eur Heart J* 1992; 13: 226-229.
58. Kyriakidis MK, Petropoulakis PN, Tentoloupis CA y col. Relation between changes in blood flow of the contralateral coronary artery and the angiographic extent and function of recanalizable collateral vessels arising from this artery during balloon coronary occlusion. *JACC* 1994; 23 (4): 869-878.
59. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H y col. Changes in collateral filling immediately following controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in man. *JACC* 1985; 5: 587-592.
60. Meier B, Luethy P, Finzi L y col. Coronary wedge pressure in relation to spontaneously visible and recruitable collaterals. *Circulation* 1987; 75 (5): 906-913.
61. Behar S, Reicher RH, Abinader E y col. The prognostic significance of angina pectoris preceding the occurrence of a first acute myocardial infarction in 4166 consecutive hospitalized patients. *Am Heart J* 1992; 123: 1481-1486.
62. Ruocco NA, Bergelson BA, Jacobs AK y col. Invasive versus conservative strategy after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction in patients with antecedent angina. A report from thrombolysis in myocardial infarction phase II (TIMI II). *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1445-1451.
63. Hirai T, Fujita M, Yamanishi K y col. Significance of preinfarction angina for preservation of left ventricular function in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1992; 124: 19-23.
64. Julliere Y, Danchin N, Grentzinger A y col. Role of previous angina pectoris and collateral flow to preserve left ventricular function in the presence or absence of myocardial infarction in isolated total occlusion of the left anterior descending coronary artery. *Am J Cardiol* 1990; 65: 277-281.
65. Ottani F, Galvani M, Ferrini D y col. Ischemic preconditioning: prodromal angina limits myocardial infarction size. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 149A.
66. Iwasaka T, Nakamura S, Karakawa M y col. Cardioprotective effect of unstable angina prior to acute anterior myocardial infarction. *Chest* 1994; 105: 57-61.
67. Cave AC, Collis CS, Downey JM, Hearse DJ. Improved functional recovery by ischaemic preconditioning is not mediated by adenosine in the globally ischaemic isolated rat heart. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 663-668.