

Centro de Rehabilitación Cardíaca
Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

PRECONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO INDUCIDO POR EL EJERCICIO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CORONARIA

Dr. Juan A. Álvarez-Gómez,¹ Dr. Eduardo Rivas-Estany,² Dr. Rodolfo Stusser Beltranena,³ Dr. Alberto Hernández Cañero,⁴ Dr. Darío Barrera Sarduy,⁵ Lic. Reynol Hernández González,⁶ Lic. Armando Rojas Rubio⁷ y Dr. Cs. David García Barreto⁸

RESUMEN

El acondicionamiento isquémico posee un efecto cardioprotector que depende de mecanismos metabólicos. Nos propusimos demostrar a través de la isquemia inducida por el ejercicio, la presencia del acondicionamiento isquémico clásico y la segunda ventana. Se incluyeron 14 pacientes, 9 masculinos y 5 femeninos, con una cardiopatía isquémica demostrada por coronariografía o estudio de perfusión miocárdica y prueba ergométrica positiva. A todos se les realizó 3 pruebas ergométricas consecutivas (Erg. I, Erg. II y Erg. III), con un intervalo entre Erg I y Erg II de 30 min y entre Erg II y Erg III de 24 h. Se encontraron diferencias significativas entre las medias de Erg. I y II ($P \leq ,001$) y entre Erg I y III ($p \leq ,05$) en las variables: duración de la isquemia ($434 \text{ s} \pm 228$, $300 \text{ s} \pm 177$, $314 \text{ s} \pm 226$); depresión del segmento ST ($-2,9 \text{ mm} \pm 1,3$, $-2,1 \text{ mm} \pm 1,3$, $-2,2 \text{ mm} \pm 1,1$); variación de la pendiente de la relación ST/FC ($-507 \text{ mm/s} \pm 188$, $-360 \text{ mm/s} \pm 225$, $-402 \text{ mm/s} \pm 180$); y entre Erg. I y Erg. III ($p \leq ,05$) en la duración de angina ($243 \text{ s} \pm 66$, $172 \text{ s} \pm 109$, $122 \text{ s} \pm 90$). Los doble productos en las variables medidas tuvieron incremento en Erg. II y III en relación con Erg. I, pero sin significación estadística $p > ,05$. Concluimos que la isquemia inducida por el ejercicio generó menor evidencia de isquemia a los 30 min. A las 24 h también se encontró una tendencia de reducción isquémica, aunque de menor intensidad. El acondicionamiento isquémico pudiera ser el mecanismo generador de ambas cardioprotecciones.

DeCS: ISQUEMIA MIOCARDICA; PRECONDICIONAMIENTO ISQUEMICO MIOCARDICO; TEST DE ESFUERZO.

El acondicionamiento isquémico es un mecanismo cardioprotector demostrado en animales y en humanos.¹⁻⁵ Depende de factores metabólicos y no

de circulación colateral.⁶⁻¹³ Este mecanismo cardioprotector aparece poco después de un episodio isquémico acondicionante (acondicionamiento

¹ Especialista de I Grado en Cardiología. Profesor Asistente de Cardiología.

² Doctor en Ciencias Médicas. Investigador Titular. Especialista de II Grado en Cardiología.

³ Especialista de II Grado en Bioestadística. Investigador Auxiliar. Centro de Investigaciones Clínicas.

⁴ Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular de Cardiología. Especialista de II Grado en Cardiología.

⁵ Especialista de II Grado en Cardiología. Investigador Auxiliar.

⁶ Máster en Ciencias. Licenciado en Cultura Física. Investigador Agregado.

⁷ Doctor en Ciencias. Licenciado en Biología. Centro de Química Farmacéutica.

⁸ Doctor en Ciencias Médicas. Investigador Titular. Profesor Titular. Especialista de II Grado en Cardiología.

clásico) el cual disminuye tras varias horas y reaparece a las 24 h (segunda ventana) para durar de 48 a 72 h.¹⁴

El objetivo de este trabajo es evaluar la presencia de preconditionamiento isquémico inducido por ejercicio a los 30 min y a las 24 h, en pacientes con enfermedad coronaria.

MÉTODOS

Se incluyeron 14 pacientes, 9 (M) y 5 (F), con una edad media de $60,5 \pm 10,5$ años, que tenían una cardiopatía isquémica demostrada, por coronariografía o estudio de perfusión con talio, y una prueba ergométrica positiva de isquemia miocárdica. La investigación comenzó 15 días o más después de la prueba de esfuerzo. Ningún paciente tenía evidencia de hipertrofia ventricular izquierda, trastornos de conducción, enfermedad valvular o insuficiencia cardíaca, entidades que pueden interferir con la interpretación de los cambios del segmento ST. Ningún paciente tomó digital, nitratos ni anticálcicos durante los 4 días previos al comienzo de la investigación ni beta bloqueadores, 7 días antes. Solo podían usar nitroglicerina sublingual durante este período de suspensión y los que la usaron en las 48 h previas al inicio de la investigación fueron excluidos. Todos los pacientes dieron por escrito su consentimiento informado y el protocolo de la investigación fue aprobado por el comité de ética del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular de Cuba. A cada paciente se le indicó 3 pruebas ergométricas automatizadas (Erg I, Erg II y Erg III). El protocolo de ejercicio consistió en incrementos de cargas de 25 Watts cada 3 min, con un intervalo de tiempo de 30 min entre Erg I y II y 24 h entre Erg I y III. Todas las pruebas de esfuerzo fueron realizadas entre las 2:00 p.m. y las 4:00 p.m., con una temperatura en el laboratorio entre 22 y 24 °C. Un electrocardiograma de 12 derivaciones y la presión arterial por esfigmomanómetro fueron tomados a todos los pacientes en condición basal y después en cada minuto durante el esfuerzo hasta el minuto 10 de la fase de recuperación. Tres derivaciones electrocardiográficas fueron monitorizadas continua-

mente antes, durante y después del ejercicio, y un complejo QRS promedio de cada una de las derivaciones pudo ser observado continuamente en la pantalla, como modalidad opcional. El nivel del segmento ST a los 80 ms después del punto J, fue calculado en complejos promediados en cada una de las 12 derivaciones a través de un sistema computadorizado (ERGOCID, ICID, Cuba). La isquemia miocárdica fue diagnosticada cuando el infradesnivel del segmento ST, descendente lento u horizontal, medido a los 80 ms después del punto J, alcanzó 1 mm (umbral isquémico). La duración de la isquemia fue considerada desde el momento que el infradesnivel del ST alcanzó 1 mm hasta que esta fue menor de esa cifra. Se consideró la recuperación del segmento ST, como el tiempo que medió desde el cese del ejercicio hasta que el ST recuperó la línea isoelectrica. Se midió también la magnitud del infradesnivel del segmento ST en el momento de máximo ejercicio y la evaluación de la pendiente de la relación ST/FC,^{15,16} esta última a través de un sistema automatizado, cuando esta alcanzó valores iguales o inferiores de 140 se interpretó como positiva de isquemia miocárdica. El doble producto (DP), tensión arterial sistólica x frecuencia cardíaca, fue medido para el umbral isquémico y en el momento de mayor magnitud del infradesnivel del segmento ST durante el máximo ejercicio. Los trazados electrocardiográficos fueron examinados a ciegas por dos cardiólogos entrenados designados para la investigación, en caso de desacuerdo la situación fue resuelta por consenso. Antes del comienzo de cada prueba de esfuerzo el paciente fue instruido para manifestar rápido el comienzo de la angina y el momento de su desaparición, además de evaluar su intensidad en una escala de puntaje de 0 a 10. Los datos se mostraron en media y desviación estándar, y en mediana cuando no se ajustaban a la distribución normal, previo histograma y prueba de normalidad Shapiro Wilk. Se realizaron en consecuencia análisis de varianza de la muestra de mediciones repetidas o análisis de varianza no paramétrico de Friedman con el paquete SPSS (SPSS Inc., Chicago, III), según requerían los parámetros en estudio. El valor de $p \leq 0,05$ fue considerado para una diferencia significativa.

RESULTADOS

Las medias de los resultados de las 3 ergometrías se reflejan en la tabla 1 con 14 pacientes y 7 variables y en la tabla 2 con 6 pacientes y 5 variables relacionadas con la angina. El umbral isquémico eléctrico, se retardó 43 s en Erg II; $p \leq, 001$, y 53 s en Erg III; $p \leq, 001$, en relación con Erg I. Los DP relacionados con el umbral isquémico eléctrico en Erg II y Erg III también fueron mayores que en Erg I; $p >, 05$ (tabla 1). La magnitud del infradesnivel del ST en el máximo ejercicio, fue mayor 0,8 mm en Erg I que en Erg II; $p \leq, 001$, y 0,7 con respecto a Erg III; $p \leq, 05$. La diferencia entre Erg II y Erg III fue pequeña; $p >, 05$. Los DP relacionados con el infradesnivel del ST en Erg II y Erg III fueron mayores que en Erg I; $p >, 05$. La pendiente de la relación infradesnivel del segmento ST/FC fue 147 unidades, más negativa en Erg I que en Erg II; $p \leq, 001$, y 105 más negativa que en Erg III;

$p \leq, 05$. La diferencia fue pequeña entre Erg II y Erg III; $p >, 05$. El segmento ST se recuperó más tarde, 314 s en Erg I que en Erg II; $p \leq, 001$, y 148 s más tarde que en Erg III; $p \leq, 05$. También, hubo 166 s de diferencia entre Erg II y Erg III; $p \leq, 05$. Con medianas, hubo 180 s de diferencia entre Erg I y Erg II, y entre Erg II y Erg III; $p \leq, 05$, pero no hubo diferencia entre Erg I y Erg III; $p >, 05$. La duración de la isquemia eléctrica fue 134 s mayor en Erg I que en Erg II; $p \leq, 001$, y 120 s mayor que en Erg III; $p \leq, 05$. Entre Erg II y Erg III la diferencia fue pequeña; $p >, 05$. Todas las diferencias de las variables eléctricas entre Erg I y Erg II fueron mayores que las de Erg I y Erg III. La angina apareció más temprano, 20 s en Erg I que en Erg II, siendo mayor y significativa la diferencia de 50 s entre Erg I y Erg III; $p \leq, 05$ (tabla 2). Los DP relacionados con el umbral anginoso en Erg II y Erg III fueron ligeramente mayores que en Erg I, $p >, 05$. La media del puntaje de autoevaluación

TABLA 1. Comparaciones de medias de parámetros cuantitativos en 14 pacientes con enfermedad coronaria

Variable	Ergometría I	Ergometría II (30 min)	Ergometría III (24 h)	Índice de Pillai (valor)	p (valor)
Instante en que la depresión de ST=1 mV (s) (mediana)	222 ± 51 240	265 ± 75* 240	275 ± 67† 270	0,617 Ji ² = 10,3	,005
Doble producto en instante en que la depresión ST= 1 mV	22 535 ± 3 310	24 815 ± 4 962	23 825 ± 4 722	0,221	,252 (NS)
Depresión del ST en máximo ejercicio (mV)	-2,9 ± 1,3	-2,1 ± 1,3*	-2,2 ± 1,1†	0,593	,007
Doble producto en máximo ejercicio	27 619 ± 4 352	28 382 ± 4 720	27 954 ± 6 703	0,076	,647 (NS)
Variación de la pendiente de la relación ST/FC	-507 ± 188	-360 ± 225*	-402 ± 180+	0,676	,002
Recuperación del segmento ST (s) (mediana)	789 ± 373 600	475 ± 305* 420	641 ± 283††† 600	0,559 Ji ² = 16,1	,011 ,0005
Duración de isquemia (s)	434 ± 228	300 ± 177*	314 ± 226†	0,725	,001

Los datos mostrados se expresan en media ± desviación estándar y en mediana.

Los valores del índice de Pillai de la p corresponden a un análisis de varianza de una muestra de mediciones repetidas, o a un análisis de varianza no paramétrico de Friedman

* $p \leq, 001$ Erg I vs. Erg II; † $p \leq, 05$ Erg I vs. Erg III; †† $p \leq, 05$ Erg II vs. Erg III; $p >, 05$ (NS).

TABLA 2. Comparaciones de medias de parámetros cualitativos en 6 pacientes con enfermedad coronaria

Variable	Ergometría I	Ergometría II (30 min)	Ergometría III (24 h)	Índice Pillai 's (valor)	p (valor)
Aparición de angina (s) mediana	260 ± 82 240	280 ± 49 269	310 ± 70† 300	0,628 Ji ² =5,6	,139 ,062
Doble producto al comienzo de angina	24 327 ± 4 426	24 820 ± 4 873	24 987 ± 6 032	0,428	,316 (NS)
Intensidad de angina (puntaje) mediana	9,0 ± 1,1 9,0	6,7 ± 1,5† 6,0	5,2 ± 3,0* 5,5	0,850 Ji ² =6,3	,023 ,043
Desaparición de angina (s)	143 ± 52	82 ± 53*	75 ± 67†	0,806	,038
Duración de angina (s)	243 ± 66	172 ± 109	122 ± 90†	0,806	,038

Los datos mostrados se expresan en media ± desviación estándar, y en mediana.

Los valores del índice de Pillai y de la p corresponden a un análisis de varianza de mediciones repetidas de una muestra, o a un análisis de varianza no paramétrico de Friedman.

* p ≤ ,05 Erg I vs Erg II; † p ≤ ,05 Erg I vs. Erg III; p > ,05 (NS).

de la intensidad del dolor anginoso en Erg I, fue mayor, 2,3 que en Erg. II y 3,8 mayor que en Erg III; ambas diferencias fueron significativas; p ≤ ,05. La angina desapareció 61 y 68 s más tarde en Erg I que en Erg II y Erg III, respectivamente, con significación de ambas diferencias; p ≤ ,05. La duración de la angina fue mayor en Erg I que en Erg II y Erg III, con significación los 121 s entre Erg I y III; p ≤ ,05.

DISCUSIÓN

La isquemia inducida por ejercicio, es el único modelo humano de adaptación miocárdica isquémica, que puede usarse repetidamente a intervalos de tiempo definidos.¹⁷⁻¹⁹

Williams y otros²⁰ y Okazaki y otros²¹ en pacientes con una lesión simple de la arteria coronaria descendente anterior, sometidos a 2 pruebas de estrés (estimulación eléctrica auricular y ejercicio, respectivamente) midiéndoles el flujo a través del seno venoso coronario, demostraron que no hubo incremento del flujo en las segundas pruebas en relación con las primeras y sí de las variables que expresaban

cardioprotección, sugiriendo que esta no se debía al incremento del flujo sino a un mecanismo cardioprotector metabólico como el acondicionamiento isquémico.

Recientemente, Tomai y otros²² sometieron a un grupo de 15 pacientes a un protocolo muy parecido al nuestro, de 3 pruebas ergométricas consecutivas, con 10 min entre la primera y la segunda, y 24 h entre la segunda y la tercera. Encontraron cardioprotección en la segunda prueba por acondicionamiento isquémico, no así en la tercera. En la tercera prueba las variables que expresan isquemia fueron de menor intensidad que en la primera, pero estas diferencias fueron halladas para un menor consumo miocárdico de oxígeno en relación con la primera, concluyendo que esta cardioprotección en la tercera prueba se debía, más que al acondicionamiento isquémico, al efecto del entrenamiento vinculado al fenómeno de warm-up o calentamiento. En nuestro estudio encontramos adaptabilidad o protección del miocardio en Erg II y Erg III en relación con Erg I, con incremento del DP durante la segunda y tercera prueba ergométrica en comparación con la primera, pero sin significación estadística. En concordancia con los resultados hallados por Tomai, nosotros encontramos

en cardioprotección mediata por acondicionamiento y en discordancia con ellos no podemos excluir tan categóricamente como él, la probable participación de la fase tardía del acondicionamiento isquémico, inducido por el ejercicio, como causa de la cardioprotección hallada a las 24 h.

Por lo que concluimos que la isquemia inducida por el ejercicio, generó menor evidencia de isquemia a los 30 min. A las 24 h también se encontró una tendencia de reducción isquémica, aunque de menor intensidad. El acondicionamiento isquémico pudiera ser el mecanismo generador de ambas cardioprotecciones.

SUMMARY

14 patients, 9 males and 5 females, with ischemic heart disease demonstrated by coronariography or myocardial perfusion study and positive ergometric test were included in this study. All of them underwent 3 consecutive ergometric tests (Erg. I, Erg. II and Erg. III) with an interval of 30 min between Erg. I and Erg. II and of 24 h between Erg II and Erg III. Significant differences were found between the means of Erg. I and II ($p \leq 0.01$) and between Erg. I and III ($p \leq 0.5$) in the following variables: duration of ischemia ($434 \text{ s} \pm 228$, $300 \text{ s} \pm 177$, $314 \text{ s} \pm 226$); depression of the ST segment ($-2.9 \text{ mm} \pm 1.3$, $-2.1 \text{ mm} \pm 1.3$, $-2.2 \text{ mm} \pm 1.1$); variation of the slope of the ST/FC relation ($-507 \text{ mm/s} \pm 188$, $-360 \text{ mm/s} \pm 225$, $-402 \text{ mm/s} \pm 180$); and between Erg. I and Erg. III ($p \leq 0.5$) in the duration of angina ($243 \text{ s} \pm 66$, $172 \text{ s} \pm 109$, $122 \text{ s} \pm 90$). The double products in the variables measured increased in Erg. II and III compared with Erg. I, but with no statistical significance $p > .05$. It was concluded that ischemia induced by exercise showed less evidence of ischemia at 30 min. A trend towards an ischemic reduction, although less intense, was also observed. The ischemic preconditioning may be the mechanism generating both cardioprotections.

Subject headings: MYOCARDIAL ISCHEMIA; ISCHEMIC PRECONDITIONING, MYOCARDIAL; EXERCISE TEST.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124-36.
2. Li GC, Vasquez BS, Gallagher KP, Lucchesi BR. Myocardial protection with preconditioning. *Circulation* 1990;82:609-19.
3. Kloner RA, Shook T, Antman Em, Cannon Cp, Przklenk K, Yoo K, et al. Prospective temporal analysis of the onset of preinfarction angina versus outcome. An Ancillary Study in TIMI-9B. *Circulation* 1998;97:1042-5.
4. Noda T, Minatoguchi S, Fujii K, Hovi M, Ito T, Kanmatsuse K, et al. Evidence for the delayed effect in human ischemic preconditioning: prospective multicenter study for preconditioning in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1966-74.
5. Valen G, Hansson GK, Dumitrescu A, Veage J. Unstable angina activates myocardial heat shock protein 72, endothelial nitric oxide synthase, and transcription factors Nf κ B and AP-1. *Cardiovasc res* 2000;47:49-56.
6. Deutsch E, Berger M, Kussmaul WG, Hirshfeld JW Jr, Herman HC, Laskey WK. Adaptation to ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty. Clinical hemodynamic, and metabolic features. *Circulation* 1990;82:2044-51.
7. Ikonomidis JS, Tumaiaiti LC, Weisel RD, Mickle DA, Li RK. Preconditioning human ventricular cardiomyocytes with brief periods of stimulated ischemia. *Cardiovasc Res* 1994;28:1285-91.
8. Yellon DM, Aljulaifi AM, Pugsley WB. Preconditioning the human myocardium. *Lancet* 1993;342:276-7.
9. Leessar MA, Stoddard M, Ahmed M, Broadbent J, Bolli R. Preconditioning of human myocardium with adenosine during coronary angioplasty. *Circulation* 1997;95:2500-7.
10. Morrison RR, Jones R, Byford AM, Stell AR, Peart J, Headrick JP et al. Transgenic overexpression of cardiac A(1) adenosine receptor mimics ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:H1071-8.
11. Simkhovich BZ, Przklenk K, Kloner RA. Role of protein kinase C as a cellular mediator of ischemic preconditioning: a critical review. *Cardiovasc Res* 1998;40:9-22.
12. Baines CP, Cohen MV, Downey JM. Signal transduction in ischemic preconditioning: The role of kinases and mitochondrial K(ATP) channels. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:741-54.
13. Grover GJ, Garlid KD. ATP-Sensitive potassium channels: a review of their cardioprotective pharmacology. *J Mol Cell Cardiol* 2000;32:677-95.
14. Qiu Y, Tang XL, Park SW, Sun JZ, Kalya A, Bolli R. The early and late phase of ischemic preconditioning. A comparative analysis of the effects on infarct size, myocardial stunning and arrhythmias in conscious pigs undergoing a 40-minute coronary occlusion. *Circ Res* 1997;80:730-42.
15. Berenyi I, Hajduczki IS, Boszomenyi E. Quantitative evaluation of exercise-induced ST-segment depression for estimation of degree of coronary artery disease. *Eur Heart J* 1984;5:289-94.
16. Elamin MS, Boyle R, Kardash MM, Smith DR, Stoker JB, Whitaker W, et al. Accurate detection of coronary heart disease by new exercise test. *Br Heart J* 1982;48:311-20.
17. Jaffe MD, Quinn NK. Warm-up phenomenon in angina pectoris. *Lancet* 1980;2:934-6.

18. Maybaum S, Iian M, Mogilevsky J, Tzivoni D. Improvement in ischemic parameters during repeated exercise testing: a possible model for myocardial preconditioning. *Am J Cardiol* 1996;78:1087-91.
19. Tomai F, Danesi A, Ghini AS, Crea F, Perino M, Gaspardone A, et al. Effects of K(ATP) channel blockade by glibenclamide on the warm-up phenomenon. *Eur Heart J* 1999;20:196-202.
20. Williams DO, Bass TA, Gerwitz H, Most AS. Adaptation to the stress of tachycardia in patients with coronary artery disease: insight into the mechanism of the warm-up phenomenon. *Circulation* 1985;71:687-92.
21. Okazaki Y, Kodama K, Sato H, Kitakaze M, Hirayama M, Hori M, et al. Attenuation of increased regional myocardial oxygen consumption during exercise as a major cause of warm-up phenomenon. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1597-1604.
22. Tomai F, Perino M, Ghini AS, Crea F, Gaspardone A, Versaci F, et al. Exercise-induced myocardial ischemia triggers the early phase of preconditioning but not the late phase. *Am J Cardiol* 1999;83:586-8.

Recibido: 5 de junio de 2002. Aprobado: 18 de octubre de 2002.

Dr. *Juan A. Alvarez-Gómez*. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Ciudad de La Habana, Cuba.