

Estrategias multi-diana para reducir la lesión miocárdica de isquemia/reperfusión



Revisión JACC Tema de la semana

Sean M. Davidson, PhD,^{a,*} Péter Ferdinandy, PhD,^{b,c,*} Ioanna Andreadou, PhD,^d Hans Erik Bøtker, MD, PhD,^e Gerd Heusch, MD, PhD,^f Borja Ibáñez, MD, PhD,^{g,h,i} Michel Ovize, MD, PhD,^j Rainer Schulz, MD, PhD,^k Derek M. Yellon, PhD, DSc,^a Derek J. Hausenloy, MD, PhD,^{a,l,m,n,o,†} David Garcia-Dorado, MD, PhD,^{i,p,q,†} en nombre de la European Union CARDIOPROTECTION COST Action (CA16225)

RESUMEN

Se han identificado muchos tratamientos que confieren una cardioprotección robusta en modelos experimentales de la isquemia aguda y la lesión de reperfusión en animales. Sin embargo, la traslación de estos tratamientos cardioprotectores al ámbito clínico del infarto agudo de miocardio (IAM) para aportar un beneficio al paciente ha sido desalentadora. Una razón importante podría ser que el IAM es un trastorno multifactorial, que causa la muerte de los miocardiocitos a través de múltiples mecanismos, a la vez que afecta a otros tipos de células, como las plaquetas, los fibroblastos, las células endoteliales y de músculo liso y las células inmunitarias. Muchas estrategias de cardioprotección actúan a través de efectores finales comunes, y pueden resultar subóptimas en los pacientes con comorbilidades. A este respecto, están apareciendo datos que sugieren que una cardioprotección óptima puede requerir la combinación de tratamientos multi-diana aditivos o sinérgicos. En esta revisión se presentará una visión general del estado actual de la cardioprotección, así como una hoja de ruta respecto a la manera en que podríamos avanzar hacia un uso clínico exitoso de los tratamientos de cardioprotección tras el IAM, prestando especial atención a la combinación lógica de terapias multi-diana elegidas de forma juiciosa. Este artículo surgió como parte de los debates de la Acción sobre CARDIOPROTECCIÓN de la Cooperación Europea en Ciencia y Tecnología (acrónimo de COST) de la Unión Europea (UE), CA16225. (J Am Coll Cardiol 2019;73:89-99) © 2019 Los autores. Publicado por Elsevier en nombre de la American College of Cardiology Foundation. Este es un artículo abierto (*open access*) bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

De ^aThe Hatter Cardiovascular Institute, University College London, Londres, Reino Unido; ^bDepartment of Pharmacology and Pharmacotherapy, Semmelweis University, Budapest, Hungría; ^cPharmahungary Group, Szeged, Hungría; ^dLaboratory of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, National and Kapodistrian University of Athens, Atenas, Grecia; ^eDepartment of Cardiology, Aarhus University Hospital Skejby, Aarhus N, Dinamarca; ^fInstitute for Pathophysiology, West German Heart and Vascular Center, University of Essen Medical School, Essen, Alemania; ^gCentro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III, Madrid, España; ^hCIBER de Enfermedades Cardiovasculares, Madrid, España; ⁱIIS-Fundación Jiménez Díaz Hospital Universitario, Madrid, España; ^jINSERM U1060, CarMeN Laboratory, Université de Lyon and Explorations Fonctionnelles Cardiovasculaires, Hôpital Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon, Lyon, Francia; ^kInstitute of Physiology, Justus-Liebig University Giessen, Giessen, Alemania; ^lCardiovascular & Metabolic Disorders Program, Duke-National University of Singapore Medical School, Singapur; ^mNational Heart Research Institute Singapore, National Heart Centre, Singapur; ⁿYong Loo Lin School of Medicine, National University Singapore, Singapur; ^oTecnológico de Monterrey, Escuela de Ingeniería y Ciencias, Centro de Biotecnología-FEMSA, Nuevo León, México; ^pDepartamento de Cardiología, Área de Biología y Metabolismo Vascular, Hospital Universitario e Instituto de Investigación Vall d'Hebron (VHIR), Barcelona, España; y la ^qUniversitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España. *Los Dres. Davidson y Ferdinandy actúan ambos como primeros autores. † Los Dres. Hausenloy y García-Dorado actúan ambos como autores sénior. Este artículo se basa en el trabajo de la Acción sobre CARDIOPROTECCIÓN de COST de la UE CA16225 con el apoyo de COST (acrónimo de Cooperación Europea en Ciencia y Tecnología). El Dr. Davidson contó con el apoyo del National Institute for Health Research University College London Hospitals Biomedical Research Centre. El Dr. Ferdinandy ha contado con el apoyo de la Oficina Nacional de Investigación, Desarrollo e Innovación de Hungría (NVKP_16-1-2016-0017; OTKA KH 125570; y OTKA 115378) y del Programa de Excelencia de Centros de Enseñanza Superior del Ministerio de Capacidades Humanas de Hungría, en el marco del programa temático de Desarrollo Terapéutico de la Universidad de Semmelweis. El Dr. Bøtker contó con el apoyo del Consejo de Investigación Estratégica de Dinamarca (11-108354), la Novo Nordisk Foundation (Conditioning Based Intervention Strategies-ConBis) y Trygfonden. El Dr. Heusch contó con el apoyo de la Fundación de Investigación de Alemania (SFB 1116, B 08). El Dr. Ovize ha contado con el apoyo de los programas OPeRa (ANR-10-IBHU-0004 OPeRa) y RHU MARVELOUS (ANR-16- RHUS-0009). El Dr. Schulz ha sido financiado por la Fundación de Investigación de Alemania (SFB/CRC 1213/B05). El Dr. Hausenloy ha contado con el apoyo de



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor en Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster.

CARDIOPROTECCIÓN: CUÁL ES LA SITUACIÓN ACTUAL

A pesar de los éxitos obtenidos en los estudios realizados en animales, la traslación de la cardioprotección a la práctica clínica ha resultado difícil (1, 2). Varios tratamientos farmacológicos no han dado resultado y, aunque las estrategias de acondicionamiento isquémico son prometedoras, sus efectos son débiles y, en algunos casos, poco uniformes (3). Las diferencias existentes entre los modelos preclínicos de la isquemia miocárdica transitoria y la situación clínica que se da en los pacientes, como las relativas a la edad, comorbilidades y tratamientos concomitantes (4, 5) pueden ayudar a explicar las dificultades observadas en la traslación en algunos casos. En otros, el motivo pueden ser los datos preclínicos insuficientes o el diseño incorrecto del estudio (1-3). Sin embargo, en los estudios experimentales está surgiendo el concepto de que una razón importante de que los resultados obtenidos en los pacientes sean débiles y poco uniformes pueda ser la presencia de múltiples mecanismos de muerte celular, parcialmente redundantes, durante la isquemia-reperusión, cuya importancia relativa puede depender de las condiciones de cada caso. Según la hipótesis que planteamos aquí, abordar 1 mecanismo cada vez puede ser insuficiente para producir un efecto intenso y robusto en situaciones clínicas en las que suelen coexistir múltiples variables no controladas.

DIFERENTES TIPOS DE ESTRATEGIAS DE CARDIOPROTECCIÓN

A lo largo de las 3 últimas décadas, se han propuesto múltiples estrategias de cardioprotección frente a la lesión de isquemia-reperusión (LIR) del miocardio (6). Pueden clasificarse a grandes rasgos en varias categorías definidas en función de la modalidad de protección, el momento de aplicación, la diana celular y la diana intracelular (**ilustración central**). Las modalidades de cardioprotección que se han estudiado más se basan en la aplicación controlada de episodios de isquemia breve y reperusión (acondicionamiento isquémico), en la administración de

sustancias químicas (farmacológicas) o en la aplicación de medidas físicas, como la hipotermia o la estimulación nerviosa eléctrica.

Las estrategias basadas en el acondicionamiento isquémico incluyen el preacondicionamiento isquémico (PAI) y el posacondicionamiento isquémico (PosAI) locales y el acondicionamiento isquémico remoto (AIR). Los mecanismos del acondicionamiento isquémico no se conocen por completo, pero es probable que sean múltiples. El PAI retrasa la recuperación del pH intracelular, previene el desacoplamiento de las óxido nítrico sintasas (NOS) y la posterior generación de especies moleculares de nitrógeno y oxígeno reactivas, y aumenta la proteincinasa G (PKG), la cinasa de rescate de lesión de reperusión (RISK) y la señalización de potenciación de factor activador de superviviente (SAFE) en los miocardiocitos reperfundidos (7). El AIR parece tener en común con el PAI un efecto sobre la nitrotirosilación y la preservación de la PKG (8), pero también actúa sobre la función mitocondrial y activa las vías de RISK y SAFE (9, 10).

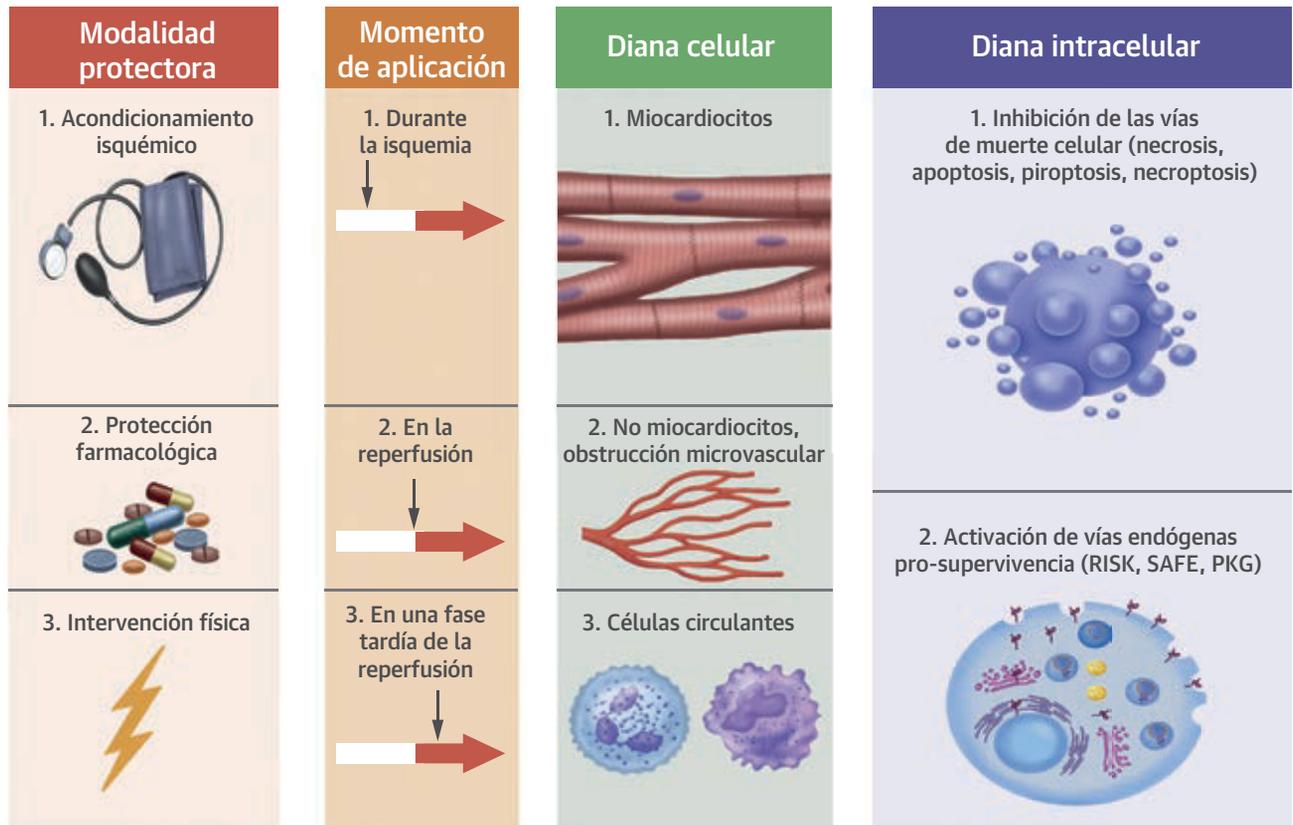
Las estrategias de cardioprotección pueden clasificarse también según el momento en el que se aplican, es decir, antes, durante o después de la isquemia. En este artículo, limitaremos nuestro comentario a los tratamientos aplicados después del inicio de la isquemia, ya que cuando los pacientes con un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) solicitan asistencia, el corazón sufre ya isquemia. Sin embargo, los estudios existentes sugieren que algunos productos o intervenciones cardioprotectores (por ejemplo, la cariporida [11], la hipotermia [12], el metoprolol [13], la administración de glucosa/insulina/potasio [GIK] [14], el AIR [15]) pueden reducir el tamaño del infarto de miocardio (IM) cuando se administran durante la fase de isquemia aguda. De hecho, el AIR y el metoprolol pueden proteger el corazón frente a la lesión isquémica en curso (16, 17), y ello brinda la oportunidad de utilizar el producto o la intervención cardioprotectores en el paciente

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- IAM** = infarto agudo de miocardio
- GIK** = glucosa/insulina/potasio
- PAI** = preacondicionamiento isquémico
- PosAI** = posacondicionamiento isquémico
- LIR** = lesión de isquemia-reperusión
- IM** = infarto de miocardio
- MPTP** = poro de transición de permeabilidad mitocondrial
- OMV** = obstrucción microvascular
- NCA** = N-acetilcisteína
- NOS** = óxido nítrico sintasa
- PKG** = proteincinasa G
- ICPP** = intervención coronaria percutánea primaria
- AIR** = acondicionamiento isquémico remoto
- RISK** = cinasa de rescate de lesión de reperusión
- SAFE** = potenciación de factor activador de superviviente
- IAMCEST** = infarto de miocardio con elevación del segmento ST

la British Heart Foundation (FS/10/039/28270), el National Institute for Health Research University College London Hospitals Biomedical Research Centre, Duke-National University Singapore Medical School, National Medical Research Council del Ministerio de Salud de Singapur, dentro de su programa de Científico clínico-Investigador Sénior (NMRC/CSA-SI/0011/2017) y el programa Collaborative Centre Grant (NMRC/CGAug16C006), y el Academic Research Fund parte 2 del Ministerio de Educación de Singapur (MOE2016-T2-2-021). El Dr. García-Dorado contó con el apoyo del Instituto de Salud Carlos III, CIBERCV-Instituto de Salud Carlos III, España (subvención CB16/11/00479 concedida a DGD, financiado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional-FEDER), y las subvenciones PIE/2013-00047 y PI 17/1397. El Dr. Ferdinandy es el fundador y director ejecutivo del Grupo Pharmahungary, formado por empresas de I+D. El Dr. Bøtker es accionista de CellAegis Inc. El Dr. Yellon ha formado parte de consejos asesores de Novo Nordisk y MSD. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Original recibido el 6 de septiembre de 2018; aceptado el 20 de septiembre de 2018.

ILUSTRACIÓN CENTRAL Estrategias de cardioprotección multi-diana para reducir el infarto de miocardio**Estrategias combinadas para la cardioprotección multi-diana**Davidson, S.M. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(1):89-99.

Las estrategias de cardioprotección se clasifican en 4 categorías, que pueden combinarse de diferentes maneras para obtener una cardioprotección multi-diana. PKG = proteincinasa G; RISK = cinasa de rescate de lesión de reperfusión; SAFE = potenciación de factor activador de superviviente.

con un infarto agudo de miocardio (IAM) en la ambulancia, de camino al laboratorio de hemodinámica. Sin embargo, en los pacientes con IAMCEST a los que se practica una intervención coronaria percutánea primaria (ICPP), la administración del tratamiento cardioprotector antes de la reperfusión mediante ICPP puede resultar difícil, ya que no debe retrasarse nunca el inicio de la reperfusión.

Los tratamientos que protegen frente a la lesión de reperfusión deben aplicarse en general lo antes posible durante la reperfusión, ya que la mayor parte de la muerte celular se produce durante los primeros minutos de restablecimiento del flujo. Como ejemplo cabe mencionar el PosAI (18). En el caso de los fármacos, generalmente es preferible administrarlos lo antes posible durante la isquemia, con objeto de asegurar que se alcanza una concentración miocárdica suficiente al inicio de la reperfu-

sión. Estudios previos han mostrado que retrasar la administración de algunos tratamientos de cardioprotección (por ejemplo, la sangliferina-A [19], el PosAI [20]) hasta después de que se ha producido ya la reperfusión no logró reducir el tamaño del IM. Pero por otro lado, hay datos experimentales limitados que sugieren que algunos productos o intervenciones cardioprotectores (por ejemplo, un inhibidor de la fosfoinosítido 3-cinasa γ/δ (PI3K γ/δ) [21], algunos productos antiapoptóticos [22], o el AIR tardío [23]) pueden reducir el tamaño del IM incluso si se administran después del inicio de la reperfusión (de 20 min a 3 h después de iniciada la reperfusión), lo cual brinda la oportunidad de administrar el producto cardioprotector después de la ICPP, cuando el paciente con un IAMCEST se encuentra en la sala. Sin embargo, este enfoque se basa en la premisa de que el tamaño del

TABLA 1 Estudios experimentales que ilustran el potencial de cardioprotección aditiva con múltiples productos o intervenciones de cardioprotección que tienen dianas diferentes en el interior del miocardiocito

| Primer autor, año (número de referencia) | Modelo de IAM experimental | Agentes o intervenciones cardioprotectores | Efecto cardioprotector | Vías de señalización |
|--|----------------------------|--|--|--|
| Schwiebert et al., 2010 (58) | Rata <i>in vivo</i> | Xenón (20%) en la reperfusión Hipotermia (34 °C) en la reperfusión | Efectos aditivos de reducción del tamaño del IM | No investigado |
| Alburquerque-Béjar et al., 2015 (8) | Cerdo <i>in vivo</i> | PerAIR GIK o exenatida en la reperfusión | Efectos aditivos de la PerAIR con la insulina o la exenatida | PerAIR—menos estrés oxidativo y reducción del desacoplamiento de la eNOS GIK y exenatida—cambio hacia la glicólisis |
| Sun et al., 2016 (59) | Ratones <i>in vivo</i> | NaHS (donante de H ₂ S) en la reperfusión SNAP (donante de NO) en la reperfusión | Efectos aditivos de reducción del tamaño del IM | NaHS—S-sulfhidración SNAP—S-nitrosilación |

Estudios experimentales que ilustran el potencial de efectos cardioprotectores aditivos con 2 o más productos o intervenciones aplicados de forma aguda combinada durante la isquemia o poco después de la reperfusión. Se muestran tan solo los productos administrados a corto plazo de manera combinada durante la isquemia o poco después de la reperfusión, y que muestran una reducción del tamaño del infarto de carácter aditivo.

IAM = infarto agudo de miocardio; eNOS = óxido nítrico sintasa endotelial; GIK = glucosa/insulina/potasio; IM = infarto de miocardio; NaHS = hidrosulfuro de sodio; NO = óxido nítrico; PerAIR = per acondicionamiento isquémico de extremidades remoto durante la isquemia cardíaca; SNAP = S-nitroso-N-acetilpenicilamina.

IM aumenta con el tiempo de reperfusión, y esto es algo que continúa siendo objeto de controversia (4).

Otra consideración a tener en cuenta en el caso de los pacientes con IAMCEST es que, si los fármacos que protegen frente a la lesión isquémica se administran después de la oclusión coronaria, es posible que no lleguen a alcanzar el miocardio con isquemia grave que dispone de un flujo colateral escaso o nulo (24, 25). Sin embargo, esta situación puede sufrir cambios debido al uso cada vez más amplio de fármacos antiagregantes plaquetarios potentes en estos pacientes en el primer contacto médico (26), lo cual comporta que haya un porcentaje creciente de infartos que son reperfundidos en parte antes de la ICPP. Las terapias físicas, como la hipotermia, pueden alcanzar también el miocardio isquémico si se aplican antes de la reperfusión.

Las estrategias de cardioprotección pueden clasificarse también según las dianas sobre las que actúan (**ilustración central**). El primer grupo incluye dianas moleculares que intervienen en la muerte celular fundamentalmente necrótica, como los intercambiadores y canales iónicos, las proteasas, las especies moleculares de oxígeno reactivas, los elementos contráctiles o los componentes del poro de transición de permeabilidad mitocondrial (MPTP). Estas estrategias se han basado generalmente en el uso de herramientas farmacológicas preexistentes y rara vez han progresado hasta llegar a la fase de ensayos clínicos. Una excepción es la ciclosporina A, que tiene como diana el MPTP. Sin embargo, la ciclosporina A produjo unos resultados preclínicos poco uniformes y no dio resultado en los ensayos clínicos. Durante la LIR aguda pueden producirse otras formas de muerte celular, como

TABLA 2 Estudios experimentales que ilustran el potencial de cardioprotección aditiva con múltiples productos o intervenciones de cardioprotección que combinan dianas de miocardiocitos con dianas no miocardiocitarias*

| Primer autor, año (número de referencia) | Modelo de IAM experimental | Agentes o intervenciones cardioprotectores | Efecto cardioprotector | Dianas miocardiocitarias y no miocardiocitarias |
|--|----------------------------|---|--|---|
| Koshinuma et al., 2014 (42) | Corazón de cobaya aislado | Z-VAD durante la isquemia y los primeros 30 min de reperfusión Necrostatina-1 durante la isquemia y los primeros 30 min de reperfusión | Efectos aditivos de reducción del tamaño del IM | Z-VAD—inhibición de la apoptosis Necrostatina-1—inhibición de la necroptosis |
| Yang et al., 2015 (60) | Rata <i>in vivo</i> | Cangrelor en la reperfusión Endonucleasa III en la reperfusión | Efectos aditivos del cangrelor y la endonucleasa III de reducción del tamaño del IM | Cangrelor, inhibidor de P2Y ₁₂ —plaquetas Endonucleasa III, acción sobre el ADN mitocondrial—miocardiocitos |
| Alexopoulos et al., 2017 (61) | Conejo <i>in vivo</i> | Exenatida en la reperfusión Ciclosporina-A en la reperfusión parstatina 1-26 en la reperfusión | Efectos aditivos con exenatida combinada con ciclosporina-A o con parstatina 1-26 de reducción del tamaño del IM | Exenatida—GLP-1, señalización—miocardiocitos Ciclosporina-A—MPTP, miocardiocitos Parstatina 1-26—inflamación |
| Audia et al., 2018 (41) | Rata <i>in vivo</i> | VX-765 y ticagrelor o cangrelor en la reperfusión | Reducción aditiva del tamaño del IM después de 2 h y 3 días de reperfusión | Inhibidor de P2Y ₁₂ —plaquetas VX-765, inhibidor de la caspasa 1—inhibición de la piroptosis miocardiocitaria |

*Otros criterios como en la **tabla 1**.

MPTP = poro de transición de permeabilidad mitocondrial; VAD = val-ala-asp; Z-VAD = Z-val-ala-asp. Otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

TABLA 3 Estudios experimentales que ilustran el potencial de cardioprotección aditiva con múltiples productos o intervenciones de cardioprotección que actúan en momentos distintos durante la isquemia y la reperfusión*

| Primer autor, año (número de referencia) | Modelo de IAM experimental | Agentes o intervenciones cardioprotectores | Efecto cardioprotector | Cronología de la intervención |
|--|----------------------------|---|--|---|
| Xin et al., 2010 (62) | Rata <i>in vivo</i> | PerAIR de extremidades (4 × 5/ciclos de 5 min) PosAI (6 × 10/ciclos de 10 s) | Efectos aditivos de reducción del tamaño del IM, reducción de las ROS en la reperfusión e inhibición de la apoptosis | Isquemia—PerAIR de extremidades Reperfusión—PosAI Efectos aditivos sobre la fosforilación de Akt y Erk1/2 |
| Yang et al., 2013 (44) | Rata <i>in vivo</i> | Cangrelor en la reperfusión Hipotermia (32 °C–33 °C) durante la isquemia Cariporida durante la isquemia | Efectos aditivos del cangrelor combinado con cariporida o con hipotermia, de reducción del tamaño del IM. Protección aditiva con los 3 | Reperfusión—cangrelor, inhibidor de P2Y ₁₂ Isquemia—hipotermia, reduce el consumo de energía Isquemia—cariporida, inhibidor de intercambiador de Na ⁺ /H ⁺ |

*Otros criterios como en la [tabla 1](#).

PosAI = posacondicionamiento; ROS = especies moleculares de oxígeno reactivas; otras abreviaturas como en la [tabla 1](#).

las de apoptosis, autofagia, necroptosis y piroptosis, todas las cuales pueden contribuir en diversos grados a producir el tamaño final del IM tras la LIR aguda y constituyen nuevas dianas para la cardioprotección. Un segundo grupo de dianas incluye la activación de vías de señalización cardioprotectoras endógenas, como la cascada de NO/cGMP/PKG, las vías RISK y SAFE, la morfología mitocondrial y el metabolismo miocardiocitario. La inflamación contribuye a producir la lesión pos-IM y constituye una diana adicional para su reducción (21, 27). La traslación de cada una de estas dianas a los pacientes ha tenido resultados diversos (3, 6), pero podrían formar parte de una estrategia multi-diana.

Por último, las estrategias de cardioprotección pueden ir destinadas a proteger los miocardiocitos o células no miocardiocitarias, como las plaquetas o los leucocitos (6). Aunque los miocardiocitos son las células que realizan el trabajo del corazón y las más sensibles a la LIR, el miocardio también contiene un gran número de otros tipos de células que desempeñan papeles importantes en la LIR miocárdica, como las células endoteliales, los fibroblastos, las células de músculo liso y las células neuronales. Algunos factores liberados por el endotelio y los fibroblastos (es decir, el “secretoma”) como los microARN (miARN) y los exosomas, pueden contribuir a producir la señalización de cardioprotección (28, 29). La LIR puede causar la muerte de células distintas de los miocardiocitos a través de diversas vías, entre ellas la apoptosis (30). Además, la LIR puede alterar la barrera endotelial, favoreciendo con ello el edema del miocardio (31, 32), y puede activar las células endoteliales haciendo que interaccionen con las células hemáticas circulantes que pueden taponar los microvasos, liberar moléculas que afectan a la función de los miocardiocitos y la tolerancia a la LIR, e infiltrar el miocardio. Las plaquetas son unas de las primeras células hematopoyéticas que responden a la LIR. Aunque las plaquetas activadas liberan factores que pueden ejercer efectos cardioprotectores durante la isquemia (33), existen evidencias sólidas que indican que pueden exacerbar la lesión de reperfusión a través de

mecanismos que no dependen de la obstrucción vascular (34, 35). También pueden formar coagregados con leucocitos (principalmente neutrófilos), y estos taponen una embolización distal con la reperfusión, con lo que contribuyen a producir la obstrucción microvascular (OMV) (27). La OMV puede ser causada también por una embolización procedente de la placa coronaria recanalizada y la compresión extrínseca secundaria a la formación de edema con la reperfusión (36). Además, pueden formarse áreas de ausencia de restablecimiento del flujo y de hemorragia intramiocárdica a causa de la extrema devastación del miocardio (37). Sea cual sea su origen, la OMV y la falta de restablecimiento del flujo pueden causar una mayor necrosis de miocardiocitos (38) y se asocian claramente a un pronóstico adverso en los pacientes con IAM (32).

ESTRATEGIAS MULTI-DIANA PARA LA CARDIOPROTECCIÓN

Definimos el “tratamiento de cardioprotección multi-diana” como los efectos cardioprotectores aditivos o sinérgicos de múltiples productos o intervenciones cardioprotectores dirigidos a dianas diferentes. Hay también algunos ejemplos específicos en los que se sabe que un mismo producto ejerce efectos sobre múltiples dianas diferentes y, por consiguiente, puede considerarse una estrategia multi-diana. La combinación de productos o intervenciones para obtener una cardioprotección multi-diana puede clasificarse, a grandes rasgos, en 5 categorías, aunque estas no son mutuamente excluyentes ([ilustración central, tablas 1-5](#)). Cada una de estas categorías se comenta en los apartados siguientes con el empleo de ejemplos procedentes de experimentos realizados en animales. En el texto que sigue se comenta su aplicabilidad a pacientes.

MÚLTIPLES PRODUCTOS O INTERVENCIONES DE CARDIOPROTECCIÓN CON DIANAS DISTINTAS DENTRO DEL MIOCARDIOCITO Conceptualmente, el enfoque más sencillo para una cardioprotección multi-diana

TABLA 4 Estudios experimentales que ilustran el potencial de cardioprotección aditiva con múltiples productos o intervenciones de cardioprotección dirigidos a la misma vía de señalización pero con efectos de potenciación*

| Primer autor, año (número de referencia) | Modelo de IAM experimental | Agentes o intervenciones cardioprotectores | Efecto cardioprotector | Vías de señalización |
|--|---|---|---|--|
| Xin et al., 2010 (62) | Rata <i>in vivo</i> | PerAIR de extremidades (4 × 5/ciclos de 5 min) PosAI (6 × 10/ciclos de 10 s) | Efectos aditivos de reducción del tamaño del IM, reducción de las ROS en la reperfusión e inhibición de la apoptosis | Efectos aditivos sobre la fosforilación de Akt y Erk1/2 |
| Huang et al., 2011 (63) | Rata <i>in vivo</i> | Infusión de esmolol en la reperfusión Infusión de milrinona en la reperfusión | Efectos aditivos de reducción del tamaño del IM e inhibición de la apoptosis | Efectos aditivos sobre la actividad de PKA y la fosforilación de Akt |
| Fan et al., 2012 (51) | Ratas diabéticas y no diabéticas <i>in vivo</i> | Atorvastatina en la reperfusión PosAI (6 × 10/10 s) | Corazón diabético resistente al PosAI y protegido en parte por la atorvastatina. Sin embargo, la combinación de PosAI y atorvastatina reduce el tamaño del IM | Efectos aditivos sobre Akt y eNOS |
| Tratsiakovich et al., 2013 (46) | Rata y cerdo <i>in vivo</i> | L-arginina en la reperfusión Tetrahidropterina (BH ₄) en la reperfusión | Efectos aditivos de reducción del tamaño del IM y reducción de las ROS en la reperfusión | Cardioprotección aditiva mediada por la NOS |
| Wang et al., 2015 (64) | Rata <i>in vivo</i> | PerAIR de extremidades (1 ciclo de isquemia de 10 min y reperfusión de 5 min) Estimulación vagal | Efectos aditivos de reducción del tamaño del IM y la inflamación | No investigado |

*Otros criterios como en la **tabla 1**.
NOS = óxido nítrico sintasa; PKA = proteína cinasa A; otras abreviaturas como en las **tablas 1 y 3**.

consiste en combinar 2 o más productos o intervenciones, cada uno de los cuales tiene una diana distinta dentro del miocardiocito. En este enfoque, es importante que cada producto o intervención de cardioprotección se emplee a su “dosis” máxima (es decir, no por debajo de su umbral de acción) y que la combinación de productos o intervenciones produzca un beneficio aditivo en cuanto a la reducción del tamaño del infarto. Las dianas intracelulares pueden consistir en vías de señalización prosupervivencia (por ejemplo, las vías RISK, SAFE y las cascadas de NO-cGMP-PKG), vías de muerte celular (por ejemplo, necrosis, apoptosis, autofagia, necroptosis y piroptosis) y orgánulos celulares (por ejemplo, mitocondrias, retículo sarcoplásmico) (**figura 1**). En consecuencia, una cardioprotección máxima puede requerir la activación de vías de prosupervivencia complementarias y/o la inhibición de vías de muerte celular nocivas, como se ha propuesto recientemente en la “hipótesis multi-diana” (39).

Se han publicado varios ejemplos de estrategias multi-diana para la cardioprotección, dirigidas a vías de señalización distintas dentro del miocardiocito (**tabla 1**). Por ejemplo, en un modelo de IAM en el cerdo, la combinación de AIR en la extremidad con GIK o con exenatida (un producto que simula el péptido de tipo glucagón-1) en el momento de la reperfusión redujo el tamaño del infarto en mayor medida que cualquiera de las intervenciones por sí sola (8). Es importante señalar que se puso de manifiesto que las intervenciones tienen dianas intracelulares diferentes, de tal manera que la AIR reduce el estrés oxidativo (niveles de nitrotirosina miocárdica) y el desacoplamiento de la NOS endotelial (eNOS), y la administración de GIK o exenatida desplaza el metabolismo cardíaco hacia un aumento de la glicólisis (8).

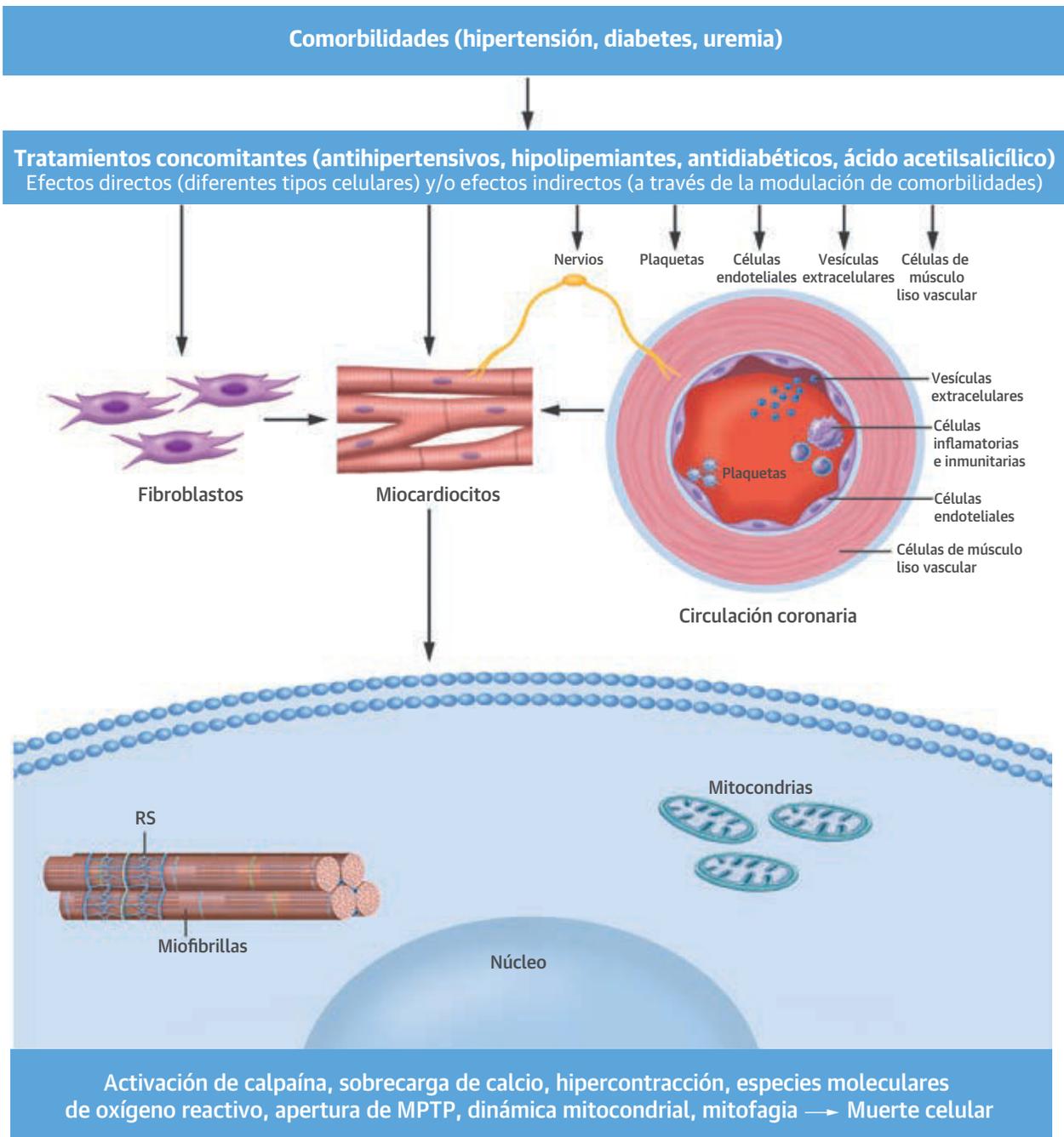
MÚLTIPLES PRODUCTOS O INTERVENCIONES DE CARDIOPROTECCIÓN CON DIANAS NO MIOCARDIOTARIAS La combinación de tratamientos dirigidos a

TABLA 5 Estudios experimentales que ilustran el potencial de cardioprotección aditiva con múltiples productos o intervenciones de cardioprotección que actúan sobre múltiples dianas*

| Primer autor, año (número de referencia) | Modelo de IAM experimental | Agentes o intervenciones cardioprotectores | Efecto cardioprotector | Vías de señalización |
|---|--|---|--|--|
| Rastaldo et al., 2012 (48) | Corazón de rata aislado | Molécula híbrida que contiene donante de NO y antioxidante | Efectos aditivos de reducción del tamaño del IM | Canal de K _{ATP} mitocondrial |
| Lougiakis et al., 2016 (47) | Conejo <i>in vivo</i> | Molécula híbrida que contiene donante de H ₂ S y análogo de adenosina en la reperfusión | Efectos aditivos de reducción del tamaño del IM | Vía de cGMP/PKG/ fosfolambán |
| García-Ruiz et al., 2016 (17) y García-Prieto et al., 2017 (27) | Cerdo <i>in vivo</i> Ratón <i>in vivo</i> | Metoprolol intravenoso que actúa simultáneamente sobre los miocardiocitos (reduciendo la demanda de energía) y sobre los neutrófilos (inhibiendo la migración y los coagregados de neutrófilos-plaquetas) | Reduce el tamaño del infarto cuando se administra en momentos diferentes durante la isquemia, pero el efecto es más intenso cuando se administra más tempranamente | Reducción del consumo de oxígeno de los miocardiocitos y redistribuciones de conformación de los neutrófilos |

*Otros criterios como en la **tabla 1**.
cGMP = guanosina monofosfato cíclico; PKG = proteína cinasa G; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

FIGURA 1 Principales vías de señalización cardioprotectoras que pueden abordarse de manera combinada



Las diferentes comorbilidades y tratamientos concomitantes pueden influir en la protección a través de sus efectos sobre diferentes dianas celulares y subcelulares, tal como indican las flechas. MPTP = poro de transición de permeabilidad mitocondrial; RS = retículo sarcoplásmico.

los miocardiocitos con otros tratamientos dirigidos a componentes del corazón no miocardiocitarios (por ejemplo, los que mejoran la perfusión tisular) puede proporcionar una estrategia de cardioprotección más eficaz

(**tabla 2**). Cabe citar como ejemplo los inhibidores de P2Y₁₂ (como el ticagrelor y el cangrelor), que se sabe que reducen el tamaño del infarto (40). Dado que todos los pacientes con IAM reciben tratamiento con un antagonis-

TABLA 6 Principales estudios clínicos (finalizados y en marcha) que han investigado el empleo de productos o intervenciones multi-diana para la LIR del IAM en pacientes con IAMCEST a los que se practica una ICPP

| Primer autor, año (ensayo) (número de referencia) | Número de pacientes (grupo control/grupo de intervención) | Intervención de tratamiento multi-diana | Abordaje | Variable de valoración principal | Resultado |
|--|--|---|---|---|--|
| Estudios finalizados | | | | | |
| Eitel <i>et al.</i> , 2015 (LIPSIA-COND) (54) | Control/PosAI/PerAIR + PosAI 232/232/232 | Combinación de PerAIR de extremidades + PosAI | PerAIR: Extremidad superior en hospital 3 ciclos (5/5 min, 200 mm Hg), PosAI: (hinchado de balón de 1 min/deshinchado de 1 min) iniciado lo antes posible tras la reapertura de la arteria coronaria responsable | Índice de salvación de miocardio (edema y realce tardío de gadolinio en la CRM) | 23% de aumento del índice de salvación Sin grupo de PerAIR de extremidades solo |
| Pasupathy <i>et al.</i> , 2017 (NACIAM) (56) | NTG i.v./GTN+NAC i.v. 38/37 | NAC+NTG combinado | NTG i.v.: NAC i.v.: | Tamaño del IM (realce tardío de gadolinio en la CRM) | 5,5% de reducción en el tamaño del infarto Todos los pacientes recibieron NTG |
| Estudios en fase de reclutamiento activo | | | | | |
| Ovize <i>et al.</i> , (CARIOCA) (NCT03155022) | Inclusión estimada 355/355 | Combinación de PerAIR de extremidades y PosAI | AIR: Durante la hospitalización, extremidad superior, 4 ciclos (5/5 min, 200 mm Hg) iniciado lo antes posible antes de la ICP PosAI: 4 ciclos (hinchado de balón de 1 min/deshinchado de 1 min) iniciado lo antes posible tras la reapertura de la arteria coronaria responsable | Incidencia combinada de mortalidad por cualquier causa; agravamiento de la insuficiencia cardíaca durante la hospitalización inicial o la rehospitalización por insuficiencia cardíaca a los 6 meses de la ICPP | En fase de reclutamiento de pacientes |
| García-Dorado <i>et al.</i> , COMBAT-MI (NCT02404376) | Diseño factorial 2 x 2 (AIR, exenatida, ambos o ninguno de los dos) 107/107/107/107 | Combinación de PerAIR de extremidades + exenatida | AIR: durante la hospitalización, extremidad superior, 4 ciclos (5/5 min, 200 mm Hg) Infusión intravenosa de exenatida iniciada antes de la reperfusión | Tamaño del infarto de miocardio (realce tardío de gadolinio en la CRM) | En fase de reclutamiento de pacientes |
| <p>CARIOCA = <i>Combined Application of Remote and Intra-Coronary Ischemic Conditioning in Acute Myocardial Infarction</i>; CRM = cardi resonancia magnética; COMBAT-MI = <i>COMBination Therapy in Myocardial Infarction</i>; NTG = nitroglicerina; LIR = lesión de isquemia-reperusión; i.v. = intravenoso; LIPSIA-COND = <i>Effect of Conditioning on Myocardial Damage in STEMI</i>; NAC = N-acetilcisteína; NACIAM = <i>N-acetylcysteine in Acute Myocardial Infarction</i>; ICP = intervención coronaria percutánea; ICPP = intervención coronaria percutánea primaria; AIR = acondicionamiento isquémico remoto; IAMCEST = infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; otras abreviaturas como en las tablas 1 y 3.</p> | | | | | |

ta de los receptores de P2Y₁₂, para que resulte eficaz, un producto cardioprotector debe proporcionar una protección aditiva a la de esta base terapéutica. En este sentido, en las ratas se ha evidenciado que el VX-765, un inhibidor de la piroptosis mediada por la caspasa 1, proporciona un efecto aditivo de este tipo que se suma al del tratamiento de base con los inhibidores de P2Y₁₂ ticagrelor o cangrelor (41). Otro ejemplo es el del tratamiento dirigido a la necroptosis con necrostatina-1 y a la apoptosis (presumiblemente en células no miocitarias) con Z-VAD durante la isquemia y reperusión, que produjo una reducción aditiva del tamaño del infarto en corazones de cobaya aislados y perfundidos (42).

Parece haber un fundamento sólido para combinar un producto que actúe sobre la microcirculación (OMV) con otro que actúa sobre los miocardiocitos. Lamentablemente, hasta la fecha tan solo se han obtenido éxitos al intentar aliviar la OMV y mejorar el flujo microcirculatorio tras el IM, incluso experimentalmente. Algunos de los candidatos más prometedores son los compuestos vasoactivos adenosina y NO (32). De hecho, la proteína

similar a la angiopoyetina humana 4 (ANGPTL4) recombinante redujo el tamaño del infarto y previno la ausencia de restablecimiento del flujo y la hemorragia intramiocárdica en los ratones (43).

MÚLTIPLES PRODUCTOS O INTERVENCIONES DE CARDIOPROTECCIÓN DIRIGIDOS A MOMENTOS DIFERENTES DURANTE LA ISQUEMIA Y REPERFUSIÓN

La posibilidad de intervenir en 3 momentos diferentes del proceso del IAM (es decir, durante la isquemia, en la reperusión y en la fase avanzada de la reperusión) brinda la oportunidad de combinar 2 o más tratamientos de cardioprotección para abordar estas 3 fases diferentes con objeto de alcanzar una cardioprotección aditiva (tabla 3). Un ejemplo excelente de este enfoque de cardioprotección multi-diana es el aportado por Yang *et al.* (44), que observaron que el tratamiento triple combinando una hipotermia leve y cariporida (un inhibidor del intercambiador de sodio-hidrógeno) durante la isquemia, con la adición de cangrelor en la reperusión proporcionaba una protección aditiva.

MÚLTIPLES PRODUCTOS O INTERVENCIONES DE CARDIOPROTECCIÓN DIRIGIDOS A LA MISMA VÍA DE SEÑALIZACIÓN PERO CON EFECTOS ADITIVOS

En algunas situaciones, 2 productos pueden actuar en la misma vía de señalización, de tal manera que uno de ellos potencia los efectos cardioprotectores del otro (**tabla 4**). Por ejemplo, la administración conjunta del sustrato de la NOS, L-arginina y el cofactor tetrahidrobiopterina (BH_4) inmediatamente antes de la reperfusión redujo significativamente el tamaño del IM tanto en las ratas como en los cerdos, a pesar de que ninguno de los dos tuviera efectos protectores por sí solo (45, 46).

UN ÚNICO PRODUCTO O INTERVENCIÓN DE CARDIOPROTECCIÓN CON MÚLTIPLES DIANAS

Hay muchos ejemplos de un único producto o una única intervención que tienen múltiples dianas (**tabla 5**), e intuitivamente cabría prever que estos tratamientos fueran más eficaces que un producto o intervención dirigidos a una única diana. Por ejemplo, el metoprolol por vía intravenosa, administrado antes de la reperfusión, reduce tanto el tamaño del infarto como la OMV en el ratón (27), el cerdo (17) y el ser humano (13). Clásicamente, se ha considerado que el metoprolol reduce la lesión isquémica al reducir la demanda de energía de los miocardiocitos, ya que es más eficaz cuando se administra en una fase temprana durante la isquemia (17). Sin embargo, recientemente se ha observado que el metoprolol actúa a través de los receptores adrenérgicos β_1 de los neutrófilos, reduciendo la formación de coagregados de neutrófilos-plaquetas durante la reperfusión (17), y ello puede explicar el potente efecto de este fármaco sobre la OMV. Los beneficios que aporta la doble diana del metoprolol parecen ser específicos de este fármaco y no corresponden a un efecto de clase.

Se sabe que las estrategias de cardioprotección endógena de PAI, PosAI y AIR protegen el corazón a través de varias vías de señalización diferentes y, por consiguiente, cabría suponer que proporcionan un efecto de cardioprotección más potente que el obtenido con un producto que tenga una sola diana.

Un único miARN o ARN interferente pequeño pueden proteger el corazón frente a la LIR aguda a través de sus efectos sobre diversas dianas de ARNm diferentes. Las moléculas híbridas pueden tener 2 o más dominios estructurales que actúen como 2 farmacóforos distintos y proporcionen una cardioprotección aditiva. Por ejemplo, un compuesto híbrido que combina el núcleo de adenina con una porción molecular que libera lentamente sulfuro de hidrógeno (H_2S) indujo una cardioprotección aditiva (47). Una molécula híbrida formada por un donante de NO lipófilo y un compuesto antioxidante lipófilo protegió el corazón de la rata frente a la LIR aguda si se administraba en forma de una molécula híbrida, pero no al administrarla en una mezcla (48).

REPERCUSIONES DE LAS COMORBILIDADES Y LOS TRATAMIENTOS CONCOMITANTES

Tras las primeras observaciones realizadas en estudios en animales a finales de la década de 1990, se ha establecido claramente que muchas de las vías de señalización involucradas en la protección mediante intervenciones de acondicionamiento isquémico se ven afectadas por varios factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades, como el sexo, la edad, la hipertensión y enfermedades metabólicas como la hiperlipidemia y la diabetes (5). Por ejemplo, los estímulos de acondicionamiento son menos eficaces en los animales diabéticos ya que estos son menos capaces de activar la vía de PI3K/Akt (49). Puede ser necesario un estímulo más potente o una estrategia combinada frente a otras dianas adicionales para activar plenamente las vías de protección. Por ejemplo, la cardioprotección puede restablecerse administrando un inhibidor del homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN), que es un importante regulador negativo de la vía de PI3K/Akt, para optimizar la activación de la PI3K/Akt (50). Las medicaciones utilizadas para tratar una comorbilidad pueden interferir en la señalización cardioprotectora o potenciarla (6). La atorvastatina administrada en la reperfusión, combinada con un PosAI, logró vencer la resistencia del corazón murino diabético a la cardioprotección mediante una potenciación de la activación de la vía de Akt-eNOS (51).

La mayor parte de los estudios que han mostrado la interacción de ciertas comorbilidades con la cardioprotección se han realizado en modelos de una sola comorbilidad, sin ningún tratamiento específico para ella. Aunque la mayoría de los experimentos realizados en animales sobre la LIR y la protección frente a ella se llevaron a cabo en animales jóvenes y por lo demás sanos (y en consecuencia no tratados), los pacientes reclutados para los ensayos clínicos de la cardioprotección suelen ser de edad avanzada y presentar numerosas comorbilidades y uso de medicaciones concomitantes asociadas a ellas, así como de tratamientos a corto plazo a causa del IAM. Un ejemplo importante de medicaciones concomitantes que introducen un factor de confusión en la cardioprotección son los anestésicos como el propofol que pueden influir en ella (6). Así pues, lo ideal sería disponer de más estudios en modelos animales adecuados que simularan de manera más estrecha la situación clínica de múltiples comorbilidades y medicaciones concomitantes asociadas a ello, para identificar dianas farmacológicas (5). A este respecto, debe señalarse que los tratamientos clínicos existentes tras el IM consisten ya en múltiples estrategias combinadas.

Las repercusiones de las comorbilidades y los tratamientos concomitantes en la cardioprotección se han venido sospechando desde hace mucho tiempo; sin embargo, los análisis de subgrupos realizados en estudios clínicos a gran escala, en los que han participado pacientes con múltiples

comorbilidades y tratamiento concomitante, no han confirmado el efecto de confusión de una determinada comorbilidad o tratamiento concomitante específicos (por ejemplo, en el ensayo CIRCUS [*Cyclosporine and Prognosis in Acute Myocardial Infarction (MI) Patients*] con ciclosporina A [52]).

ESTUDIOS CLÍNICOS DEL TRATAMIENTO MULTI-DIANA

La población principal a la que va destinada la cardioprotección es la formada por pacientes con IAMCEST a los que se practica una revascularización inmediata mediante ICPP. Los estudios clínicos actuales de los tratamientos multi-diana se limitan a combinaciones de diferentes estrategias de acondicionamiento isquémico, una combinación de tratamientos farmacológicos, o una combinación de estrategias farmacológicas y de acondicionamiento (tabla 6), mientras que las medidas físicas como la hipotermia o la estimulación nerviosa no se han estudiado en combinación con otras estrategias de cardioprotección.

Como ejemplo de un estudio en el que se investigan 2 intervenciones dirigidas principalmente a los miocardiocitos, la xenatida (53) y el AIR (15), cada una de las cuales ha mostrado una eficacia cardioprotectora por separado en pacientes con IAMCEST a los que se practica una ICPP, en el ensayo COMBAT-MI (*COMBinAtion Therapy in Myocardial Infarction*) (NCT02404376) se está estudiando el uso combinado.

En una investigación de 2 tratamientos administrados en momentos diferentes, Eitel *et al.* (54) estudiaron la combinación del AIR en el hospital antes de la reperfusión y la PosAI intracoronaria tras la reapertura de la arteria coronaria responsable en 696 pacientes con IAMCEST. Mientras que el PosAI solo no logró mejorar el índice de salvación de miocardio determinado mediante cardioprotección magnética, la combinación de AIR y PosAI aumentó el índice de salvación miocárdica. Dado que no hubo un grupo tratado con AIR solo, el estudio no pudo confirmar un efecto aditivo. En otro estudio clínico no se observó un efecto cardioprotector aditivo con el AIR de una extremidad y el PosAI (55). Actualmente se está realizando el ensayo CARIOCA (*Combined Application of Remote and Intra-Coronary Ischemic Conditioning in Acute Myocardial Infarction*) (NCT03155022), en el que se investiga la eficacia del AIR en el hospital antes de la reperfusión y el PosAI en los resultados clínicos.

En un estudio destinado a evaluar el efecto de potenciación de 2 productos cardioprotectores diferentes, el ensayo NACIAM (*N-acetylcysteine in Acute Myocardial Infarction*) (56) examinó los efectos de la N-acetilcisteína (NAC) sobre el tamaño del infarto en 75 pacientes con IAMCEST a los que se practicó una ICPP. La NAC es un antioxidante y potencia los efectos de la nitroglicerina. Con la administración de un tratamiento de base mediante infusión de nitroglicerina en todos los pacientes, los que recibieron NAC presentaron una reducción absoluta

del 5,5% en el tamaño del infarto determinado mediante cardioprotección magnética, en comparación con el grupo de placebo. Sin embargo, el diseño del ensayo no aportó una información concluyente acerca de los mecanismos involucrados, ya que todos los pacientes fueron tratados con nitroglicerina (56).

Como ejemplo de un solo fármaco con acciones sobre múltiples vías, se ha estudiado el metoprolol en pacientes con IAMCEST; sin embargo, los resultados han sido diversos (13, 57).

RECOMENDACIONES FUTURAS

A lo largo de los últimos 30 años, se ha acumulado una gran cantidad de evidencias que indican que multitud de tratamientos cardioprotectores son eficaces para reducir el tamaño del infarto en los modelos animales de la LIR (3, 4, 6, 32). Sin embargo, los modelos animales de la LIR habitualmente utilizados no reproducen de manera suficiente el fenómeno complejo de la LIR que se da en los pacientes. La hipótesis que presentamos es la de que para que la cardioprotección resulte eficaz en estos modelos y se consiga una traslación efectiva a los pacientes, es necesario utilizar un tratamiento de cardioprotección multi-diana. Las combinaciones de intervenciones para las que existe una información preclínica sólida sobre el mecanismo de acción, la eficacia y la seguridad, y que son fáciles de aplicar, son candidatos adecuados para pasar a la fase de ensayos clínicos. Al diseñar un ensayo de este tipo, puede usarse un diseño factorial para demostrar un beneficio aditivo de una combinación, pero este enfoque aumenta el número de pacientes necesarios. Un mejor enfoque puede ser demostrar en primer lugar el beneficio aditivo en modelos animales y evaluar luego la combinación en pacientes en comparación con un control. Otra consideración importante es que los pacientes con IAMCEST reciben medicaciones concomitantes como los inhibidores de P2Y₁₂. También deben tenerse en cuenta otros factores, como el efecto sobre las arritmias y el remodelado cardíaco a largo plazo.

A la vista de los ejemplos comentados en los apartados anteriores, entre las posibilidades prometedoras para abordar una cardioprotección multi-diana se encuentran las siguientes:

- Una combinación de AIR con un fármaco que tenga un mecanismo de acción diferente; esto se está evaluando en el ensayo COMBAT-IM.
- Una combinación de un fármaco que active vías cardioprotectoras endógenas (RISK, SAFE, cGMP/PKG) con un fármaco que inhiba vías de muerte celular.
- Un fármaco dirigido a la lesión vascular/inflamación con un fármaco dirigido a la muerte de los miocardiocitos.

Nuestra hipótesis es que el tratamiento multi-diana ideal podría ser el que fuera capaz de abordar la OMV (por ejemplo, administración intravenosa de cangrelor o ANGPL4), actuar sobre los miocardiocitos (por ejemplo, acondicionamiento isquémico remoto) y abordar también la inflamación (por ejemplo, metoprolol). Existe la posibilidad de separar el momento de administración de estas modalidades terapéuticas a lo largo del tiempo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Sean M. Davidson, The Hatter Cardiovascular Institute, University College London, 67 Chenies Mews, London WC1E 6HX, Reino Unido. Correo electrónico: s.davidson@ucl.ac.uk. Twitter: @UCL. O BIEN Dr. David García-Dorado, Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron, 119-129, 08035, Barcelona, España. Correo electrónico: dgdorado@vhebron.net. Twitter: @VHIR.

BIBLIOGRAFÍA

- Heusch G. Critical issues for the translation of cardioprotection. *Circ Res* 2017;120:1477-86.
- Heusch G. Cardioprotection research must leave its comfort zone. *Eur Heart J* 2018;39:3393-5.
- Hausenloy DJ, Botker HE, Engstrom T, et al. Targeting reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: trials and tribulations. *Eur Heart J* 2017;38:935-41.
- Heusch G, Gersh BJ. The pathophysiology of acute myocardial infarction and strategies of protection beyond reperfusion: a continual challenge. *Eur Heart J* 2017;38:774-84.
- Ferdinandy P, Hausenloy DJ, Heusch G, Baxter GF, Schulz R. Interaction of risk factors, comorbidities, and comedications with ischemia/reperfusion injury and cardioprotection by preconditioning, postconditioning, and remote conditioning. *Pharmacol Rev* 2014;66:1142-74.
- Hausenloy DJ, Garcia-Dorado D, Botker HE, et al. Novel targets and future strategies for acute cardioprotection: position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cellular Biology of the Heart. *Cardiovasc Res* 2017;113:564-85.
- Inserte J, Hernando V, Vilardosa U, Abad E, Poncelas-Nozal M, Garcia-Dorado D. Activation of cGMP/protein kinase G pathway in postconditioned myocardium depends on reduced oxidative stress and preserved endothelial nitric oxide synthase coupling. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e005975.
- Alburquerque-Bejar JJ, Barba I, Inserte J, et al. Combination therapy with remote ischaemic conditioning and insulin or exenatide enhances infarct size limitation in pigs. *Cardiovasc Res* 2015;107:246-54.
- Kleinbongard P, Skyschally A, Heusch G. Cardioprotection by remote ischemic conditioning and its signal transduction. *Pflugers Arch* 2017; 469: 159-81.
- Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circ Res* 2015;116:674-99.
- Ruiz-Meana M, Garcia-Dorado D, Pina P, Inserte J, Agullo L, Soler-Soler J. Cariporide preserves mitochondrial proton gradient and delays ATP depletion in cardiomyocytes during ischemic conditions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285:H999-1006.
- Miki T, Liu GS, Cohen MV, Downey JM. Mild hypothermia reduces infarct size in the beating rabbit heart: a practical intervention for acute myocardial infarction? *Basic Res Cardiol* 1998;93: 372-83.
- Ibanez B, Macaya C, Sanchez-Brunete V, et al. Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) trial. *Circulation* 2013;128:1495-503.
- Selker HP, Beshansky JR, Sheehan PR, et al. Out-of-hospital administration of intravenous glucose-insulin-potassium in patients with suspected acute coronary syndromes: the IMMEDIATE randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:1925-33.
- Botker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, 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;375:727-34.
- Kleinbongard P, Amanakis G, Skyschally A, Heusch G. Reflection of cardioprotection by remote ischemic preconditioning in attenuated ST-segment elevation during ongoing coronary occlusion in pigs: evidence for cardioprotection from ischemic injury. *Circ Res* 2018;122:1102-8.
- Garcia-Ruiz JM, Fernandez-Jimenez R, Garcia-Alvarez A, et al. Impact of the timing of metoprolol administration during STEMI on infarct size and ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67:2093-104.
- Ovize M, Baxter GF, Di Lisa F, et al. Postconditioning and protection from reperfusion injury: where do we stand? Position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 2010;87:406-23.
- Hausenloy DJ, Duchon MR, Yellon DM. Inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening at reperfusion protects against ischaemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2003;60:617-25.
- Kin H, Zhao ZQ, Sun HY, et al. Postconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting events in the early minutes of reperfusion. *Cardiovasc Res* 2004;62:74-85.
- Doukas J, Wrasidlo W, Noronha G, et al. Phosphoinositide 3-kinase gamma/delta inhibition limits infarct size after myocardial ischemia/reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103:19866-71.
- Souktani R, Pons S, Guegan C, et al. Cardioprotection against myocardial infarction with PTD-BIR3/RING, a XIAP mimicking protein. *J Mol Cell Cardiol* 2009;46:713-8.
- Basalay M, Barsukovich V, Mastitskaya S, et al. Remote ischaemic pre- and delayed postconditioning - similar degree of cardioprotection but distinct mechanisms. *Exp Physiol* 2012;97: 908-17.
- Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *J Clin Invest* 2013;123:92-100.
- Figueras J, Otaegui I, Marti G, et al. Area at risk and collateral circulation in a first acute myocardial infarction with occluded culprit artery. STEMI vs non-STEMI patients. *Int J Cardiol* 2018;259: 14-9.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119-77.
- García-Prieto J, Villena-Gutierrez R, Gomez M, et al. Neutrophil stunning by metoprolol reduces infarct size. *Nat Commun* 2017;8:14780.
- Abrial M, Da Silva CC, Pillot B, et al. Cardiac fibroblasts protect cardiomyocytes against lethal ischemia-reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol* 2014;68:56-65.
- Giricz Z, Varga ZV, Baranyai T, et al. Cardioprotection by remote ischemic preconditioning of the rat heart is mediated by extracellular vesicles. *J Mol Cell Cardiol* 2014;68:75-8.
- Jose Corbalan J, Vatner DE, Vatner SF. Myocardial apoptosis in heart disease: does the emperor have clothes? *Basic Res Cardiol* 2016; 111:31.
- García-Dorado D, Andres-Villarreal M, Ruiz-Meana M, Inserte J, Barba I. Myocardial edema: a translational view. *J Mol Cell Cardiol* 2012;52: 931-9.
- Heusch G. The coronary circulation as a target of cardioprotection. *Circ Res* 2016;118:1643-58.
- Russo I, Penna C, Musso T, et al. Platelets, diabetes and myocardial ischemia/ reperfusion injury. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16:71.
- Barrabes JA, Inserte J, Mirabet M, et al. Antagonism of P2Y12 or GPIIb/IIIa receptors reduces platelet-mediated myocardial injury after ischemia and reperfusion in isolated rat hearts. *Thromb Haemost* 2010;104:128-35.
- Vilalaur G, Gutierrez M, Casani L, et al. Protective effects of ticagrelor on myocardial injury after infarction. *Circulation* 2016;134:1708-19.
- Fernandez-Jimenez R, Barreiro-Perez M, Martin-Garcia A, et al. Dynamic edematous response

- of the human heart to myocardial infarction: implications for assessing myocardial area at risk and salvage. *Circulation* 2017;136:1288-300.
37. Garcia-Dorado D, Theroux P, Solares J, et al. Determinants of hemorrhagic infarcts. Histologic observations from experiments involving coronary occlusion, coronary reperfusion, and reocclusion. *Am J Pathol* 1990;137:301-11.
38. Heusch G, Kleinbongard P, Bose D, et al. Coronary microembolization: from bedside to bench and back to bedside. *Circulation* 2009;120:1822-36.
39. Rossello X, Yellon DM. The RISK pathway and beyond. *Basic Res Cardiol* 2017;113:2.
40. Cohen MV, Downey JM. The impact of irreproducibility and competing protection from P2Y12 antagonists on the discovery of cardioprotective interventions. *Basic Res Cardiol* 2017;112:64.
41. Audia JP, Yang X-M, Crockett ES, et al. Caspase-1 inhibition by VX-765 administered at reperfusion in P2Y12 receptor antagonist-treated rats provides long-term reduction in myocardial infarct size and preservation of ventricular function. *Basic Res Cardiol* 2018;113.
42. Koshinuma S, Miyamae M, Kaneda K, Kotani J, Figueredo VM. Combination of necroptosis and apoptosis inhibition enhances cardioprotection against myocardial ischemia-reperfusion injury. *J Anesth* 2014;28:235-41.
43. Galaup A, Gomez E, Souktani R, et al. Protection against myocardial infarction and no-reflow through preservation of vascular integrity by angiotensin-like 4. *Circulation* 2012;125:140-9.
44. Yang XM, Cui L, Alhammouri A, Downey JM, Cohen MV. Triple therapy greatly increases myocardial salvage during ischemia/ reperfusion in the in situ rat heart. *Cardiovasc Drugs Ther* 2013;27:403-12.
45. Lux A, Pokreisz P, Swinnen M, et al. Concomitant phosphodiesterase 5 inhibition enhances myocardial protection by inhaled nitric oxide in ischemia-reperfusion injury. *J Pharmacol Exp Ther* 2016;356:284-92.
46. Tratsiakovich Y, Gonon AT, Kiss A, et al. Myocardial protection by co-administration of L-arginine and tetrahydrobiopterin during ischemia and reperfusion. *Int J Cardiol* 2013;169:83-8.
47. Lougiakis N, Papapetropoulos A, Gikas E, et al. Synthesis and pharmacological evaluation of novel adenine-hydrogen sulfide slow release hybrids designed as multitarget cardioprotective agents. *J Med Chem* 2016;59:1776-90.
48. Rastaldo R, Cappello S, Di Stilo A, Folino A, Losano G, Pagliaro P. A lipophilic nitric oxide donor and a lipophilic antioxidant compound protect rat heart against ischemia-reperfusion injury if given as hybrid molecule but not as a mixture. *J Cardiovasc Pharmacol* 2012;59:241-8.
49. Tsang A, Hausenloy DJ, Mocanu MM, Carr RD, Yellon DM. Preconditioning the diabetic heart: the importance of Akt phosphorylation. *Diabetes* 2005;54:2360-4.
50. Xue R, Lei S, Xia ZY, et al. Selective inhibition of PTEN preserves ischaemic post-conditioning cardioprotection in STZ-induced Type 1 diabetic rats: role of the PI3K/Akt and JAK2/STAT3 pathways. *Clin Sci (Lond)* 2016;130:377-92.
51. Fan Y, Yang S, Zhang X, Cao Y, Huang Y. Comparison of cardioprotective efficacy resulting from a combination of atorvastatin and ischaemic post-conditioning in diabetic and non-diabetic rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2012;39:938-43.
52. Cung TT, Morel O, Cayla G, et al. Cyclosporine before PCI in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;373:1021-31.
53. Lonborg J, Vejlsstrup N, Kelbaek H, et al. Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:1491-9.
54. Eitel I, Stiermaier T, Rommel KP, et al. Cardioprotection by combined intrahospital remote ischaemic preconditioning and postconditioning in ST-elevation myocardial infarction: the randomized LIPSIA CONDITIONING trial. *Eur Heart J* 2015;36:3049-57.
55. Prunier F, Angoulvant D, Saint Etienne C, et al. The RIPOST-MI study, assessing remote ischemic preconditioning alone or in combination with local ischemic postconditioning in ST-segment elevation myocardial infarction. *Basic Res Cardiol* 2014;109:400.
56. Pasupathy S, Tavella R, Grover S, et al. Early use of N-acetylcysteine with nitrate therapy in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation myocardial infarction reduces myocardial infarct size (the NACIAM Trial [N-acetylcysteine in Acute Myocardial Infarction]). *Circulation* 2017;136:894-903.
57. Roolvink V, Ibanez B, Ottervanger JP, et al. Early intravenous beta-blockers in patients with ST-segment elevation myocardial infarction before primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2705-15.
58. Schwiebert C, Huhn R, Heinen A, et al. Post-conditioning by xenon and hypothermia in the rat heart in vivo. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:734-9.
59. Sun J, Aponte AM, Menazza S, Gucek M, Steenbergen C, Murphy E. Additive cardioprotection by pharmacological postconditioning with hydrogen sulfide and nitric oxide donors in mouse heart: S-sulphydration vs. S-nitrosylation. *Cardiovasc Res* 2016;110:96-106.
60. Yang XM, Cui L, White J, et al. Mitochondrially targeted Endonuclease III has a powerful antiinfarct effect in an in vivo rat model of myocardial ischemia/reperfusion. *Basic Res Cardiol* 2015;110:3.
61. Alexopoulos P, Panoutsopoulou K, Vogiatzis G, Koletsis E, Dougenis D, Tsopanoglou NE. Combined treatment with exenatide and cyclosporine A or parstatin 1-26 results in enhanced reduction of infarct size in a rabbit model. *J Cardiovasc Pharmacol* 2017;70:34-41.
62. Xin P, Zhu W, Ma S, et al. Combined local ischemic postconditioning and remote preconditioning recapitulate cardioprotective effects of local ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;298:H1819-31.
63. Huang MH, Wu Y, Nguyen V, et al. Heart protection by combination therapy with esmolol and milrinone at late-ischemia and early reperfusion. *Cardiovasc Drugs Ther* 2011;25:223-32.
64. Wang Q, Liu GP, Xue FS, et al. Combined vagal stimulation and limb remote ischemic preconditioning enhances cardioprotection via an antiinflammatory pathway. *Inflammation* 2015;38:1748-60.

PALABRAS CLAVE cardioprotección, isquemia, infarto de miocardio, reperfusión