

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 013**

51 Int. Cl.:

A61H 31/00 (2006.01)

A61H 23/04 (2006.01)

A61B 17/135 (2006.01)

A41D 13/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.05.2010 E 10728449 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2013 EP 2429477**

54 Título: **Potenciación del rendimiento**

30 Prioridad:

13.05.2009 US 177970 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

22.11.2013

73 Titular/es:

**THE HOSPITAL FOR SICK CHILDREN (50.0%)
555 University Avenue
Toronto, Ontario M5G 1X8, CA y
CELLAEGIS DEVICES INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**REDINGTON, ANDREW;
CALDARONE, CHRISTOPHER y
GANSKE, ROCKY**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 431 013 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Potenciación del rendimiento.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 La limitación de la capacidad de ejercicio tanto en salud como en enfermedad es debida a la incapacidad del corazón y la circulación para proporcionar oxígeno suficiente, y otros nutrientes en la sangre, para que los músculos generen energía y trabajo. A medida que el equilibrio entre el flujo sanguíneo (demasiado bajo) o los requerimientos de oxígeno y nutrientes (demasiado altos) se desarrolla durante el ejercicio, los músculos trabajan menos eficientemente, se produce una acumulación de ácido en los tejidos, el individuo se siente fatigado, y el ejercicio se detiene. El único método natural conocido para aumentar el rendimiento durante el ejercicio es por ejercicio repetitivo. Se ha documentado que el ejercicio repetitivo mejora el rendimiento del ejercicio en los atletas, los no-atletas sanos, y aquéllos que padecen enfermedad cardiovascular.

SUMARIO DE LA INVENCION

15 La invención se refiere al descubrimiento sorprendente e inesperado de que es posible mejorar el rendimiento físico sin ejercicio repetitivo. En particular, se ha encontrado inesperadamente que el sometimiento de un individuo a eventos transitorios de isquemia mejora el rendimiento de actividad física tal como, pero sin carácter limitante, el rendimiento atlético competitivo. Esto resultó sorprendente, al menos en parte, debido a que tales sucesos isquémicos transitorios inducidos deliberadamente se habían contemplado únicamente hasta ahora para uso en individuos que estaban destinados a sufrir procedimientos quirúrgicos (y por tanto deberían experimentar isquemia durante el procedimiento quirúrgico) o individuos que, debido a su estado actual o su historia médica, (con inclusión de la historia familiar), era de esperar que sufrieran un evento isquémico (tal como un ataque cardiaco). Estos eventos transitorios de isquemia deliberados van seguidos por periodos de tiempo en los cuales se deja que la sangre retorne al tejido (a lo que se hace referencia en esta memoria como reperusión). Este proceso de dos pasos puede repetirse varias veces. Si se utiliza un solo ciclo o ciclos repetidos, se hace referencia a este régimen en la presente memoria como preacondicionamiento isquémico distante o RIPC.

25 La invención proporciona por tanto en un aspecto, un método para mejorar el rendimiento físico que comprende realizar un régimen de preacondicionamiento isquémico distante en un individuo antes de la actividad física.

En una realización, la actividad física es actividad física máxima. En otra realización, la actividad física es actividad física submáxima.

30 En una realización, el régimen de preacondicionamiento isquémico distante se realiza dentro de 24 horas de la actividad física. En otra realización, el régimen de preacondicionamiento isquémico distante se realiza dentro de 2 horas de la actividad física. En otra realización, el régimen de preacondicionamiento isquémico distante se realiza dentro de 20 minutos de la actividad física.

En una realización, el régimen de preacondicionamiento isquémico distante comprende 1, 2, 3, 4 ó 5 ciclos de presión supra-sistólica y reperusión.

35 En una realización, el régimen de preacondicionamiento isquémico distante comprende al menos cuatro ciclos de presión supra-sistólica y reperusión.

En una realización, el régimen de preacondicionamiento isquémico distante comprende más de 5 ciclos de presión supra-sistólica y reperusión.

40 En una realización, el régimen de preacondicionamiento isquémico distante comprende uno o más ciclos que comprenden aproximadamente 1 minuto hasta 20 minutos de presión supra-sistólica.

En una realización, el régimen de preacondicionamiento isquémico distante comprende uno o más ciclos que comprenden aproximadamente 1 minuto, aproximadamente 2 minutos, aproximadamente 3 minutos, aproximadamente 4 minutos, o aproximadamente 5 minutos de presión supra-sistólica.

45 En una realización, el régimen de preacondicionamiento isquémico distante comprende uno o más ciclos que comprenden aproximadamente 1 minuto hasta 20 minutos de reperusión.

En una realización, el régimen de preacondicionamiento isquémico distante comprende uno o más ciclos que comprenden aproximadamente 1 minuto, aproximadamente 2 minutos, aproximadamente 3 minutos, aproximadamente 4 minutos, o aproximadamente 5 minutos de reperusión.

50 En una realización, el régimen de preacondicionamiento isquémico distante comprende uno o más ciclos de 5 minutos de presión supra-sistólica y 5 minutos de reperusión. En una realización, el régimen de preacondicionamiento isquémico distante comprende 4 ciclos de 5 minutos de presión supra-sistólica y 5 minutos de reperusión.

En una realización, la presión supra-sistólica es una presión que es al menos 15 mmHg por encima de la presión sistólica. En una realización, la presión supra-sistólica es aproximadamente 200 mmHg.

En una realización, el régimen de preacondicionamiento isquémico distante se realiza sobre una extremidad superior. En una realización, el preacondicionamiento isquémico distante se realiza sobre una extremidad inferior.
 5 En una realización, el régimen de preacondicionamiento isquémico distante se realiza en dos o más lugares del cuerpo, sea de una manera simultánea, solapante, o alternativa.

En otra realización, el individuo no experimenta un aumento en la producción de lactato como resultado de la actividad física máxima.

10 En una realización, el individuo es humano. En otras realizaciones, el individuo es un animal no humano que incluye, pero sin carácter limitante, un caballo o un perro.

En una realización, el método causa una mejora en la actividad física dentro de un intervalo de aproximadamente 1-20%, 1-10%, o 1-5%. En una realización, el método causa aproximadamente una mejora de 1,5% en la actividad física. En otras realizaciones, el método causa aproximadamente un 0,5%, aproximadamente un 0,6%,
 15 aproximadamente un 0,7%, aproximadamente un 0,8%, aproximadamente un 0,9%, aproximadamente un 1,0%, aproximadamente un 1,1%, aproximadamente un 1,2%, aproximadamente un 1,3%, o aproximadamente un 1,4% de mejora en la actividad física.

En otro aspecto, la invención proporciona un sistema que comprende un manguito configurado para retraerse alrededor de un lugar distante en un individuo; un accionador conectado al manguito, que cuando actúa hace que el manguito se contraiga alrededor del lugar distante del individuo para reducir el flujo sanguíneo a su través; y un controlador que controla el accionador para operar de acuerdo con un protocolo de tratamiento que incluye uno o una pluralidad de ciclos de tratamiento accionados sucesivamente, comprendiendo cada ciclo de tratamiento el accionamiento del manguito, durante el cual el accionador contrae el manguito alrededor del lugar distante del individuo a una presión superior a la presión sistólica para ocluir el flujo sanguíneo a través del lugar distante; una duración isquémica, durante la cual el accionador mantiene el manguito contraído alrededor del lugar distante en un punto de ajuste superior a la presión sistólica a fin de ocluir el flujo sanguíneo a través del lugar distante, teniendo la duración isquémica un periodo de tiempo que varía desde aproximadamente 1 minuto a 20 minutos; liberación del manguito, durante la cual el accionador afloja el manguito para permitir el flujo sanguíneo a través del lugar distante; y una duración de reperfusión, durante la cual el manguito se mantiene en un estado al menos parcialmente relajado de tal modo que permite el flujo sanguíneo a través del lugar distante, durando la reperfusión un periodo de tiempo que varía desde aproximadamente 1 minuto a 20 minutos, en donde el sistema, cuando está en uso, está comprendido en un alojamiento resistente al agua, y/o está unido totalmente o en parte (v.g., al menos el elemento manguito) a una prenda de vestir.
 20
 25
 30

En una realización, el sistema está comprendido dentro de una prenda (v.g., entre capas de la prenda). En una realización, la prenda es un atuendo atlético. En una realización, el sistema comprende una correa, arnés o cinturón.

35 En una realización, el controlador es un controlador distante (o inalámbrico).

En otro aspecto, la invención proporciona un dispositivo que comprende un manguito contraíble para uso en la potenciación del rendimiento físico, que comprende realizar un régimen de preacondicionamiento isquémico distante en un individuo sano antes de una actividad física máxima por el individuo que utiliza el dispositivo.

40 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un dispositivo que comprende un manguito contraíble para potenciación del rendimiento físico, que comprende utilizar el dispositivo para realizar un régimen de preacondicionamiento isquémico distante en un individuo sano antes de una actividad física máxima por el individuo.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un dispositivo que comprende un manguito contraíble para uso en la potenciación del rendimiento físico, que comprende realizar un régimen de preacondicionamiento isquémico distante en un individuo que padece una afección cardiovascular antes de una actividad física, utilizando el dispositivo.
 45

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un dispositivo que comprende un manguito contraíble para mejora de la actividad física, que comprende utilizar el dispositivo para realizar un régimen de preacondicionamiento isquémico distante en un individuo que padece una afección cardiovascular antes de una actividad física.

50 El dispositivo y el uso del dispositivo en la realización de un régimen de preacondicionamiento isquémico distante mejora el rendimiento de la actividad física por el individuo.

En una realización, el dispositivo es un dispositivo manual. En una realización, el dispositivo es un dispositivo automático.

En una realización, el manguito contraíble es un manguito inflable.

En una realización, el dispositivo comprende una correa, arnés o cinturón.

- En una realización, el dispositivo comprende un accionador y un controlador. En una realización, el dispositivo comprende un manguito configurado para contraerse alrededor de un lugar distante de un individuo; un accionador conectado al manguito y que, cuando actúa, hace que el manguito se contraiga alrededor del lugar distante del individuo para reducir el flujo sanguíneo a su través; y un controlador que controla el accionador. En una realización, el controlador es un controlador distante (o inalámbrico). En una realización, el controlador controla el accionador para operar de acuerdo con un protocolo de tratamiento que incluye uno o una pluralidad de ciclos de tratamiento accionados sucesivamente, comprendiendo cada ciclo de tratamiento el accionamiento del manguito, durante el cual el accionador contrae el manguito alrededor del lugar distante del individuo a una presión superior a la presión sistólica para ocluir el flujo sanguíneo a través del lugar distante; una duración isquémica, durante la cual el accionador mantiene el manguito contraído alrededor del lugar distante en un punto de ajuste por encima de la presión sistólica para ocluir el flujo sanguíneo a través del lugar distante; liberación del manguito, durante la cual el accionador libera el manguito para permitir el flujo sanguíneo a través del lugar distante; y una duración de reperfusión, durante la cual el manguito se mantiene en un estado al menos parcialmente relajado para permitir el flujo sanguíneo a través del lugar distante.
- 15 En una realización, el periodo isquémico dura desde aproximadamente 1 minuto hasta 20 minutos. En una realización, el periodo de reperfusión dura desde aproximadamente 1 minuto hasta 20 minutos.

En una realización, el lugar distante es una extremidad.

En otro aspecto, la invención proporciona una prenda que comprende un manguito configurado para retraerse alrededor de un lugar distante de un individuo, en donde la prenda es una prenda atlética.

- 20 En una realización, la prenda comprende dos o más manguitos, estando configurado cada uno para retraerse alrededor de un lugar distante de un individuo.

En una realización, la prenda es un traje de nadador. En una realización, la prenda es un traje de correr.

En una realización, el manguito está localizado en una superficie interior de la prenda. En una realización, el manguito está localizado entre capas de la prenda.

- 25 En una realización, el lugar distante es una extremidad. En una realización, el lugar distante es una extremidad superior. En una realización, el lugar distante es una extremidad inferior.

En una realización, la prenda comprende adicionalmente un accionador conectado al manguito que, cuando se activa, hace que el manguito se contraiga alrededor del lugar distante del individuo.

- 30 En una realización, la prenda comprende adicionalmente un controlador que controla el accionador. En una realización, el controlador controla el accionador para operar de acuerdo con un protocolo de tratamiento que incluye uno o una pluralidad de ciclos de tratamiento accionados sucesivamente, comprendiendo cada ciclo de tratamiento accionamiento del manguito, durante el cual el accionador contrae el manguito alrededor del lugar distante del individuo a una presión superior a la presión sistólica para ocluir el flujo sanguíneo a través del lugar distante; una duración isquémica, durante la cual el accionador mantiene el manguito contraído alrededor del lugar distante en un punto de ajuste por encima de la presión sistólica para ocluir el flujo sanguíneo a través del lugar distante, la duración isquémica durando un período de tiempo que varía desde aproximadamente 1 minuto a 20 minutos; liberación del manguito, durante la cual el accionador libera el manguito para permitir el flujo sanguíneo a través del lugar distante; y una duración de reperfusión, durante la cual el manguito se mantiene en un estado al menos parcialmente relajado para permitir el flujo sanguíneo a través del lugar distante, durando la reperfusión un periodo de tiempo que varía desde aproximadamente 1 minuto a 20 minutos.
- 35
40

Estos y otros aspectos y realizaciones de la invención se expondrán con mayor detalle en esta memoria.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- Los dibujos que se acompañan no pretenden estar trazados a escala. En los dibujos, cada componente idéntico o aproximadamente idéntico que se ilustra en diversas figuras está representado por un número igual. Para propósitos de claridad, no todos los componentes pueden estar marcados en cada dibujo.
- 45

Se describirán a continuación diversas realizaciones de la invención a modo de ejemplo, con referencia a los dibujos que se acompañan, en los cuales:

- FIG. 1 es una representación esquemática de una realización de un sistema de preacondicionamiento isquémico distante, que incluye un manguito neumáticamente inflable configurado para contraerse alrededor de la extremidad de un individuo.
- 50

FIG. 2 es un diagrama de bloques de una realización de un esquema operativo del sistema RIPC.

FIG. 3 muestra una realización alternativa de un manguito configurado para contraerse alrededor de la extremidad de un individuo.

FIG. 4 es un diagrama de flujo para testado de ejercicio submáximo.

FIG. 5 es un diagrama de flujo para testado de ejercicio máximo.

5 FIG. 6 es un histograma que muestra los tiempos de natación de 100 metros a esfuerzo máximo para los grupos de control y de test.

FIG. 7 es un diagrama de flujo para testado de ejercicio submáximo.

FIG. 8 es un diagrama de flujo para testado de ejercicio máximo.

10 FIG. 9 es un gráfico que muestra el efecto de RIPC sobre el tiempo de natación máximo. El valor se expresa en segundos. Cada línea negra representa nadadores de élite diferentes. N = 18 para todos los grupos.

FIG. 10 es un gráfico de barras que muestra el efecto de RIPC sobre el tamaño de infarto en corazones de ratón. El tamaño de infarto se expresa como porcentaje de área de riesgo. La barra negra representa ratones perfundidos con dializado procedente de individuos de control (n = 4) y la barra gris representa ratones perfundidos con dializado procedente de nadadores de élite (n = 9). Los valores se consignan como valor medio \pm SEM.

15 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La invención descrita en esta memoria induce un aumento en el rendimiento de ejercicio sin ejercicio repetitivo. La misma opera por inducción de mecanismos naturales que aumentan la tolerancia a un flujo sanguíneo inadecuado y niveles de oxígeno reducidos en los tejidos. El estímulo para inducir estos mecanismos naturales es por una serie de cesaciones breves del flujo sanguíneo a una extremidad que induce el estado de rendimiento de ejercicio mejorado. Este proceso se conoce como precondicionamiento isquémico distante (RIPC). RIPC es un proceso seguro que implica episodios repetitivos breves de cesación del flujo sanguíneo a un órgano o tejido. Si bien no se pretende quedar ligados por ninguna teoría o mecanismo particular, se cree que RIPC libera factores protectores en la sangre que circulan a los tejidos alrededor del cuerpo, haciendo que los mismos sean más aptos para tolerar un periodo de cesación prolongada de flujo sanguíneo que, en el estado sin protección, podrían en caso contrario conducir a la muerte de dichos tejidos. Por ejemplo, la resistencia a la muerte tisular (por ejemplo, después de restablecimiento del flujo sanguíneo al músculo cardíaco durante un ataque cardíaco) puede inducirse por periodos repetitivos breves de cesación del flujo sanguíneo en el brazo.

30 La potenciación del rendimiento del ejercicio es un proceso fundamentalmente diferente de la prevención del deterioro tisular resultante de eventos isquémicos adversos tales como los expuestos anteriormente. Hasta ahora, se ha demostrado sólo que RIPC es eficaz en situaciones en las que ha cesado por completo el flujo sanguíneo a los tejidos (v.g., tal como puede ocurrir en un ataque cardíaco o accidente cerebrovascular). La presente invención contempla su uso en una situación que es completamente diferente. En términos de potenciación del rendimiento de ejercicio, no tiene lugar cesación alguna del flujo sanguíneo al músculo que se ejercita, y en lugar de ello el flujo sanguíneo se mantiene o se incrementa. Adicionalmente, a pesar de la semejanza en el mecanismo de inducción, el efecto final es totalmente diferente. En lugar de protección contra el deterioro o la muerte celular, dicho efecto se manifiesta rápidamente por un aumento en la capacidad para tolerar el ejercicio en individuos sanos y otros, con inclusión de aquéllos que padecen enfermedad cardiovascular.

40 La invención se refiere por tanto al descubrimiento sorprendente e inesperado de que es posible mejorar el rendimiento físico por inducción deliberada de eventos transitorios de isquemia y reperfusión, incluso en ausencia de ejercicio repetitivo. En particular, se ha encontrado también inesperadamente que el sometimiento de los atletas a un régimen de este tipo mejora su rendimiento competitivo. Esto resulta sorprendente, al menos en parte, dado que el precondicionamiento isquémico distante se ha contemplado hasta ahora para uso en individuos que estaban destinados a ser sometidos a procedimientos quirúrgicos (y podrían experimentar por consiguiente isquemia durante el procedimiento quirúrgico) o individuos que, debido a su estado actual o su historia médica (con inclusión de historia familiar) era de esperar que sufrieran un evento isquémico. Así pues, RIPC se ha contemplado previamente para uso en el tratamiento o la prevención de un evento isquémico o la reducción de los efectos de un evento isquémico que era de esperar ocurriese. Antes de la invención, no se había apreciado que RIPC pudiera proporcionar beneficio en situaciones en las cuales el flujo sanguíneo aumentase o se mantuviera constante, en lugar de cesar.

50 Por otra parte, la invención está dirigida al uso de RIPC para aumentar el rendimiento físico en individuos. En algunas realizaciones, los individuos están sanos. De acuerdo con la invención, los individuos no están siendo tratados ni existe evento adverso alguno que haya que prevenir, ni se está reduciendo la probabilidad de aparición de un evento adverso. En lugar de ello, la invención, está dirigida a individuos que desean una mejora o potenciación de su nivel de actividad física o rendimiento. Típicamente, los procedimientos quirúrgicos que inducen eventos de isquemia y reperfusión no estarán indicados para estos individuos (es decir, no existe cirugía de elección alguna programada para tales individuos). Hablando en términos generales, puede hacerse referencia a estos

individuos como individuos sanos en la medida en que los mismos no están programados para ningún procedimiento quirúrgico que implique o cause isquemia y reperfusión, y en algunos casos el deterioro tisular concomitante con tales eventos. La invención proporciona por tanto en diversos aspectos beneficios incluso en ausencia de un evento isquémico adverso (es decir, un evento isquémico distinto de la isquemia transitoria inducida durante RIPC).

- 5 La invención está dirigida aún más específicamente a atletas, con inclusión de atletas competitivos. Tales individuos se ven sometidos a una gran presión a fin de mejorar los tiempos de ejecución y/u otros objetivos considerados sin el uso de fármacos prohibidos mejoradores del rendimiento. El régimen RIPC de la invención puede satisfacer esta necesidad, dado que no implica la administración de sustancia prohibida alguna y, lo que es más importante, aprovecha simplemente la ventaja de procesos inherentes que operan naturalmente en el cuerpo.
- 10 Sin embargo, la invención no se limita exclusivamente a individuos atléticos, y en lugar de ello puede aplicarse a cualquier individuo que realice una actividad física en la cual se desea un rendimiento mejorado. Los individuos pueden tener por tanto aptitudes atléticas medias y posiblemente incluso inferiores a las medias, pero podrían ser todavía adecuados para los métodos descritos en esta memoria. En algunas realizaciones, los individuos pueden tener una función cardíaca deficiente, insuficiencia cardíaca, u otras alteraciones circulatorias que podrían limitar el
- 15 rendimiento del ejercicio.

Tales individuos serán preferiblemente humanos, aunque se contemplan también individuos no humanos. Tales individuos no humanos incluyen, pero una vez más sin carácter limitante, cualquier animal utilizado en competición ardua (v.g., carreras) tales como caballos y perros.

- 20 Así, en un aspecto, la invención proporciona un método para potenciación del rendimiento físico que comprende realizar un régimen de preacondicionamiento isquémico distante en un individuo sano antes de una actividad física máxima.

- 25 Como se utiliza en esta memoria, un régimen de preacondicionamiento isquémico distante (RIPC) es al menos un ciclo de un evento isquémico transitorio inducido seguido por un evento de reperfusión. Típicamente, estos regímenes se realizan por restricción del flujo sanguíneo en una extremidad o un tejido periférico del individuo (es decir, un "lugar distante" en el individuo) seguido por retirada de la restricción del flujo sanguíneo y permisión de la reperfusión de sangre a la extremidad o tejido. Un régimen puede comprender un solo ciclo o ciclos múltiples, con inclusión de 2, 3, 4, 5 ciclos o más. Los Ejemplos ilustran la potenciación del rendimiento utilizando 4 ciclos de isquemia y reperfusión.

- 30 La restricción del flujo sanguíneo adquiere típicamente la forma de una presión aplicada a la extremidad o tejido que se encuentra por encima de la presión sistólica. Es decir, presión supra-sistólica. La misma puede ser aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, o más mmHg por encima (o mayor que) la presión sistólica. Dado que la presión sistólica diferirá entre individuos, la presión absoluta necesaria para inducir isquemia puede variar entre los individuos. La restricción del flujo sanguíneo puede realizarse utilizando cualquier método, dado que la invención no está limitada a este respecto. Típicamente, ello puede realizarse con un
- 35 manguito de presión sanguínea estándar, aunque es también adecuado un torniquete. Otros ejemplos de dispositivos automáticos para realización de RIPC se describen más adelante.

- 40 El evento isquémico inducido es transitorio. Es decir, el mismo puede tener una duración de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, o aproximadamente 5 minutos o más. Análogamente, el evento de reperfusión puede tener una duración de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5 minutos o más. Los ejemplos demuestran el efecto de 4 ciclos de 5 minutos de isquemia seguidos por 5 minutos de reperfusión sobre el rendimiento físico.

- 45 Si se realiza utilizando una extremidad, puede utilizarse una extremidad superior o una extremidad inferior, aunque en algunos casos se prefiere la extremidad superior. El método puede realizarse sobre otros lugares distantes tales como, pero sin carácter limitante, un pie, una mano, un dedo, un dedo del pie, o una combinación de uno o más de cualquiera de éstos.

- 50 En algunas realizaciones, el régimen RIPC se realiza antes de y típicamente no durante la actividad física. El mismo puede realizarse dentro de 48 horas, dentro de 24 horas, dentro de 12 horas, dentro de 6 horas, dentro de 4 horas, dentro de 2 horas, dentro de 1 hora, dentro de 30 minutos, dentro de 20 minutos, dentro de 10 minutos, dentro de 5 minutos, o inmediatamente antes de la actividad física. Cada régimen puede realizarse una o más veces, en un día, o por día (diariamente), o en días prescritos a lo largo del curso de días, semanas, o meses. Si se realizan dos o más regímenes, no hay requerimiento alguno de que los regímenes sean idénticos con respecto a temporización, número de ciclos, presión supra-sistólica, etcétera. Como ejemplo, la duración de tiempo de cualquiera o ambos del evento isquémico y el evento de reperfusión puede variar de un ciclo al siguiente.

- 55 En algunos casos, los individuos que se someten a RIPC antes de la actividad física máxima no demuestran o experimentan un cambio (v.g., un aumento) en la producción de lactato como resultado de la actividad física máxima.

Además de sus efectos agudos, los métodos de la invención pueden utilizarse como un régimen de entrenamiento de larga duración a fin de aumentar la actividad muscular y el rendimiento. Análogamente, los dispositivos y sistemas pueden utilizarse como ayudas de entrenamiento a fin de aumentar la actividad y el rendimiento muscular.

5 En algunos aspectos de la invención, el método tiene por objeto mejorar el rendimiento de una actividad física máxima. Como se utiliza en esta memoria, el término actividad física máxima significa una actividad en la cual el individuo se esfuerza a sí mismo en grado máximo. Los niveles de esfuerzo pueden medirse de diversas maneras conocidas en la técnica, que incluyen, pero sin carácter limitante, el campo de frecuencia cardiaca, el “test de conversación”, y la tasa Borg de esfuerzo percibido (RPE). El grado de actividad que produce el esfuerzo máximo puede variar entre ciertos individuos basándose en la edad y el estado físico. Sin embargo, existen métodos en la
10 técnica para determinar para cada individuo el nivel de actividad que corresponde a un esfuerzo moderado, enérgico o máximo.

Lo que sigue es un método para determinación del nivel de actividad que se realiza para un individuo dado utilizando la frecuencia cardiaca. Generalmente, la edad de una persona se resta de la frecuencia cardiaca máxima hipotética de 220. El número resultante se multiplica por un porcentaje basado en el nivel de actividad que se realiza. Una
15 actividad de intensidad moderada corresponde a aproximadamente 50-70% de la frecuencia cardiaca máxima “ajustado a la edad”. Una actividad de intensidad enérgica corresponde a 70-85% de la frecuencia cardiaca máxima “ajustada a la edad”. Una actividad máxima corresponde a cualquier valor superior al 85% de la frecuencia cardiaca máxima ajustada a la edad.

Si se utiliza el método RPE Borg, un registro de 19 ó 20 corresponde a ejercicio máximo, un registro comprendido en el intervalo de 15-18 corresponde a un ejercicio enérgico, y un registro comprendido en el intervalo de 12-24
20 corresponde a ejercicio moderado.

En otras realizaciones adicionales, particularmente aquéllas que implican individuos con enfermedad cardiovascular, el ejercicio puede ser limitado. En estas y otras situaciones similares, se contempla un nivel de intensidad de ejercicio de la NYHA (New York Heart Association) de grado 2-4.

25 Ejemplos de actividad de intensidad moderada incluyen, pero sin carácter limitante, paseo rápido (3 millas (4,8 km) por hora o más rápido), ejercicios aeróbicos acuáticos, ciclismo más lento de 10 millas (16 km) por hora), baile de salón, tenis (dobles), y jardinería general.

Ejemplos de actividad de intensidad enérgica incluyen, pero sin carácter limitante, andar a la carrera, hacer footing o correr (v.g., correr una maratón o carreras), vueltas de natación, tenis (individuales), baile de aerobic, ciclismo a 10
30 millas (16 km) por hora o más rápido, biatlón, triatlón, u otras competiciones de actividad individual o múltiple (v.g., competiciones Iron Man), comba, jardinería fuerte (v.g., cava o trabajo con azadón continuo) excursionismo cuesta arriba o con una mochila pesada, y análogos.

La actividad que se ve beneficiada de acuerdo con la invención puede ser de duración breve (v.g., 60 minutos o menos, con inclusión de 5, 10, 20, 30, 40, 50 minutos o más) o larga (v.g., más de una hora, con inclusión de 2, 3, 4,
35 5, 6 horas o más).

Una actividad física que puede verse beneficiada también por los métodos de la invención incluye la actividad asociada con una operación de rescate tal como una operación de rescate de guardacostas (v.g., un rescate en el mar), actividad asociada con una actividad de primeros auxilios (v.g., rescate de personas de un edificio en llamas), actividad asociada con misiones militares de combate cuerpo a cuerpo, y análogas.

40 Una actividad de intensidad máxima podría ser típicamente cualquiera de las actividades de intensidad enérgica indicadas en esta memoria siempre que las mismas se realicen a la capacidad máxima de una persona individual (v.g., un intento “de esfuerzo máximo”).

Debe entenderse que la invención proporciona métodos para mejorar el rendimiento que puede alcanzarse para cualquiera de las actividades anteriores, dado que si una actividad particular requiere ejercicio moderado, enérgico o
45 máximo dependerá del individuo y de su capacidad y estado físicos.

Debe entenderse también que la invención contempla el uso del RIPC para mejorar el rendimiento también para actividades submáximas. Los ejemplos demuestran que RIPC tiene el efecto apreciable máximo en nadadores de competición cuando los mismos están sometidos a actividad de ejercicio máxima. Estos individuos están duramente entrenados, y se encuentran entre los más adaptados físicamente. La invención contempla una
50 potenciación del rendimiento para un espectro más amplio de individuos, y para un espectro más amplio de niveles de actividad que incluye niveles de actividad submáxima (afín a las actividades de ejercicio moderado y enérgico consideradas en esta memoria). Es probable que individuos que están menos adaptados físicamente que los nadadores competitivos de los ejemplos se beneficien de RIPC cuando realizan también actividad submáxima.

Los métodos para medición de la potenciación del rendimiento variarán basándose en la actividad particular de que se trate. Por ejemplo, si la actividad es natación, entonces la mejora puede medirse por el tiempo para nadar cierta
55 distancia (v.g., 50 metros, 100 metros, o más). Esta medida se muestra en los ejemplos, con una diferencia

significativa en el tiempo para una vuelta de 100 metros observado entre nadadores que se sometieron a RIPC frente a aquéllos que se sometieron a acondicionamiento simulado. Si la actividad consiste en correr, entonces la mejora puede medirse por el tiempo para correr cierta distancia (v.g., 50 metros, 100 metros, 200 metros, 1 milla (1609 m), una maratón, etc.). Análogamente, si la actividad es ciclismo, patinaje de velocidad y análogas, entonces la mejora puede medirse por el tiempo en recorrer cierta distancia. Se comprenderá que en estos ejemplos, la mejora se manifestará como una disminución en el tiempo requerido para realizar la actividad en cuestión. Otros objetivos y lecturas adecuados serán evidentes para quienes poseen una experiencia ordinaria en la técnica.

El grado de potenciación del rendimiento que puede conseguirse utilizando los métodos proporcionados en esta invención puede variar entre individuos. El grado de potenciación del rendimiento se medirá típicamente utilizando la diferencia entre los objetivos o lecturas conseguidos después del acondicionamiento simulado y el RIPC. El cociente entre dicha diferencia y la lectura de acondicionamiento simulado es representativo de la mejora conseguida.

En ciertos casos, el grado de la mejora puede ser del orden de 0,5%-1%, pero es todavía estadísticamente significativo y, lo que es más importante, significativo desde el punto de vista competitivo o fisiológico. Un ejemplo de una mejora de 1% es una disminución de un segundo para una actividad cuya realización requeriría por término medio 100 segundos en ausencia de RIPC. Incluso en otros casos, el grado de mejora puede ser hasta 1,5%, hasta 2%, hasta 2,5%, hasta 3%, hasta 3,5%, hasta 4%, hasta 4,5%, hasta 5%, hasta 10%, hasta 20%, hasta 30%, hasta 40%, hasta 50%, o mayor.

Los autores de la presente invención han completado un estudio que ha demostrado que esta técnica mejora la capacidad de ejercicio en nadadores duramente entrenados. En un estudio cruzado, aleatorizado y ciego, varios adultos se sometieron a RIPC por inflamiento de un manguito de presión sanguínea en el brazo durante 5 minutos hasta una presión suficientemente alta para ocluir el flujo sanguíneo, seguido por 5 minutos de restablecimiento del flujo sanguíneo al brazo después del desinflamiento del manguito. Este proceso se repitió 3 veces más, consecutivamente, dando como resultado cuatro oclusiones en total. Como control, en otra ocasión los mismos individuos se sometieron a un proceso idéntico, pero con el manguito de presión sanguínea inflado exactamente hasta 10 mmHg que no restringe el flujo sanguíneo al brazo. El nadador no estaba advertido de la importancia de la presión en el manguito, y los observadores se mantuvieron a ciegas respecto a si el nadador había sido sometido al procedimiento RIPC o al de control, y el orden del procedimiento RIPC y de control se aleatorizó (50% RIPC en primer lugar seguido por cambio al control, y 50% de control en primer lugar seguido por cambio a RIPC). Posteriormente, cada nadador realizó 2 nataciones consecutivas de 100 metros a esfuerzo máximo, en un ambiente competitivo simulado, y se compararon estadísticamente los tiempos de natación. Se registró una reducción media en el tiempo de natación de aproximadamente 0,7 segundos con RIPC. Esto representa una mejora estadísticamente significativa, que proporciona ventaja competitiva y fisiológica.

Esta invención es un método no obvio para mejorar la resistencia a la fatiga inducida por el ejercicio en individuos sanos durante deportes y actividades, y en pacientes limitados por trastornos cardíacos, circulatorios o trastornos médicos de otro tipo (v.g., pacientes con insuficiencia cardíaca, angina, enfermedad vascular periférica, enfermedad pulmonar) que pueden limitar el flujo sanguíneo o la potencia muscular.

El RIPC puede realizarse utilizando cualquier dispositivo con tal que el mismo sea capaz de inducir isquemia y reperfusión transitorias, tanto manual como automáticamente.

En una de sus formas más simples, el método puede llevarse a cabo utilizando un esfigmomanómetro (es decir, el instrumento utilizado típicamente para medir la presión sanguínea de un individuo). El manguito del esfigmomanómetro se coloca alrededor de una extremidad del individuo (v.g., un brazo o una pierna) y se infla a una presión suficientemente grande para ocluir el flujo sanguíneo a través de la extremidad (es decir, una presión mayor que la presión sanguínea sistólica del individuo). El manguito se mantiene en el estado inflado a fin de prevenir el flujo sanguíneo a través de la extremidad durante un periodo de tiempo especificado, al que se hace referencia en esta memoria como duración isquémica. Después de la duración isquémica, se libera la presión del manguito para permitir la reperfusión de la sangre a través de la extremidad durante un periodo de tiempo al que se hace referencia en esta memoria como la duración de reperfusión. El manguito se infla luego de nuevo y se repite inmediatamente el procedimiento varias veces.

El método puede llevarse a cabo análogamente utilizando un torniquete de tipo manual. Pueden utilizarse también dispositivos tales como los descritos en la solicitud PCT publicada WO 83/00995 y en la solicitud US publicada 20060058717.

Otro sistema que puede utilizarse se describe en la solicitud US publicada 20080139949. La ventaja de este sistema es que el mismo se puede utilizar con independencia de un profesional médico, y que el mismo induce automáticamente el régimen RIPC requerido. Este sistema se ilustra en parte en FIG. 1, que ilustra un manguito 10, un accionador 12, un controlador 14 y una interfaz de usuario 16. El manguito está configurado para colocarse alrededor de la extremidad 15 del individuo, tal como un brazo o una pierna del individuo. El accionador, cuando actúa, hace que el manguito se retraiga alrededor de la extremidad para ocluir el flujo sanguíneo a través de la extremidad. El controlador ejecuta un protocolo que comprende realizar un ciclo una o más veces. El ciclo propiamente dicho incluye accionar el manguito para impedir el flujo sanguíneo, mantener el manguito en estado

accionado durante una duración isquémica, liberar el manguito, y mantener el manguito en estado relajado para permitir la reperfusión.

5 FIG. 2 muestra un diagrama de bloques que representa un esquema que puede utilizarse para realizar el RIPC. El esquema comienza con la colocación de un manguito alrededor de una extremidad del individuo. El sistema se activa luego y se inicia el protocolo mediante el controlador. En una realización, el sistema es activado por un profesional médico. En otra realización, el sistema puede ser activado por el propio individuo. El manguito se contrae para aplicar una presión inicial, mayor que la presión sistólica, a la extremidad del individuo. Como se expone en esta memoria, la presión inicial puede ser un valor por defecto del sistema o puede estar programada en un protocolo particular. El manguito se desinfla luego para identificar la presión sistólica del individuo. Esto puede ir acompañado por monitorización del individuo hasta el comienzo de sonidos o vibraciones Korotkoff. Alternativa o adicionalmente, puede utilizarse un sensor distante distal (v.g., un dispositivo en la yema del dedo que es sensible a la presencia o ausencia de flujo o mantenimiento del flujo). Una vez que se ha identificado la presión sistólica, el sistema inicia el primer ciclo de protocolo. En algunas realizaciones, la presión sistólica puede identificarse como una porción inicial del protocolo. Como se utiliza en esta memoria, los términos protocolo y régimen se utilizan intercambiablemente.

10 El ciclo comienza cuando el manguito se contrae para aplicar una presión diana, mayor que la presión sistólica del individuo en una cantidad definida en el protocolo, a la extremidad del individuo. Esto ocluye el flujo sanguíneo a través de la extremidad del individuo. La presión externa contra la extremidad del individuo se mantiene durante una duración isquémica definida en el protocolo. El sistema monitoriza el individuo durante la duración isquémica para criterios de liberación de la presión, que pueden incluir fallo de energía del sistema, puntas de potencia del sistema, y activación manual del mecanismo de liberación rápida. El sistema monitoriza también al individuo durante la duración isquémica en cuanto a cualesquiera signos de reperfusión a través de la extremidad del individuo, y en tales circunstancias, aumenta la presión externa aplicada por el manguito a fin de prevenir dicha reperfusión. Los signos de reperfusión pueden incluir la aparición de sonidos o vibraciones Korotkoff. Después del paso de la duración isquémica, el manguito libera la presión de alrededor de la extremidad del individuo para permitir la reperfusión. La reperfusión se permite durante una duración de reperfusión definida en el ciclo.

20 El ciclo inicial termina típicamente después de la duración de reperfusión. En este momento, puede comenzar un ciclo subsiguiente cuando se acciona el manguito para contraerse alrededor de la extremidad del individuo a fin de ocluir el flujo sanguíneo a través de la extremidad para otra duración isquémica.

30 El manguito ilustrado en FIG. 1 está configurado para situarse alrededor de la extremidad del individuo y contraerse alrededor de la extremidad cuando se acciona. En una realización, el manguito se enrolla alrededor del brazo, la pantorrilla o el muslo de un individuo y se aprieta fuertemente en su lugar. Porciones del manguito pueden incluir material del tipo de gancho y lazo que pueden utilizarse para apretar el manguito en su lugar alrededor de la extremidad del individuo. El accionador infla el manguito de tal modo que la extremidad se oprime hasta el punto de ocluir el flujo sanguíneo a través de la extremidad del individuo.

35 El manguito ilustrado incluye una vejiga inflable (no representada) que aloja un fluido, tal como aire, para hacer que el manguito se expanda y se contraiga alrededor de una extremidad del individuo. La vejiga está construida de un material impermeable al aire, tal como plástico flexible o caucho. Una abertura de conexión 18 está presente en un extremo de la vejiga para permitir que entre aire en la vejiga durante el inflamiento, o para expulsar el aire durante el desinflamiento. La abertura puede incluir elementos de ajuste a fin de facilitar una conexión con el accionador, tal como por una manguera de aire comprimido. Estos elementos pueden incluir roscas, clips, y análogas. Aunque la realización ilustrada incluye una sola vejiga situada dentro de un manguito, debe apreciarse que son posibles también otras realizaciones. A modo de ejemplo, de acuerdo con algunas realizaciones, el manguito de tela puede ser él mismo impermeable al aire, de tal modo que no se requiera vejiga alguna separada. En otras realizaciones, pueden incorporarse vejigas múltiples, inflables y separadas en un manguito común, dado que los aspectos de la presente invención no están limitados a este respecto. Alternativamente, el manguito puede carecer de vejiga. Manguitos sin vejiga se conocen en la técnica. Véase, por ejemplo, la Patente U.S. No. 6.036.718.

40 Se comprenderá que los dispositivos y sistemas de la invención pueden comprender uno o más manguitos, uno o más accionadores, y/o uno o más controladores. Como ejemplo, el dispositivo o sistema puede comprender dos o más manguitos, uno o más accionadores (v.g., un accionador para todos los manguitos o un accionador por manguito), y un solo controlador que controle todos los manguitos y accionadores. En los dispositivos o sistemas que comprenden dos o más manguitos, los manguitos pueden ser adecuados para uso en extremidades superiores, extremidades inferiores, extremidades superiores e inferiores, y/u otros lugares distantes tales como manos, pies, dedos de las manos y/o dedos de los pies.

55 El tamaño general de los individuos que se someten a RIPC puede variar notablemente, particularmente dada la gama de especies a las que pueden aplicarse los métodos. Dada esta variación, puede ser deseable que algunas realizaciones de los manguitos sean ajustables en un amplio intervalo a fin de acomodar la diversidad de contornos de la extremidad del individuo que pueden esperarse. De acuerdo con algunas realizaciones, el manguito comprende una manga de tela inflable que tiene una longitud mayor que tres pies (91 cm), de tal modo que pueda acomodarse un contorno de hasta tres pies (91 cm). Realizaciones de los manguitos pueden incluir una anchura tan

pequeña como dos pulgadas (50,8 mm), 1 pulgada (25,4 mm), o incluso menor, a fin de ajustarse al brazo o la pierna de un individuo mucho más pequeño, con inclusión de un niño recién nacido. Debe apreciarse, sin embargo, que otras realizaciones pueden estar configuradas para rodear una gama mucho más pequeña de tamaños de extremidad, dado que los aspectos de la presente invención no están limitados a este respecto.

5 Pueden utilizarse diversos dispositivos como accionador para oprimir el manguito alrededor de una extremidad del individuo, o para aflojar el manguito. Como se ilustra en la realización de FIG. 1, el accionador incluye una bomba neumática para proporcionar aire a presión a un manguito inflable a través de una manguera de aire comprimido. El accionador incluye también una válvula de liberación 20 que, cuando se acciona, abre un conducto de paso entre el manguito inflable y el ambiente externo para permitir que el aire comprimido escape del manguito, a fin de que el manguito se afloje alrededor de la extremidad del individuo.

10 La bomba de aire puede comprender cualquier dispositivo capaz de suministrar aire comprimido. De acuerdo con algunas realizaciones, la bomba de aire incluye un compresor de pistón, aunque pueden utilizarse también otros tipos de bombas, como bombas centrífugas y compresores de desplazamiento. La bomba puede estar configurada para proporcionar flujo de aire a una tasa comprendida entre 0,1 y 20 pies cúbicos por minuto (28,3 a 566 l/min), con una altura piezométrica de hasta 50 psi (345 kPa), de acuerdo con algunas realizaciones. Sin embargo, son posibles otros caudales y/o presiones, dado que los aspectos de esta invención no están limitados en este sentido.

15 Como se ha expuesto anteriormente, el accionador puede incluir también un mecanismo de liberación para liberar un manguito de alrededor de la extremidad del individuo. En la realización que se ilustra, la liberación comprende una válvula de seguridad 20 que está posicionada dentro del alojamiento del controlador. La válvula de seguridad, como se muestra, puede ser un solenoide que se mueve rápidamente entre posiciones totalmente cerrada y totalmente abierta a fin de liberar rápidamente aire del manguito y, a su vez, para liberar rápidamente el manguito de un individuo. De acuerdo con algunas realizaciones, la misma válvula de seguridad u otra válvula de seguridad puede accionarse también de modo que se abra lentamente, a fin de ajustar la presión del manguito o permitir una liberación más controlada de la presión tal como pueda ser necesario cuando se mide la presión sanguínea del individuo.

20 Las realizaciones del sistema pueden incluir elementos de seguridad a fin de permitir una liberación rápida del manguito de la extremidad del individuo. Además, algunas de estas realizaciones pueden ser accionadas fácilmente por un individuo, por ejemplo cuando el individuo siente incomodidad. En una realización, la liberación de seguridad 22 incluye un botón grande posicionado en o cerca del manguito. A este respecto, el disparador de seguridad está dentro del alcance del individuo. En otras realizaciones, el disparador de seguridad puede comprender un accionador separado, tal como uno que puede mantenerse en la mano libre del individuo. La activación del disparador de seguridad puede hacer que la válvula de seguridad de un manguito neumático se abra, permitiendo con ello la liberación rápida de aire del manguito.

30 El sistema puede incluir también un mecanismo de liberación del manguito que opera continuamente. A modo de ejemplo, puede incorporarse una válvula de seguridad lenta en un manguito neumático a fin de proporcionar una liberación lenta continua de aire comprimido del manguito. El mecanismo de liberación lenta continua puede proporcionar la liberación segura de una extremidad del individuo, incluso frente a fallos de potencia u otros eventos que puedan impedir que las características de seguridad redundantes operen adecuadamente. Mecanismos de tipo similar pueden incorporarse en realizaciones que no utilicen un manguito inflable neumáticamente, dado que los mecanismos de liberación lenta continua no se limitan a manguitos neumáticos.

35 Realizaciones del sistema incluyen un controlador que recibe información de un protocolo y cualesquiera otros sensores en el sistema a fin de controlar a su vez el accionador para realizar el RIPC. La combinación de controlador y protocolo puede implementarse de cualquiera de numerosas maneras. Por ejemplo, en una realización la combinación de controlador y el protocolo puede implementarse utilizando hardware, software o una combinación de los mismos. Cuando está implementada en software, el código del software puede ejecutarse en cualquier procesador o colección de procesadores adecuada, tanto si está provisto en una sola computadora o distribuido entre computadoras múltiples. Debería apreciarse que cualquier componente o colección de componentes que desempeñe las funciones descritas en esta memoria puede considerarse genéricamente como uno o más controladores que controlan las funciones descritas en esta memoria. Los uno o más controladores pueden implementarse de numerosas maneras, por ejemplo con hardware diseñado específicamente, o con hardware de uso general (v.g., uno o más procesadores) que está programado utilizando microcódigos o software para realizar las funciones arriba indicadas. Los uno o más controladores pueden estar incluidos en una o más computadoras centrales, uno o más sistemas de almacenamiento, o cualquier otro tipo de computadora que pueda incluir uno o más dispositivos de almacenamiento acoplados a los uno o más controladores. En una realización, el controlador incluye un enlace de comunicaciones a fin de comunicarse por vía inalámbrica, o por vía eléctrica o cable óptico, a un lugar distante.

40 A este respecto, debería aplicarse que una implementación de las realizaciones de la presente invención comprende al menos un medio legible por computadora (v.g., una memoria de computadora, un disco flexible, un disco compacto, una banda, etc.) codificado con un protocolo en la forma de un programa de computadora (es decir, una pluralidad de instrucciones), que, cuando es ejecutado por el controlador, realiza las funciones expuestas en esta

memoria de las realizaciones de la presente invención. El medio legible por computadora puede ser transportable a fin de que el protocolo almacenado en él pueda cargarse a cualquier recurso de sistema de computadora a fin de implementar los aspectos de la presente invención descritos en esta memoria. Adicionalmente, debería apreciarse que la referencia a un protocolo o controlador que, cuando se ejecuta, realiza las funciones descritas en esta memoria, no se limita a un programa de aplicación que se ejecuta en una computadora central. En lugar de ello, el término protocolo se utiliza en esta memoria en un sentido genérico para hacer referencia a cualquier tipo de código de computadora (v.g., software o microcódigo) que puede emplearse para programar un procesador a fin de implementar los aspectos de la presente invención expuestos en esta memoria.

El sistema puede comprender también uno o más sensores que reciben información del individuo y/o porciones del sistema propiamente dicho. Tales sensores pueden recibir información concerniente al flujo sanguíneo en cualquier porción del individuo, con inclusión de la extremidad que se está tratando. Estos sensores pueden recibir también información acerca de otros parámetros operativos del sistema, tales como la presión de aire en el interior de un manguito neumático, lecturas directas de la presión aplicada por el manguito, o tensión dentro de porciones de una banda tensora.

Los manguitos neumáticos pueden incluir un sensor para medir la presión en el interior del manguito. En muchos casos, la presión del manguito es directamente indicativa de la presión que existe en el interior de un vaso sanguíneo de la extremidad por debajo del manguito. El controlador de un sistema está programado a menudo para direccionar una presión de manguito particular que debe mantenerse durante la duración isquémica de un ciclo, como se expone en esta memoria. En realizaciones que incluyen un manguito neumático, el sensor de presión puede estar posicionado en cualquier punto dentro del espacio presurizado del manguito, la manguera de aire, o incluso dentro del accionador propiamente dicho. Pueden estar posicionados también sensores de presión en una superficie interior del manguito a fin de medir directamente la presión entre el manguito y una superficie externa de la extremidad del individuo. Durante el uso, el manguito puede estar orientado de tal modo que el sensor de presión esté posicionado inmediatamente por encima de la arteria del individuo, a fin de proporcionar una medida más directa de la presión en un vaso sanguíneo de interés.

En una realización, los sistemas pueden incluir también uno o más sensores de vibración y/o ultrasónicos a fin de identificar sonidos Korotkoff. Debe entenderse generalmente que están presentes sonidos Korotkoff cuando se aplican externamente a la arteria de un individuo presiones comprendidas entre la sistólica y la diastólica. La presión sistólica está asociada con un valor de presión que ocluye por completo el flujo sanguíneo a través de un vaso sanguíneo del individuo, y en este sentido, puede ser utilizada por el sistema como realimentación a fin de identificar cuándo la presión en el sistema es suficientemente baja para permitir el flujo sanguíneo, o suficientemente alta para ocluir el flujo sanguíneo.

Pueden incluirse uno o más sensores para confirmar la cesación del flujo sanguíneo o la reperfusión en la extremidad que recibe el manguito. Por ejemplo, en algunas realizaciones puede posicionarse un oxímetro de pulso en una porción distal de la extremidad que recibe el manguito, tal como en un dedo de la mano o del pie de la extremidad. El oxímetro de pulso puede proporcionar información concerniente a la pulsación sanguínea a través de los vasos sanguíneos del individuo, y el porcentaje de hemoglobina que está saturado con oxígeno. El oxímetro de pulso detectará una ausencia de pulso cuando no exista flujo sanguíneo a través de una extremidad, a fin de confirmar la oclusión del flujo sanguíneo. Además, el oxímetro de pulso puede detectar también el porcentaje de hemoglobina saturado con oxígeno, que disminuirá a medida que cesa el flujo sanguíneo a través de la extremidad. Debe apreciarse que se pueden utilizar también otros sensores para confirmar la cesación del flujo sanguíneo, tales como un transductor fotopleτισmográfico, un transductor de flujo ultrasónico, un transductor de temperatura, un detector de infrarrojos, y un transductor de infrarrojo próximo, dado que los aspectos de la invención no están limitados a este respecto.

Como se ha mencionado arriba, el sistema incluye un protocolo que, a través del controlador, dirige la operación del sistema. Realizaciones del protocolo incluyen un ciclo que comprende accionamiento del manguito, una duración isquémica, liberación del manguito, y una duración de reperfusión. En muchas realizaciones de protocolos, el ciclo puede repetirse múltiples veces. Adicionalmente, algunas realizaciones del protocolo incluyen identificación de la presión sistólica.

La operación de accionamiento del manguito del ciclo comprende contraer el manguito alrededor de la extremidad del individuo para ocluir el flujo sanguíneo a través de la extremidad. La contracción del manguito es realizada por las instrucciones de lectura del controlador del protocolo, tales como un punto de ajuste diana para la presión del manguito, seguido por la puesta en funcionamiento del controlador para llevar el manguito al punto de ajuste diana. El alcance del punto de ajuste diana puede ser detectado por cualquiera de los sensores y técnicas descritos en esta memoria.

Durante la fase isquémica del ciclo, se mantiene la presión alrededor de la extremidad del individuo a fin de prevenir la reperfusión del flujo sanguíneo a través de la extremidad. La longitud de la fase isquémica, denominada la duración isquémica, está definida típicamente por un doctor, u otro profesional médico, y está programada en el protocolo. La duración isquémica puede ser tan breve como unos pocos segundos, o tan larga como 20 minutos, o más larga aún, dado que los aspectos de la invención no están limitados a este respecto. En algunas realizaciones,

la duración isquémica varía de ciclo a ciclo durante el mismo protocolo, aunque en otras realizaciones, la duración isquémica se mantiene constante.

5 El controlador actúa para mantener la presión aplicada por el manguito, en un punto de ajuste superior a la presión sistólica del individuo. Las realizaciones del manguito pueden relajarse con relación a la extremidad del individuo a lo largo del tiempo, reduciendo con ello la presión y haciendo posible finalmente la reperfusión. Esto puede estar causado por diversos factores, que incluyen la relajación de los músculos en la extremidad del individuo, el estiramiento del manguito alrededor de la extremidad, fugas de aire (intencionadas o no intencionadas), y análogos. A este fin, un sensor puede proporcionar lecturas de presión como realimentación al controlador. El controlador puede medir cualquier diferencia entre el punto de ajuste y la lectura de presión real, y puede suministrar cualesquiera comandos necesarios al accionador a fin de compensar errores.

10 Puede utilizarse diversos métodos para definir un punto de ajuste apropiado para el controlador durante la duración isquémica. De acuerdo con una realización, el punto de ajuste es introducido manualmente en el protocolo por el doctor (u otro profesional médico). Alternativamente, el doctor puede seleccionar un punto de ajuste en términos de la presión sanguínea sistólica del individuo. En una realización, el punto de ajuste puede seleccionarse como una magnitud de presión fija por encima de la presión sanguínea sistólica del individuo, tal como 5 mm Hg, 10 mm Hg, 15 mm Hg, 20 mm Hg, 25 mm Hg, 30 mm Hg, o cualquier otra magnitud fija superior a la presión sistólica del individuo. En otras realizaciones, el punto de ajuste puede estar definido como un porcentaje de la presión sanguínea sistólica del individuo, tal como 102% de la presión sistólica, 105%, 110%, 115%, y otros porcentajes, dado que los aspectos de la invención no están limitados a este respecto. El punto por encima de la presión sistólica puede ser establecido por el profesional médico y puede depender de varios factores que incluyen, pero sin carácter limitante, el volumen del individuo, el tamaño de la extremidad del individuo, la presión sanguínea del individuo, la confirmación de la cesación del flujo sanguíneo, y análogos.

20 El protocolo, de acuerdo con algunas realizaciones, incluye fases para identificar la presión sanguínea sistólica del individuo. El manguito puede dejarse aflojar alrededor de la extremidad del individuo, desde un punto que se cree está por encima de la presión sistólica, de una manera sistemática mientras los sensores están monitorizando la extremidad en cuanto a la aparición de sonidos o vibraciones de Korotkoff. Una vez que se identifica la presión sistólica, el protocolo puede continuar según su curso normal.

25 La identificación de la presión sistólica puede realizarse opcionalmente en cualquier momento durante un protocolo, o no puede realizarse en absoluto. De acuerdo con algunas realizaciones, cada ciclo comienza con la identificación de la presión sanguínea sistólica del individuo. En otras realizaciones, la presión sistólica puede ser identificada solamente una vez durante una operación inicial del protocolo. En otras realizaciones adicionales, la presión sistólica puede ser identificada a medida que el manguito se afloja durante la operación de liberación del manguito de cada ciclo. Todavía, como se expone en esta memoria, la presión sistólica puede no identificarse en absoluto durante un protocolo, dado que los aspectos de la invención no están limitados a este respecto.

30 El sistema puede estar configurado para ajustar el punto de presión fijado durante la duración isquémica. Como se expone en esta memoria, el sistema puede incluir sensores que detectan el comienzo de la reperfusión. Como ejemplo, esto puede realizarse por detección de la presencia de sonidos o vibraciones de Korotkoff. La presencia de sonidos de Korotkoff durante una duración isquémica puede indicar que o bien la presión del manguito ha caído por debajo de la presión sistólica o que la presión sistólica ha aumentado por encima del punto fijo que era con anterioridad superior a la presión sistólica. Adicional o alternativamente, pueden utilizarse otros dispositivos que incluyen, por ejemplo, dispositivos digitales que detectan la presencia o ausencia de flujos. En una situación de este tipo, el protocolo puede ajustarse al punto fijo basado en la presión sistólica recién identificada y/u otra información, y a este respecto, puede identificarse y prevenirse una reperfusión indeseable que podría ocurrir en caso contrario.

35 La porción de liberación del manguito de un ciclo ocurre al final de la duración isquémica e incluye la liberación del manguito hasta un punto inferior a la presión diastólica. De acuerdo con algunas realizaciones, la liberación del manguito comprende liberar la presión o tensión del manguito. En realizaciones que utilizan un manguito neumático, esto puede estar asociado simplemente con el movimiento de una válvula de seguridad de aire a la posición totalmente abierta a fin de permitir una reducción rápida en la presión del manguito y una relajación rápida correspondiente del manguito alrededor de la extremidad del individuo. Sin embargo, debe apreciarse que, en otras realizaciones, dicha relajación del manguito puede ocurrir de una manera más lenta, y más controlada, dado que los aspectos de la invención no están limitados a este respecto. Adicionalmente, como se expone en esta memoria, la liberación del manguito puede ir acompañada por la monitorización en cuanto a la aparición de sonidos o vibraciones de Korotkoff a fin de identificar o confirmar la presión sistólica del individuo.

40 La duración de reperfusión sigue a la liberación del manguito en realizaciones del ciclo. La reperfusión a través de la extremidad se permite durante un periodo de tiempo denominado la duración de reperfusión. De modo muy análogo a la duración isquémica, la reperfusión puede tolerarse durante periodos de tiempo variables, tan cortos como cinco segundos, un minuto o más, y tan largos como 20 minutos, o más largos aún. La duración de reperfusión puede mantenerse constante de ciclo a ciclo durante un protocolo común, o puede variar entre cada ciclo, dado que los aspectos de la invención no están limitados a este respecto.

El protocolo puede comprender cualquier número de ciclos. Como se expone en esta memoria, un ciclo común puede repetirse simplemente una pluralidad de veces, tal como dos, tres, cuatro, o más veces, a fin de completar un protocolo. Alternativamente, los ciclos de un protocolo pueden estar programados con parámetros diferentes, tales como duraciones isquémicas, duraciones de reperfusión, y/o puntos de ajuste de presión durante la duración isquémica, y diferentes, análogos.

En algunas realizaciones, el sistema puede incluir un elemento de registro de datos que registra los parámetros del sistema, tales como presión o tensión del manguito, durante todas las fases de un protocolo. También pueden registrarse los datos de tiempo de operación. Otros elementos, tales como información personal para identificar el individuo, pueden ser registrados también por el sistema.

Realizaciones del sistema pueden incorporar diversos elementos a fin de informar al individuo o al profesional médico acerca del progreso del protocolo. Indicadores audibles o visuales pueden acompañar a cualquiera de las fases del protocolo. A modo de ejemplo, un reloj puede indicar o bien la cantidad de tiempo que ha transcurrido o que resta para una porción dada del protocolo o para el protocolo entero. Las realizaciones pueden incluir también otras características a fin de mantener informado al individuo y/o al profesional médico, dado que los aspectos de la invención no están limitados en este sentido.

De acuerdo con algunas realizaciones, el sistema incluye características para prevenir la manipulación o reprogramación accidental por un individuo. A modo de ejemplo, en algunas realizaciones, puede accederse únicamente a los elementos reprogramables después de introducir un código. Esto puede evitar que un individuo re programe erróneamente el protocolo o interfiera de cualquier otro modo con la operación del sistema. Debe apreciarse que pueden utilizarse también otros dispositivos a fin de prevenir una reprogramación accidental, tales como claves electrónicas, bloqueos mecánicos y análogos.

El sistema puede estar configurado para uso en una diversidad de ambientes. A modo de ejemplo, el sistema puede estar montado sobre un soporte portátil provisto de ruedas a fin de hacer posible un desplazamiento fácil. El soporte puede posicionar el controlador, la interfaz de usuario, y conexiones con el manguito a una altura conveniente para el individuo. En otras realizaciones, el sistema está configurado para uso portátil. En tales realizaciones, el sistema puede estar configurado para colocación sencilla en una maleta para transporte fácil.

El sistema no se limita tampoco a los componentes ilustrados en la realización de FIG. 1. A modo de ejemplo, de acuerdo con otras realizaciones, como la ilustrada en FIG. 3, los manguitos pueden estar configurados para oprimir la extremidad de un individuo mediante mecanismos alternativos. En la realización ilustrada, el manguito está configurado como una banda que tiene un mecanismo de trinquete posicionado en un extremo. Durante el uso, la banda se envuelve alrededor de la extremidad de un individuo pasando el extremo libre de la banda a través del mecanismo de trinquete. En una realización de este tipo, el accionador puede comprender un mecanismo que tira adicionalmente del extremo libre de la banda a través del mecanismo de trinquete a fin de retraer el manguito alrededor de la extremidad, o que libera el mecanismo de trinquete a fin de liberar la banda para, a su vez, aflojar la banda respecto a la extremidad. Son posibles otros mecanismos adicionales, tales como mecanismos de torniquete, dado que los aspectos de la invención no están limitados en este sentido.

Como se ha descrito arriba con referencia a FIG. 3, algunas realizaciones pueden tener un manguito que comprende una banda que no se infla, sino que, en lugar de ello, se aprieta alrededor de una extremidad del individuo por otro mecanismo. En tales realizaciones, el accionador puede comprender un mecanismo tensor configurado para desplazar un extremo de la banda con relación a otras porciones de la banda a fin de poner la banda en tensión. Como se muestra, el mecanismo puede incluir rodillos opuestos mantenidos en proximidad estrecha uno a otro dentro de un alojamiento. El alojamiento incluye una rendija para alojar un extremo libre de la banda y un punto de fijación para sujeción fija al extremo opuesto de la banda. El extremo libre de la banda se hace pasar a través de la rendija y entre los rodillos. Los rodillos pueden ser accionados mecánicamente para girar uno con relación a otro, por ejemplo por medio de un motor eléctrico, a fin de tirar del extremo libre a través del alojamiento y apretar así la banda alrededor de una extremidad del individuo.

El mecanismo tensor puede incluir rodillos opuestos montados sobre un mecanismo de rueda libre de tipo trinquete. El mecanismo de rueda libre permite que la banda se someta a tracción a través de la rendija en una dirección con resistencia mínima a fin de que la banda pueda extraerse rápidamente hasta una posición apretada alrededor de una extremidad del individuo. El mecanismo de rueda libre evita también que la banda se mueva a través de la rendija en la dirección de liberación, a no ser que el mecanismo se afloje o se accionen los rodillos opuestos. Debe apreciarse también que no todas las realizaciones incluirán un mecanismo de rueda libre, dado que los aspectos de la invención no están limitados a este respecto.

Los rodillos opuestos giran en cualquier dirección a fin de apretar y aflojar la banda durante el uso. En caso requerido, los rodillos pueden girar rápidamente hasta que la banda alcanza una tensión particular. Los rodillos pueden accionarse ulteriormente a fin de realizar ajustes menores en la tensión de la banda durante el uso. Cuando el manguito debe soltarse de la extremidad del individuo, puede liberarse un mecanismo de trinquete o embrague de tal modo que se deje que los rodillos opuestos se muevan libremente, liberando así rápidamente la tensión.

Un aspecto de la invención proporciona por tanto un sistema o dispositivo para preacondicionamiento isquémico distante, comprendiendo el sistema un manguito configurado para retraerse alrededor de un lugar distante de un individuo; un accionador conectado al manguito y que, cuando se acciona, hace que el manguito se contraiga alrededor del lugar distante del individuo para reducir el flujo sanguíneo a su través; y un controlador que controla el accionador a fin de operar de acuerdo con un protocolo de tratamiento que incluye una pluralidad de ciclos de tratamiento accionados sucesivamente, comprendiendo cada ciclo de tratamiento: accionamiento del manguito, durante el cual el accionador contrae el manguito alrededor del lugar distante del individuo hasta una presión superior a la presión sistólica para ocluir el flujo sanguíneo a través del lugar distante; una duración isquémica, durante la cual el accionador mantiene el manguito contraído alrededor del lugar distante en un punto de ajuste superior a la presión sistólica para ocluir el flujo sanguíneo a través del lugar del lugar distante, durando el periodo isquémico al menos aproximadamente un minuto; liberación del manguito, durante el cual el accionador afloja el manguito para permitir el flujo sanguíneo a través del lugar distante; y una duración de reperfusión, durante la cual el manguito se mantiene en un estado al menos parcialmente relajado para permitir el flujo sanguíneo a través del lugar distante, teniendo el periodo de reperfusión una duración de al menos un minuto. El lugar distante puede ser una extremidad, aunque no está limitado en este sentido.

El dispositivo puede ser particularmente adecuado para uso en un ambiente atlético. Como ejemplo, el manguito puede estar configurado de una manera que esté fijada a un lugar distante tal como un brazo o una pierna. Como ejemplo, el mismo puede estar asociado con un alojamiento dotado de elasticidad o puede ser elástico por sí mismo (siempre que ello no impacte en los eventos isquémicos y de reperfusión contemplados por la invención). Alternativa o adicionalmente, aquél puede estar fijado a o incorporado en prendas de vestir que incluyen calcetines, zapatos, atuendo de correr (trajes de correr, camisetas de correr, pantalones deportivos de correr), atuendo de natación (v.g. trajes de baño, con inclusión de trajes "fastskin", etc.), y análogos, total o parcialmente. En el caso de un traje de cuerpo entero, el dispositivo puede estar en la parte del o de los brazos y/o en la parte de la o las piernas del traje. El traje puede estar configurado de tal modo que proporcione un cordón o salida externo a o en el cual pueda conectarse un cable flexible o al cual puedan estar conectados otros elementos del dispositivo (v.g. el controlador, la fuente de energía, y análogos). Alternativamente, el traje puede estar configurado de tal manera que el dispositivo pueda estar roscado entre dos materiales o entre dos capas comprendidas en el traje. En otras realizaciones adicionales, pueden estar asociados con el dispositivo un arnés de espalda y/o un cinturón a fin de proporcionar soporte. El dispositivo puede comprender un alojamiento impermeable, o puede estar diseñado de cualquier otro modo que sea impermeable, o poder tener elementos impermeables. El dispositivo puede comprender un alojamiento que proteja el mismo contra los fluidos corporales tales como el sudor (v.g., puede ser "antitranspiración"). En estas y otras realizaciones, el dispositivo puede comprender un alojamiento de plástico u otro alojamiento resistente al agua.

En el caso de que el dispositivo se utilice para animales tales como razas de carreras (v.g., perros, caballos, etc.), el mismo puede estar configurado adecuadamente para dicho uso. Como ejemplo, el dispositivo puede estar provisto o confinado en las mantas (v.g., capas) utilizadas para mantener los animales (v.g. caballos) calientes antes de una competición.

Como se utiliza en esta memoria, una prenda es cualquier forma de vestimenta o atuendo. La prenda puede ser vestimenta o atuendo que se lleva puesto durante la actividad física o durante un periodo de calentamiento antes de la actividad física. El dispositivo (o sistema) puede estar dispuesto sobre una capa o superficie interna de la prenda de tal modo que esté en contacto con el individuo. El dispositivo (o sistema) puede estar provisto entre capas de la prenda de tal modo que el mismo no está en contacto con el individuo. Cuando se proporciona en asociación con una prenda, el dispositivo (o sistema) puede comprender el manguito y opcionalmente el accionador. En algunos casos, el dispositivo no comprenderá una fuente de energía (v.g., baterías y/o cables) y/o el dispositivo no comprenderá un controlador. El dispositivo que comprende el manguito puede estar conectado a un accionador y/o un controlador y/o una fuente de energía cuando va a realizarse un régimen de preacondicionamiento isquémico distante. La incorporación de un dispositivo que comprende el manguito (sin un accionador y/o un controlador y/o una fuente de energía) limitará por tanto la masa (o peso) añadido a la prenda, permitiendo con ello que la prenda se lleve puesta durante el entrenamiento y los periodos de tiempo de ejecución. El manguito puede ser desechable, en algunos casos. La prenda puede suministrarse junto con un accionador portátil, autónomo (independiente) y/o un controlador autónomo (independiente) y/o un una fuente o suministro de energía portátil, autónoma, (independiente). Por tanto, se entenderá que uno o más elementos del dispositivo (v.g. el manguito) puede(n) estar asociado(s) con una prenda (y por consiguiente se hará referencia a los mismos como integrales con o incorporados en la prenda), y/o que uno o más elementos del dispositivo (v.g., la fuente o suministro de energía) pueden estar separados físicamente de la prenda. La invención contempla un kit que comprende la prenda y cualesquiera elementos físicamente separados del dispositivo, con inclusión del accionador, el controlador, y/o la fuente o suministro de energía.

La invención contempla adicionalmente la operación del dispositivo a través de conexiones directas o de modo inalámbrico. La operación inalámbrica puede comprender control inalámbrico del dispositivo. Como ejemplo, el controlador puede estar separado físicamente del manguito y el accionador, pero puede estar en contacto inalámbrico con uno o ambos elementos. Esta configuración permite que el manguito y/o el accionador se controlen a distancia, y puede reducir el peso global del dispositivo. Controladores inalámbricos incluyen dispositivos móviles

que incluyen teléfonos inteligentes y otros dispositivos inalámbricos manuales que pueden estar programados y/o pueden descargar aplicaciones de computadora que controlarán la operación del accionador y/o el manguito. El controlador inalámbrico puede dirigir también directamente el encendido y/o apagado de la fuente o suministro de energía. Ejemplos no limitantes de controladores inalámbricos disponibles comercialmente son un iPhone™, un iPod™, un iPad™, un Blackberry™, y análogos. Como resultará claro, tales dispositivos inalámbricos permitirán el control distante del manguito y/o el accionador. En tales casos, el manguito y/o el accionador pueden comprender adicionalmente un mecanismo de invalidación que permita que el individuo que lleva la prenda (o alguien en sus proximidades) contrarreste una instrucción distante.

Los aspectos de la invención no se limitan a las realizaciones de manguitos que se ilustran en esta memoria.

10 EJEMPLOS

Ejemplo 1: Rendimiento de ejercicio en atletas competitivos

El rendimiento de ejercicio en atletas de élite, y en particular nadadores, se cree que está limitada por la fatiga de los músculos esqueléticos, cardíacos y respiratorios. En esta memoria, se demuestra que la inducción deliberada de ciclos repetitivos de isquemia y reperfusión puede mejorar el rendimiento de tales atletas de élite.

15 Sumario

11 nadadores de nivel nacional, de 13 a 18 años de edad, se asignaron aleatoriamente a preacondicionamiento real o simulado. El protocolo de preacondicionamiento estaba constituido por 4 ciclos de isquemia de las extremidades superiores (5 minutos - manguito de presión sanguínea estándar inflado a presión supra-sistólica) y reperfusión (5 minutos). La intervención de preacondicionamiento simulado consistía en el mismo protocolo, pero con el manguito inflado a una presión de 10 mm Hg. Cada individuo cambió a la semana siguiente. En el estudio 1, los individuos realizaron dos tests de rendimiento natatorio progresivo submáximo estandarizados con medida de la velocidad de natación, lactato en sangre, y frecuencia cardíaca entre cada incremento. El estudio 2 (n = 8) examinaba los efectos de RIPC durante 2 nataciones competitivas consecutivas de 100 metros utilizando el estilo preferido del nadador, a fin de evaluar los efectos sobre el rendimiento máximo del ejercicio. Todas las medidas fueron registradas por observadores que se mantenían a ciegas respecto al protocolo de tratamiento.

No se observó efecto alguno del RIPC sobre el rendimiento de ejercicio progresivo submáximo en el estudio 1. La velocidad crítica (la relación entre la velocidad de natación y la frecuencia cardíaca) era $1,36 \pm 0,12$ después del preacondicionamiento simulado frente a $1,35 \pm 0,12$ m/s después de RIPS, $p = 0,50$. Análogamente, el lactato ($13,6 \pm 2,4$ frente a $12,9 \pm 2,7$ milimoles/l, $p = 0,22$) y la frecuencia cardíaca máxima ($187,0 \pm 9,9$ frente a $188,0 \pm 10,0$, BPM, $p = 0,60$) se mantenían también inalterados. Sin embargo, en el estudio 2 el aumento del número de brazadas asociado con RIPC no era significativo ($28,6 \pm 8,8$ (simulado) frente a $29,6 \pm 8,3$ brazadas/50 m, $p = 0,17$) pero se observó un tiempo de natación significativamente mejorado ($64,9 \pm 3,9$ (simulado) frente a $64,0 \pm 3,7$ s, $p < 0,05$). Esta mejora no tenía lugar a expensas de una producción incrementada de lactato ($p = 0,46$). Utilizando modelos de regresión lineal ajustados para medidas repetidas y orden de asignación de tratamiento, había una reducción de $0,93 \pm 0,35$ s en el tiempo de natación competitiva ($p = 0,009$) con RIPC.

Introducción

La isquemia está causada por una interrupción brusca del flujo sanguíneo y por consiguiente de suministro de oxígeno a un órgano o tejido específico. La lesión isquemia-reperfusión se ha visto implicada en una multitud de enfermedades y puede estar causada por diferentes mecanismos, siendo los más comunes coágulos sanguíneos oclusivos, perfusión sistémica pobre, y lesión vascular. Por ejemplo, la enfermedad isquémica de miocardio, que es la causa principal de mortalidad en adultos (ref. 1) está causada por un coágulo sanguíneo que obstruye una arteria coronaria lesionada o un vaso baipaseado. El preacondicionamiento isquémico es el mecanismo endógeno más potente que según se ha demostrado protege el tejido contra la lesión isquemia-reperfusión. El efecto protector de este preacondicionamiento isquémico *local* es resultado de episodios isquémicos cortos no letales en el tejido diana (ref. 2, 3). Sin embargo, el preacondicionamiento puede ser difícil de aplicar terapéuticamente dado que requiere isquemia de corta duración en el órgano diana, dando así potencialmente como resultado una disfunción en el propio órgano que requiere protección.

El preacondicionamiento isquémico distante (RIPC) es un estímulo más relevante clínicamente. Este concepto fue descrito inicialmente en diferentes regiones de corazones animales (ref. 4). Los autores de la presente invención han demostrado recientemente que este concepto puede expandirse a humanos, demostrando que cuatro episodios de 5 minutos de isquemia en los músculos esqueléticos de las extremidades, inducidos por inflamiento de un manguito de presión sanguínea estándar a una presión sanguínea mayor que la sistólica, protege el corazón y los pulmones contra la lesión isquemia/reperfusión en niños sometidos a cirugía cardíaca utilizando bypass cardiopulmonar (ref. 5).

La invención se refiere al uso de RIPC para mejorar el rendimiento del ejercicio. La natación, en particular, representa un enfrentamiento fisiológico singular. Los nadadores tienen que competir con restricciones impuestas sobre su frecuencia respiratoria durante un ejercicio intenso, dando como resultado una interacción única entre la

fisiología muscular, la técnica, y la ventilación. La hiperpnea del ejercicio está limitada durante la natación de alta intensidad (ref. 6) debido a que el giro o la elevación de la cabeza para respirar puede comprometer la ejecución de la técnica de brazada apropiada (ref. 7). Durante la natación de alta intensidad, la retención de la respiración puede dar como resultado disminuciones importantes en la presión parcial arterial de oxígeno (PaO₂), pH disminuido de la sangre ([H⁺ aumentada) pero presión parcial arterial inalterada de dióxido de carbono (PaCO₂) con relación a la respiración de frecuencia no controlada (PaO₂ inalterada, pH inalterado, PaCO₂ reducida) (ref. 8). La natación requiere que el atleta mantenga una tasa elevada de consumo de energía y la suspensión de la respiración (por retención del aliento) durante aproximadamente el 20 al 30% de una carrera (ref. 9). Dadas estas limitaciones y sus consecuencias fisiológicas, es probable que pueda ocurrir hipoxemia arterial inducida por el ejercicio (EIAH) durante la natación competitiva. Esta EIAH puede ser con un contribuyente importante al desarrollo de fatiga en los músculos esqueléticos, respiratorios y cardiacos (ref. 10) responsable de la limitación fisiológica en el ejercicio de natación máximo.

Los autores de esta invención demuestran aquí que el preacondicionamiento distante antes del ejercicio hace los tejidos más resistentes a los efectos metabólicos adversos del ejercicio extremado, de modo muy similar a como modifica las respuestas tisulares a la isquemia, y por consiguiente que el rendimiento natatorio puede ser modificada por preacondicionamiento distante.

Métodos

La Junta de Ética de Investigación del Hospital for Sick Children aprobó el Protocolo que se registró antes de la iniciación del estudio (Identificador: NCT00761566). Se seleccionaron individuos de equipos de natación competitiva de la ciudad de Toronto, Canadá. Se incluyeron en el estudio nadadores sanos varones o mujeres entre 13 y 18 años de edad que habían conseguido previamente un tiempo de ejecución de natación dentro de los estándares de cualificación para el campeonato nacional. Se excluyeron los individuos con diabetes mellitus, enfermedad reciente, cirugía reciente o cualquier intervención médica en las 48 horas anteriores a cualquiera de los días del estudio. Se obtuvo consentimiento informado antes de la inscripción en el estudio.

La lista de aleatorización se generó por computadora. Los códigos de aleatorización se sellaron en sobres opacos. Los atletas recibieron sobres asignados después de ser incluidos en el estudio. Los individuos se aleatorizaron para recibir cada uno cuatro ciclos de 5 minutos de isquemia en las extremidades superiores intercalados con 5 minutos de reperfusión o un procedimiento simulado. La isquemia se produjo utilizando un manguito de presión sanguínea inflado a una presión de 15 mmHg por encima de la presión arterial sistólica mientras que, utilizando el mismo protocolo de sometimiento a ciclos, el manguito de presión sanguínea se infló sólo a 10 mmHg para el procedimiento simulado. El periodo de 'reperfusión' consistía en 5 minutos después del desinflamiento total del manguito. En la fecha de estudio subsiguiente, separada una semana de la fecha anterior, los individuos se sometieron a la intervención que no habían recibido. Todos los investigadores y participantes en el estudio se mantenían a ciegas respecto a la asignación de tratamiento durante toda la duración del estudio. La asignación de grupos no fue revelada a los investigadores hasta el final del análisis estadístico y no se dijo a los atletas que el inflamamiento podría ser beneficioso para su rendimiento natatorio. Antes de los diferentes test de rendimiento natatorio, los nadadores realizaron su calentamiento de natación normal.

El protocolo de natación con ejercicio submáximo utilizado en este Ejemplo ha sido validado previamente (ref. 7, 11). El test se condujo en una piscina de recorrido largo (es decir de 50 metros de longitud). Antes del test de natación, se midieron el peso y la altura de los participantes (ref. 12). Cada test de natación submáxima estaba constituido por una serie de 7 nataciones de 200 metros en un tiempo de paso de 6 minutos partiendo de una salida pulsada. Esto significaba que la duración del periodo de reposo antes el esfuerzo subsiguiente venía determinada por la cantidad de tiempo invertida para completar los 200 metros. El investigador calculaba la velocidad requerida para cada natación de 200 metros antes del test, y los participantes fueron informados de estas velocidades diana antes del comienzo del test. Cada velocidad diana estaba basada en un porcentaje fijo del mejor tiempo del participante. Por ejemplo, los primeros 200 metros se nadaron a una velocidad que daría como resultado un tiempo igual al mejor tiempo individual + 35 segundos. Después de ello, cada 200 metros subsiguientes se completaron en un tiempo 5 segundos más rápido que el anterior. La natación final de 200 metros (la 7ª) es un rendimiento de esfuerzo máximo "all out". Se midieron el tiempo, la frecuencia cardiaca, la frecuencia de brazada y el lactato en sangre y se registraron para cada natación consecutiva. Se pidió a los nadadores que nadasen el test de rendimiento en su estilo de brazada óptimo (v.g. estilo libre, espalda, mariposa, y estilos combinados).

El test de rendimiento máximo de natación se completó también en una piscina de recorrido largo. Se exigió que los nadadores nadasen 100 metros utilizando su estilo de brazada óptimo con esfuerzo 100%. Se midieron los lactatos en sangre antes y después del test. Se midieron también el tiempo y la frecuencia de brazada.

El objetivo primario de este estudio era una mejora en la velocidad crítica, definida como la relación entre la frecuencia cardiaca media y la velocidad de natación, de individuos preacondicionados durante un test de ejercicio submáximo. El objetivo primario para el test de ejercicio máximo era el tiempo de natación (calculado como el tiempo total en segundos requerido para nadar 100 metros). Los objetivos secundarios eran la reducción en el nivel pico de lactato en sangre y la mejora de la frecuencia de brazada.

Análisis Estadístico

Los datos se presentan como valores medios con desviaciones estándar, medianas con valores mínimo y máximo, así como frecuencias en caso apropiado. Las diferencias no ajustadas entre los grupos se evaluaron utilizando los tests chi cuadrado exacto de Fisher y test t apareados. Se crearon modelos de regresión lineal ajustados para medidas repetidas y orden de asignación del tratamiento a fin de evaluar las diferencias entre grupos más allá de la aleatorización. Los ajustes ulteriores en los modelos de regresión para sexo, estilo, edad en el momento del test, altura, peso y clasificación internacional no cambiaron los resultados. El análisis estadístico se limitó a pacientes que completaron ambas intervenciones en el estudio. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software estadístico SAS v9.1 (The SAS Institute, Cary, NC).

10 Resultados

Un total de 12 atletas eran elegibles para la aleatorización. Se completó primeramente el test de ejercicio submáximo (FIG. 4) y 11 individuos completaron ambas intervenciones. Subsiguientemente, 8 individuos recibieron ambas intervenciones para la segunda parte del estudio, el test de rendimiento de ejercicio máxima (FIG. 5). Un atleta se retiró del estudio durante el segundo día del test debido a enfermedad. Tres atletas fueron incapaces de participar en el test de rendimiento máximo debido a un conflicto con su programa de competición. La Tabla 1 proporciona las características de los nadadores de élite incluidos en el estudio. No hubo desviación alguna del protocolo.

Este pequeño estudio no demostró un efecto observable de RIPC sobre el rendimiento de ejercicio submáxima en los atletas de élite. En los modelos tanto ajustados como no ajustados por orden de asignación de tratamiento, los autores de la invención no pudieron encontrar efecto significativo alguno de RIPC sobre ninguno de los indicadores de rendimiento de ejercicio. La Tabla 2 muestra el efecto de RIPC sobre todos los indicadores de rendimiento submáximo. No había efecto apreciable alguno sobre la velocidad crítica definida como la relación entre velocidad de natación y frecuencia cardiaca. La frecuencia cardiaca máxima y la pendiente de la frecuencia cardiaca resultaban inalteradas por el protocolo de preacondicionamiento. Finalmente, la velocidad obtenida para una concentración de lactato de 4 milimoles/l se mantenía también aparentemente inafectada. La Tabla 3 muestra el efecto de RIPC sobre el indicador de rendimiento submáximo durante el ejercicio utilizando modelos de regresión lineal ajustados para medidas repetidas y orden de asignación de tratamiento.

En los nadadores de élite, el RIPC estaba asociado con una mejora en el rendimiento máximo sin cambio en la producción de lactato. La Tabla 4 muestra el efecto de RIPC sobre los indicadores de rendimiento máximo. RIPC estaba asociado con una mejora significativa en el tiempo de natación competitiva para 100 metros y una tendencia hacia número incrementado de brazadas. Además, esta mejora en el tiempo de natación no se conseguía a expensas de una producción incrementada de lactato. Finalmente, utilizando modelos de regresión lineal ajustados para medidas repetidas y orden de asignación de tratamiento, había una reducción de $0,93 \pm 0,35$ s en el tiempo de natación competitiva ($p = 0,009$) (Tabla 5).

No se apreció evento adverso alguno para las intervenciones simulada o de RIPC.

Discusión

En este estudio, el primero para evaluar los efectos del preacondicionamiento sobre el rendimiento de ejercicio, RIPC estaba asociado con un rendimiento máximo mejorada en los nadadores de élite. RIPC estaba asociado con una reducción en el tiempo necesario para nadar 100 metros con esfuerzo 100% de $0,93 (\pm 0,35, p = 0,009)$ segundos.

El RIPC es un fenómeno que se sabe protege el tejido contra la lesión de isquemia y reperfusión, usualmente como resultado de la cesación del flujo sanguíneo a una capa de tejido, tal como ocurre durante la cirugía cardiaca, o el infarto de miocardio. Aunque el ejercicio está asociado con hiperemia, los inventores suponían y han demostrado aquí que RIPC puede modificar la respuesta de los músculos que intervienen en el ejercicio. Si bien no se pretende quedar ligados por ninguna teoría o mecanismo particular, se supone que RIPC permite una absorción más rápida de Acetil-CoA (un producto de descomposición de la glicólisis) por las mitocondrias, manteniendo así la acumulación de lactato a un nivel metabólicamente aceptable y aportando ATP generado aeróbicamente para el ejercicio.

Con indiferencia del mecanismo, la reducción de 0,93 segundos en el tiempo es estadísticamente significativa, y es también de gran importancia fisiológica y competitiva para los nadadores, dado que representa una mejora de 1,45% en el tiempo de natación. Se ha sugerido con anterioridad que una mejora de 0,4% en el rendimiento de competición es un cambio 'competitivamente significativo' (ref. 16). El factor más importante que se ha observado hasta ahora para potenciación del rendimiento natatorio es el entrenamiento. Sin embargo, se ha demostrado también que otros complementos tales como el entrenamiento de los músculos respiratorios (ref. 11) y los trajes "fastskin" (ref. 17) mejoran el rendimiento de la natación. Por ejemplo, los atletas que nadan con el traje fastskin de cuerpo entero exhibían una mejora en el rendimiento de un promedio de 2%, lo que condujo a su uso extendido en competición. Los datos aquí presentados demuestran que RIPC es un complemento útil y, dado su mecanismo 'natural', legal para la potenciación del rendimiento.

Ejemplo 2: Estudio actualizado en atletas competitivos.**Sumario**

- Nadadores de nivel nacional, de 13 a 27 años de edad, se distribuyeron aleatoriamente para RIPC (4 ciclos de 5 minutos de isquemia en el brazo/5 minutos de reperfusión) o simulación, con cruzamiento. El estudio 1, los individuos (n = 16) realizaron dos tests de natación submáxima progresivos con medida de velocidad de natación, lactato en sangre, y frecuencia cardiaca. Para el estudio 2, los individuos (n = 18) realizaron dos nataciones competitivas máximas. Para examinar los posibles mecanismos, muestras de sangre tomadas antes y después del RIPC se dializaron y se utilizaron para perfundir corazones de ratón (n = 10) en una preparación Langendorff. Se compararon los tamaños de infarto para el dializado obtenido de controles de no-atletas antes y después del RIPC. RIPC liberaba un factor protector en el torrente sanguíneo que reducía el tamaño de infarto en los ratones (p < 0,05 para individuos de control y nadadores). No se observaba efecto alguno de RIPC sobre el rendimiento del ejercicio submáximo. Sin embargo, RIPC estaba asociado con una mejora media del tiempo de natación máximo para 100 metros de 0,7 segundos (p = 0,04), una mejora en el tiempo de natación con relación al mejor tiempo personal (p = 0,02) y una mejora significativa en los puntos medios de la federación internacional de natación (p = 0,01).
- El RIPC mejora el rendimiento competitivo en los nadadores de élite. Esta técnica es aplicable a otros deportes y síndromes clínicos en los cuales la tolerancia al ejercicio está limitada.

Métodos

- Se realizó una prueba de control aleatorizada y cruzada de tipo doble ciego. La Junta de Ética de Investigación del Hospital for Sick Children aprobó el protocolo que se registró antes de la iniciación del estudio (Identificador: NCT00761566, registrado en noviembre de 2008). Se seleccionaron individuos de los equipos de natación competitiva de Canadá tanto a nivel nacional como a nivel internacional. Se incluyeron en el estudio nadadores varones o mujeres sanos de edades comprendidas entre 13 y 27 años que habían conseguido previamente un tiempo de ejecución natatorio comprendido dentro de los estándares de cualificación para los campeonatos nacionales. Los rendimientos óptimos de los nadadores se evaluaron utilizando un sistema internacional de registro de puntos (ref. 27) reconocido por la Federación Internacional de Natación (FINA) que permite la comparación de rendimiento por nadadores varones y mujeres en cualquiera de los diferentes eventos de natación (estilo libre, espalda, braza, mariposa, y estilos combinados). Este sistema adscribe un registro de puntuación para cada natación escalado hasta 1000 puntos (un registro de 1000 puntos es igual al valor medio de los ocho tiempos más rápidos en la historia para dicho evento). Se incluyeron en el estudio individuos con registros superiores a 700. Se excluyeron los individuos con diabetes mellitus, enfermedad reciente, cirugía reciente o cualquier intervención médica en las 48 horas anteriores a cualquiera de los días del estudio. Se obtuvo consentimiento informado antes de la inscripción en el estudio. En una ocasión separada, se realizó un estudio experimental en un subgrupo de individuos de control y nadadores para evaluar la liberación de factores de preacondicionamiento humorales durante el RIPC. Se obtuvieron muestras de sangre antes y después del RIPC, utilizando un protocolo de RIPC idéntico, y se prepararon para validación in vitro utilizando el método Langendorff de los autores de la invención descrito previamente (ref. 21).

- La lista de aleatorización se generó por computadora. Los códigos de aleatorización se sellaron en sobres opacos y se asignaron a los atletas después de su inscripción en el estudio. Los individuos se aleatorizaron para recibir o bien cuatro ciclos de cinco minutos de isquemia en una extremidad superior intercalados con cinco minutos de reperfusión, o un procedimiento de simulación. La isquemia se produjo por inflamiento de un manguito de presión sanguínea a una presión 15 mmHg mayor que la presión arterial sistólica medida. Para el procedimiento de simulación, el manguito de presión sanguínea se infló a sólo 10 mmHg. El periodo de 'reperfusión' consistía en cinco minutos después del desinflamiento total del manguito. En la fecha de estudio subsiguiente, separada una semana de la fecha anterior, los individuos se sometieron a la intervención que no habían recibido. Todos los investigadores y participantes en el estudio se mantuvieron a ciegas respecto a la asignación de tratamiento durante toda la duración del estudio. La asignación de grupos no fue revelada a los investigadores hasta el final del análisis estadístico y no se dijo a los atletas que el inflamiento podría ser beneficioso para su rendimiento natatorio. Antes de los diferentes tests de rendimiento natatorio, los nadadores realizaron su calentamiento natatorio normal y lo mismo sucedió en todas las ocasiones del test. FIGs. 7 y 8 muestran los detalles del reclutamiento y la distribución aleatoria de los pacientes para ambos protocolos de test de ejercicio submáximo y de ejercicio máximo (véase más adelante).

- El protocolo de natación de ejercicio submáximo ha sido consignado previamente (ref. 11, 28). El test se condujo en una piscina de recorrido largo (es decir de 50 metros de longitud). Antes del test de natación, se midieron el peso y la estatura de los participantes (ref. 12). Cada test de natación submáxima consistía en siete nataciones sucesivas de 200 metros. Cada natación de 200 metros comenzaba con intervalos de seis minutos y empezó desde una salida pulsada. El entrenador calculó la velocidad requerida para cada natación de 200 metros antes del test y se informó a los participantes de estas velocidades diana antes del comienzo del test. Cada velocidad diana estaba basada en un porcentaje fijo del mejor tiempo del participante. Por ejemplo, los primeros 200 metros se nadaron a una velocidad que debería dar como resultado un tiempo igual al mejor tiempo del individuo más 35 segundos. Después de ello, cada 200 metros subsiguientes se completaron a una velocidad aproximadamente 5 segundos más rápida que la natación anterior. Se midieron y se registraron el tiempo, la frecuencia cardiaca (RS 800, Polar Electro Inc.), el ritmo

de brazada y el lactato en sangre, para cada natación consecutiva. Se obtuvieron muestras de sangre de un pinchazo en dedo y se analizaron utilizando el analizador Lactate ProTM LT-1710 (Arkray Lt. Japón) aproximadamente dos minutos después de la terminación de cada natación. Se pidió a los nadadores que realizaran el test de rendimiento en su mejor estilo de brazada (v.g. estilo libre, espalda, braza, mariposa, y estilos combinados).

El test de rendimiento máximo de natación se completó también en una piscina de recorrido largo. Los nadadores nadaron su distancia de natación preferida, 100 metros (n = 16) o 200 metros (n = 2), utilizando su estilo de brazada óptimo con esfuerzo 100%. Se midieron los contenidos de lactato en sangre antes y después del test. Se midieron también el tiempo, el lactato en sangre y la frecuencia de brazada. Se obtuvieron muestras de sangre de un pinchazo en dedo y se analizaron utilizando el Lactate ProTM LT-1710 (Arkray Lt. Japón) aproximadamente dos minutos después de la terminación de la natación. El test de rendimiento natatorio máxima se realizó en una competición de natación universitaria o en un escenario de competición para 'prueba de tiempo'. En ambos casos, los procedimientos de calentamiento eran idénticos para ambas condiciones de test. El objetivo primario del estudio submáximo era una mejora en la velocidad crítica, definida como la intersección extrapolada entre la frecuencia cardiaca máxima y la velocidad de natación de individuos precondicionados de un test de ejercicio progresivo. El objetivo primario para el test de ejercicio máximo era el tiempo de natación. Los objetivos secundarios de los autores de la invención eran cambio en el nivel pico de lactato en sangre y cambio en la frecuencia de brazada.

Todos los protocolos con animales relativos al protocolo Langendorff fueron aprobados por el Comité de Atención y Uso de Animales del Hospital for Sick Children de Toronto y estaban de acuerdo con la *Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio* publicada por el NIH (publicación NIH No. 85-23, revisada en 1996). Se obtuvieron muestras de sangre (30 ml) antes y después del RIPC en nueve de los nadadores junior a nivel nacional y cuatro individuos de control sanos no-atletas. El presente método experimental ha sido descrito en detalle en una publicación anterior (prep. 21). Resumidamente, la sangre se recogió en tubos heparinizados y se puso inmediatamente en hielo antes de centrifugación a 3000 rpm durante 20 minutos a la temperatura ambiente. La fracción de plasma se separó cuidadosamente sin perturbar la capa superficial de plasma coagulado, y se puso en un tubo de diálisis de 12-14 KD (Spectrapor, EE.UU.) y se dializó contra un volumen 10 ó 20 veces mayor de solución Krebs-Henseleit. Para uso en el sistema Langendorff, el dializado se hizo isotónico por ajuste de las sales: NaCl 130 mmol/l, MgSO₄·7H₂O 0,5 mmol/l, KCl 4,7 mmol/l, CaCl₂ 1,0 mmol/l, KH₂PO₄ 1,2 mmol/l, HEPES 20 mmol/l en un stock de tampón Krebs-Henseleit 10X. Finalmente, el pH se ajustó a 7,4 por adición de bicarbonato de sodio (NaHCO₃) y glucosa. El dializado se equilibró a 37°C y se oxigenó durante 20 min antes del uso en el ratón Langendorff. Los ratones se anestesiaron con pentobarbital (60 mg/kg ip) y los corazones se extirparon, se congelaron con solución salina fría, y se canularon bajo un microscopio a través de la aorta. Los corazones se perfundieron luego en el modo Langendorff con tampón Krebs-Ringer modificado a 37°C constituido (en mM) por 119 NaCl, 4,8 KCl, 1,3 CaCl₂, 1,2 KH₂PO₄, 1,2 MgSO₄, y 25 NaHCO₃. Se colocó un balón de látex lleno de agua en la cavidad ventricular izquierda a través de la válvula mitral. Este balón se conectó a un transductor de presión y mantuvo una presión constante de 6 mmHg. La presión pico desarrollada en el ventrículo izquierdo (LVP) se monitorizó continuamente. Cada corazón se sometió a un periodo inicial de estabilización de 20 minutos. Los corazones se perfundieron luego con el dializado humano, y se sometieron subsiguientemente a 30 minutos de isquemia con flujo total cero, seguido por 60 minutos de reperfusión post-isquemia. Las medidas hemodinámicas, que incluían la frecuencia cardiaca (HR), la presión ventricular izquierda (LVP) pico, la tasa máxima de aumento de presión (+ dP/dtmax), la tasa máxima de disminución de presión (-dP/dtmax), y el flujo coronario se registraron a todo lo largo del experimento. Una vez completado el protocolo Langendorff, los corazones se congelaron con nitrógeno líquido después de ser sumergidos en una solución rica en potasio y se guardaron luego a -80°C. Los corazones se pusieron después en una matriz rebanadora y se cortaron en rebanadas de uno a dos milímetros de grosor. Las rebanadas se sumergieron en cloruro de 2,3,5-trifenil-tetrazolio (TTC) al 1,25% (Sigma T8877) y se mantuvieron en un baño de agua a 40°C durante 15 minutos. Las rebanadas se fijaron luego en formalina al 10%. Las rebanadas fijadas se fotografiaron y se escanearon utilizando PhotoShop y el porcentaje de área infartada se expresó como una ratio referida al área total del ventrículo izquierdo.

Análisis estadístico

Los datos se describen como valores medios con desviaciones estándar, mediana con valores mínimo y máximo y frecuencias en caso apropiado. Las diferencias entre los rendimientos de ejercicio entre el RIPC real y el simulado se evaluaron en tests t apareados. La diferencia en el área de infarto entre los corazones de ratón perfundidos con el dializado de atletas de élite y el dializado de controles normales se evaluaron utilizando tests t de Student. Se evaluaron los efectos de factores de confusión potenciales que incluían la edad, el sexo, el mejor tiempo personal, la clasificación FINA, el nivel competitivo, la brazada y el orden de aleatorización del individuo en modelos de regresión lineal ajustados para medidas repetidas a través de una estructura de covarianza simétrica compuesta. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando un software estadístico SAS v9.1 (The SAS Institute, Cary NC).

Resultados

Un total de 27 atletas eran elegibles para la aleatorización. El test de ejercicio submáximo fue completado por 16 atletas (FIG. 7) y 22 individuos completaron la intervención de ejercicio máximo (FIG: 8) de 4 equipos de natación diferentes de Canadá (Vancouver, Toronto, Guelph). Tres atletas no pudieron participar en el test de rendimiento máximo debido a un conflicto con su programa de competición. Seis nadadores fueron excluidos del análisis debido

a salidas en falso y/o enfermedades el segundo día del estudio. Los individuos con salidas en simulado se excluyeron del estudio 238 debido a no comenzar a tiempo, y modificaron significativamente su tiempo de natación con independencia del comportamiento real. La Tabla 6 proporciona las características de los nadadores de élite incluidos en el análisis del estudio del protocolo de ejercicio submáximo y la Tabla 7 describe las características para aquéllos que completaron el protocolo de ejercicio máximo. La Tabla 8 demuestra la diferencia en las características de los pacientes entre los 2 días de intervención para el protocolo de ejercicio máximo. No se registró desviación alguna del RIPC sobre cualquiera de los indicadores de rendimiento de ejercicio submáxima (Tabla 9). En particular, no se observó efecto alguno sobre el objetivo primario, la velocidad crítica o la frecuencia cardiaca máxima. La velocidad alcanzada para una concentración de lactato de 4 milimoles/l tampoco se veía afectada.

Los resultados del test de natación competitiva máxima: RIPC estaba asociado con una mejora en los tiempos de natación competitiva (FIG. 9). La Tabla 10 muestra el efecto del RIPC sobre los indicadores de rendimiento máximo. El RIPC estaba asociado con una mejora significativa en el tiempo de natación competitiva para 100 metros de, como promedio, 0,7 segundos ($66,98 \pm 21,28$ s frente $66,28 \pm 21,08$ s, $p = 0,04$) y un tiempo de natación superior con relación al mejor tiempo personal ($+ 4,66 \pm 3,76\%$ frente a $+ 3,55 \pm 3,31\%$, $p = 0,02$). Además, esta mejora en el tiempo de natación no se consiguió a expensas de una producción incrementada de lactato o la frecuencia cardiaca incrementada. Sin embargo, existía cierta tendencia hacia un aumento en el número de brazadas ($p = 0,12$) y aumento nulo en la frecuencia cardiaca ($n = 5$) (180 ± 11 bpm, 180 ± 8 bpm, $p = 0,96$). El RIPC estaba asociado también con una diferencia absoluta media menor comparada con el tiempo de natación óptimo personal y una puntuación media superior FINA (627 ± 69 frente a 650 ± 64 , $p = 0,01$) (Tabla 10). No se encontró que ningún factor pudiera conducir a confusión de la asociación entre tiempo de carrera y estímulo RIPC. En un subanálisis, el nivel competitivo de los individuos (nacional frente a internacional) no afectaba a la asociación entre RIPC y el rendimiento máximo mejorada ($+ 0,006$ s, $p = 0,52$).

Experimentos de Langendorff: Los atletas e individuos de control se sometieron a toma de muestras de sangre antes y después del RIPC. Comparando el dializado pre-RIPC con el dializado post-RIPC, el tamaño del infarto se redujo desde $51,2 \pm 10,9\%$ a $27 \pm 2,2\%$ ($p = 0,06$) para los individuos de control y se redujo desde $41,3 \pm 5,2\%$ a $29,7 \pm 2,7\%$ ($p = 0,05$) en los nadadores (FIG. 10). No había diferencia significativa alguna entre el grupo de control y los atletas de élite ($p = 0,40$ y $p = 0,68$ para pre- y post-RIPC, respectivamente). Sin embargo, la presión generada en el ventrículo izquierdo era mayor desde los 25 a 60 min de reperfusión en los corazones de ratón perfundidos con dializado post-RIPC de los nadadores ($89,9 \pm 2,1$ mmHg, $83,5 \pm 2,9$ mmHg respectivamente, $p = 0,04$). Ningún otro objetivo se veía influido significativamente por la intervención del RIPC. No se encontró ningún evento adverso o efecto secundario asociado con la intervención de precondicionamiento real o simulada.

Discusión

En este estudio, el RIPC no estaba asociado con una mejora en el ejercicio submáximo progresivo, pero estaba asociado con un rendimiento máximo significativamente mejorada en los nadadores de élite. La hipótesis de los autores de esta invención era que el ejercicio intenso representa una forma fisiológica de lesión isquémica, y por tanto puede ser susceptible de modificación por precondicionamiento isquémico. En este estudio, los autores de la presente invención utilizaron su método simple de precondicionamiento isquémico distante, por isquemia transitoria en las extremidades superiores en un grupo de nadadores de élite. La natación es un deporte excepcional en el cual la ventilación controlada y una tasa muy alta de transformación de energía de energía conduce a una reducción acusada en PaO_2 con saturaciones de O_2 medidas que caen entre 80 y 85% en los individuos fuertemente entrenados (ref. 10) y representa por tanto un modelo ideal para testar los efectos de RIPC. De hecho, se cree que el rendimiento natatorio está limitado, al menos en parte, por hipoxemia arterial inducida por el ejercicio (ref. 28). Asociada a esto se encuentra una caída en el pH arterial y un aumento sustancial en el lactato venoso (ref. 31), que reflejan hipoxemia tisular y acidosis metabólica. Los autores de la presente invención suponen que el RIPC podría modificar la tolerancia de los músculos esqueléticos a esta hipoxia tisular, mejorando con ello el rendimiento de ejercicio máxima o submáxima. RIPC es un fenómeno que se sabe protege los tejidos contra la lesión de isquemia y reperfusión que se produce como resultado de la cesación del flujo sanguíneo a una capa de tejido, por ejemplo durante la cirugía cardiaca (ref. 29), o el infarto de miocardio (ref. 30). Como tal, el mismo recapitula los efectos del precondicionamiento local, aunque de una manera más fácil y clínicamente relevante. En un estudio posterior sobre el rendimiento del ejercicio humano, se demostró que el precondicionamiento 'local' de cada pierna aumentaba el consumo pico de oxígeno durante el test de ejercicio en bicicleta en individuos normales sanos (ref. 26). El estudio actual utilizaba isquemia transitoria en el brazo como el estímulo de precondicionamiento "distante". Los autores de la invención han demostrado recientemente que RIPC inducido por isquemia transitoria de las extremidades conduce a liberación de un factor o factores cardioprotectores en el torrente sanguíneo de animales y humanos (ref. 21). El efecto de este factor se manifiesta como tolerancia incrementada a la lesión isquemia-reperfusión del miocardio en un modelo de conejo Langendorff. En este estudio, se confirmó que este mecanismo humoral persiste en los nadadores de élite, y contribuye o explica presumiblemente la tolerancia mejorada a la hipoxemia y acidosis inducidas por el ejercicio durante el ejercicio extremado en los nadadores, donde están siendo utilizados todos los grupos de músculos. Resulta interesante que no había efecto significativo alguno sobre la tolerancia al ejercicio submáximo progresivo en los mismos individuos. Si bien el presente estudio no estaba diseñado para explorar mecanismos subcelulares, es posible que la diferencia observada esté relacionada con diferencias en los caminos

de utilización de la energía durante el ejercicio submáximo y el ejercicio máximo. Durante el ejercicio submáximo, la energía se produce principalmente por el camino de la oxidación aerobia, mientras que durante el rendimiento máximo, la energía es producida por la descomposición de fosfocreatinina, pero también por el camino glicolítico anaerobio (ref. 31) además del sistema de oxidación aerobia. Es sabido, por modelos de rendimiento, que la capacidad de ejercicio predicha está determinada por la capacidad para producir energía (ATP) por caminos metabólicos diferentes (ref. 10). Resulta también interesante que estudios in vivo han demostrado que IPC conduce a la apertura de canales K sensibles al ATP mitocondrial y al desacoplamiento de la fosforilación oxidante (ref. 14). Como resultado, los autores de la invención especulan que RIPC permite una absorción más rápida de Acetil-CoA (un producto de la descomposición glicolítica) por las mitocondrias, manteniéndose así la acumulación de lactato en un nivel metabólicamente aceptable y aportando ATP generado aerobiamente para el ejercicio. Las observaciones de los autores de la invención de una tendencia hacia una mayor frecuencia de brazada y tiempo de natación mejorado sin cambio alguno en el nivel de lactato en sangre después de la natación respaldan esta hipótesis.

La reducción de 0,70 segundos en el tiempo era no sólo estadísticamente significativa, sino también de gran significación fisiológica y competitiva para los ..., representando un 1,11% de mejora en el tiempo de natación. Se ha sugerido con anterioridad que una mejora de 0,4% en el rendimiento de competición es un cambio 'competitivamente significativo' (ref. 16). Tales mejoras son generadas usualmente por un programa de entrenamiento estructurado. En los nadadores de élite, la relación entre el régimen de entrenamiento y el rendimiento competitivo ha sido bien descrita (ref. 27). A partir de los datos de test, la mejora observada por los autores de la invención en el tiempo de natación competitiva de 0,7 segundos representaría, por término medio, dos años de entrenamiento en estos individuos fuertemente entrenados (ref. 16).

Ejemplo 3: Tolerancia al ejercicio en individuos que padecen angina estable crónica

Antecedentes

Se ha demostrado que el precondicionamiento isquémico distante (RIPC), inducido por isquemia y reperfusión transitorias (IR) de las extremidades, protege contra la lesión IR después de isquemia prolongada en el corazón, riñón y cerebro. Recientemente, se demostró que el RIPC realizado antes de PCI electiva reduce el dolor isquémico, el cambio del segmento ST de liberación de troponina, y los resultados cardiovasculares adversos subsiguientes a los 6 meses (Circulation 2009; 119 (6): 820-7). En este estudio, se examinó el efecto de RIPC sobre la tolerancia al ejercicio en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica estable crónica.

Métodos

Se trataron sesenta pacientes durante 5 días consecutivos con RIPC constituido por cuatro ciclos de 5 minutos de isquemia en la extremidad superior (utilizando un manguito de presión sanguínea inflado hasta 15 mmHg de presión suprasistólica) intercalados con 5 minutos de reperfusión. La tolerancia isquémica antes e inmediatamente después del RIPC final se evaluó utilizando un test de ejercicio en tapiz rodante. Se tomaron también medidas para Hs-CRP y BNP.

Resultados

Había un aumento significativo en el grado de las brazadas después del precondicionamiento, desde el grado II al III ($P < 0,05$), junto con rendimiento máximo mejorada ($8,25 \pm 2,1$ frente a $9,67 \pm 2,2$ Mets, $P < 0,05$) y tiempo de ejercicio ($p < 0,05$). Acompañando a esto, había una reducción en la depresión de los segmentos ST en los pacientes que mejoraban significativamente más después del RIPC (valores $P < 0,05$).

Conclusión

El RIPC proporcionado diariamente durante 5 días conduce a una mejora significativa en la capacidad de ejercicio y evidencia de tolerancia mejorada del miocardio en pacientes con angina estable crónica.

REFERENCIAS

1. Massie BM, Shah NB (1997) Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure: rational for preventive strategies and comprehensive disease management. Am Heart J 133:703-712
2. Laskey WK, Beach D. Frequency and clinical significance of ischemic preconditioning during percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol 2003;42:998 -1003.
3. Teoh LK, Grant R, Hulf JA, Pugsley WB, Yellon DM. The effect of preconditioning (ischemic and pharmacological) on myocardial necrosis following coronary artery bypass graft surgery. Cardiovasc Res, 2002;53: 175-80.
4. Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, Kloner RA, Whittaker P. Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. Circulation 1993;87:893-9.
5. Cheung MM, Kharbanda RK, Konstantinov IE, Shimizu M, Frndova H, Li J, Holtby HM, Cox PN, Smallhorn JF, Van Arsdell GS, Redington AN. Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery: first clinical application in humans.

- Journal of the American College of Cardiology. 47(11):2277-82, 2006 Jun 6.
6. Paterson, D. J., G. A. Wood, et al. (1986). "The entrainment of ventilation frequency to exercise rhythm." *Journal of Applied Physiology*, 55(5): 530-7.
 7. Wells GD, Plyley M, Thomas S, Goodman L, Duffin J. Effects of concurrent inspiratory and expiratory muscle training on respiratory and exercise performance in competitive swimmers. *European Journal of Applied Physiology*. 2005 94(5-6): 527-40.
 8. Sharp, R. L., Williams, D., Bevan, L. (1991). "Effects of controlled frequency breathing during exercise on blood gases and acid-base balance." *International Journal of Sports Medicine*, 12: 62-65.
 9. Craig AB Jr Breath holding during the turn in competitive swimming. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 18(4):402-7, 1986 Aug.
 10. Noakes T. Physiological models to understand exercise fatigue and the adaptations that predict or enhance athletic performance. *Scand J Med Sci Sports* 2000; 10: 123-145.
 11. Pyne, D. B., Maw, G., & Goldsmith, W. (2000). Protocols for the physiological assessment of swimmers. In C. J. Gore (Ed.), *Physiological tests for elite athletes* (pp. 372 - 382). Champaign, IL: Human Kinetics.
 12. Wells GD, Schneiderman-Walker J, Plyley M. Normal physiological characteristics of elite swimmers. *Pediatric Exercise Science*. 2006 17: 30-52.
 13. Grimston, S. K. and J. G. Hay (1986). "Relationships among anthropometric and stroking characteristics of college swimmers." *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 18(1): 60-8.
 14. Fryer RM, Eells JT, Hsu AK, Henry MM, Gross GJ. Ischemic preconditioning in rats: role of mitochondrial K(ATP) channel in preservation of mitochondrial function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278:H305-H312.
 15. Robazza C, Pellizzari M, Bertollo M, Hanin YL. Functional impact of emotions on athletic performance: comparing the IZOF model and the directional perception approach. [Comparative Study. Journal Article] *Journal of Sports Sciences*. 26(10):1033-47, 2008 Aug.
 16. Anderson M, Hopkins W, Roberts A, Pyne D. Ability of test measures to predict competitive performance in elite swimmers. [Journal Article] *Journal of Sports Sciences*. 26(2):123-30, 2008 Jan 15.
 17. Chatard JC, Wilson B. Effect of fastskin suits on performance, drag, and energy cost of swimming. [Journal Article. Research Support, Non-U.S. Gov't] *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 40(6):1149-54, 2008 Jun.
 18. Vinten-Johansen J. Postconditioning: a mechanical maneuver that triggers biological and molecular cardioprotective responses to reperfusion. *Heart Failure Review* 2007; 12:235-244.
 19. Downey JM, Davis AM, Cohen MV. Signaling pathways in ischemic preconditioning. *Heart Failure Reviews* 2007; 12:181-188.
 20. Kharbanda RK, Nielsen TT, Redington AN. Translation of remote ischaemic preconditioning clinical practice. *Lancet* 2009; 374:1557-1565.
 21. Shimizu M, Konstantinov IE, Kharbanda RK, Cheung MH, Redington AN. Effects of intermittent over limb ischemia on coronary blood flow and coronary resistance in pigs. *Acta Physiol (Oxf)* 2007; 190:103-109.
 22. Hausenloy DJ, Mwamure PK, Venugopal V, Harris J, Barnard M, Grundy E, Ashley E, Vichare S, Di Salvo C, Kolvekar S, Hayward M, Keogh B, MacAllister RJ, Yellon DM. Effect of remote ischaemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2007 Aug 18; 370:575-9.
 23. Ali ZA, Callaghan CJ, Lim E, Ali AA, Nouraei R, Akthar AM, Boyle JR, Varty K, Kharbanda RK, Dutka DP, Gaunt ME. Remote ischemic preconditioning reduces myocardial and renal injury after elective abdominal aortic aneurysm repair: a randomized controlled trial. *Circulation* 2007; 116:198-105.
 24. Hoole SP, Heck PM, Sharples L, Khan SN, Duehmke R, Densem CG, Clarke SC, Shapiro LM, Schofield PM, O'Sullivan M, Dutka DP. Cardiac Remote Ischemic Preconditioning in Coronary Stenting (CRISP Stent) Study: a prospective, randomized control trial. *Circulation* 2009; 119:820-827.
 25. Bøtker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, Bøttcher M, Kaltoft AK, Terkelsen CJ, Munk K, Andersen NH, Hansen TM, Trautner S, Lassen JF, Christiansen EH, Krusell LR, Kristensen SD, Thuesen L, Nielsen SS, Rehling M, Sørensen HT, Redington AN, Nielsen TT. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomized trial. *Lancet* 2010; 37:727-734.
 26. Groot P, Thijssen DH, Sanchez R, Ellenkamp R, Hopman M. Ischemic preconditioning improves maximal performance in humans. *Eur J Appl Physiol* 2009; 108:1195-1202.
 27. Mujika L., Padilla S, Pyne D. Swimming performance changes during the final 3 weeks of training leading to the Sydney 2000 Olympic. *International Journal of Sport Medicine* 2002; 23:582-587.
 28. Wells GD, Plyley M, Thomas S, Goodman L, Duffin J. Effects of concurrent inspiratory and expiratory muscle training on respiratory and exercise performance in competitive swimmers.. *Eur J Appl Physiol* 2005; 94:527-540.
 29. Chaturvedi RR, Lincoln C, Gothard JW, Scallan MH, White PA, Redington AN, Shore DF. Left ventricular dysfunction after open repair of simple congenital heart defects in infants and children:

quantitation with the use of a conductance catheter immediately after bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 115:77-83.

30. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. N Engl J Med 2007; 357:1121-1135.

31. Wells GD, Selvadurai H, Tein I. Bioenergetic provision of energy for muscular activity. Paediatr Respir Rev 2009; 10:83-90

32. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation 1986; 74:1124-1136.

- 10 Se considera que la memoria descriptiva descrita que antecede es suficiente para permitir a una persona con experiencia ordinaria en la técnica la práctica de la invención. La presente invención no debe considerarse limitada en alcance por los ejemplos proporcionados, dado que los ejemplos tienen por objeto ser meramente ilustraciones de uno o más aspectos de la invención. Otras realizaciones funcionalmente equivalentes se consideran dentro del alcance de la invención. Diversas modificaciones de la invención además de las presentadas y descritas en esta memoria resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción que antecede. Cada una de las limitaciones de la invención puede abarcar diversas realizaciones de la invención. Por tanto, se anticipa que cada una de las limitaciones de la invención que implica un elemento cualquiera o combinaciones de elementos puede incluirse en cada aspecto de la invención. Esta invención no está limitada en su aplicación a los detalles de construcción y la configuración de componentes expuestos e ilustrados en los dibujos. La invención es susceptible de otras realizaciones y de ser practicada o ser realizada de diversas maneras.
- 15
- 20 Asimismo, la fraseología y terminología utilizadas en esta memoria tiene el objeto de descripción y no debe considerarse como limitante. Debe entenderse que el uso de "que incluye", "que comprende", o "que tiene", "que contiene", "que implica" y variaciones de los mismos en esta memoria, abarca las materias enumeradas más adelante y equivalentes de las mismas así como materias adicionales.

Tabla 1: Características de los atletas incluidos en el estudio

	<i>Atletas</i>
<i>Demografía</i>	
Edad media (años \pm SD)	17,2 \pm 1,0
Sexo (femenino)	6 (55%)
Altura media (cm \pm SD)	1,75 \pm 9
Peso medio (kg \pm SD)	150 \pm 24
Media de la clasificación de 1000 puntos (\pm SD)	792 \pm 79
<i>Estilo</i>	
Braza	3 (27%)
Mariposa	2 (18%)
Estilos combinados	1 (9%)
Libre	4 (36%)
Espalda	1 (9%)
<i>Aleatorización-Estudio A</i>	
RIPC primera semana (frente a SIMULADO primera semana)	5 (45%)
<i>Aleatorización-Estudio B</i>	
RIPC primera semana (frente a SIMULADO primera semana)	4 (50%)

Tabla 2: Sumario de resultados para el test de ejercicio submáximo

	<i>SIMULACIÓN</i>	<i>RIPC</i>	<i>P</i>
Velocidad crítica	1,40 ±0,15	1,41 ±0,16	0,59
Velocidad máxima (m/s)	1,36 ±0,12	1,35 ±0,12	0,50
Frecuencia cardiaca máx (latidos/min)	214,2 ±74,8	206,0 ±71,0	0,59
Pendiente de frecuencia cardiaca	187,0 ±9,9	188,0 ±10	0,60
Velocidad a 4 mmol/l lactato (m/s)	1,3 ±0,1	1,3 ±0,1	0,58
Lactato máximo (mmol/L)	13,6 ±2,4	12,9 ±2,7	0,22
Pendiente de frecuencia de brazada	1,1 ±0,3	1,2 ±0,4	0,32

Tabla 3: Modelos de regresión lineal ajustados para medidas repetidas y orden de asignación del tratamiento

	<i>EST (SE)</i>	<i>p</i>
Velocidad crítica	-0,006 (0,008)	0,46
Velocidad máxima (m/s)	0,005 (0,008)	0,56
Frecuencia cardiaca máx (latidos/min)	1,000 (1,778)	0,58
Pendiente de frecuencia cardiaca	-8,245 (14,20)	0,57
Velocidad a 4 mmol/l lactato (m/s)	-0,005 (0,009)	0,55
Lactato máximo (mmol/L)	-0,664 (0,478)	0,17
Pendiente SR	0,065 (0,059)	0,27

Tabla 4: Sumario de resultados para el test de ejercicio máximo

	<i>SIMULACIÓN</i>	<i>RIPC</i>	<i>p</i>
Tiempo (s)	64,9 ±3,9	64,0 ±3,7	0,05
Pre lactato (mmol/l)	1,67 ±0,32	1,74 ±0,34	0,74
Post lactato (mmol/l)	11,04 ±1,59	11,69 ±2,80	0,51
Número de brazadas	28,6 ±8,8	29,6 ±8,3	0,17

5

Tabla 5: Modelos de regresión lineal ajustados para medidas repetidas y orden de asignación del tratamiento

	<i>EST (SE)</i>	<i>p</i>
Tiempo (s)	-0,929 (0,355)	0,009
Pre lactato (mmol/l)	0,069 (0,019)	0,72
Post lactato (mmol/l)	0,650 (0,867)	0,46
Número de brazadas	1,000 (0,612)	0,11

Tabla 6: Características de los atletas incluidos en el protocolo submáximo. IM = estilos combinados. Preacondicionamiento distante = RIPC. (Resultados Actualizados del Estudio)

	<i>Atletas</i>
<i>Demografía</i>	
Edad media (año \pm SD)	18,8 \pm 3,3
Sexo (femenino)	8 (50%)
Altura media (cm \pm SD)	179,9 \pm 10,1
Peso medio (Kg \pm SD)	72,7 \pm 10,7
Clasificación media de 1000 puntos (\pm SD)	899 \pm 215
<i>Estilo</i>	
Braza	2 (13%)
Mariposa	4 (2,5%)
IM	2 (13%)
Libre	7 (44%)
Espalda	1 (5%)
<i>Aleatorización- Estudio A</i>	
RIPC primera semana	8 (50%)
<i>Aleatorización- Estudio B</i>	
SIMULACIÓN primera semana	8 (50%)
Tabla 6: Características de los atletas incluidos en el protocolo submáximo	

Tabla 7: Características de los atletas incluidos en el protocolo máximo. IM es la abreviatura para estilos combinados. Preacondicionamiento distante = RIPC. (Resultados Actualizados del Estudio)

	<i>Atletas</i>
<i>Demografía</i>	
Edad media (año \pm SD)	19,2 \pm 2,9
Sexo (femenino)	8 (50%)
Altura media (cm \pm SD)	180,2 \pm 8,0
Clasificación media de 1000 puntos (\pm SD)	899 \pm 215
<i>Estilo</i>	
Braza	3 (17%)
Mariposa	4 (22%)
IM	3 (17%)
Libre	7 (39%)
Espalda	1 (5%)
<i>Aleatorización- Estudio A</i>	
RIPC primera semana	11 (61%)
<i>Aleatorización- Estudio B</i>	
SIMULACIÓN primera semana	7 (39%)
Tabla 7: Características de los atletas incluidos en el protocolo máximo.	

Tabla 8: Características de los atletas incluidos en el protocolo máximo. SBP representa presión sanguínea sistólica y DBP representa presión sanguínea diastólica. (Resultados Actualizados del Estudio)

	<i>Simulación</i>	<i>RIPC</i>	<i>Valor P</i>
Enfermedad respiratoria anterior (n=9)	1 (11%)	3 (33%)	0,58
SBP (mmHg) (n=5)	120±12	124±14	0,41
DBP (mmHg) (n=5)	65±7	64±8	0,50

Tabla 8: Características de los atletas incluidos en el protocolo máximo.

5 **Tabla 9:** Efecto de RIPC sobre los indicadores de rendimiento de los ejercicios submáximos. La velocidad pico (Vpico) se expresa en metros por segundo. La velocidad crítica (Vcrit) se expresa en metros por segundo. La frecuencia cardiaca máxima se expresa en latidos por minuto. La pendiente de frecuencia cardiaca (pendiente HR) se expresa en latidos por minuto multiplicado por segundo, dividido por metro. El pico de lactato (LA pico) se expresa en mmol/l. SEI representa el índice de Rendimiento Natatorio t del nadador. (Resultados Actualizados del Estudio)

	<i>SIMULACIÓN</i>	<i>RIPC</i>	<i>Valor P</i>
Vpico (m/s)	1,44 ± 0,15	1,44 ± 0,15	0,84
Vcrit (m/s)	1,41±0,15	1,41±0,15	0,53
Max HR (bpm)	190,1±13,0	192,3±13,1	0,39
Pendiente HR (bpm*s/m)	217,4±66,9	221,5±73,9	0,75
LA pico (mmol/l)	13,0±2,3	12,7±2,5	0,37
SEI medio (índice)	2,61±0,98	2,60±0,95	0,44

Tabla 9: Efecto de RIPC sobre los indicadores de rendimiento de los ejercicios submáximos

10 **Tabla 10:** Efecto del RIPC sobre los indicadores de rendimiento de los ejercicios máximos. Puntos FINA (= registro de puntos de la Federación Internacional de Natación). (Resultados Actualizados del Estudio)

	<i>SIMULACIÓN</i>	<i>RIPC</i>	<i>Valor P</i>
Tiempo (s)	66,98±21,28	66,28±21,08	0,04
Diferencia absoluta media con el mejor tiempo (s)	+2,83±2,47	+2,13±1,83	0,04
Diferencia relativa media con el mejor tiempo (%)	+4,66±3,76	+3,55±3,31	0,02
FINA (/1000) (n=21)	627±69	650 ±64	0,01
Lactate (mmol/l)	12,3±2,0	12,8±2,4	0,38
Número de brazadas	20,9±9,3	21,5±9,5	0,12

Tabla 10: Efecto del RIPC sobre los indicadores de rendimiento de los ejercicios máximos.

REIVINDICACIONES

1. Un método para potenciación del rendimiento atlético competitivo de un atleta en actividad física máxima, comprendiendo el método
 5 realizar un régimen de preacondicionamiento isquémico distante sobre el atleta;
 y luego, dentro de 24 horas después de dicho régimen;
 realizar la actividad física máxima atlética competitiva.
2. El método de la reivindicación 1, en donde el régimen de preacondicionamiento isquémico distante se realiza dentro de 2 horas de la actividad física.
3. El método de la reivindicación 1, en donde el régimen de preacondicionamiento isquémico distante se realiza
 10 dentro de 20 minutos de la actividad física.
4. El método de la reivindicación 1 a 3, en donde el régimen de preacondicionamiento isquémico distante comprende 1, 2, 3, 4 ó 5 ciclos de presión suprasistólica y reperusión.
5. El método de la reivindicación 1 a 3, en donde el régimen de preacondicionamiento isquémico distante comprende al menos cuatro ciclos de presión supra-sistólica y reperusión.
- 15 6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el régimen de preacondicionamiento isquémico distante comprende ciclos que incluyen un periodo de presión supra-sistólica que tiene una duración comprendida entre 1 y 20 minutos.
7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el régimen de preacondicionamiento isquémico distante incluye un periodo de reperusión que tiene una duración comprendida
 20 entre 1 y 20 minutos.
8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el régimen de preacondicionamiento isquémico distante comprende ciclos de 5 minutos de presión suprasistólica y 5 minutos de reperusión.
9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la presión suprasistólica tiene una
 25 presión que es al menos 15 mmHg por encima de la presión sistólica.
10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el régimen de preacondicionamiento isquémico distante se realiza sobre una extremidad superior.
11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el régimen de preacondicionamiento isquémico distante se realiza sobre una extremidad inferior.
- 30 12. Uso de un dispositivo que comprende un manguito contraíble para realizar un régimen de preacondicionamiento isquémico distante en un método que comprende
 realizar un régimen de preacondicionamiento isquémico distante sobre el atleta;
 y luego, dentro de 24 horas después de dicho régimen;
 35 realizar la actividad física máxima atlética competitiva.
13. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el dispositivo comprende
 un manguito configurado para contraerse alrededor de lugar distante de un individuo;
 un accionador conectado al manguito y que, cuando se acciona, hace que el manguito se contraiga alrededor
 40 del lugar distante del individuo a fin de reducir el flujo sanguíneo a su través, y
 un controlador que controla el accionador.
14. Uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el controlador controla el accionador para operar de acuerdo con un protocolo de tratamiento que incluye uno o una pluralidad de ciclos de tratamiento accionados sucesivamente, comprendiendo cada ciclo de tratamiento
 accionamiento del manguito, durante el cual el accionador contrae el manguito alrededor del lugar distante
 45 del individuo a una presión superior a la presión sistólica a fin de ocluir el flujo sanguíneo a través del lugar distante;
 una duración isquémica, durante la cual el accionador mantiene el manguito contraído alrededor del lugar distante en un punto de ajuste superior a la presión sistólica para ocluir el flujo sanguíneo a través del lugar del lugar distante;
 liberación del manguito, durante la cual el accionador libera el manguito a fin de permitir el flujo sanguíneo a
 50 través del lugar distante; y
 una duración de reperusión, durante la cual el manguito se mantiene en un estado al menos parcialmente relajado a fin de permitir el flujo sanguíneo a través del lugar distante.
15. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en donde el manguito configurado para contraerse alrededor de un lugar distante de un individuo está comprendido dentro de una prenda atlética.

16. Uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la prenda comprende dos o más manguitos, configurado cada uno para contraerse alrededor de un lugar distante de un individuo.

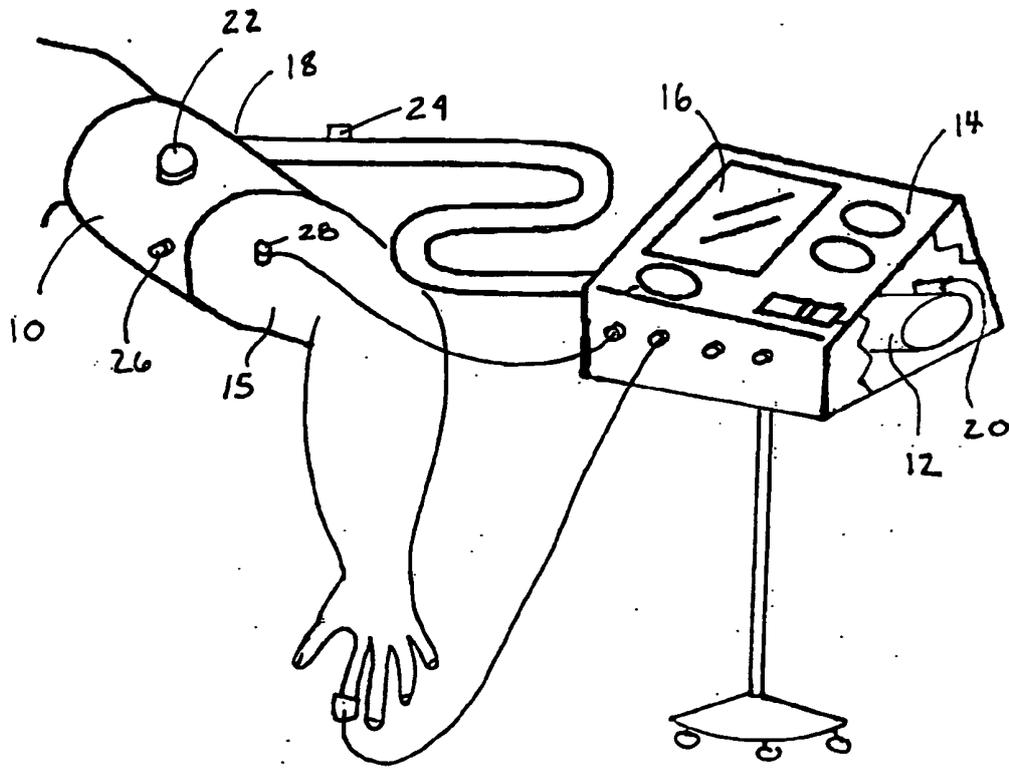
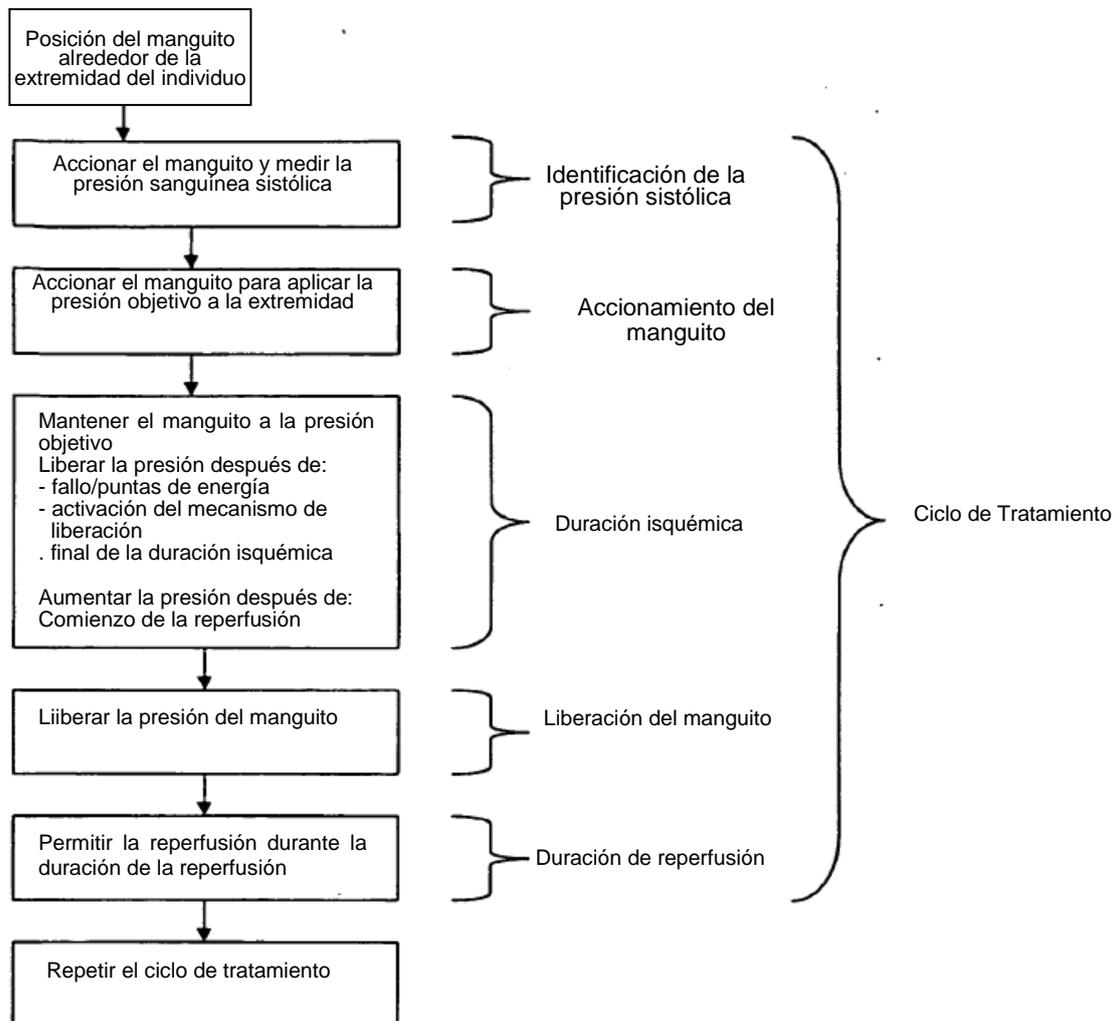


FIG. 1

FIG. 2



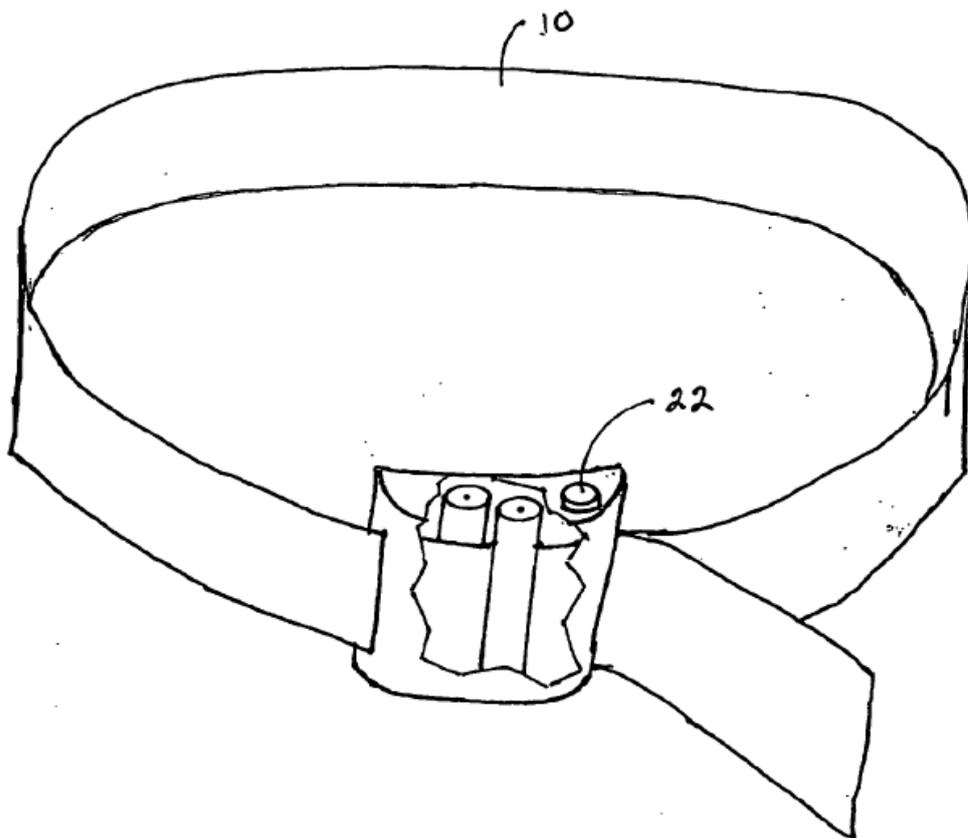
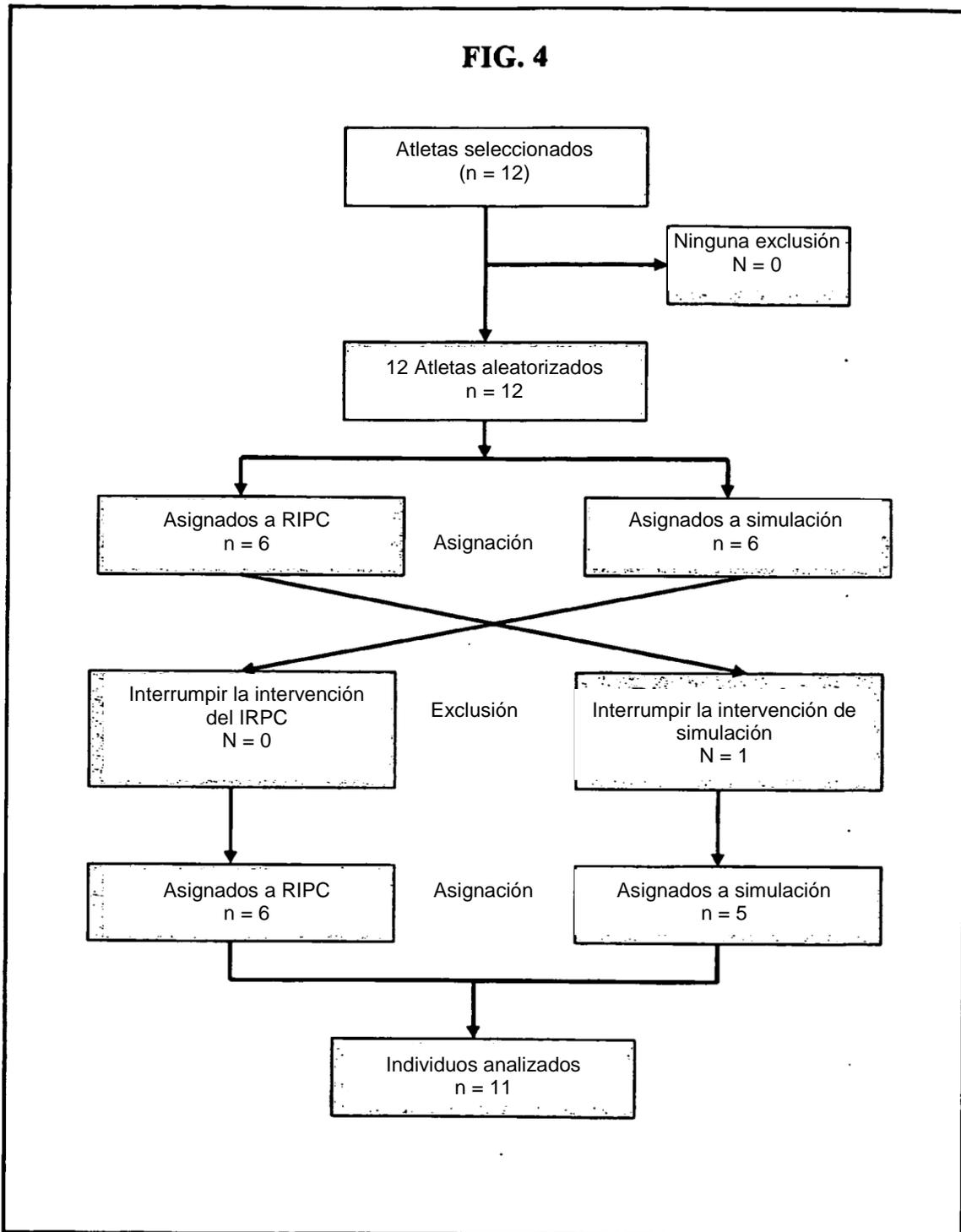


FIG. 3



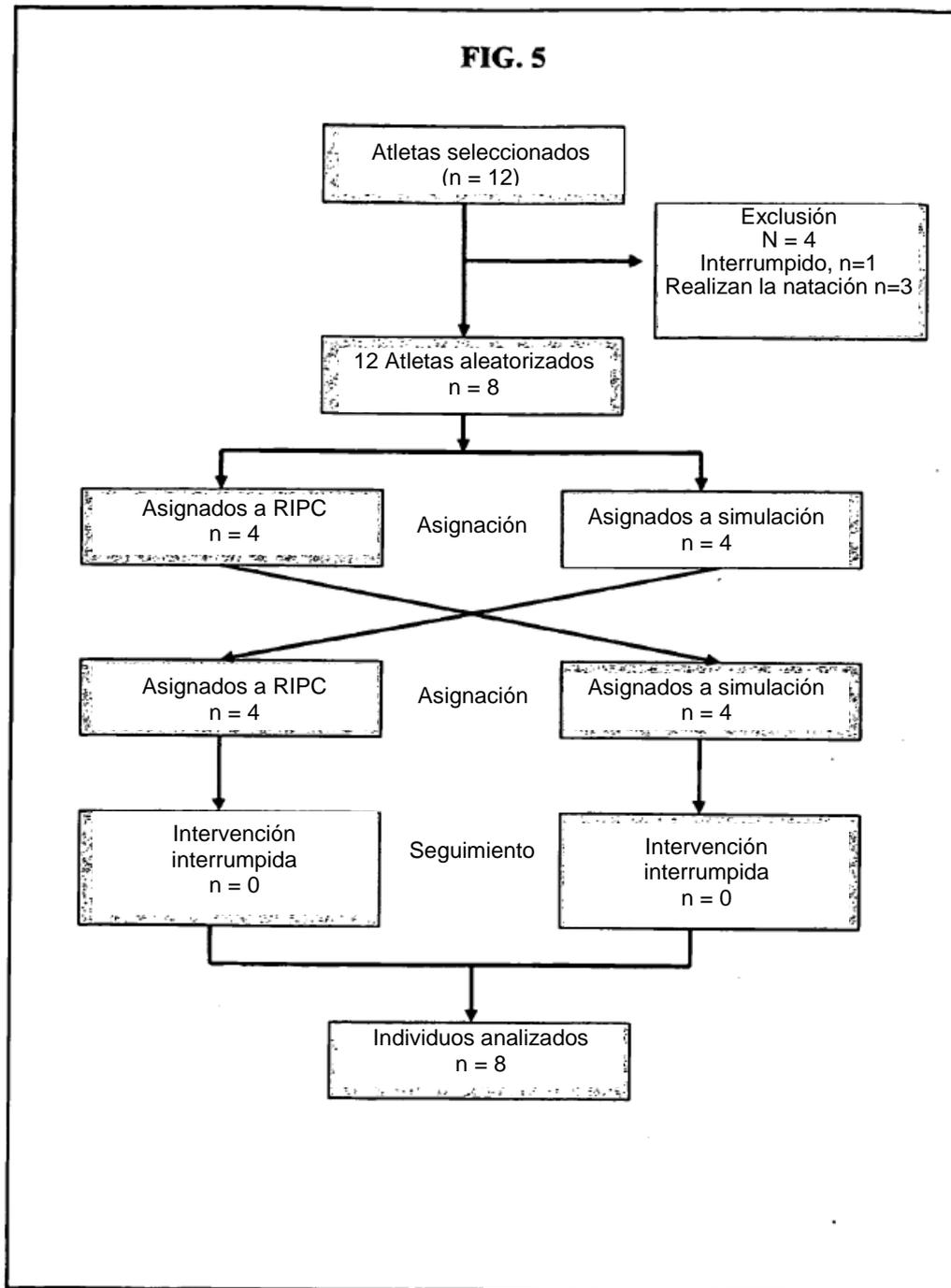
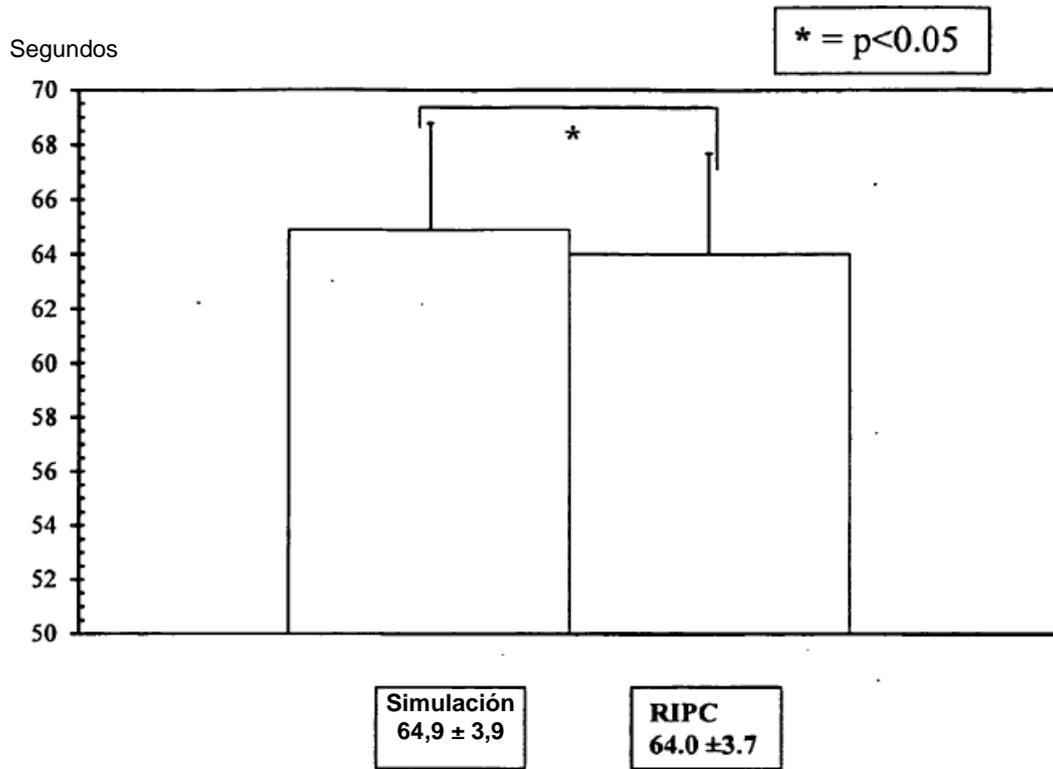


FIG. 6



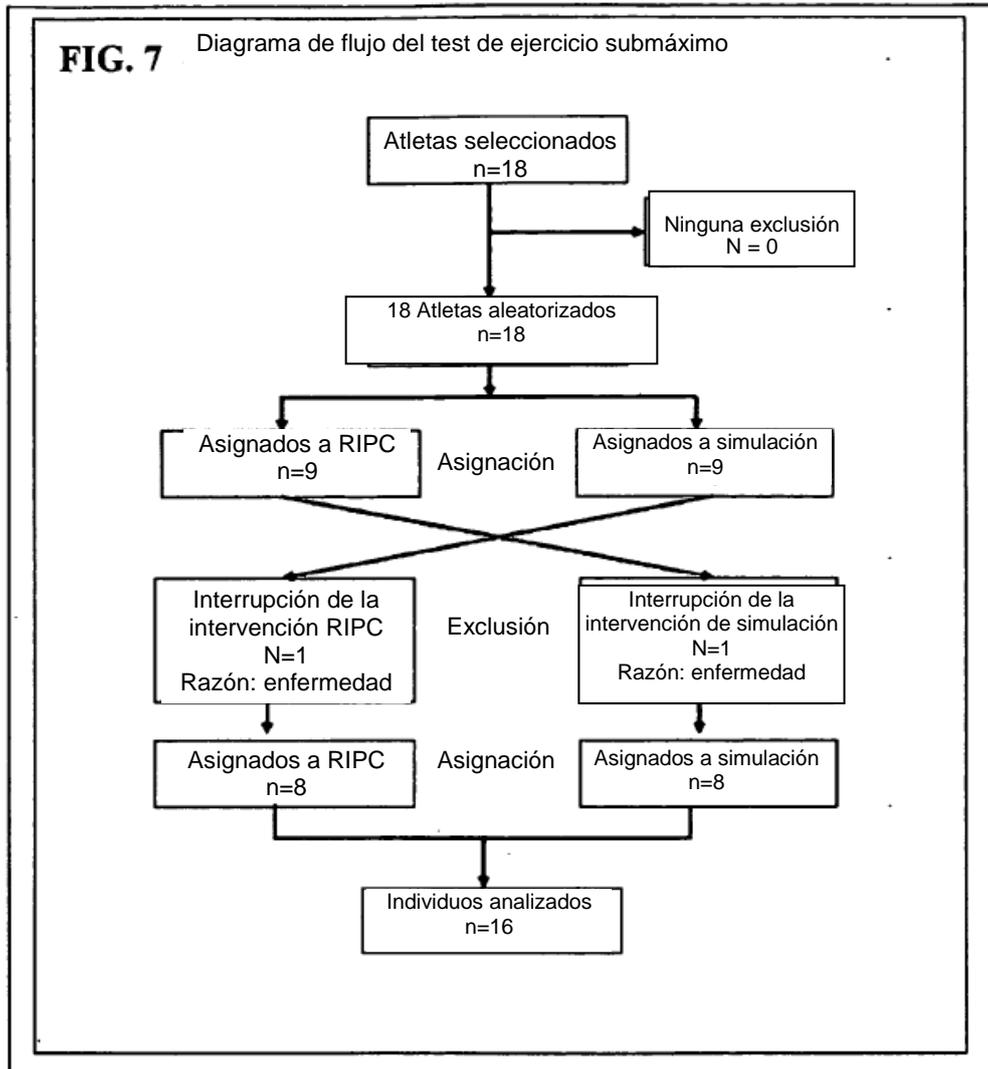


FIG. 8

Diagrama de flujo del test de ejercicio máximo

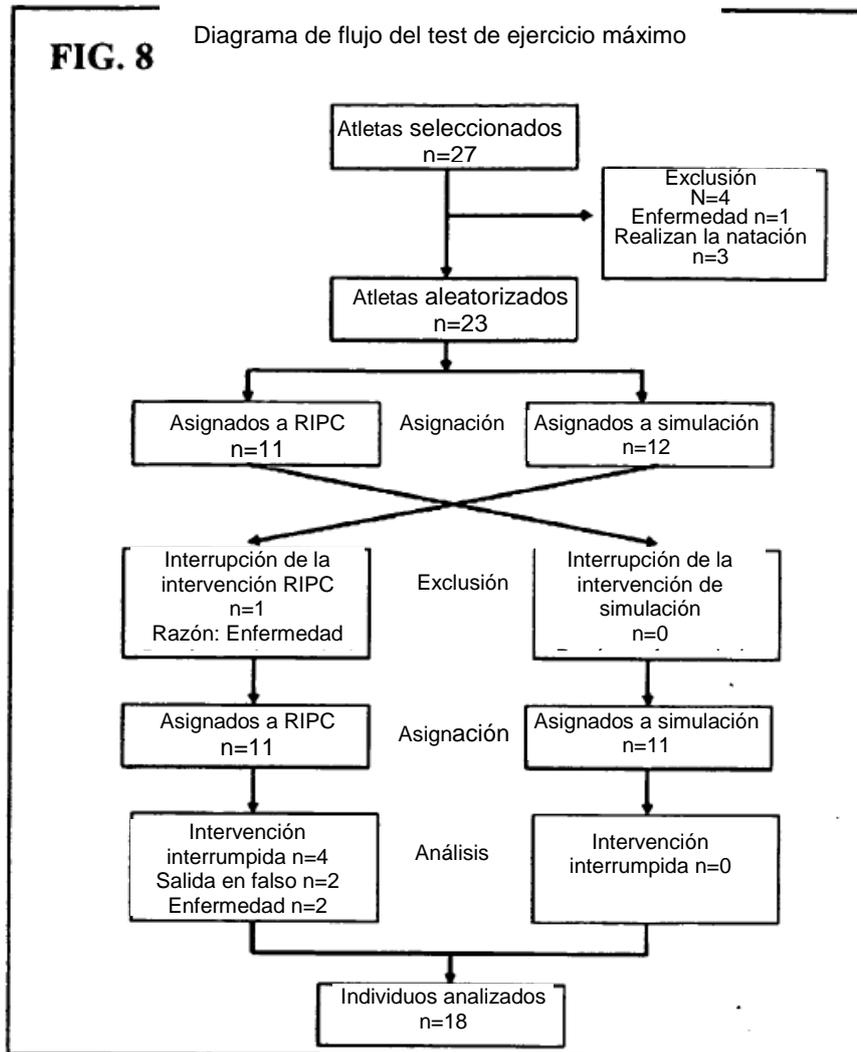


FIG. 9

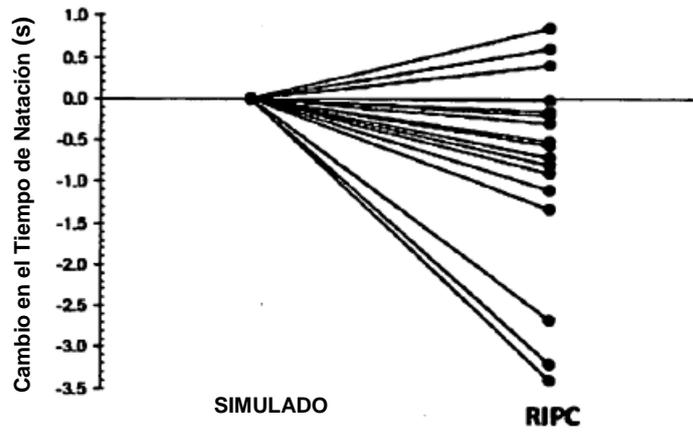


FIG. 10

