

Precondicionamiento isquémico y lesiones por isquemia y reperfusión

S. Pasupathy, S. Homer-Vanniasinkam

El preconditionamiento isquémico (PI) se ha revelado como un método altamente eficaz a la hora de mejorar la protección contra las lesiones por isquemia/reperfusión (IR) en el miocardio. El propósito de este artículo es averiguar si ese fenómeno es válido para regular la protección contra las lesiones por IR en todos los tejidos. Se realizó tomando como fuente de información Medline una búsqueda de estudios efectuados en animales y en el ser humano que describieran la protección inducida por el PI contra las lesiones por IR en otros órganos aparte del corazón. Se otorgó una especial importancia a la clarificación de conceptos fisiológicos subyacentes. En los modelos animales, el PI se apoya en mecanismos endógenos en el músculo esquelético, el hígado, el pulmón, el riñón, el intestino y el cerebro para conferir diversos grados de protección contra una lesión por IR. Aunque hasta ahora existen pocos estudios al respecto en el ser humano, en publicaciones recientes se indica que el hígado, el pulmón y el músculo esquelético humanos adquieren una protección semejante después de PI. De manera específica, los tejidos preconditionados muestran menores necesidades energéticas, transformaciones del metabolismo energético, una mejor homeostasia electrolítica y una reorganización genética, todo lo cual conduce al concepto de «tolerancia isquémica». De forma comparativa con el tejido no preconditionado, el PI también induce una tolerancia de reperfusión con menor liberación de intermediarios reactivos derivados del oxígeno y de neutrófilos activados, una apoptosis reducida y una mejor perfusión de la microcirculación. El preconditionamiento también disminuye la lesión por IR sistémica. El PI es universal, pero todavía se necesitan muchos estudios para transferir por completo esos hallazgos a la práctica clínica.

© 2006 Elsevier SAS. Todos los derechos reservados.

Palabras Clave: Precondicionamiento isquémico; Lesión por reperfusión; Miocardio; Músculo esquelético; Hígado; Pulmón; Intestino; Cerebro; Riñón

Plan

■ Introducción	1
■ Tolerancia isquémica	2
Inhibición metabólica	2
Limitación del consumo de energía	3
Eficacia de las redes de transferencia de las fosfatasas (relevos de energía)	3
Equilibrio acidobásico y equilibrio iónico	3
Tolerancia a la hipoxia	3
■ Tolerancia a la reperfusión	4
Protección contra el estrés oxidativo	4
Inhibición de la muerte celular por apoptosis	4
Conservación de la integridad mitocondrial	4
Protección de la microcirculación	5
■ Protección sistémica	5
■ Implicaciones clínicas	5
■ Conclusión	6

■ Introducción

La lesión isquémica de órganos vitales (corazón, cerebro, riñones) contribuye de manera significativa a la morbilidad y a la mortalidad en todo el mundo [1]. Privada de sangre oxigenada, la respiración celular se vuelve más lenta y en pocos minutos provoca deterioros irreversibles en algunos tejidos: miocárdico, hepático, etc. [2]. La rápida recuperación de la circulación, pese a ser esencial para la vida, conlleva sus propios riesgos. Descrito en los años 1970 por Haimovici [3] con el nombre de síndrome metabólico mionefropático, sus efectos alarmantes llevaron a Parks y Granger [4] a mostrar las lesiones tisulares derivadas de la reperfusión. Mientras que la lesión isquémica consiste fundamentalmente en una necrosis celular por privación de oxígeno, la reperfusión desencadena una respuesta inflamatoria que agrava la lesión local y al mismo tiempo lleva a un compromiso sistémico. Se han descrito diversos métodos

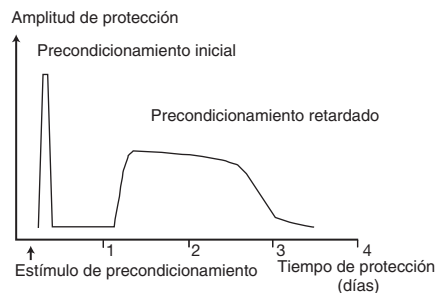


Figura 1. Protección bifásica inducida por un episodio único de preconditionamiento.

que tienden a limitar las lesiones por reperusión: eliminación de radicales del oxígeno, leucodepleción, hipotermia inducida y reperusión controlada [5-8].

En 1986, Murry et al describieron el proceso de preconditionamiento isquémico (PI), que resultó ser uno de los mecanismos más potentes para minimizar las lesiones por isquemia y reperusión (IR). Demostraron que, en el corazón del perro, cuatro episodios acumulados de isquemia de 5 minutos, lejos de agravar la depleción de adenosina 5'-trifosfato (ATP) y la necrosis miocárdica, conferían una protección de 40 minutos frente a una nueva lesión isquémica [9]. En perros preconditionados, la zona de infartación del miocardio se reducía en un 70% en comparación con los controles sometidos únicamente a oclusión coronaria de 40 minutos. Esos experimentos entusiasmaron a la comunidad de investigadores de la fisiología cardiovascular y fueron reproducidos con éxito en diferentes modelos animales [10-12].

La efectividad del PI en pocos minutos sugería que sus resultados obedecían a mediadores preformados. Los agonistas liberados localmente (adenosina, bradicinina, catecolamina y opioides) desencadenaban esa respuesta protectora a través de diversos receptores de la superficie celular acoplados a las proteínas G [13]. La redundancia del sistema condujo a los investigadores a publicar informes iniciales contradictorios sobre la eficacia de los agonistas. Cinasas tales como la proteína cinasa C, tirosina cinasa y MAP-cinasa (proteína activada por mitógenos) p38 participan en la vía de señalización [14-16]. Si bien parecen intervenir los canales de potasio mitocondriales sensibles a la ATP (K_{ATP}), queda por determinar el efector final del preconditionamiento [17].

En 1993, Kuzuya et al publicaron que en las 12-24 horas posteriores al estímulo de preconditionamiento inicial se desarrollaba una segunda ventana de protección (*second window of protection* [SWOP]) [18]. Al contrario que el PI precoz de corta duración, unas 2-3 horas solamente, el SWOP ejerce su acción protectora durante 48-96 horas [19]. Sin embargo, la protección es menor y los mecanismos son distintos [20]. Así, respecto a las lesiones por IR, el PI induce una protección bifásica: primero un estímulo protector fuerte pero breve, seguido de una protección más tardía, menos potente y más larga (Fig. 1). Periodos repetitivos de preconditionamiento no son aditivos ni acumulativos (Fig. 2) [21].

Ese hallazgo experimental sorprendente supuso el éxito de una aplicación clínica del PI en la angioplastia coronaria y la derivación arterial coronaria [22-24]. El PI no se limita sólo a la protección del miocardio. Ensayos clínicos recientes con participación de la cirugía pulmonar y hepática certifican la inocuidad y la eficacia del PI como tratamiento complementario [25, 26]. No obstante, los progresos clínicos son lentos.

En este artículo se estudiarán los mecanismos mediante los cuales el PI disminuye la lesión por IR en

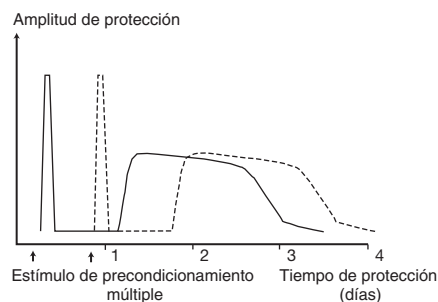


Figura 2. Múltiples episodios de preconditionamiento convierten la protección bifásica en una protección monofásica. Obsérvese que la amplitud de la protección no está aumentada y que el tiempo de protección está impuesto por el último estímulo de preconditionamiento.

Cuadro I.

Diferentes mecanismos fisiológicos por los cuales el preconditionamiento isquémico induce una «tolerancia isquémica». La isquemia provoca una lesión celular. El preconditionamiento isquémico protege las células durante el estrés hipóxico.

Limitación del traslado pasivo de los iones a través de la membrana plasmática y las membranas mitocondriales
Reducción de las necesidades de energía celular
Reducción del consumo de ATP
Reducción de la velocidad de la glucólisis
Mayor eficacia de los relevos de energía intracelular
Disminución de la producción de iones H^+
Mantenimiento del equilibrio iónico en el transcurso de una hipoxia prolongada
Transformación en un fenotipo «tolerante a la hipoxia»

una serie de órganos. Tomando como fuente de información Medline se hizo una búsqueda mediante combinaciones de las palabras clave *ischemic preconditioning* (preconditionamiento isquémico), *reperfusion injury* (lesión por reperusión), *myocardium* (miocardio), *brain* (cerebro), *liver* (hígado), *lung* (pulmón), *kidney* (riñón), *intestine* (intestino) y *skeletal muscle* (músculo esquelético). De listas de referencias de revisiones recientes sobre el tema, se extrajeron artículos complementarios. Los mecanismos de protección se agrupan bajo las denominaciones generales de *ischemia tolerance* (tolerancia isquémica) y *reperfusion tolerance* (tolerancia a la reperusión). Evidentemente, el conjunto de la lesión postisquémica es una combinación de esos dos procesos, y la contribución relativa de cada uno de ellos difiere según el órgano considerado [27]. De hecho, muchos acontecimientos destructivos que se manifiestan durante la reperusión son secundarios a modificaciones mayores producidas durante el período de isquemia precedente.

■ Tolerancia isquémica

Inhibición metabólica

Permite a las células sobrevivir a la hipoxia: algo que se ha aprendido de la fisiología comparada. En los sistemas que toleran la hipoxia como, por ejemplo, los hepatocitos de tortuga, la anoxia conduce a una «interrupción metabólica», en este caso a una supresión del 90-100% de las actividades celulares no esenciales, lo que implica que las células pueden sobrevivir diez veces más tiempo con la misma cantidad disponible de fosfatos de alta energía (FAE) (Cuadro I) [28]. La mayor

disminución de consumo de energía durante la anoxia es la de la bomba de sodio (Na^+), cuya función es mantener el gradiente de potencial transmembrana del sodio y del potasio. Sin embargo, la actividad de esta bomba sólo disminuye un cuarto de su rendimiento normal porque se restringe la difusión pasiva de iones a través de la membrana por canales iónicos no dependientes de la energía; es decir, que se produce una «interrupción de membrana». Las dos estrategias clave de defensa permiten que la célula tolerante a la hipoxia ajuste su equilibrio energético a un nuevo equilibrio dinámico más bajo [29]. En realidad, la «interrupción de membrana» se observa en los tejidos sensibles a la hipoxia tratados mediante PI. En un estudio con ratones recién nacidos, sometidos a isquemia cerebral y comparados con ratones no precondicionados, el tejido cerebral precondicionado mostraba *in vitro* una conductancia celular global y una actividad del canal de potasio más bajas [30].

Limitación del consumo de energía

El PI reduce el consumo energético celular durante la isquemia [31]. Corazones de perros precondicionados *in vivo* consumían ATP más lentamente que los controles en los primeros 20 minutos de isquemia sostenida. Aunque el índice de degradación del nucleótido aumentaba de forma progresiva en los dos grupos a medida que avanzaba la isquemia, la reserva de nucleótidos adenílicos era superior en el tejido precondicionado al final de un período de 40 minutos [32]. La degradación más lenta de los nucleótidos adenílicos y la glucólisis reducida eran correlativas con el período de PI, es decir, que la disminución de la velocidad del metabolismo persistía unos 120 minutos, en los que el PI brindaba protección contra una isquemia subsecuente.

Los investigadores comprobaron índices elevados de FAE, nucleótidos adenílicos e intermediarios glucolíticos, así como una acumulación reducida de lactato y de ion H^+ después de IR en modelos precondicionados porcinos o murinos [33, 34]. Un mecanismo posible, gracias al cual se puede frenar el metabolismo, pasa por la proteína cinasa dependiente de la adenosina 5'-monofosfato (AMPK), que en los hepatocitos de la rata inhibe la glucólisis [35]. La degradación de ATP durante el PI conduce a la acumulación de adenosina 5'-monofosfato (AMP), activador alostérico de AMPK [36]. La inhibición de la producción de AMPK abolía los efectos protectores del precondicionamiento en lo que se refiere al metabolismo energético y a las lesiones de los hepatocitos [37].

La propia ATP ejerce una inhibición alostérica de la piruvato cinasa, una importante enzima reguladora de la glucólisis [38]. El mantenimiento de valores elevados de ATP en el transcurso de una isquemia prolongada permite a los tejidos precondicionados reducir la velocidad de la glucólisis. En la isquemia prolongada, las velocidades glucolíticas también son controladas por la fosforilación de otro complejo enzimático regulador (la fosfofructo-2-cinasa/fructosa-2,6-bisfosfatasa) por la proteína cinasa dependiente de AMPc [39]. En un estudio con hígado de rata, una isquemia breve llevó a una mayor producción de AMP cíclico en las células endoteliales de los sinusoides [40].

Eficacia de las redes de transferencia de las fosfatasa (relevos de energía)

La dilucidación del ciclo de los ácidos tricarboxílicos [41] y la teoría quimioosmótica [42] permitieron comprender las transacciones energéticas, la cinética enzimática y la transferencia iónica a través de las mitocondrias. Un concepto derivado de la energética

celular es el empleo de redes de fosfotransferencias para conectar de manera efectiva las fuentes de producción de energía y los sitios de aplicación. La célula no es sólo una «bolsa de enzimas en solución acuosa» [43]. El movimiento por difusión de los nucleótidos adenílicos es cinética y hemodinámicamente ineficaz, pues necesita un gradiente considerable de concentración [44]. En realidad, la ATP producida en los repliegues (crestas) de la membrana mitocondrial interna es transferida con rapidez por relevos enzimáticos de transferencia de flujo en equilibrio inestable y sitios de contacto de alto flujo entre las membranas mitocondriales interna y externa [45]. La producción de ATP es acoplada con eficacia a los sitios de aplicación por vías enzimáticas clave que incluyen la creatinquinasa, la adenilato cinasa y las enzimas glucolíticas. Análisis espectroscópicos por resonancia magnética de la distribución relativa de los FAE intermediarios en el miocardio de la rata demostraron que las redes de fosfotransferencias son más eficaces tras PI [46].

Equilibrio acidobásico y equilibrio iónico

La depleción de ATP durante una isquemia sostenida puede provocar insuficiencia de la bomba Na^+/K^+ /ATPasa y un flujo de Na^+ desde el espacio extracelular, lo cual provoca el aumento de volumen y la ruptura de la célula. La producción de H^+ por la hidrólisis de la ATP procedente de la glucólisis favorece la acidosis en los tejidos que se encuentran en isquemia intensa [47]. La restauración del pH intracelular durante la reperfusión puede conducir a un flujo considerable de Na^+ y Ca^{++} (a través de los transportadores Na^+/H^+ y $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$), cuyas consecuencias son desastrosas [48]. El PI ejerce un efecto directo en el equilibrio de la homeostasia iónica intracelular y el equilibrio acidobásico después de una isquemia prolongada. En los hepatocitos de la rata precondicionada sometidos a anoxia sostenida se evitaba la acumulación intracelular de Na^+ y la acidosis [49].

El equilibrio iónico a través de las membranas mitocondriales interna y externa es también esencial para mantener la integridad celular [50]. El PI permite que los canales mitocondriales K_{ATP} permanezcan abiertos durante una isquemia subsecuente, lo que reduce la acumulación de calcio en la matriz [51].

Tolerancia a la hipoxia

¿Pueden los tejidos de mamíferos transformarse en un fenotipo con tolerancia a la hipoxia? En los tejidos de los mamíferos, los períodos limitados de isquemia inician una transformación hacia un estado de tolerancia a la hipoxia. Factores de transcripción tales como NF- κB y AP-1, así como los genes *c-fos* y *c-jun*, se sobreexpresan después de anoxia [52-54]. Una hipótesis podría ser que después de recibir una señal de alarma precoz, las células sensibles a la hipoxia generan nuevas combinaciones genómicas que son cruciales no sólo para evitar ataques posteriores, sino también para mantener de forma óptima sus rendimientos con respecto a las funciones vitales.

El PI volvía a programar la respuesta genómica del cerebro de ratones recién nacidos a la isquemia, de forma parecida a las respuestas neuroprotectoras endógenas que se observan en la hibernación o en los organismos con tolerancia a la hipoxia [30]. Al actuar mediante la MAP cinasa p38, la activación de NF- κB permitía que los hepatocitos precondicionados entraran en el ciclo celular después de una exposición a una isquemia prolongada [55]. El desarrollo de ese

fenotipo adaptativo se considera una etapa biológica crítica que favorece la supervivencia a pesar de nuevas lesiones por IR.

Los blancos transcripcionales incluyen las proteínas del shock térmico (HSP), chaperonas celulares que mantienen la integridad estructural y funcional de las proteínas nucleares y citoplasmáticas; la cantidad de HSP se incrementaba 50 veces dentro de las 48 horas posteriores a la isquemia de precondicionamiento en los hepatocitos de la rata [56]. Según un artículo reciente, 30 minutos de isquemia de precondicionamiento bilateral de los riñones de ratón mejoraban la función renal postisquémica, y reducían la infiltración leucocítica postisquémica y la desagregación del citoesqueleto de actina durante 12 semanas [57].

■ Tolerancia a la reperusión

Protección contra el estrés oxidativo

Si bien es esencial para restaurar la fosforilación oxidativa en los tejidos hipóxicos y eliminar los residuos acumulados, la reperusión tiene consecuencias locales y sistémicas graves (Cuadro II) [58]. Los radicales libres del oxígeno, producidos durante la degradación de la xantina por la xantina oxidasa (XO), son factores esenciales de las lesiones por reperusión. En los tejidos sanos, el 90% de esta enzima se encuentra como xantina deshidrogenasa (XD). Las proteasas activadas por el calcio catalizan la conversión de XD en XO en las células endoteliales durante la hipoxia [59], como preparación para crear especies reactivas del oxígeno (ROS). Bulkley [27] formuló la hipótesis según la cual los ROS se producen con el propósito de actuar como moléculas de señalización que desencadenan el sistema reticuloendotelial como parte de una respuesta inmunitaria protectora contra los microbios. El hecho de que la conversión se realice más fácilmente en el intestino que en el corazón [60], hace que esa hipótesis goce de alguna credibilidad. Sin embargo, el retorno de la sangre oxigenada genera grandes cantidades de ROS, que además de activar los leucocitos también contribuyen de manera directa en la lesión tisular por peroxidación de los lípidos de membrana.

Cuadro II.

Diversos mecanismos fisiológicos por los cuales el precondicionamiento isquémico induce una tolerancia a la reperusión. De manera paradójica, la reperusión se puede manifestar por una agravación de las lesiones isquémicas preexistentes, no sólo en un órgano, sino también en todo el organismo. Esto obedece en parte a la inducción de la cascada de la inflamación. Durante la reperusión, el precondicionamiento isquémico proporciona protección celular, orgánica y sistémica.

Mecanismo de protección	Tipo de protección
Producción reducida de radicales libres del oxígeno	Celular, orgánica, sistémica
Mantenimiento del potencial redox intracelular	Celular
Reducción de la apoptosis inducida por la reperusión	Celular
Preservación de la integridad mitocondrial durante la reperusión	Celular
Disminución del fenómeno de <i>no-reflow</i>	
Reducción de los leucocitos activos y de la producción de citocinas	Orgánica, sistémica Orgánica, sistémica

Los hígados de ratas precondicionadas y sometidas a isquemia por frío mostraban una conversión reducida de XD en XO [61], lo cual atenuaba el estrés oxidativo en el transcurso de la reperusión. No solamente los injertos precondicionados tenían una lesión hepática reducida después de trasplante de hígado; las ratas receptoras también desarrollaban menos problemas pulmonares. Una moderación semejante del estrés oxidativo se observó en el músculo esquelético y el intestino murino [62, 63]. En un ensayo clínico aleatorizado con pacientes sometidos a ablación de un pulmón, los que recibieron PI mostraron después de la operación concentraciones más elevadas de superóxido dismutasa, una enzima que reduce los radicales libres [25].

Las productoras principales de ROS en el hígado son las células de Kupffer [64]. El PI reducía la activación de las células de Kupffer y la interacción leucocito-célula endotelial, con preservación del potencial redox en las mitocondrias del hígado de rata [65]. El PI ejerce también un efecto citoprotector directo contra el estrés oxidativo. Los hepatocitos de ratas precondicionadas tenían mayor resistencia a la citotoxicidad mediada por el peróxido de hidrógeno [66]. En experimentos separados se exponían los hepatocitos a las células de Kupffer estimuladas y a una perfusión de peróxido de hidrógeno exógeno (ambos producen ROS en abundancia). En los dos estudios, la lesión de las células precondicionadas era menor y se preservaban la reserva de tioles intracelulares (indicador del potencial antioxidante).

Inhibición de la muerte celular por apoptosis

La apoptosis o «muerte celular programada» se considera cada vez más como una forma significativa de muerte celular después de reperusión [67]. El mecanismo de ese tipo de autorregulación se conservó de manera notable en la serie eucariótica. Las caspasas, o cisteína proteasas específicas del aspartato, son actores centrales de un complejo proceso de «suicidio ritual» [68]. Por otra parte, los miembros de la familia de proteínas Bcl-2 son integradores cruciales de las señales de supervivencia y de muerte, registrando de una u otra manera las diversas formas de las lesiones intracelulares e integrando esas señales competidoras para determinar si una célula «debe existir o no» [69]. Los tejidos postisquémicos producen el factor de necrosis tumoral (TNF) α , inductor esencial de la apoptosis en el hígado [70].

El PI menoscaba la apoptosis hepática inducida por reperusión al disminuir los niveles de TNF α y modular la vía dependiente de las caspasas [71]. Después de lesiones por IR se comprobó una atenuación de la apoptosis en el riñón, el intestino y el hígado de ratas precondicionadas [72-74]. En un estudio no aleatorizado con 24 pacientes que sufrieron resección hepática, el grupo precondicionado tenía cantidades considerablemente más bajas de células apoptóticas en el ribete sinusoidal [75]. En otro ensayo clínico con 16 pacientes sometidos a la ablación de un pulmón, el grupo aleatorizado de los que recibieron PI tenía una expresión significativamente aumentada de Bcl-2 en el tejido pulmonar expuesto a una lesión por IR y, en consecuencia, un menor índice de apoptosis [76]. Aunque las interrelaciones entre los promotores y los inhibidores de la muerte celular son complejas, las mitocondrias serían esenciales para la coordinación de esos procesos.

Conservación de la integridad mitocondrial

Las mitocondrias cumplen una función importante en la producción de energía por fosforilación oxidativa,

la creación intracelular de ROS, la homeostasia del calcio y la liberación de los factores inductores de la apoptosis (AIF) [77]. Esas funciones confieren a las mitocondrias un papel preponderante en la determinación del futuro celular después de un estrés [78], pero la manera en que inducen la citoprotección no se conoce bien. Los canales K_{ATP} mitocondriales regulan la apoptosis inducida por el estrés oxidativo [79]. Esos canales cumplen una función clave en la regulación de las concentraciones de calcio y de ATP [80], tanto en la matriz mitocondrial como en el citoplasma.

Los corazones de ratas precondicionadas liberaban menos AIF tras una lesión por IR [81]. La activación de los canales K_{ATP} mitocondriales después de PI ejercía un efecto protector en los órganos de los murinos, del conejo y del perro expuestos a una IR subsiguiente [17, 82, 83]. Otro mecanismo de protección posible es la inhibición de los poros de transición de permeabilidad mitocondrial (MPTP) [84]. La abertura de los poros después de algunos minutos de reperfusión en condiciones en las que el Ca^{++} y el PI están aumentados, la ATP reducida y el estrés oxidativo y el pH matricial incrementados, puede iniciar la muerte celular apoptótica [85]. El PI inhibía la abertura inicial de los MPTP en corazones de ratas perfundidos según el modelo de Langendorff después de 30 minutos de isquemia global [86].

Protección de la microcirculación

El fenómeno de *no-reflow* (no reirrigación) durante la reperfusión de un tejido isquémico puede inhibir el retorno completo hacia una perfusión nutritiva [87]. Más del 30% del lecho vascular puede quedar sin perfusión, lo que potencia aún más la lesión isquémica. Los factores que contribuyen son el edema postisquémico de las células endoteliales, la sobreexpresión de las moléculas de adhesión, la biodisponibilidad reducida del óxido nítrico y la activación de las plaquetas y los neutrófilos [88].

El precondicionamiento reduce el espasmo vascular arteriolar y el *no-reflow* capilar en los modelos animales. Ratas precondicionadas expuestas a un ataque isquémico transitorio experimental (AIT) tenían un metabolismo más activo del ácido araquidónico, con una mayor producción de eicosanoides vasodilatadores propicios para una mejor perfusión cerebral y una reducción de más del 50% de los infartos cerebrales. Kharbanda et al demostraron en el ser humano el mantenimiento de la función endotelial de vasorregulación en el músculo esquelético del antebrazo precondicionado por una isquemia con torniquete [89].

El óxido nítrico producido por las células endoteliales ocupa un lugar fisiológico fundamental en el mantenimiento del calibre de los vasos sanguíneos; la reducción de su liberación es uno de los primeros signos de la disfunción endotelial que induce la reperfusión [90]. Concentraciones elevadas de óxido nítrico tras un precondicionamiento inhibían los efectos de los péptidos vasoconstrictores (por ejemplo, la endotelina) liberados después de una lesión hepática por IR [91].

En los tejidos precondicionados está disminuida la «adhesión» de los neutrófilos postisquémicos, lo que se atribuyó a una menor expresión de la selectina P inducida por la IR [92] y al freno de la liberación de las moléculas de adhesión intercelulares (I-CAM-1) [93]. Por microscopia intravital se demostró una atenuación de la adhesión y de la migración de los leucocitos en el músculo esquelético de roedor y el mesenterio de gato precondicionado, en comparación con los controles sometidos únicamente a IR [94, 95].

■ Protección sistémica

La reperfusión permite que las citocinas endoteliales e inflamatorias liberadas durante el estrés hipóxico circulen por el organismo. Por ejemplo, el TNF α producido después de una lesión hepática por IR puede conducir a una expresión de moléculas de adhesión y a la infiltración por leucocitos en la circulación pulmonar [96]. También ingresan en la circulación metabolitos potencialmente tóxicos acumulados en el transcurso de la isquemia como, por ejemplo, los iones K^+ e H^+ , el lactato y la bradicinina [97]. Los neutrófilos activados en el lecho de IR tienen la capacidad de provocar graves lesiones en el pulmón y el riñón, lo que conforma la base de complicaciones sistémicas tales como el síndrome de dificultad respiratoria del adulto y la insuficiencia renal aguda [98].

El hígado de rata precondicionada mostraba una producción significativamente reducida de TNF α por las células de Kupffer [96]. En órganos alejados lleva a una expresión reducida de la selectina P y a una disminución de la adhesión y la infiltración de los neutrófilos. El PI que precede a la isquemia aguda de un miembro en el cerdo conduce a efectos sistémicos menos graves como, por ejemplo, una reducción de la concentración de interleucina 6 circulante, de los fagocitos activados, del secuestro de los leucocitos, del edema pulmonar y de la insuficiencia respiratoria [99]. El PI de la circulación mesentérica de los murinos, 24 horas antes del shock inducido por una hemorragia, atenuaba el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y reducía la translocación bacteriana a partir del intestino postisquémico [100, 101]. Kharbanda et al demostraron una atenuación de la activación de los neutrófilos en voluntarios humanos sanos que recibían PI antes de una lesión por IR inducida por un torniquete en el músculo del antebrazo [89].

■ Implicaciones clínicas

Los trabajos pioneros de Yellon et al [23, 24] con respecto a la aplicación del PI en la cirugía cardíaca, llevaron esta técnica al ámbito clínico en calidad de tratamiento quirúrgico complementario (Cuadro III) [19, 24-26, 75, 76, 89, 102-107]. Ese grupo demostró que dos períodos de 3 minutos de PI antes de una derivación de las arterias coronarias podían reducir la lesión del miocardio (medida por la concentración de troponina) causada por la intervención. En el transcurso de una intervención quirúrgica de resección hepática, Clavien et al y Nuzzo et al demostraron una protección semejante del hígado residual [26, 75, 102]. La otra especialidad en que el PI se empleó durante una operación es la cirugía pulmonar. En ensayos clínicos separados, Chen et al pinzaron la arteria pulmonar principal antes de la ablación del pulmón y efectuaron quimioterapia peroperatoria por un cáncer de pulmón inoperable [25, 76]. En

Cuadro III.

Pruebas actuales a favor de un precondicionamiento isquémico en los órganos del ser humano.

Órgano	Nivel de prueba	Referencias
Corazón	Ensayo clínico	[19, 24]
Hígado	Ensayo clínico	[26, 75, 102]
Pulmón	Ensayo clínico	[25, 76]
Cerebro	Pruebas epidemiológicas	[104, 105, 106, 107]
Músculo esquelético	Estudios experimentales in vivo	[89, 103]

todas las situaciones clínicas en que se aplicó PI, se demostró una reducción de las lesiones tisulares y una mejoría de la función postoperatoria de los órganos.

El músculo esquelético se considera relativamente tolerante a la isquemia, pero Kharbada et al demostraron que, en el ser humano, el PI local o a distancia reduce la activación de los neutrófilos y la disfunción endotelial en voluntarios sanos sometidos a una lesión por IR en el antebrazo [89, 103]. En pacientes con una enfermedad arterial periférica no se efectuó ningún estudio clínico, a pesar de que pruebas epidemiológicas llaman la atención sobre un PI que otorga protección tras una isquemia cerebral. En tres estudios realizados en Alemania [104-106] se comprobó que la recuperación neurológica de pacientes con AIT previos a ataques sostenidos era más favorable. Aunque tenían déficit de perfusión similares, el estudio con resonancia magnética confirmó que los pacientes que ya habían presentado un AIT desarrollaban infartos cerebrales de menor volumen [107].

Esta prueba abre la posibilidad de efectuar una protección isquémica endógena en el ser humano. Por ejemplo, ¿quizá sería mejor practicar endarterectomía carotídea a continuación de una AIT? De manera manifiesta, se necesitan muchos ensayos clínicos adicionales para analizar esos problemas. De hecho, una de las influencias más profundas de las investigaciones sobre el fenómeno de precondicionamiento es probablemente la mayor comprensión de las diversas vías por las que la isquemia y la reperusión provocan una lesión.

■ Conclusión

El fenómeno de PI es universal. Las formas precoces y tardías de PI utilizan vías endógenas en los diversos órganos para protegerlos de una lesión consecutiva a IR. Agonistas preformados como la adenosina, la bradici-nina, las catecolaminas y los opioides desatan la respuesta de protección precoz, mientras que el efecto retardado del precondicionamiento se inicia por nuevas disposiciones genómicas traducidas en una modificación de la fisiología celular. Las vías nerviosas también son importantes en la transmisión de las señales protectoras. Así pues, los tejidos precondicionados se encuentran mejor preparados que los órganos que no sufrieron isquemia para combatir el ataque en dos fases de la lesión por IR.

En el transcurso de la isquemia, los tejidos tratados por PI se caracterizan por sus menores necesidades de energía, la conservación de sustratos energéticos, un metabolismo reducido y una regulación más precisa de los equilibrios acidobásico e iónico. Después de una exposición a la reperusión, los tejidos precondicionados muestran signos de reducción del estrés oxidativo, activación de los neutrófilos, producción de citocinas y apoptosis, así como un incremento de la perfusión microcirculatoria. El conocimiento de los mecanismos sorprendentes que los organismos que antes se consideraban muy sensibles a la hipoxia, incluido nuestro propio genotipo, desarrollaron para responder a ese ataque en dos fases, permite tener esperanzas con respecto a que el PI se convierta por completo en una realidad clínica.

■ Bibliografía

[1] Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world : global burden of disease study. *Lancet* 1997;**349**: 1269-76.

[2] Farber JL, Chien KR, Mittnacht Jr. S. Myocardial ischemia : the pathogenesis of irreversible cell injury in ischemia. *Am J Pathol* 1981;**102**:271-81.

[3] Haimovici H. Muscular, renal, and metabolic complications of acute arterial occlusions : myonephropathic-metabolic syndrome. *Surgery* 1979;**85**:461-8.

[4] Parks DA, Granger DN. Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. *Am J Physiol* 1986; **250**(6Pt 1):G749-G753.

[5] Hardy SC, Homer-Vanniasinkam S, Gough MJ. Effect of free radical scavenging on skeletal muscle blood flow during postischemic reperfusion. *Br J Surg* 1992;**79**:1289-92.

[6] Crinnion JN, Homer-Vanniasinkam S, Hattton R, Parkin SM, Gough MJ. Role of neutrophil depletion and elastase inhibition in modifying skeletal muscle reperfusion injury. *Cardiovasc Surg* 1994;**2**:749-53.

[7] Wright JG, Belkin M, Hobson RW. Hypothermia and controlled reperfusion : two non-pharmacologic methods which diminish ischemia-reperfusion injury in skeletal muscle. *Microcirc Endothelium Lymphatics* 1989;**5**:315-34.

[8] Beyersdorf F, Sarai K, Mitrev Z, Eckel L, Ihnken K, Satter P. Studies of reperfusion injury in skeletal muscle : controlled limb reperfusion to reduce post-ischaemic syndrome. *Cardiovasc Surg* 1993;**1**:330-6.

[9] Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia : a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;**74**:1124-36.

[10] Iwamoto T, Miura T, Adachi T, Noto T, Ogawa T, Tsuchida A, et al. Myocardial infarct size-limiting effect of ischemic preconditioning was not attenuated by oxygen free-radical scavengers in the rabbit. *Circulation* 1991;**83**:1015-22.

[11] Kida M, Fujiwara H, Ishida M, Kawai C, Ohura M, Miura I, et al. Ischemic preconditioning preserves creatine phosphate and intracellular pH. *Circulation* 1991;**84**:2495-503.

[12] Liu Y, Downey JM. Ischemic preconditioning protects against infarction in rat heart. *Am J Physiol* 1992;**263**(4Pt 2):H1107-H1112.

[13] Cohen MV, Baines CP, Downey JM. Ischemic preconditioning : from adenosine receptor of KATP channel. *Annu Rev Physiol* 2000;**62**:79-109.

[14] Ytrehus K, Liu Y, Downey JM. Preconditioning protects ischemic rabbit heart by protein kinase C activation. *Am J Physiol* 1994;**266**(3Pt 2):H1145-H1152.

[15] Vahlhaus C, Schulz R, Post H, Rose J, Heusch G. Prevention of ischemic preconditioning only by combined inhibition of protein kinase C and protein tyrosine kinase in pigs. *J Mol Cell Cardiol* 1998;**30**:197-209.

[16] Weinbrenner C, Liu GS, Cohen MV, Downey JM. Phosphorylation of tyrosine 182 of p38 mitogen-activated protein kinase correlates with the protection of preconditioning in the rabbit heart. *J Mol Cell Cardiol* 1997; **29**:2383-91.

[17] Garlid KD, Dos SP, Xie ZJ, Costa AD, Paucek P. Mitochondrial potassium transport : the role of the mitochondrial ATPsensitive K(+) channel in cardiac function and cardioprotection. *Biochim Biophys Acta* 2003;**1606**:1-21.

[18] Kuzuya T, Hoshida S, Yamashita N, Fuji H, Oe H, Hori M, et al. Delayed effects of sublethal ischemia on the acquisition of tolerance to ischemia. *Circ Res* 1993;**72**:1293-9.

[19] Marber MS, Latchman DS, Walker JM, Yellon DM. Cardiac stress protein elevation 24 h after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation* 1993;**88**:1264-72.

[20] Bolli R. The late phase of preconditioning. *Circ Res* 2000;**87**: 972-83.

[21] Hoshida S, Yamashita N, Otsu K, Hori M. Repeated physiologic stresses provide persistent cardioprotection against ischemia-reperfusion injury in rats. *J Am Coll Cardiol* 2002;**40**:826-31.

[22] Deutsch E, Berger M, Kussmaul WG, Hirshfeld Jr. JW, Herrmann HC, Laskey WK. Adaptation to ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty. Clinical, hemodynamic, and metabolic features. *Circulation* 1990;**82**: 2044-51.

- [23] Yellon DM, Alkhulaifi AM, Pugsley WB. Preconditioning the human myocardium. *Lancet* 1993;**342**:276-7.
- [24] Jenkins DP, Pugsley WB, Alkhulaifi AM, Kemp M, Hooper J, Yellon DM. Ischaemic preconditioning reduces troponin T release in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Heart* 1997;**77**:314-8.
- [25] Chen S, Li G, Long L. Clinical research of ischemic preconditioning on lung protection. *Hunan Yi Ke da Xue Xue Bao* 1999;**24**:357-9.
- [26] Clavien PA, Selzner M, Rudiger HA, Graf R, Kadry Z, Rousson V, et al. A prospective randomized study in 100 consecutive patients undergoing major liver resection with versus without ischemic preconditioning. *Ann Surg* 2003;**238**: 843-50.
- [27] Bulkley GB. Reactive oxygen metabolites and reperfusion injury : aberrant triggering of reticuloendothelial function. *Lancet* 1994;**344**:934-6.
- [28] Buck LT, Land SC, Hochachka PW. Anoxia-tolerant hepatocytes : model system for study of reversible metabolic suppression. *Am J Physiol* 1993;**265**(1Pt 2):R49-R56.
- [29] Hochachka PW. Defense strategies against hypoxia and hypothermia. *Science* 1986;**231**:234-41.
- [30] Stenzel-Poore MP, Stevens SL, Xiong Z, Lessov NS, Harrington CA, Mori M, et al. Effect of ischaemic preconditioning on genomic response to cerebral ischaemia : similarity to neuroprotective strategies in hibernation and hypoxia-tolerant states. *Lancet* 2003;**362**:1028-37.
- [31] Jennings RB, Sebbag L, Schwartz LM, Crago MS, Reimer KA. Metabolism of preconditioned myocardium : effect of loss and reinstatement of cardioprotection. *J Mol Cell Cardiol* 2001;**33**:1571-88.
- [32] Murry CE, Richard VJ, Reimer KA, Jennings RB. Ischemic preconditioning slows energy metabolism and delays ultrastructural damage during a sustained ischemic episode. *Circ Res* 1990;**66**:913-31.
- [33] Pang CY, Yang RZ, Zhong A, Xu N, Boyd B, Forrest CR. Acute ischaemic preconditioning protects against skeletal muscle infarction in the pig. *Cardiovasc Res* 1995;**29**:782-8.
- [34] Peralta C, Bartrons R, Riera L, Manzano A, Xaus C, Gelpi E, et al. Hepatic preconditioning preserves energy metabolism during sustained ischemia. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;**279**:G163-G171.
- [35] Vincent MF, Bontemps F, Van den BG. Inhibition of glycolysis by 5-amino-4-imidazolecarboxamide riboside in isolated rat hepatocytes. *Biochem J* 1992;**281**(Pt 1): 267-72.
- [36] Hardie DG, Salt IP, Hawley SA, Davies SP. AMP-activated protein kinase : an ultrasensitive system for monitoring cellular energy charge. *Biochem J* 1999;**338**(Pt 3):717-22.
- [37] Peralta C, Bartrons R, Serafin A, Blazquez C, Guzman M, Prats N, et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase mediates the protective effects of ischemic preconditioning on hepatic ischemia-reperfusion injury in the rat. *Hepatology* 2001;**34**:1164-73.
- [38] Flory W, Peczon BD, Koeppe RE, Spivey HO. Kinetic properties of rat liver pyruvate kinase at cellular concentrations of enzyme, substrates and modifiers. *Biochem J* 1974;**141**:127-31.
- [39] Pilkis SJ, Granner DK. Molecular physiology of the regulation of hepatic gluconeogenesis and glycolysis. *Annu Rev Physiol* 1992;**54**:885-909.
- [40] Arai M, Thurman RG, Lemasters JJ. Contribution of adenosine A(2) receptors and cyclic adenosine monophosphate to protective ischemic preconditioning of sinusoidal endothelial cells against Storage/Reperfusion injury in rat livers. *Hepatology* 2000;**32**:297-302.
- [41] Kornberg HL, Krebs HA. Synthesis of cell constituents from C2-units by a modified tricarboxylic acid cycle. *Nature* 1957;**179**:988-91.
- [42] Mitchell P. Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by a chemi-osmotic type of mechanism. *Nature* 1961;**191**:144-8.
- [43] Hochachka PW. The metabolic implications of intracellular circulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;**96**:12233-9.
- [44] Meyer RA, Sweeney HL, Kushmerick MJ. A simple analysis of the 'phosphocreatine shuttle'. *Am J Physiol* 1984;**246**: C365-C377.
- [45] Dzeja PP, Terzic A. Phosphotransfer networks and cellular energetics. *J Exp Biol* 2003;**206**(Pt 12):2039-47.
- [46] Pucar D, Dzeja PP, Bast P, Juranic N, Macura S, Terzic A. Cellular energetics in the preconditioned state: protective role for phosphotransfer reactions captured by 18O-assisted 31P NMR. *J Biol Chem* 2001;**276**:44812-9.
- [47] Dennis SC, Gevers W, Opie LH. Protons in ischemia : where do they come from; where do they go to? *J Mol Cell Cardiol* 1991;**23**:1077-86.
- [48] Scholz W, Albus U. Na⁺/H⁺ exchange and its inhibition in cardiac ischemia and reperfusion. *Basic Res Cardiol* 1993;**88**: 443-55.
- [49] Carini R, de Cesaris MG, Splendore R, Bagnati M, Albano E. Ischemic preconditioning reduces Na(+) accumulation and cell killing in isolated rat hepatocytes exposed to hypoxia. *Hepatology* 2000;**31**:166-72.
- [50] Dos SP, Kowaltowski AJ, Laclau MN, Seetharaman S, Paucek P, Boudina S, et al. Mechanisms by which opening the mitochondrial ATP-sensitive K(+) channel protects the ischemic heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;**283**: H284-H295.
- [51] Wang L, Cherednichenko G, Hernandez L, Halow J, Camacho SA, Figueredo V, et al. Preconditioning limits mitochondrial Ca (2+) during ischemia in rat hearts : role of K(ATP) channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;**280**: H2321-H2328.
- [52] Funaki H, Shimizu K, Harada S, Tsuyama H, Fushida S, Tani T, et al. Essential role for nuclear factor kappaB in ischemic preconditioning for ischemia-reperfusion injury of the mouse liver. *Transplantation* 2002;**74**:551-6.
- [53] Kapinya K, Penzel R, Sommer C, Kiessling M. Temporary changes of the AP-1 transcription factor binding activity in the gerbil hippocampus after transient global ischemia, and ischemic tolerance induction. *Brain Res* 2000;**872**: 282-93.
- [54] Prabhakar NR, Shenoy BC, Simonson MS, Cherniack NS. Cell selective induction and transcriptional activation of immediate early genes by hypoxia. *Brain Res* 1995;**697**: 266-70.
- [55] Teoh N, Dela PA, Farrell G. Hepatic ischemic preconditioning in mice is associated with activation of NF-kappaB, p38 kinase, and cell cycle entry. *Hepatology* 2002;**36**:94-102.
- [56] Doi Y, Hamazaki K, Yabuki M, Tanaka N, Utsumi K. Effect of HSP70 induced by warm ischemia to the liver on liver function after partial hepatectomy. *Hepatogastroenterology* 2001;**48**:533-40.
- [57] Park KM, Byun JY, Kramers C, Kim JI, Huang PL, Bonventre JV. Inducible nitric-oxide synthase is an important contributor to prolonged protective effects of ischemic preconditioning in the mouse kidney. *J Biol Chem* 2003;**278**: 27256-66.
- [58] Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg* 1994;**81**: 637-47.
- [59] McCord JM, Roy RS, Schaffer SW. Free radicals and myocardial ischemia. The role of xanthine oxidase. *Adv Myocardiol* 1985;**5**:183-9.
- [60] McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985;**312**:159-63.
- [61] Fernandez L, Heredia N, Grande L, Gomez G, Rimola A, Marco A, et al. Preconditioning protects liver and lung damage in rat liver transplantation : role of xanthine/xanthine oxidase. *Hepatology* 2002;**36**:562-72.
- [62] Papanastasiou S, Estdale SE, Homer-Vanniasinkam S, Mathie RT. Protective effect of preconditioning and adenosine pretreatment in experimental skeletal muscle reperfusion injury. *Br J Surg* 1999;**86**:916-22.
- [63] Sola A, Hotter G, Prats N, Xaus C, Gelpi E, Rosello-Catafau J. Modification of oxidative stress in response to intestinal preconditioning. *Transplantation* 2000;**69**:767-72.

- [64] Jaeschke H, Farhood A. Neutrophil and Kupffer cell-induced oxidant stress and ischemia-reperfusion injury in rat liver. *Am J Physiol* 1991;**260**(3Pt 1):G355-G362.
- [65] Glanemann M, Vollmar B, Nussler AK, Schaefer T, Neuhaus P, Menger MD. Ischemic preconditioning protects from hepatic ischemia/reperfusion-injury by preservation of microcirculation and mitochondrial redox-state. *J Hepatol* 2003;**38**:59-66.
- [66] Schauer RJ, Gerbes AL, Vonier D, Op Den Winkel M, Fraunberger P, Bilzer M. Induction of cellular resistance against Kupffer cell-derived oxidant stress : a novel concept of hepatoprotection by ischemic preconditioning. *Hepatology* 2003;**37**:286-95.
- [67] Eefting F, Rensing B, Wigman J, Pannekoek WJ, Liu WM, Cramer MJ, et al. Role of apoptosis in reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2004;**61**:414-26.
- [68] Thornberry NA, Lazebnik Y. Caspases: enemies within. *Science* 1998;**281**:1312-6.
- [69] Adams JM, Cory S. The Bcl-2 protein family : arbiters of cell survival. *Science* 1998;**281**:1322-6.
- [70] Rudiger HA, Clavien PA. Tumor necrosis factor alpha, but not Fas, mediates hepatocellular apoptosis in the murine ischemic liver. *Gastroenterology* 2002;**122**:202-10.
- [71] Yadav SS, Sindram D, Perry DK, Clavien PA. Ischemic preconditioning protects the mouse liver by inhibition of apoptosis through a caspase-dependent pathway. *Hepatology* 1999;**30**:1223-31.
- [72] Chien CT, Chen CF, Hsu SM, Lee PH, Lai MK. Protective mechanism of preconditioning hypoxia attenuates apoptosis formation during renal ischemia/reperfusion phase. *Transplant Proc* 1999;**31**:2012-3.
- [73] Cinel I, Avlan D, Cinel L, Polat G, Atici S, Mavioglu I, et al. Ischemic preconditioning reduces intestinal epithelial apoptosis in rats. *Shock* 2003;**19**:588-92.
- [74] Cantagrel S, Krier C, Ducrocq S, Bodard S, Payen V, Laugier J, et al. Hypoxic preconditioning reduces apoptosis in a rat model of immature brain hypoxia-ischaemia. *Neurosci Lett* 2003;**347**:106-10.
- [75] Clavien PA, Yadav S, Sindram D, Bentley RC. Protective effects of ischemic preconditioning for liver resection performed under inflow occlusion in humans. *Ann Surg* 2000;**232**:155-62.
- [76] Yang Y, Chen SX, Zhang WX. Effect of ischemic preconditioning on human lung cell apoptosis in vivo and the expression of regulating gene bcl-2. *Human Yi Ke da Xue Xue Bao* 2002;**27**:43-5.
- [77] Bernardi P. Mitochondrial transport of cations: channels, exchangers, and permeability transition. *Physiol Rev* 1999;**79**:1127-55.
- [78] Green DR, Reed JC. Mitochondria and apoptosis. *Science* 1998;**281**:1309-12.
- [79] Akao M, Ohler A, O'Rourke B, Marban E. Mitochondrial ATP-sensitive potassium channels inhibit apoptosis induced by oxidative stress in cardiac cells. *Circ Res* 2001;**88**:1267-75.
- [80] McPherson CD, Pierce GN, Cole WC. Ischemic cardioprotection by ATP-sensitive K⁺ channels involves high-energy phosphate preservation. *Am J Physiol* 1993;**265**(5Pt 2):H1809-H1818.
- [81] Kim GT, Chun YS, Park JW, Kim MS. Role of apoptosis inducing factor in myocardial cell death by ischemia-reperfusion. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;**309**:619-24.
- [82] Tang DG, Pavot DR, Mouria MM, Holwitt DM, Cohen NM. Warm ischemia lung protection with pinacidil : an ATP regulated potassium channel opener. *Ann Thorac Surg* 2003;**76**:385-9.
- [83] Jerome SN, Akimitsu T, Gute DC, Korthuis RJ. Ischemic preconditioning attenuates capillary no-reflow induced by prolonged ischemia and reperfusion. *Am J Physiol* 1995;**268**(5Pt 2):H2063-H2067.
- [84] Hausenloy DJ, Maddock HL, Baxter GF, Yellon DM. Inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening : a new paradigm for myocardial preconditioning? *Cardiovasc Res* 2002;**55**:534-43.
- [85] Susin SA, Zamzami N, Kroemer G. Mitochondria as regulators of apoptosis : doubt no more. *Biochim Biophys Acta* 1998;**1336**:151-65.
- [86] Javadov SA, Clarke S, Das M, Griffiths EJ, Lim KH, Halestrap AP. Ischaemic preconditioning inhibits opening of mitochondrial permeability transition pores in the reperfused rat heart. *J Physiol* 2003;**549**(Pt 2):513-24.
- [87] Rezkalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon. *Circulation* 2002;**105**:656-62.
- [88] Dayton C, Yamaguchi T, Warren A, Korthuis RJ. Ischemic preconditioning prevents postischemic arteriolar, capillary, and postcapillary venular dysfunction : signaling pathways mediating the adaptive metamorphosis to a protected phenotype in preconditioned endothelium. *Microcirculation* 2002;**9**:73-89.
- [89] Kharbada RK, Peters M, Walton B, Kattenhorn M, Mullen M, Klein N, et al. Ischemic preconditioning prevents endothelial injury and systemic neutrophil activation during ischemia-reperfusion in humans in vivo. *Circulation* 2001;**103**:1624-30.
- [90] Lefer AM, Lefer DJ. The role of nitric oxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischaemia-reperfusion. *Cardiovasc Res* 1996;**32**:743-51.
- [91] Peralta C, Closa D, Hotter G, Gelpi E, Prats N, Rosello-Catafau J. Liver ischemic preconditioning is mediated by the inhibitory action of nitric oxide on endothelin. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;**229**:264-70.
- [92] Davis JM, Gute DC, Jones S, Krsmanovic A, Korthuis RJ. Ischemic preconditioning prevents postischemic P-selectin expression in the rat small intestine. *Am J Physiol* 1999;**277**(6Pt 2):H2476-H2481.
- [93] Shinoda M, Shimazu M, Wakabayashi G, Tanabe M, Hoshino K, Kitajima M. Tumor necrosis factor suppression and microcirculatory disturbance amelioration in ischemia/reperfusion injury of rat liver after ischemic preconditioning. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;**17**:1211-9.
- [94] Akimitsu T, Gute DC, Korthuis RJ. Ischemic preconditioning attenuates postischemic leukocyte adhesion and emigration. *Am J Physiol* 1996;**271**(5Pt 2):H2052-H2059.
- [95] Kubes P, Payne D, Ostrovsky L. Preconditioning and adenosine in I/R-induced leukocyte-endothelial cell interactions. *Am J Physiol* 1998;**274**(4Pt 2):H1230-H1238.
- [96] Peralta C, Fernandez L, Panes J, Prats N, Sans M, Pique JM, et al. Preconditioning protects against systemic disorders associated with hepatic ischemia-reperfusion through blockade of tumor necrosis factor-induced P-selectin up-regulation in the rat. *Hepatology* 2001;**33**:100-13.
- [97] Jaeschke H, Smith CW, Clemens MG, Ganey PE, Roth RA. Mechanisms of inflammatory liver injury : adhesion molecules and cytotoxicity of neutrophils. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996;**139**:213-26.
- [98] Barratt J, Parajasingam R, Sayers RD, Feehally J. Outcome of acute renal failure following surgical repair of ruptured abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;**20**:163-8.
- [99] Harkin DW, Barros D'Sa AA, McCallion K, Hoper M, Campbell FC. Ischemic preconditioning before lower limb ischemia—reperfusion protects against acute lung injury. *J Vasc Surg* 2002;**35**:1264-73.
- [100] Tamion F, Richard V, Lacoume Y, Thuillez C. Intestinal preconditioning prevents systemic inflammatory response in hemorrhagic shock. Role of HO-1. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;**283**:G408-G414.
- [101] Aksoyek S, Cinel I, Avlan D, Cinel L, Ozturk C, Gurbuz P, et al. Intestinal ischemic preconditioning protects the intestine and reduces bacterial translocation. *Shock* 2002;**18**:476-80.
- [102] Nuzzo G, Giuliani F, Vellone M, de Cosmo G, Ardito F, Murazio M, et al. Pedicle clamping with ischemic preconditioning in liver resection. *Liver Transpl* 2004;**10**(2 Suppl 1):S53-S57.

- [103] Kharbanda RK, Mortensen UM, White PA, Kristiansen SB, Schmidt MR, Hoschitzky JA, et al. Transient limb ischemia induces remote ischemic preconditioning in vivo. *Circulation* 2002;**106**:2881-3.
- [104] Weih M, Kallenberg K, Bergk A, Dirnagl U, Harms L, Wernecke KD, et al. Attenuated stroke severity after prodromal TIA : a role for ischemic tolerance in the brain? *Stroke* 1999;**30**:1851-4.
- [105] Moncayo J, de Freitas GR, Bogousslavsky J, Altieri M, Van Melle G. Do transient ischemic attacks have a neuroprotective effect? *Neurology* 2000;**54**:2089-94.
- [106] Sitzer M, Foerch C, Neumann-Haefelin T, Steinmetz H, Misselwitz B, Kugler C, et al. Transient ischaemic attack preceding anterior circulation infarction is independently associated with favourable outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;**75**:659-60.
- [107] Wegener S, Gottschalk B, Jovanovic V, Knab R, Fiebach JB, Schellinger PD, et al. Transient ischemic attacks before ischemic stroke : preconditioning the human brain? A multicenter magnetic resonance imaging study. *Stroke* 2004;**35**:616-21.

S. Pasupathy.

S. Homer-Vanniasinkam.

Vascular Surgery Unit, Leeds General Infirmary, Great George Street, Leeds, West Yorkshire LS1 3EX, Royaume-Uni.

Cualquier referencia a este artículo debe incluir la mención del artículo original: Pasupathy S., Homer-Vanniasinkam S. Préconditionnement ischémique et lésions d'ischémie/reperfusion. EMC (Elsevier SAS, Paris), Techniques chirurgicales - Chirurgie vasculaire, 43-024, 2005.

Disponible en www.emc-consulte.com (sitio en francés)

Título del artículo: Préconditionnement ischémique et lésions d'ischémie/reperfusion



Algoritmos



Ilustraciones complementarias



Vídeos / Animaciones



Aspectos legales



Información al paciente



Informaciones complementarias



Autoevaluación