



# VNiVERSiDAD D SALAMANCA

## Facultad de Enfermería y Fisioterapia

**Titulación:**

GRADO EN ENFERMERÍA

(Curso de adaptación al grado para diplomados)

## TRABAJO FIN DE GRADO

**Tipo de Trabajo:**

Revisión bibliográfica sistemática

### Título

Evidencias para la aplicación del condicionamiento isquémico remoto en  
urgencias isquémicas

**Estudiante:**

Joaquín López Ciercoles

**Tutor:**

Prof. Susana Sudón Pollo

**Salamanca, enero de 2020**

## ÍNDICE

1. Resumen	1
2. Introducción	3
3. Objetivos	9
4. Estrategia de búsqueda y selección de estudios	9
5. Síntesis y análisis de los resultados	11
5.1. Ensayos clínicos	11
5.2. Metaanálisis	16
6. Discusión	18
7. Conclusiones	20
8. Bibliografía	22
9. Anexos	26
9.1. Lista de principales abreviaturas usadas	26
9.2. Figuras y tablas	27

## 1. RESUMEN

El condicionamiento isquémico remoto (CIR) consiste en la aplicación de breves ciclos de isquemia y reperfusión, mediante un manguito de presión arterial en una extremidad, con el objetivo de producir efectos protectores contra la isquemia prolongada y el daño por reperfusión en órganos distantes. Durante los últimos años, esta técnica ha sido un procedimiento prometedor como tratamiento adyuvante en el ictus y en el infarto agudo de miocardio (IAM). A pesar de la sólida evidencia en estudios experimentales con animales, los resultados en ensayos clínicos en humanos han sido contradictorios. La presente revisión trata de encontrar la evidencia que respalda su uso en dichas situaciones.

Para ello, se realizó una búsqueda de ensayos clínicos y metaanálisis en PubMed, Cochrane, BVS (incluyó LILACS, IBECS, BDENF, BINACIS y PAHO), Scielo y Dialnet.

Se incluyeron diez ensayos clínicos y seis metaanálisis. Aunque la mayoría de ellos mostraron, de manera limitada, algún resultado clínico positivo para el IAM o para el ictus, el estudio mayor y más reciente no logró encontrar ningún beneficio con respecto a CIR y el IAMCEST (IAM con elevación del ST). Además, el único de los metaanálisis que evaluó el CIR en el ictus tampoco encontró beneficios.

Actualmente no hay evidencia suficiente que respalde el CIR como tratamiento adyuvante para el IAM o el ictus. Los resultados de los ensayos en curso deberían ayudar a clarificar la cuestión.

**Palabras clave:** Condicionamiento isquémico remoto, Percondicionamiento isquémico, Síndrome coronario agudo, Infarto agudo de miocardio, Ictus

## **ABSTRACT**

Remote ischemic conditioning (RIC) consists of brief cycles of ischaemia and reperfusion using a blood pressure cuff on a limb in order to provide protection against prolonged ischemia and reperfusion injury to target organs at distance. This technique has been a promising procedure for the adjuvant treatment of stroke and acute myocardial infarction (AMI) during last years. Despite the solid evidence among experimental studies using animals, the results in human clinical studies have been inconsistent. The present review attempts to find the current evidence supporting its use in such cases.

For this purpose, a search for clinical trials and meta-analyses from PubMed, Cochrane, BVS (which included LILACS, IBECs, BDNF, BINACIS and PAHO databases), Scielo and Dialnet was performed.

Ten trials and six meta-analyses were included. Although most of them showed some limited clinical improvements for AMI or Stroke, the latest and larger trial failed to find any benefit regarding RIC and STEMI. Furthermore, the only meta-analysis that evaluated the RIC in stroke also found no benefit.

Currently, there is not enough evidence to support RIC as an adjuvant treatment for AMI or stroke. The results of ongoing trials should help clarify the issue.

**Keywords:** Remote ischemic conditioning, Ischemic preconditioning, Acute coronary syndrome, Acute myocardial infarction, Stroke

## 2. INTRODUCCIÓN

El condicionamiento isquémico remoto (CIR) consiste en aplicar, en una extremidad mediante un manguito de presión arterial, varios ciclos de isquemia y reperfusión con el objetivo de producir un efecto beneficioso y protector en un órgano a distancia sometido a isquemia prolongada. Las posibles aplicaciones de este procedimiento no invasivo en el área de urgencias, se dirigirían principalmente a pacientes que presentan una patología isquémica aguda que compromete su vida o puede causar importantes secuelas, como es el caso del síndrome coronario agudo (SCA) y del ictus isquémico.

El estudio del fenómeno del condicionamiento isquémico (CI) comienza, hace más de tres décadas, con el artículo de Murray et al<sup>1.</sup>, al descubrir que breves ciclos de isquemia, de 5 minutos de duración, aplicados en una arteria coronaria, previos a una isquemia más prolongada, de 40 minutos de duración, protegían el miocardio de los perros, sujetos del estudio, logrando reducciones del 25% en el tamaño del infarto. Este experimento aplicó el pre-condicionamiento isquémico en la misma arteria coronaria en la que se iba a producir la isquemia posterior. Más tarde, Przyklenk et al<sup>2.</sup> observaron, también en modelos caninos, que la aplicación de pre-condicionamiento isquémico en una arteria coronaria protegía a regiones de miocardio irrigadas por otra coronaria diferente, que se sometía posteriormente a isquemia prolongada. Estudios posteriores demostraron que esos breves ciclos de isquemia-reperfusión, aplicados en un órgano, también protegían otros órganos situados a distancia, procedimiento que se ha denominado condicionamiento isquémico remoto (CIR)<sup>3.</sup> Desde ese primer hallazgo, más de 3000 artículos han tratado de analizar y confirmar los beneficios del condicionamiento isquémico en diferentes especies animales y en humanos<sup>4.</sup>

Por tanto, podemos distinguir entre un CI local, aplicado directamente sobre la arteria que irriga la zona a proteger, y un CI remoto (CIR), que se aplica en un órgano o territorio vascular distante de aquel sobre el que se quiere actuar. Además, dentro del CI, podemos distinguir entre preconditionamiento (PreCI), percondicionamiento (PerCI) y poscondicionamiento (PostCI), según la aplicación del procedimiento sea, respectivamente, previa, simultánea o posterior a la isquemia. No obstante, muchos autores utilizan el término preconditionamiento para englobar también al percondicionamiento, al ser ambos realizados de forma previa a la reperfusión del órgano isquémico y, por consiguiente, al daño por reperfusión. Así, la aplicación de

este procedimiento en situaciones en las que un paciente presenta un infarto agudo de miocardio (IAM) o un ictus isquémico, se considera PerCI, al realizarse simultáneamente a la isquemia, aunque muchos artículos lo catalogan como PreCI, al realizarse previamente al procedimiento de revascularización y, por tanto, previamente al daño por reperfusión asociado. En la presente revisión no se hará una distinción entre ambos términos y, siempre que sea posible, se utilizará el término CIR de forma genérica, entendiendo que aquí se refiere a su aplicación de forma remota, no local, en una extremidad, previa a la revascularización por cateterismo o trombólisis, en un paciente con un IAM o un ictus instaurado. Se excluye, por tanto, de esta revisión el PostCI, sea su aplicación remota o local.

Los mecanismos por los cuales se produce este efecto protector del CI no están del todo claros, pero están relacionados con los procesos bioquímicos que ocurren durante la isquemia y la posterior reperfusión y que se han estudiado principalmente en el miocardio.

Cuando se produce un evento isquémico, la reperfusión precoz es el tratamiento estándar que ha demostrado limitar el tamaño del infarto y reducir la mortalidad. Sin embargo, la terapia de reperfusión no está exenta de efectos negativos. El daño por reperfusión hace referencia a la muerte celular que se produce con la reperfusión y que es responsable de una parte del tamaño final del infarto. Esta necrosis está relacionada con procesos bioquímicos a nivel celular entre los que destaca la apertura de los poros de permeabilidad transitoria mitocondrial (mPTP) y fenómenos de hipercontractura en el caso de los cardiomiocitos<sup>5</sup>. Estos fenómenos se inician con la isquemia, debido a la privación energética, la caída del pH y las alteraciones electrolíticas, y conducen a una serie de reacciones, durante la reperfusión, responsables del daño celular.

Inicialmente, al producirse una isquemia prolongada, con el consiguiente déficit de oxígeno, se produce una serie de procesos en cascada a nivel celular. Hay una caída y posterior cese de la producción de adenosín-trifosfato (ATP) mitocondrial, un aumento de la glucólisis anaerobia debido a la falta de oxígeno, con aumento de la producción de ácido láctico intracelular, descenso del pH, una entrada masiva de Na<sup>+</sup> al citosol de la célula para compensar el pH ácido mediante el intercambiador Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> de la membrana plasmática, que se ve propiciado por la inhibición de la bomba Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa, debido a la falta de ATP, y una inhibición de la bomba Ca<sup>2+</sup>, entre otros. Con

la reperfusión, la célula vuelve a disponer de oxígeno, lo que genera por parte de la mitocondria grandes cantidades de especies reactivas del oxígeno (ROS) o radicales libres, lo cual aumenta el efecto del intercambiador  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ , aumentando todavía más la concentración intracelular de  $\text{Na}^+$ , lo que produce activación compensatoria inversa de la bomba  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  y, por tanto, un aumento del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular<sup>6</sup>. Este aumento de las ROS y del  $\text{Ca}^{2+}$  conduce a la activación de proteasas como la calpaína y a la apertura de mPTP que conducen a la liberación al citosol de citocromo C y la activación de las caspasas (mediadores de la apoptosis), así como a una actividad hipercontráctil, en el caso de los cardiomiocitos, por las oscilaciones citosólicas de  $\text{Ca}^{2+}$ , que se producen al activarse la bomba de  $\text{Ca}^{2+}$  para tratar de retirar el exceso del mismo desde el citosol al retículo endoplasmático, en una serie de ciclos de captación y liberación. Además, el lavado de los productos de desecho del metabolismo anaerobio, acumulados durante la isquemia, genera un gradiente osmótico que, junto a la alta concentración de  $\text{Na}^+$ , va a provocar la entrada de agua y el consiguiente edema celular. Por tanto, en conjunto, se produce una hipercontractura, una activación de proteasas como las calpaínas que dañan el citoesqueleto, un edema celular, un aumento de las ROS, la liberación al citosol de elementos mitocondriales como el citocromo C y la activación de mediadores de la apoptosis (caspasas) conduciendo, todo ello, a la muerte celular por rotura del sarcolema, necrosis o por apoptosis<sup>5,6,7</sup> (Figura 1).

El efecto protector del condicionamiento isquémico respondería a una secuencia formada por tres procesos que involucran diferentes vías y múltiples moléculas, sin que esté claramente definido un único mecanismo responsable<sup>3</sup>:

- Disparador o *trigger*. Se activa el proceso por medio de sustancias desencadenantes del mecanismo protector del condicionamiento isquémico que, a su vez, activarían determinados receptores, en especial los ligados a la proteína  $\text{G}^{3,8}$ . Estas sustancias incluyen elementos químicos liberados en la isquemia (iones de  $\text{Ca}^{2+}$ , óxido nítrico o NO, ROS), autacoides, que son sustancias que actúan a nivel local, denominadas también “hormonas locales” (adenosina, bradiquinina, prostaglandinas), neurotransmisores y hormonas (acetilcolina, angiotensina, catecolaminas, opioides) o citoquinas (interleuquina 6 o IL-6, factor de necrosis tumoral alfa o TNF $\alpha$ ).

- Cascada de mediadores intracelulares. Tras la activación por las sustancias disparadoras, se produce una cascada de mediadores intracelulares o vías de señalización molecular. Las más destacadas serían<sup>8,9</sup>:
  - Vía RISK (*Reperfusion Injury Salvage Kinase*). Esta vía es una ruta bioquímica formada por la activación secuencial de una serie de quinasas, entre las que destacan la PI3K, la PKB o Akt y la Erk, que conduce a la modulación de la apertura de mPTP<sup>5,8</sup>.
  - Vía SAFE (*Survivor Activating Factor Enhancement*). Esta vía, en la que juega un papel activador el TNF $\alpha$  o la IL-6, tiene un papel importante en la inhibición de la apoptosis y en la expresión de genes para mitigar el daño isquémico<sup>9</sup>.
  - Activación de la Proteína-quinasa C, relacionada con la apertura de los canales mitocondriales K<sub>ATP</sub><sup>9</sup>, directamente asociados con el efecto protector, aunque no está del todo claro su papel<sup>8</sup>. Su apertura evitaría la sobrecarga de Ca<sup>2+</sup>.
  - MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinases*), con efectos protectores, ralentizando el metabolismo energético.
  - Vía PKG. El óxido nítrico (NO) activaría la Proteína-quinasa G (PKG), cuyo objetivo serían los canales K<sub>ATP</sub> de la mitocondria y el intercambiador Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>, modulando la recuperación del pH<sup>5</sup>, ya que la acidosis evita la apertura de mPTP durante la reperfusión<sup>8</sup>.
  - Factor Inducido por Hipoxia (HIF), que tendría funciones reguladoras de la homeostasis celular e intervendría en la formación de ROS por la mitocondria<sup>8</sup>. Ante situaciones de hipoxia duradera, el HIF $\alpha$  induce la apoptosis y muerte celular, pero, inicialmente, estimulará genes destinados a restituir el aporte de nutrientes y energía al tejido afectado<sup>10</sup>.
  - MicroRNA. No está clara la función que desempeñan estas moléculas en la protección ante la isquemia/reperfusión. Podría estar relacionada con la expresión de proteínas protectoras como las proteínas de choque térmico<sup>8</sup>.
- Efectores: La mayoría de las vías mencionadas convergen en la mitocondria, que juega un papel fundamental<sup>3,8</sup>. Es allí donde se produce la inhibición de la apertura de mPTP y, por tanto, de la liberación de citocromo C al citosol y los subsiguientes procesos proteolíticos y de desintegración celular. Otro objetivo destacado son los canales de K<sub>ATP</sub>, tanto de la mitocondria como de la membrana plasmática, cuya apertura evitaría la sobrecarga de Ca<sup>2+</sup> y ayudaría a prevenir la apertura de mPTP<sup>6</sup>.

Por otro lado, cuando se trata de condicionamiento isquémico remoto, el estímulo activa tres vías principales para transferir su efecto protector al órgano diana<sup>3</sup>, aunque tampoco está completamente establecido el papel que desempeñaría cada una de ellas:

- Vía humoral. Se produciría una liberación al torrente sanguíneo de sustancias en el lugar de aplicación del estímulo isquémico. Estas sustancias, no del todo conocidas, alcanzarían los receptores en los órganos diana, dando lugar a la protección explicada anteriormente. Sigue sin estar claro el papel de los mediadores humorales, pero se han encontrado aumentos de sustancias como adenosina, bradiquinina, opioides y NO<sup>3</sup>.
- Vía neural. Las sustancias liberadas a nivel local, mediante los breves ciclos de isquemia-reperfusión, activarían vías nerviosas aferentes que transmitirían la respuesta a través del sistema nervioso autónomo<sup>3, 8</sup>.
- Vía sistémica genética e inflamatoria. La activación de genes y la expresión de proteínas jugaría un papel importante, especialmente en la segunda ventana de protección (24-48 h) del CIR. Este efecto consistiría principalmente en procesos que reducirían la respuesta inflamatoria<sup>3</sup> e involucrarían la expresión de genes y síntesis de proteínas con funciones protectoras.

En el caso de la neuroprotección, los mecanismos responsables comparten algunas características con la cardioprotección, aunque también presentan otras propias.

Con la isquemia cerebral, y la hipoxia secundaria a ella, la caída de la producción de ATP, al igual que sucedía en los cardiomiocitos, llevará a un descenso del pH, un incremento de Na<sup>+</sup> intracelular y a la sobrecarga de Ca<sup>2+</sup>. Los cambios en el potencial de membrana conducirán a la liberación de neurotransmisores como el ácido glutámico (Glu) desde las terminales presinápticas que, a su vez, inducirá un mayor incremento de Na<sup>+</sup> y Ca<sup>2+</sup> en las neuronas. Esta acumulación de Ca<sup>2+</sup> en el citosol y en la mitocondria conducirá a una serie de procesos intracelulares y a la muerte de la neurona<sup>10</sup>. Con la reperusión, también se producen una catastrófica cascada de reacciones en las que las organelas intracelulares, como las mitocondrias, juegan un importante papel<sup>11</sup>. Por otro lado, las zonas de penumbra, zonas de tejido cerebral alrededor del núcleo isquémico, que se abastecen a través de flujo sanguíneo colateral, sufrirán las consecuencias del daño por apoptosis<sup>10</sup>, por la inducción de este proceso mediante la liberación de caspasas y otras sustancias pro-apoptoicas.

El CI actuaría preservando el potencial de membrana mediante la apertura de los canales  $K_{ATP}$ , inhibiendo la liberación de neurotransmisores como el glutamato y reduciendo, por tanto, la excitotoxicidad neuronal, evitando la acumulación de  $Ca^{2+}$ , suprimiendo la muerte celular y los mecanismos apoptóticos, mediante la reducción de la liberación de citocromo C e inhibiendo las caspasas y los genes pro-apoptóticos, así como activando vías de señalización en las que participan varias proteínas-quinasas como Akt (o PKB) y Erk<sup>11</sup>, mencionadas anteriormente, así como los factores tróficos como las neurotrofinas (NGF y BDNF), que son proteínas que promueven la supervivencia y regulan la plasticidad y el establecimiento de conexiones sinápticas<sup>10</sup>. El HIF $\alpha$ , también comentado, estimulará factores de crecimiento vascular (VEGF) y la producción de eritropoyetina (Epo) implicados en procesos de supervivencia y de remodelado vascular y angiogénesis<sup>10,11</sup>. También se producirá una supresión de citoquinas proinflamatorias como el TNF y la expresión de proteínas de choque térmico (HSP) con un papel protector<sup>11</sup>.

Por tanto, aunque no está plenamente descrito su funcionamiento, determinados estímulos isquémicos desencadenan una serie de procesos biológicos endógenos a través de varias vías de señalización molecular que tendrían por objeto proteger del daño isquémico (Figura 2). Con el objetivo de desencadenar estos efectos protectores del CI, se han llevado a cabo estrategias terapéuticas mediante el uso de fármacos<sup>9</sup>, como agentes anestésicos volátiles, adenosina o ciclosporina, mediante ejercicio físico<sup>6</sup> o mediante modalidades mecánicas de condicionamiento isquémico, como la aplicación de pequeños ciclos isquémicos en la propia arteria coronaria reperfundida por cateterismo en el PostCI local<sup>4,9</sup>, o la aplicación de ciclos cortos de isquemia y reperfusión en una extremidad con el uso de manguitos de presión en el CIR<sup>3</sup>. No están claras las diferencias y similitudes de las diferentes estrategias y cuáles son los mecanismos y vías implicadas en cada caso, aunque varios de ellos serían comunes entre sí.

En la presente revisión, nos centraremos en el condicionamiento isquémico remoto (CIR), realizado mediante la aplicación de ciclos cortos de isquemia y reperfusión, mediante un manguito de presión arterial aplicado en brazo o muslo, a presiones de 200 mmHg o mayores, en situaciones agudas de isquemia que conllevan gran morbimortalidad como son el SCA y el ictus isquémico. Esta aplicación se enmarcaría, como se ha mencionado, en el PerCIR, por realizarse durante una situación de isquemia ya

establecida y previa a la revascularización, aunque, en ocasiones, se la incluya como PreCIR.

Se evaluará la evidencia que apoya su aplicación, ya que se trata de un sencillo procedimiento que podría ponerse en marcha dentro de los cuidados enfermeros que recibe un paciente atendido de urgencia por las patologías mencionadas, hasta su llegada a una unidad especializada para la revascularización.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo principal**

Determinar el nivel de evidencia que sustenta la aplicación de condicionamiento isquémico remoto (CIR) en pacientes con un proceso isquémico agudo de tipo cardiaco o cerebrovascular.

#### **3.2. Objetivo secundario**

Determinar los efectos adversos y la viabilidad de la aplicación por parte de los enfermeros de servicios de urgencias y emergencias del CIR.

### **4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS**

La revisión sistemática se ha centrado en los ensayos clínicos de tipo aleatorizado (ECA) disponibles en la literatura científica sobre el condicionamiento isquémico remoto aplicado en el tratamiento de urgencia por isquemia aguda, cardíaca o cerebrovascular. Como complemento a esta revisión de ECA, también se han recuperado los metaanálisis existentes sobre el tema. Para ello, se ha realizado una búsqueda de artículos científicos en bases de datos internacionales. La búsqueda principal se ha realizado en la base de datos MEDLINE a través del motor de búsqueda PubMed. Para ampliar los datos obtenidos en esa primera búsqueda, se ha utilizado el buscador de la BVS-Biblioteca Virtual de la Salud (bvsalud.org) que da acceso a diferentes bases de datos (IBECS, LILACS, CUBMED, BDNF, BINACIS, PAHO, MEDLINE). La elección del buscador de bvsalud.org de la Red BVS en lugar de la BVS España del ISCIII se basa en la mayor colección de bases de datos accesibles desde el primero. También se han realizado búsquedas a través de Dialnet, Scielo y en la Biblioteca Cochrane de revisiones sistemáticas. En el caso de la búsqueda mediante el buscador de la BVS, se han filtrado los artículos provenientes de la base de datos MEDLINE para evitar duplicidades con los obtenidos desde PubMed.

Se ha utilizado el tesaurus para la búsqueda en aquellas bases de datos que lo permiten, mediante los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS), en el caso de la BVS, y los *Medical Subject Headings* (MeSH), en PubMed y Cochrane. En el caso de PubMed, debido a la gran cantidad de registros que maneja, la necesidad de acotar más los resultados y las mayores posibilidades de sus herramientas de búsqueda, se ha utilizado un *Major Topic*, o MeSH principal. En el caso de la BVS, la búsqueda ha combinado el uso de DeCS con búsqueda de términos específicos en los apartados de título, resumen y asunto. En los casos de Dialnet y Scielo, la búsqueda mediante descriptores no era posible.

Los DeCS y los MeSH no disponen del descriptor “Condicionamiento Isquémico” (o “Acondicionamiento Isquémico”) o “*Ischemic Conditioning*”. Tampoco existe descriptor para el “Percondicionamiento Isquémico” o “*Ischemic Per-conditioning*”. Ambos conceptos se encuentran englobados en el descriptor “Precondicionamiento Isquémico” o “*Ischemic Preconditioning*”. Sí existe descriptor específico para el “Poscondicionamiento isquémico” o “*Ischemic Postconditioning*”, que aquí se considera un criterio de exclusión, ya que no coincide con el objetivo de esta revisión.

Las estrategias de búsqueda han diferido entre las diferentes bases de datos. El motivo ha sido la necesidad de acotar el alto número de resultados obtenidos desde PubMed en base a las mayores posibilidades que ofrece su buscador. En las demás bases de datos, el reducido número de resultados permitía una búsqueda más abierta. La figura 3 muestra el algoritmo de búsqueda utilizado en PubMed.

Todos los registros obtenidos se han filtrado por idioma, recuperando solamente aquellos que utilizan el inglés o el español. Las búsquedas en PubMed y Cochrane se han realizado en inglés, mientras que se ha utilizado el español para las realizadas en BVS, Dialnet y Scielo.

Si los motores de búsqueda lo permitían, se han utilizado filtros para el idioma, la exclusión de ensayos no humanos (en animales), aquellos que no disponían de *abstract* y enlace al texto completo (bien libre o bien por suscripción) y para el periodo temporal de selección. Con el objetivo de obtener sólo resultados actualizados, este período ha incluido aquellos artículos publicados desde el 1 de enero del 2010.

Tras una primera obtención de resultados, se ha realizado la selección mediante un doble filtrado, en primer lugar, por revisión del título, seguida de una segunda revisión

del resumen para descartar aquellos artículos que no se relacionaban con los criterios de inclusión o que presentaban alguno de los criterios de exclusión (figuras 3 y 4). Se ha logrado la recuperación del texto completo para todos los artículos de ECA y para todos menos uno de los metaanálisis que han superado el filtro, fuese su acceso libre o mediante suscripción.

## **5. SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS**

Se han seleccionado diez ensayos clínicos y seis metaanálisis que cumplieran los criterios expuestos en el apartado anterior.

### **5.1. Ensayos clínicos**

De los diez ensayos revisados, ocho se realizaron en pacientes con SCA, en siete de los cuales se trataban exclusivamente de pacientes con un IAM con elevación del segmento ST en el electrocardiograma (IAMCEST), mientras que en un estudio se realizó tanto en pacientes con elevación del ST como en pacientes con descenso del ST (IAMSEST). Los dos estudios restantes se realizaron en pacientes con ictus. La tabla 1 muestra el número de pacientes y los principales resultados encontrados para los ensayos revisados.

El número total de sujetos participantes en los estudios fue de 7186, de los cuales 6717 correspondían a pacientes con diagnóstico de SCA y 469 a pacientes con ictus. No obstante, el número de participantes final que completaron los protocolos principales de estudio, una vez excluidos los pacientes de los que no se pudo obtener los datos de las principales variables de la investigación, bien por contraindicación de alguna prueba complementaria o por pérdida durante el seguimiento, bien porque fueron excluidos por cambios en el diagnóstico inicial, fue de 5205, de los cuales 5030 correspondían a pacientes con SCA y 175 a pacientes con ictus isquémico.

Todos los estudios analizados realizaron una asignación aleatorizada de los pacientes al grupo de intervención con CIR y al grupo de control.

El procedimiento consistió en 3 o 4 ciclos, dependiendo del estudio, de 4 o 5 minutos de isquemia seguidos de 4 o 5 minutos de reperfusión, mediante la aplicación de un manguito de presión arterial en brazo o pierna con presiones de 200 mmHg o 20-25 mmHg por encima de la TAS (tensión arterial sistólica).

De los ocho ensayos sobre pacientes con SCA, tres utilizaron la misma muestra de sujetos, ya que sobre el estudio inicial de Bøtker et al.<sup>12</sup> se realizaron dos estudios complementarios<sup>13, 14</sup>.

En el primero de los estudios incluidos, Rentoukas et al.<sup>15</sup> realizaron su intervención sobre sujetos con IAMCEST a los que aplicaron CIR o CIR más la administración de morfina y compararon con un grupo de control, previamente a la realización de la ICP. Como se ha mencionado anteriormente, los opioides y sus receptores podrían estar involucrados en las vías de señalización molecular que dan lugar al efecto protector del CI, por lo que los autores querían investigar si la combinación de CIR + morfina tenía un efecto superior al CIR o al control. Este estudio halló una significativa mayor normalización del segmento ST del electrocardiograma en ambos grupos de intervención respecto al grupo de control cuando se analizó como variable binaria (normalización frente a no normalización) y en el grupo de CIR + morfina, con respecto al control, cuando se analizó por porcentaje de normalización del segmento ST. También se encontró, de manera significativa, un menor pico en las concentraciones de troponina I (TnI) entre los grupos de intervención y el grupo de control cuando los dos primeros se analizaron agregados, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa cuando se analizaron por separado ambos grupos.

En el ensayo CONDI-1<sup>12</sup>, así como en los dos estudios derivados<sup>13,14</sup> se estudió a pacientes con IAMCEST a los que se trasladaba para la realización de una ICP aplicando el CIR desde la asistencia inicial del paciente en la ambulancia. Los resultados de estos estudios encontraron un aumento del índice de salvamento miocárdico o MSI valorado mediante SPECT (Tomografía por emisión de fotón único) a los 30 días (siendo  $MSI = [\text{área en riesgo} - \text{área de tamaño final del infarto}] / \text{área en riesgo}$ ) en un análisis por protocolo (incluyendo sólo a los participantes de los que se completó el protocolo de estudio), pero no en un análisis por intención de tratar (cuando se incluyó a todos los pacientes admitidos inicialmente, incluido aquellos a los que no se les pudo hacer todo el seguimiento o se perdieron durante el mismo). Cuando se analizó el MSI en relación al tiempo de retraso del sistema sanitario, medido como tiempo que pasa desde la llamada al servicio de emergencias hasta que se logra atravesar la lesión culpable mediante el catéter en la sala de hemodinámica, se observó que el MSI aumentó significativamente en el grupo de intervención con CIR, frente al grupo de control, cuando los tiempos hasta el cateterismo fueron mayores a 120

minutos. Mientras en el grupo de control el MSI decrecía para tiempos mayores a 120 minutos, en el grupo de intervención el MSI se mantuvo para esos tiempos. Estos resultados apuntan a que los pacientes con un mayor retraso hasta el cateterismo podrían beneficiarse del CIR al mantener la posibilidad de una mayor área de miocardio salvada durante más tiempo.

Otro posible beneficio que se observó, fue el menor riesgo de eventos adversos mayores de tipo cardíaco y cerebrovascular o MACCE (*Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events*), una variable compuesta por eventos de tipo IAM, ACV, AIT, reingreso por insuficiencia cardíaca (IC) o mortalidad por todas las causas durante el periodo de seguimiento posterior a la inclusión en el estudio (una media de 3,8 años), tanto en un análisis por protocolo, como en un análisis por intención de tratar. La mortalidad por cualquier tipo de causa también fue menor en el grupo de intervención con CIR cuando los datos se analizaron por protocolo.

Sin embargo, los autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tamaño final del infarto a los 30 días (aunque sí había una cierta tendencia a un menor tamaño en el grupo de intervención), en el cTFC (*Corrected TIMI Frame Count*), que es una técnica que cuantifica el flujo TIMI coronario, en los niveles de troponina T (TnT) en las horas posteriores al cateterismo, en la normalización del segmento ST, en la fracción de eyección (FEVI) o en el grado de IC valorada por la escala NYHA a los 30 días, ni en los componentes de MACCE analizados por separado.

Por su parte, Manchurov et al.<sup>16</sup> incluyeron en su estudio tanto pacientes con IAMCEST como IAMSEST y encontraron que la vasodilatación mediada por flujo (VMF), o FMD por sus siglas en inglés, que es una técnica para valorar la función endotelial en la arteria braquial, era significativamente mayor en los pacientes a los que se les había realizado CIR previo a la ICP. Además, esa diferencia con respecto al grupo de control seguía siendo significativa a los 7 días. En esta técnica utilizada para valorar la disfunción endotelial, está implicada la liberación de óxido nítrico y otros factores relajantes del endotelio a los que se les podría atribuir alguno de los efectos del CI. No hubo, sin embargo, diferencias con respecto al grupo de control en parámetros ecocardiográficos como la FEVI o el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo, ni en el cTFC.

En el estudio de White et al.<sup>17</sup>, en la línea de lo encontrado por el estudio CONDI 1<sup>12</sup>, se observó un aumento del MSI en el grupo de intervención con CIR frente al grupo de control. También encontraron una reducción del tamaño del infarto, tanto en porcentaje del ventrículo izquierdo, como en masa absoluta del mismo. Otros hallazgos encontrados fueron la reducción del edema miocárdico y la reducción de la troponina T de alta sensibilidad (hsTnT) a las 24 horas. Respecto al área bajo la curva (AUC) de la concentración plasmática de hsTnT en 24 horas, aunque hubo una reducción, no fue significativa estadísticamente. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas, entre el grupo de intervención y el grupo control, en la FEVI o en los volúmenes diastólicos o sistólicos finales (telediastólicos y telesistólicos) del ventrículo izquierdo.

En cuanto al número de participantes de la muestra, el estudio RIC-STEMI<sup>18</sup> fue el segundo de mayor tamaño. Los autores encontraron un descenso en el riesgo de reingreso por insuficiencia cardíaca y en la mortalidad por causa cardíaca durante un periodo de seguimiento que osciló entre 1 y 3,7 años, con una media de 2,1 años. Sin embargo, este estudio no encontró diferencias significativas en cuanto a reducción de MACCE, AUC de la concentración plasmática de TnI en 48 horas, ni en la FEVI a los 12 meses, aunque ésta mostró una tendencia, no significativa estadísticamente, a la recuperación en el grupo de intervención. No obstante, sí se mostró mejora significativa entre aquellos con una fracción de eyección más deteriorada.

CONDI-2/ERIC-PPCI<sup>19</sup>, el último y más reciente de los estudios analizados en relación al uso de CIR en pacientes con IAMCEST, es el que presenta una mayor muestra de pacientes. Esta investigación internacional multicéntrica, en la que han participado centros de Reino Unido, Serbia, Dinamarca y España, realizó una asignación aleatoria de 5401 pacientes, de los que, tras exclusiones o pérdidas, se incluyeron 5115 para el análisis por intención de tratar. De ellos, se completó el protocolo de seguimiento en 4213 pacientes. El tamaño de la muestra fue, por tanto, aproximadamente diez veces mayor que el siguiente estudio en número de participantes (ver tabla 1). Los criterios de valoración principales fueron los reingresos por insuficiencia cardíaca o la muerte por causas cardíacas a los 12 meses. Contrariamente a lo encontrado en el estudio RIC-STEMI<sup>18</sup>, aquí no se observaron diferencias entre el grupo de intervención con CIR y el grupo de control, ni en el análisis por intención de tratar ni en el análisis por protocolo. Tampoco encontraron

beneficios en cuanto a muerte por cualquier causa o eventos mayores cardíacos o cerebrovasculares (MACCE), tomados en conjunto o por separado, al mes y a los 12 meses, ni en la incidencia de implantación de un DAI (desfibrilador automático implantable) en los 12 meses siguientes a la intervención. Respecto al tamaño del infarto, evaluado por el AUC de la troponina T de alta sensibilidad (hsTnT) en 48 horas para un subgrupo de la muestra (n=2662), tampoco hubo diferencias.

Respecto a los ensayos que se realizaron en pacientes con un diagnóstico de ictus isquémico, Hougaard et al.<sup>20</sup> en un estudio que reclutó 443 pacientes que se asignaron de forma aleatoria a un grupo de tratamiento con CIR, durante el traslado en ambulancia, junto con trombólisis mediante Alteplasa (rtPA), tras la confirmación del diagnóstico en el hospital, o a un grupo de control con tratamiento estándar (rtPA), de los que se completó el protocolo en 149 sujetos, tras exclusiones por no cumplir los criterios diagnósticos o por abandono o pérdida durante el seguimiento, no encontraron beneficios estadísticamente significativos en las variables inicialmente propuestas para estudio. El tamaño final del infarto, la expansión del mismo o el salvamento de área en penumbra (zona de tejido cerebral que rodea el núcleo isquémico, en riesgo tras un ictus, pero potencialmente viable) evaluados por resonancia magnética, tanto de perfusión (PWI-RM) como de difusión (DWI-RM), a las 24 horas y al mes del evento, no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de intervención y el de control. Tampoco las mostraron el examen clínico a los tres meses, que incluyó la valoración de la Escala Rankin modificada (mRS) y la escala NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*). Sin embargo, tras un ajuste por la severidad de la hipoperfusión inicial, se encontró una diferencia significativa en la supervivencia de tejido, que sugiere un efecto neuroprotector del CIR. No obstante, hay que tomar con cautela estos resultados, ya que esta medida no estaba contemplada en los criterios de valoración preestablecidos para el estudio. Por otro lado, un análisis del subgrupo de pacientes excluidos para el protocolo tras la confirmación de un ACV hemorrágico en lugar de isquémico, no encontró diferencias entre el grupo de intervención y el de control en el volumen del hematoma o en la mortalidad a los 3 meses.

Por su parte, el estudio RECAST<sup>21</sup>, un ensayo piloto con sólo 26 pacientes, que evaluó principalmente la tolerancia al procedimiento con CIR, además de varios marcadores bioquímicos posteriores al evento y la eficacia clínica a los 90 días, encontró una disminución en la puntuación de la Escala NIHSS (a menor puntuación, menor

gravedad del ictus) en el grupo de intervención a los 90 días y un incremento de la proteína de choque térmico HSP27, así como de su forma fosforilada, en muestras sanguíneas al cuarto día de ingreso. La expresión de esta proteína de choque térmico estaría relacionada con los efectos neuroprotectores del CIR. No se encontraron diferencias en otros biomarcadores como la proteína C reactiva (marcador de inflamación), troponina T, MMP-9 o metaloproteínasa-9 (enzima proteolítica implicada en el remodelado de la matriz extracelular), proteína S100 $\beta$  (que actúa como factor neurotrófico) o endocannabinoides. Tampoco hubo variación en cuanto a la puntuación de la escala mRS a los 90 días. Las medidas hemodinámicas, como la presión arterial media (TAM) o la presión venosa central (PVC), no variaron entre grupos y no se produjeron efectos adversos importantes con la aplicación de CIR. Sólo un participante, de los trece del grupo de intervención, mostró intolerancia a la presión de inflado del manguito.

## **5.2. Metaanálisis**

De los seis metaanálisis, sólo se ha podido recuperar el acceso a texto completo en cinco de ellos, de los cuales cuatro analizaban estudios realizados en pacientes con síndrome coronario agudo y uno se ocupaba de ensayos en pacientes con ictus.

En el caso del síndrome coronario agudo, los metaanálisis encontrados<sup>22-25</sup> compartían algunos de los estudios revisados, por lo que el número total de ensayos analizados fue de veintiuno, junto con otros dos estudios derivados de uno de los ensayos incluidos, con el que compartían la misma muestra poblacional. Los artículos revisados por los metaanálisis incluyeron tanto procedimientos PreCI o PerCI, como PostCI entre una muestra total de 4548 pacientes asignados a grupos de intervención o control, aunque la cifra de participantes en los que se completó el protocolo de estudio, varía en función de la variable analizada y muestra discrepancias entre las diferentes revisiones para los mismos estudios. De estos veintiún ensayos clínicos, doce correspondían a PreCIR o PerCIR, objeto de la presente revisión. Los restantes analizaron el PostCI, bien solo, bien en combinación con Pre o PerCI.

Sólo uno de los metaanálisis encontrados se ocupó de la revisión de estudios sobre el CI en ictus<sup>26</sup>.

La revisión de Elbadawi et al.<sup>22</sup> concluyó, tras revisar ocho ensayos clínicos, que el CIR estaba asociado de forma significativa con una reducción del tamaño del infarto

evaluada por marcadores bioquímicos, mejores tasas de normalización del segmento ST y una reducción de los MACCE. La reducción del tamaño del infarto evaluada por imagen cardíaca (RM o SPECT) no resultó estadísticamente significativa. De los ocho ensayos analizados, cinco corresponden a procedimientos de Pre o PerCIR, de los cuales tres han sido analizados en presente trabajo, en el punto 5.1<sup>12, 15, 17</sup>.

En el metaanálisis de Man et al.<sup>23</sup>, fueron trece los ensayos revisados, siete de los cuales coincidían con la revisión anterior, incluidos los tres analizados en el punto 5.1 del presente trabajo. Respecto al procedimiento evaluado, once ensayos se ocuparon del Pre o PerCIR, sin PostCI, Los resultados apuntaron a una disminución estadísticamente significativa del tamaño del infarto, evaluado por biomarcadores mediante el AUC de CK-MB (creatin-quinasa-MB) y TnT, una mayor normalización del segmento ST y una disminución de la mortalidad por cualquier causa en los grupos de intervención frente al control. También encontraron un menor pico de CK-MB, pero no hubo diferencias en cuanto a los picos de troponinas (TnI y TnT).

En este metaanálisis, varios de los estudios revisados eran publicaciones no indexadas ni en PubMed ni en Google Scholar, lo que ha impedido comprobar sus *abstracts*.

La revisión de McLeod et al.<sup>24</sup> recoge once artículos, nueve ensayos clínicos y dos artículos derivados de uno de esos ensayos. Todos ellos se ocupan del Pre o PerCIR solo o en combinación con el PostCI, pero no se incluyen artículos sobre el PostCI aislado. En el apartado 5.1 de la actual revisión se han analizado cinco artículos revisados en este metaanálisis<sup>12, 13, 15-17</sup>. Se encontró un mayor MSI, un menor tamaño del infarto y menor tasa de MACCE en el grupo de CIR frente al control. Al desagregar los componentes de la variable MACCE, se encontró una reducción de eventos de insuficiencia cardíaca, pero no hubo diferencias significativas en cuanto a reinfarto, ictus o mortalidad.

La última revisión sobre el CI en el IAM es la publicada en enero de 2019 por Gong et al.<sup>25</sup> En ella se analizan catorce estudios, doce de los cuales son ensayos clínicos y otros dos artículos derivan de uno de estos ensayos, igual que sucedía en la revisión anterior. De los catorce estudios, hay siete que estudian el PostCI o una combinación de éste con el Pre o PerCI. Los siete restantes se ocupan exclusivamente de Pre o PerCI. De ellos, cuatro se han analizado en el apartado 5.1 de este trabajo.

Las conclusiones de esta reciente revisión apuntan a un mayor MSI, un menor nivel de enzimas cardíacas y una menor tasa de MACCE en el grupo del CI. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tamaño del infarto, en la FEVI ni en el número de pacientes con flujo TIMI grado 3 (flujo arterial normal).

Respecto a pacientes con ictus en los que se aplica CIR, se encontró un metaanálisis<sup>26</sup> dentro de las revisiones Cochrane, que utilizan una metodología muy exhaustiva. Esta revisión incluyó siete ensayos en los que participaron 735 pacientes. Por un lado, tres ensayos se centraron en los efectos preventivos del CIR en personas con estenosis arterial intracerebral o carotídea, lo que está fuera de los objetivos del presente trabajo. Los cuatro artículos restantes, estudiaron el efecto del CIR en el tratamiento del ictus, incluyendo 364 pacientes. De estos artículos, sólo dos se corresponden con el objetivo de esta revisión y coinciden con los dos ensayos<sup>20, 21</sup> incluidos referentes al ictus en el análisis del apartado 5.1. Los otros dos ensayos se refieren a tratamiento con CIR a largo plazo en pacientes con enfermedad de pequeños vasos cerebrales y su efecto sobre el tratamiento del ictus. A pesar de los resultados comunicados por los autores de los dos ensayos citados, el de Hougaard et al.<sup>20</sup> y el de England et al.<sup>21</sup>, los autores de la revisión Cochrane discrepan de sus conclusiones y defienden que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el volumen final del infarto, en la severidad del mismo evaluado por la escala NIHSS o en la mejora de la disfunción psicológica o cognitiva. No se reportaron efectos adversos relacionados con el CIR, pero sí se halló, un aumento de la tasa de muerte o dependencia en pacientes del grupo de RIC que recibían tratamiento trombolítico, aunque los autores de la revisión otorgan a este efecto una baja evidencia.

## **6. DISCUSIÓN**

Las revisiones de la literatura científica han encontrado una sólida evidencia entre diversos modelos y especies animales que respalda el efecto citoprotector del CIR<sup>3</sup>. Sin embargo, a pesar del prometedor potencial de este procedimiento en esos modelos animales y en ensayos exploratorios en humanos<sup>27</sup>, los resultados de la traslación de los beneficios experimentales a la clínica han sido contradictorios<sup>3</sup>.

Los ensayos clínicos evaluados en el presente trabajo<sup>12-18</sup>, a excepción del más reciente y de mayor tamaño publicado hasta ahora<sup>19</sup>, mostraron algún tipo de beneficio del CIR en pacientes con IAM. Estos hallazgos coinciden con los metaanálisis presentados<sup>22-</sup>

<sup>25</sup>, que en sus revisiones también encontraron beneficio en la aplicación de esta técnica de condicionamiento. Sin embargo, estos posibles beneficios han resultado modestos en los resultados clínicos, siendo no coincidentes en algunas de las variables medidas entre diferentes estudios. Mientras que, por ejemplo, un estudio encontraba una reducción del tamaño del infarto<sup>17</sup> y un aumento del índice de salvamento miocárdico (MSI), otro<sup>12</sup> no encontraba diferencias en el tamaño, aunque sí en el MSI. Se han reportado disminución de los eventos adversos MACCE durante el periodo de seguimiento cuando se evaluaban agregados, pero no cuando se valoraban sus componentes por separado en un estudio<sup>13</sup>, mientras que en otro<sup>18</sup>, sí había reducción de la mortalidad y de los reingresos por insuficiencia cardíaca (IC), pero no en la variable MACCE compuesta. En la concentración plasmática de biomarcadores como la TnI o la TnT, o en la normalización del segmento ST, también se encontraron diferencias entre los ensayos que las incluían como criterio de valoración (ver tabla 1).

Los estudios evaluados, anteriores al CONDI-2/ERIC-PPCI<sup>19</sup>, tenían muestras de pequeño o medio tamaño, siendo el de Gaspar et al.<sup>18</sup> el de mayor tamaño con 516 pacientes asignados a los grupos de estudio. En el caso de los metaanálisis que versaban sobre el CI en el IAM, el número total de todos los pacientes de los diferentes estudios, asignados inicialmente a los grupos (por intención de tratar), fue de 4548, aunque esa cifra se reduce a 2957 si sólo se contabilizan los estudios que valoraban el Pre o PerCIR solo o en asociación con el PostCI (excluidos los que sólo se ocupaban de este último). El ensayo CONDI-2/ERIC-PPCI<sup>19</sup>, supera con 5401 pacientes la cifra total de los participantes de todos los estudios anteriores, con 4213 pacientes recuperados para un análisis por protocolo, lo que refleja la importancia de esta reciente publicación en el esclarecimiento de este tema. Este ensayo ha dado un vuelco en esa tendencia a resultados positivos, aunque limitados, en el estudio del CIR en el IAM. En él, no se encontraron diferencias del grupo de CIR con respecto al grupo de control en los parámetros clínicos tras un año de seguimiento (MACCE, eventos cardiacos, cerebrovasculares, mortalidad, insuficiencia cardíaca) ni en el tamaño del infarto evaluado, en este caso, sólo mediante el marcador enzimático hsTnT y el área AUC de su concentración en 48 horas.

Esta falta de traslación de los resultados experimentales en modelos animales a los resultados clínicos en humanos, así como los resultados contradictorios podrían estar influenciados por las comorbilidades y tratamientos farmacológicos seguidos por los

pacientes que presentan estas patologías, en comparación con los modelos animales jóvenes y sanos<sup>4, 19</sup>. No obstante, otra posible explicación aducida es el pequeño tamaño de muchos de esos estudios, que podría haber resultado en errores tipo 1 (falsos positivos)<sup>19</sup> y, por consiguiente, en la aceptación de la hipótesis alternativa, rechazando la hipótesis nula.

Tras los resultados de este último estudio<sup>19</sup>, las expectativas puestas en el CIR como adyuvante en el tratamiento del IAM han quedado seriamente dañadas. Tal vez sean necesarios otros enfoques en la búsqueda de mecanismos cardioprotectores<sup>27</sup>.

En el caso del uso de CIR en el tratamiento de pacientes con ictus, los estudios disponibles son escasos. En la presente revisión sólo se encontraron dos ensayos<sup>20, 21</sup> y un metanálisis<sup>26</sup> dentro del periodo de tiempo revisado. Ambos estudios encontraron beneficio en sus conclusiones, aunque en el caso del estudio de mayor tamaño<sup>20</sup>, las variables de estudio preestablecidas no encontraron diferencias con el grupo de control. Sólo tras el ajuste por severidad de la hipoperfusión, los autores, identificaron una disminución del área de tejido en riesgo. No obstante, la revisión Cochrane<sup>26</sup> de ambos estudios no considera significativos los resultados, contradiciendo a los autores. El apoyo de estudios previos en animales, así como la seguridad de la técnica demostrada en estudios anteriores, animan a la realización de nuevos estudios de mayor tamaño que permitan esclarecer si los efectos neuroprotectores detectados son trasladables a la práctica clínica<sup>28</sup>.

Actualmente están en marcha varios ensayos clínicos en Europa sobre el CIR en el ictus, entre ellos un ensayo español, el REMOTE-CAT (Registrado en [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03375762) con el número NCT03375762), que se lleva a cabo en Cataluña.

## **7. CONCLUSIONES**

Mediante esta revisión, se pretendía determinar tanto la seguridad como la evidencia que sustenta la aplicación del CIR en situaciones de urgencia. Respecto a lo primero, el procedimiento ha demostrado ser una técnica segura, de bajo coste y de fácil aplicación. Los estudios revisados apenas encontraron efectos adversos más allá de dolor en la zona de aplicación, petequias cutáneas o falta de tolerancia a la presión del manguito. Además, en cuanto a los resultados clínicos, los estudios analizados no encontraron efectos negativos en las variables evaluadas para los pacientes que recibieron la intervención. Sólo un metaanálisis encontró, basándose en un único

estudio, un posible mayor riesgo de dependencia o muerte, valorado mediante la escala mRS durante el seguimiento, en pacientes con ictus sometidos a tratamiento trombolítico que recibieron CIR, aunque este resultado, como los propios autores del metaanálisis indican, tiene una baja evidencia.

El CIR ha sido durante los últimos años un prometedor procedimiento con potencial para disminuir el daño isquémico y el daño por reperfusión de órganos sometidos a isquemia, como ocurre en el IAM y en el ictus isquémico. Los resultados clínicos en humanos no han logrado traducir ese potencial, demostrado en modelos animales previos, aunque han logrado algunos efectos beneficiosos limitados. Sin embargo, el último gran estudio publicado en relación al CIR en el tratamiento del IAMCEST, parece enfriar las expectativas al no encontrar beneficios clínicos significativos.

En el caso del ictus isquémico, la escasez de ensayos clínicos publicados no permite extraer conclusiones sobre su efectividad. Por tanto, será necesario esperar a la publicación de los resultados de los ensayos clínicos que actualmente se están desarrollando.

En consecuencia, respecto al principal objetivo de esta revisión que era establecer el nivel de evidencia que sustenta esta técnica, y a pesar de que la literatura científica avala la seguridad del procedimiento, no existen actualmente evidencias suficientes que apoyen su uso ni su inclusión dentro del tratamiento y de los planes de cuidados del paciente que acude a urgencias o que es atendido por un servicio de emergencias extrahospitalarias a causa de un ictus isquémico o de un síndrome coronario agudo. Los ensayos clínicos en marcha podrían añadir más luz a la cuestión y aportar nuevas evidencias.

Por último, se debe mencionar que esta revisión presenta una serie de limitaciones, entre ellas que no se han incluido artículos que valoraban el Pre o PerCIR junto al PostCI, por ser este último uno de los criterios de exclusión. Otra limitación ha consistido en centrar la búsqueda de ensayos clínicos en inglés a través de PubMed, sin complementarlo con otras bases de datos importantes como WoS, EMBASE o Scopus. No obstante, para los criterios de inclusión aquí especificados, los metaanálisis analizados, que hacían uso de esas bases de datos, coincidieron en la mayoría de los estudios encontrados para esta revisión. De hecho, algunos de los aquí recogidos no habían sido valorados en dichos metaanálisis por ser de publicación más reciente. Por

último, debido a la heterogeneidad de las variables medidas y del tamaño muestral, un enfoque de metaanálisis, con su correspondiente análisis estadístico, habría sido más adecuado para hacer una evaluación de la evidencia, a pesar de exceder el alcance y objetivo de esta revisión.

## **8. BIBLIOGRAFÍA**

1. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986;74(5):1124-36.
2. Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, Kloner RA, Whittaker P. Regional ischemic «preconditioning» protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation*. 1993;87(3):893-9.
3. Stokfisz K, Ledakowicz-Polak A, Zagorski M, Zielinska M. Ischaemic preconditioning – Current knowledge and potential future applications after 30 years of experience. *Adv Med Sci*. 2017;62(2):307-16.
4. Cuellas-Ramón C, de Prado AP, Pérez-Martínez C, Diego-Nieto A, Gonzalo-Orden JM, Fernández-Vázquez F. Investigación traslacional en isquemia, infarto de miocardio y reperfusión. *Rev Esp de Cardiol Supl*. 2013; 13(E):57-63.
5. Albuquerque Béjar JJ. Terapia combinada con condicionamiento isquémico remoto y tratamiento metabólico para la prevención del daño por reperfusión. Mecanismos implicados [Internet] [Ph.D. Thesis]. Universitat Autònoma de Barcelona; 2016 [citado 4 de diciembre de 2019]. Disponible en: <http://www.tdx.cat/handle/10803/395206>
6. Álvarez-Gómez JA, Hernández-García S. Cardioprotección endógena en la rehabilitación cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 11(E):45-9.
7. Garcia-Dorado D, Rodríguez-Sinovas A, Ruiz-Meana M, Inserte J. Protección contra el daño miocárdico por isquemia-reperfusión en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(5):394-404.
8. Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circ Res*. 2015;116(4):674-99.

9. Rosenberg JH, Werner JH, Moulton MJ, Agrawal DK. Current Modalities and Mechanisms Underlying Cardioprotection by Ischemic Conditioning. *J of Cardiovasc Trans Res.* 2018;11(4):292-307.
10. Beas-Zárate C, Ureña-Guerrero ME, Saucedo-Arellano L, Murguía Castillo J, Rivera-Cervantes M. Vías de señalización intracelular asociadas a la neuroprotección en la isquemia. En: Beas Zárate C, Ureña Guerrero ME, Rivera Cervantes MC, Pallàs i Lliberia M, Camins Espuny A. *Tópicos de Actualización en Neurobiología III: Excitotoxicidad y Cognición en Enfermedades Neurogenerativas: Aspectos Básicos, Clínicos y Sociales, Memorias Electrónicas.* 2010 [citado 4 de diciembre de 2019]; Disponible en: <http://diposit.ub.edu/dspace/handle/2445/14244>
11. Lehotský J, Burda J, Danielisová V, Gottlieb M, Kaplán P, Saniová B. Ischemic Tolerance: The Mechanisms of Neuroprotective Strategy. *The Anatomical Record.* 2009;292(12):2002-12.
12. Bøtker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, Bøttcher M, Kaltoft AK, Terkelsen CJ, et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet.* 2010;375(9716):727-34.
13. Sloth AD, Schmidt MR, Munk K, Kharbanda RK, Redington AN, Schmidt M, et al. Improved long-term clinical outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing remote ischaemic conditioning as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2014;35(3):168-75.
14. Pryds K, Terkelsen CJ, Sloth AD, Munk K, Nielsen SS, Schmidt MR, et al. Remote ischaemic conditioning and healthcare system delay in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Heart.* 2016;102(13):1023-8.
15. Rentoukas I, Giannopoulos G, Kaoukis A, Kossyvakis C, Raisakis K, Driva M, et al. Cardioprotective role of remote ischemic periconditioning in primary percutaneous coronary intervention: enhancement by opioid action. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3(1):49-55.
16. Manchurov V, Ryazankina N, Khmara T, Skrypnik D, Reztsov R, Vasilieva E, et al. Remote ischemic preconditioning and endothelial function in patients with acute myocardial infarction and primary PCI. *Am J Med.* 2014;127(7):670-3.

17. White SK, Frohlich GM, Sado DM, Maestrini V, Fontana M, Treibel TA, et al. Remote ischemic conditioning reduces myocardial infarct size and edema in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(1 Pt B):178-88.
18. Gaspar A, Lourenço AP, Pereira MÁ, Azevedo P, Roncon-Albuquerque R, Marques J, et al. Randomized controlled trial of remote ischaemic conditioning in ST-elevation myocardial infarction as adjuvant to primary angioplasty (RIC-STEMI). *Basic Res Cardiol.* 2018;113(3):14.
19. Hausenloy DJ, Kharbanda RK, Møller UK, Ramlall M, Aarøe J, Butler R, et al. Effect of remote ischaemic conditioning on clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction (CONDI-2/ERIC-PPCI): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10207):1415-24.
20. Hougaard KD, Hjort N, Zeidler D, Sørensen L, Nørgaard A, Hansen TM, et al. Remote ischemic preconditioning as an adjunct therapy to thrombolysis in patients with acute ischemic stroke: a randomized trial. *Stroke.* 2014;45(1):159-67.
21. England TJ, Hedstrom A, O'Sullivan S, Donnelly R, Barrett DA, Sarmad S, et al. RECAST (Remote Ischemic Conditioning After Stroke Trial): A Pilot Randomized Placebo Controlled Phase II Trial in Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2017;48(5):1412-5.
22. Elbadawi A, Ha LD, Abuzaid AS, Crimi G, Azzouz MS. Meta-Analysis of Randomized Trials on Remote Ischemic Conditioning During Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2017;119(6):832-8.
23. Man C, Gong D, Zhou Y, Fan Y. Meta-analysis of remote ischemic conditioning in patients with acute myocardial infarction. *Sci Rep.* 2017; 7:43529.
24. McLeod SL, Iansavichene A, Cheskes S. Remote Ischemic Preconditioning to Reduce Reperfusion Injury During Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(5).
25. Gong R, Wu Y-Q. Remote ischemic conditioning during primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg.* 2019;14(1):14.

26. Zhao W, Zhang J, Sadowsky MG, Meng R, Ding Y, Ji X. Remote ischaemic conditioning for preventing and treating ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jul;7:CD012503.
27. Vanezis AP. The broken promise of remote ischaemic conditioning. *Lancet.* 2019;394(10207):1389-90.
28. Mohammad Seyedsaadat S, Kallmes DF, Brinjikji W. Remote ischemic conditioning approach for the treatment of ischemic stroke. *Neural Regen Res.* 2020;15(6):1033-4.

## 9. ANEXOS

### 9.1. Lista de principales abreviaturas usadas:

ACV: Accidente cerebrovascular

AIT: Accidente isquémico transitorio

AUC: Área bajo la curva, delimitada por la concentración plasmática de una sustancia

CIR: Condicionamiento isquémico remoto

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

IAM: Infarto agudo de miocardio

IAMCEST: Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

IAMSEST: Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST

IC: Insuficiencia cardíaca

ICP: Intervención coronaria percutánea

MACCE (*Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events*): Eventos adversos mayores cardíacos y cerebrovasculares: IAM, ACV, AIT, IC o mortalidad

mPTP: Poros de permeabilidad transitoria mitocondrial

mRS: Escala Rankin modificada

MSI: Índice de salvamento miocárdico ( $MSI = \frac{\text{Área en riesgo} - \text{Área del tamaño final del infarto}}{\text{Área en riesgo}}$ )

NIHSS: Escala del Ictus del *National Institute of Health*

PerCI: Percondicionamiento isquémico (PerCIR: PerCI remoto)

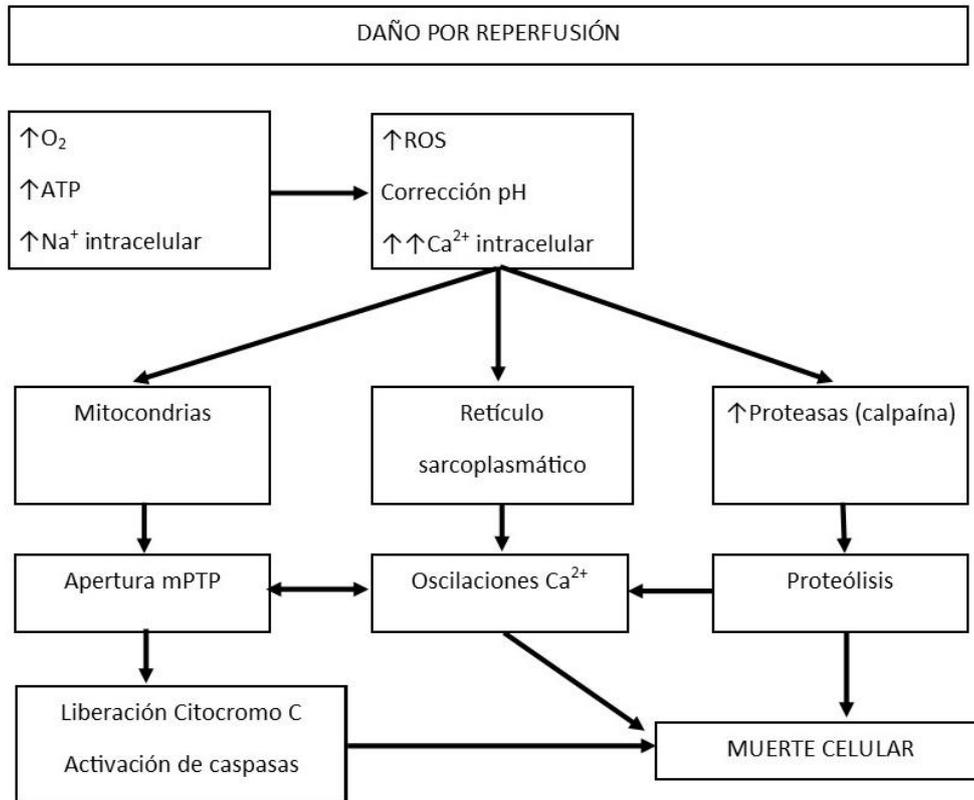
PostCI: Poscondicionamiento isquémico

PreCI: Precondicionamiento isquémico (PreCIR: PreCI remoto)

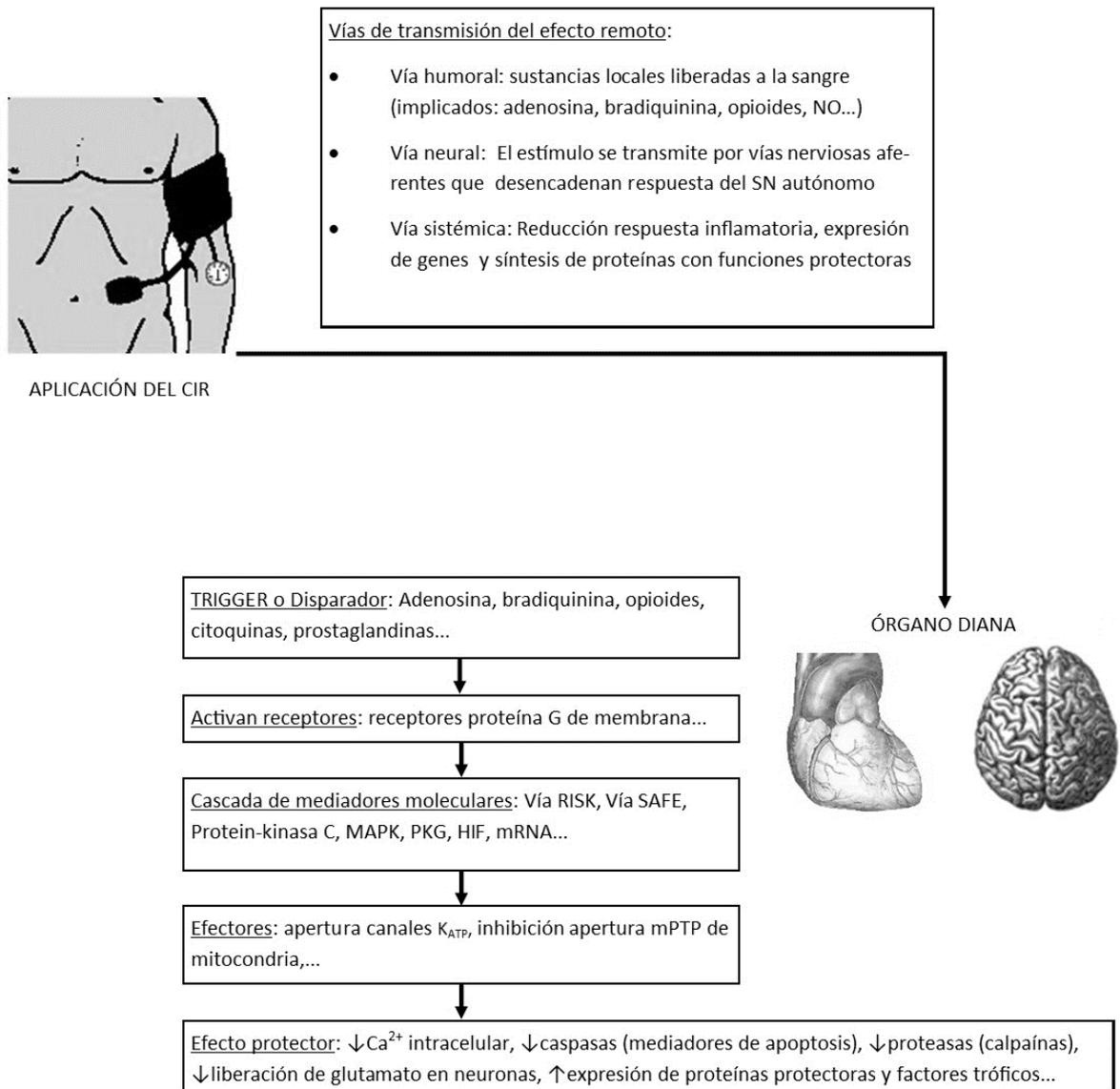
ROS: Especies reactivas del oxígeno (radicales libres y peróxidos)

SCA: Síndrome coronario agudo

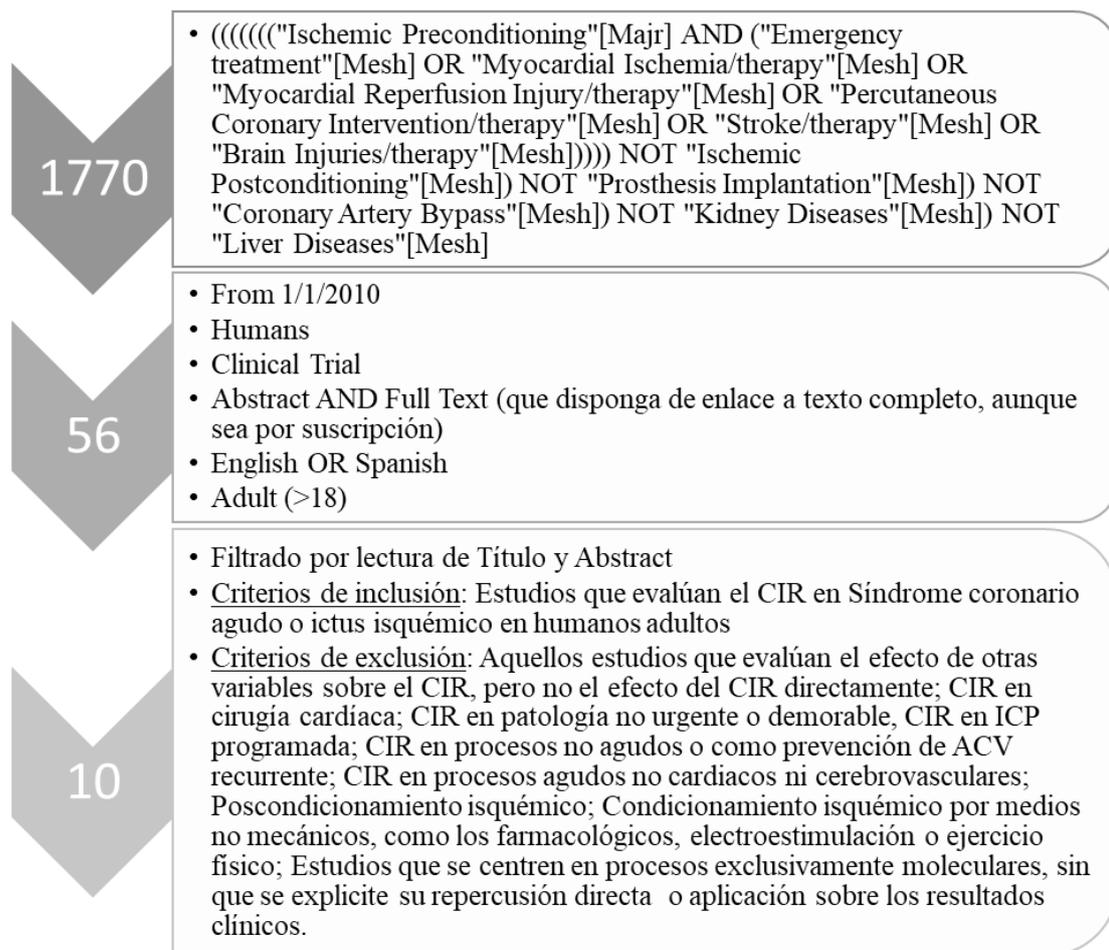
## 9.2. Figuras y tablas



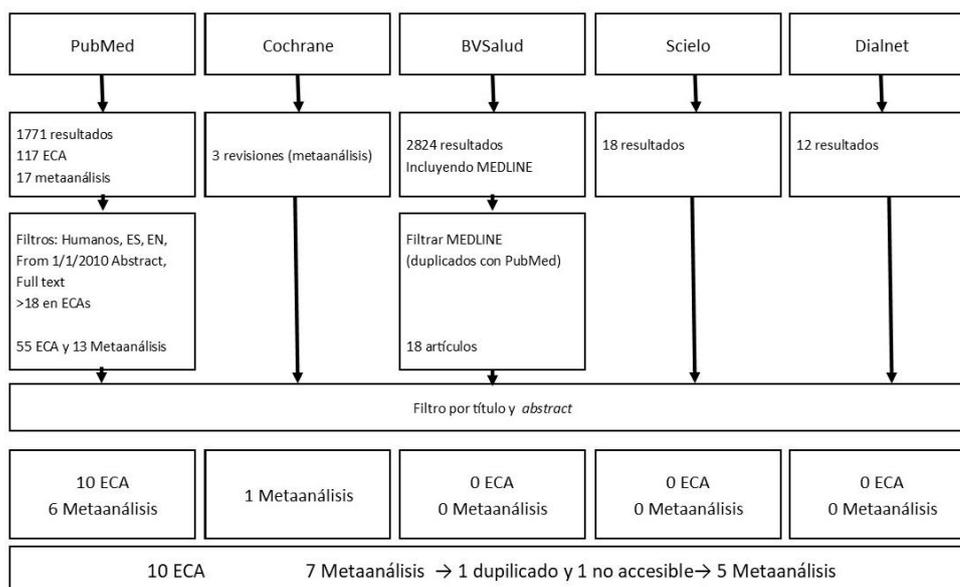
**Figura 1.** Daño por reperfusión. Adaptado y modificado a partir de García-Dorado et al.<sup>7</sup> Los cambios en las concentraciones intracelulares en la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$ , la activación de proteasas y caspasas y el edema celular conducen a la muerte celular.



**Figura 2.** Mecanismos de transmisión de la citoprotección inducida por condicionamiento isquémico remoto (Fuente: elaboración propia).



**Figura 3.** Algoritmo de búsqueda principal de ECA en PubMed (Fuente: elaboración propia).



**Figura 4.** Proceso de búsqueda y resultados obtenidos (Fuente: elaboración propia).

**Tabla 1.** Características y resultados de los ECA analizados (Fuente: elaboración propia).

	Patología	Participantes (iniciales / finalizan protocolo)		Procedimiento Ciclos x (inflado-desinf)	Resultados estadísticamente significativos en el grupo de intervención (CIR) frente al control
Rentoukas et al. <sup>15</sup>	IAMCEST	N=96	N'=96	3 ciclos x (4 min-4 min) Extremidad superior	↑ Normalización ST, ↓ Pico de TnI <b>No diferencias:</b> TnI, porcentaje de normalización del ST (grupo CIR sin morfina vs. Control)
Bøtker et al. <sup>12</sup>	IAMCEST	N=333	N'=142	4 ciclos x (5 min-5 min) Extremidad superior	↑ MSI (medido por SPECT) <b>No diferencias:</b> TnT, cTFC, normalización ST, FEVI, tamaño de infarto; muerte o reingreso a los 30 días
Sloth et al. <sup>13</sup>			N'=251		↓ MACCE, ↓ Mortalidad (seguimiento medio de 3,8 años) <b>No diferencias:</b> Componentes por separado de MACCE
Pryds et al. <sup>14</sup>			N'=129		↑ MSI cuando tiempo hasta ICP>120 min <b>No diferencias:</b> MSI con tiempo a ICP ≤ 120 min
Hougaard et al. <sup>20</sup>	Ictus	N=443	N'=149	4 ciclos x (5 min-5 min) Extremidad superior	↓ tejido en riesgo de infarto (tras ajuste por severidad de la hipoperfusión, evaluado por DWI-RM) <b>No diferencias:</b> Salvamento de tejido en zona de penumbra, tamaño final del infarto, expansión del área del infarto (a los 30 días), examen clínico, NIHSS y mRS (a los 3 meses)
Manchurov et al. <sup>16</sup>	IAMCEST + IAMSEST	N=48	N'=48	4 ciclos x (5 min-5 min) Extremidad superior	↑ Prueba VMF (FMD) <b>No diferencias:</b> FEVI, LVEDS, LVEDV, cTFC
White et al. <sup>17</sup>	IAMCEST	N=323	N'=83	4 ciclos x (5 min-5 min) Extremidad superior	↓ Tamaño del infarto, ↓ Edema miocárdico (medidos por RM), ↑ MSI, ↓ Niveles plasmáticos de TnT de alta sensibilidad (a las 24h) <b>No diferencias:</b> AUC de TnT, FEVI, volúmenes telediastólicos y telesistólicos.
England et al. <sup>21</sup>	Ictus	N=26	N'=26	4 ciclos x (5 min-5 min) Extremidad superior	↓ NIHSS (a 90 días), ↑ HSP27 <b>No diferencias:</b> TnT, MMP-9, TAM, PVC (a los 4 días), mRS (a los 90 días)
Gaspar et al. <sup>18</sup>	IAMCEST	N=516	N'=448	3 ciclos x (5 min-5 min) Extremidad inferior	↓ Mortalidad cardíaca, ↓ Ingresos hospitalarios por IC (seguimiento medio de 2 años) <b>No diferencias:</b> MACCE, AUC de TnI, FEVI
Hausenloy et al. <sup>19</sup>	IAMCEST	N=5401	N'=4213	4 ciclos x (5 min-5 min) Extremidad superior	<b>No diferencias:</b> Mortalidad, reingreso por IC, MACCE tanto agregados como por separado (a los 12 meses), tamaño del infarto evaluado por AUC de hsTnT (en 48h)

cTFC: Conteo de imágenes TIMI corregido; FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HSP: Proteína de choque térmico; IC: Insuficiencia cardíaca; ICP: Intervención coronaria percutánea; MACCE: Eventos adversos mayores cardíacos o cerebrovasculares; MMP: Metaloproteínasa de matriz; MSI: Índice de salvamento miocárdico; NIHSS: *National institute of Health Stroke Scale*; mRS: Escala de Rankin modificada; PVC: Presión venosa central; RM: Resonancia magnética; RM-DWI: RM ponderada por difusión; TAM: Presión arterial media; TnI: Troponina I; TnT: Troponina T; VMF o FMD: Vasodilatación mediada por flujo.

