

Condicionamiento remoto. Nuevos beneficios en la cardiopatía isquémica con potencial de extrapolación clínica

Pilz PM, Hamza O, Gidlöf O, Gonçalves IF, Tretter EV, Trojanek S, et al. Remote ischemic preconditioning attenuates adverse cardiac remodeling and preserves left ventricular function in a rat model of reperfused myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2019;285:72-9. <http://doi.org/c5sw>

Pese a que se practique una terapia de reperfusión temprana, el miocardio isquémico sufre un daño adicional como consecuencia de la restauración del flujo sanguíneo; dicho daño se conoce como lesión por reperfusión. Es en ese contexto en el que se vienen estudiando desde hace décadas las técnicas de protección miocárdica, como es el caso del condicionamiento isquémico. Desde que se descubrió que estas técnicas de protección pueden realizarse a distancia (condicionamiento remoto), las posibilidades de lograr una extrapolación clínica viable de los buenos resultados experimentales se incrementaron de manera significativa. Particularmente, el percondicionamiento remoto consta de ciclos de isquemia y reperfusión que se realizan a distancia (por lo general en una extremidad) durante la isquemia miocárdica. Numerosos estudios preclínicos demostraron la capacidad del condicionamiento remoto para reducir el tamaño del infarto. Esto se traduce en una mejoría en la evolución crónica de los infartos reperfundidos, con una menor tasa de remodelado ventricular maladaptativo y evolución a la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, son menos conocidos los beneficios del percondicionamiento remoto sobre variables diferentes a la del tamaño de la lesión necrótica.

En este interesante trabajo, Pilz y cols. estudiaron los efectos y algunos mecanismos del percondicionamiento remoto sobre el remodelado miocárdico y el funcionamiento ventricular izquierdo posterior a la lesión por isquemia y reperfusión. Ratas sometidas a 30 minutos de isquemia regional por oclusión de una arteria coronaria, seguido de reperfusión durante 14 días, recibieron, durante la isquemia cardíaca, tres ciclos de cinco minutos de isquemia y reperfusión en un miembro posterior como estímulo percondicionante. Al final del protocolo, se estudió la función ventricular *in vivo* por ecocardiografía y, seguidamente, los corazones fueron extraídos y estudiados en un modelo *ex vivo*, perfundido de acuerdo a la técnica de Langendorff. En comparación con el grupo con I/R sin condicionamiento, el grupo con percondicionamiento mostró una mejoría en la fracción de eyección y los diámetros, así como también en la presión sistólica y el volumen sistólico del VI. Además, el peso del corazón

se redujo y el tamaño del infarto fue significativamente menor en este último grupo, hallazgos que sugieren cambios estructurales positivos. A través de estudios histológicos y moleculares los autores observaron una reducción en el infiltrado de macrófagos, menores niveles de citoquinas proinflamatorias y menor expresión de metaloproteasas de matriz de tipo 2 y 9. Estos resultados dan cuenta de una menor inflamación y se asocian a efectos favorables sobre el remodelado de la matriz extracelular. También pudieron demostrar modificaciones epigenéticas en pos de un incremento de la actividad de la señalización dada por la neuregulina 1 y la H3K4me3; un sistema de señalización cuyo efecto favorable en la evolución de la cardiopatía crónica cuando es estimulada por otros mecanismos ya ha sido ampliamente demostrado.

El remodelado ventricular adverso puede culminar en la insuficiencia cardíaca y, por ende, se asocia a un mal pronóstico de los pacientes con cardiopatía isquémica. Los bloqueantes beta-adrenérgicos, los inhibidores del sistema renina-angiotensina y los bloqueantes de los receptores de angiotensina II son usados con regularidad para prevenir el remodelado maladaptativo del miocardio ventricular posisquémico. Sin embargo, un número significativo de pacientes aún culminan en la insuficiencia cardíaca y, eventualmente, en la muerte. El trabajo de Pilz y col. sugiere beneficios adicionales del percondicionamiento sobre el remodelado y la función del ventrículo izquierdo, particularmente en lo referido a la capacidad de modular la respuesta inflamatoria y el sistema de las metaloproteasas por participación de las moléculas neuregulina 1 y tenascina-C, que reducen la fibrosis y la hipertrofia, lo cual redundaría en una mejoría funcional cardíaca. La neuregulina 1 es una proteína que está fuertemente asociada al desarrollo cardíaco y la reparación miocárdica y sus niveles se encuentran muy reducidos en el infarto. Estudios preclínicos demostraron su capacidad de actuar en contra del remodelado adverso, con fuertes efectos antiinflamatorios locales. También, el uso experimental de neuregulina recombinante sugiere una mejor función ventricular del corazón insuficiente.

Es alentador que estos resultados preclínicos sobre la expresión de la neuregulina 1 y sus consecuencias favorables en la cardiopatía isquémica crónica puedan ser logrados con el percondicionamiento remoto. Este efecto del percondicionamiento remoto se suma a su ya conocida capacidad de reducir el tamaño del infarto en la etapa aguda en diferentes modelos experimentales. Es esta una intervención con un gran potencial en la práctica clínica, porque se aplica durante la isquemia y puede ser realizada de manera sencilla con un manguito de presiones en uno de los miembros superiores.