

TRABAJOS DE REVISIÓN

PROTECCIÓN MIOCÁRDICA

DR. ALBERTO P. SABBATINO MANCILLA

INTRODUCCIÓN

A pesar de los grandes avances en biología molecular y en el entendimiento de los procesos patológicos que en las últimas dos décadas han permitido el desarrollo de más y mejores drogas, la morbimortalidad de origen cardiovascular sigue liderando las cifras, implicando que hay todavía un largo camino para traspasar dicho conocimiento al área clínica.

En EEUU, el 20% del total de las muertes se debe a enfermedad coronaria y en el Reino Unido, el 60% de los pacientes que mueren como complicación postoperatoria, son portadores de enfermedad coronaria, lo que nos permite concluir que es la isquemia miocárdica la causa más importante de producción de daño cardíaco¹.

La importancia de limitar el daño isquémico y/o de reperfusión, es conocida desde hace más de tres décadas. Braunwald en 1971, propuso la idea de que se podía limitar la extensión del infarto miocárdico^{2,3}, dado que éste no está predeterminado al momento de la oclusión coronaria y que podía ser modificado por manipulaciones terapéuticas. Desde esa fecha innumerables estrategias, pre y posisquemia, han sido desarrolladas y probadas en cientos de estudios para "proteger" al miocardio del daño isquémico, casi siempre evaluado como limitación del tamaño del infarto. Pocas de ellas, sin embargo, han demostrado efectividad y reproducibilidad durante el episodio isquémico, a excepción de la reperfusión precoz, siendo hoy la meta estándar del tratamiento intrahospitalario.

MECANISMOS DE ISQUEMIA MIOCÁRDICA

Durante años se nos ha enseñado la trascendencia del balance perfecto entre aporte y demanda de O₂ para el miocardio con sus determinantes clásicas de precarga, poscarga, frecuencia cardíaca y contractilidad, de manera que el insuficiente aporte de O₂ en relación a la demanda debe conducir a isquemia. Así, fueron muchos los trabajos que trataron de mostrar la relación casi directa entre alteraciones hemodinámicas e isquemia o infarto en el perioperatorio y así también se enfatizó la importancia de contar con índices clínicos de perfusión miocárdica que nos pudieran advertir del riesgo de isquemia. Ninguno de ellos desafortunadamente tuvo buena correlación clínica.

La enfermedad aterosclerótica genera dos tipos de obstrucción coronaria, fijas y dinámicas. Más del 75% de todas las estenosis coronarias corresponden a lesiones excéntricas y de comportamiento dinámico, en las cuales la función endotelial juega un papel preponderante a través de la liberación de sustancias vasoactivas regulando de éste modo, el tono vascular y la coagulabilidad local en relación a la placa. Son éstas las causantes principales de angina inestable e IAM, constituyendo un tipo de angina que podríamos llamar por déficit de aporte de O₂ y en las que sin que exista obstrucción coronaria crítica permanente, la caída del flujo es súbita y por complicación aguda y trombosis de la placa aterosclerótica. Las estenosis coronarias fijas en cambio, son fundamentalmente concéntricas y son responsables de la angina estable o de ejercicio y en las que la aparición de isquemia se debe fundamentalmente al aumento de la demanda de O₂ en presencia de un flujo constante (Figura 1).

En el corazón sano, el estímulo simpático cardíaco resulta en aumento de contractilidad,

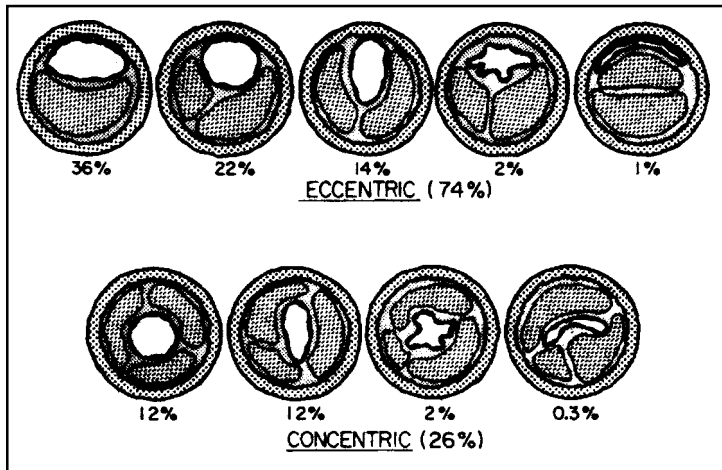


Figura 1. Tipos de estenosis coronarias.

frecuencia cardíaca y presión sanguínea, llevando a un marcado aumento de flujo coronario mediado metabólicamente por el endotelio, compensando el efecto directo del estímulo simpático que es de vasoconstricción. Por otra parte, la estimulación vagal lleva a la bradicardia, disminución de contractilidad y caída de la presión sanguínea resultando en una disminución del consumo de O_2 y subsiguiente disminución del flujo coronario por vasoconstricción. Sin embargo, de mantenerse el metabolismo miocárdico constante, se produce vasodilatación coronaria al igual que durante inyección coronaria directa de acetilcolina cuando el endotelio está intacto.

La disfunción endotelial producto de la enfermedad aterosclerótica, con su depósito de lipoproteínas y calcio, junto con la inflamación crónica, altera completamente la respuesta endotelial al estímulo neurovegetativo, produciéndose vasoconstricción excesiva en respuesta tanto al estímulo simpático como parasimpático, respuesta que es mediada por receptores muscarínicos a acetilcolina.

Entonces, los conceptos sobre mecanismos de producción de isquemia son bastante más multifactoriales que la simple relación de aporte y demanda en el contexto de lesiones coronarias fijas, y en los que el endotelio es el actor fundamental con su actividad moduladora neuroendocrina. Esto explicaría por qué, en el contexto de la cirugía de bypass coronario sin circulación extracorpórea, en que se opera sobre un corazón latiendo, en que se ocluye intencionalmente el

vaso del que depende un territorio amenazado por 15 minutos o más, donde se manipula drásticamente la presión arterial y la frecuencia cardíaca y se altera la geometría ventricular modificando precarga y poscarga, no se produzca un infarto de este territorio.

RESPUESTA MIOCÁRDICA A LA ISQUEMIA

Isquemia

La extensión y grado de injuria producida por un episodio isquémico es altamente variable, dependiendo de la temperatura, demanda energética y flujo colateral a la región afectada, sin embargo, los eventos que ocurren al interior del miocito y el comportamiento mecánico del miocardio han sido relativamente bien establecidos a través de estudios en preparaciones experimentales y modelos de corazón intacto.

El mayor daño y progresión que ocurre durante isquemia regional, comparado con el de isquemia global, se supone debido a las diferencias encontradas en el consumo de O_2 . El miocardio afectado regionalmente, aunque tiene un consumo de O_2 menor que el miocardio normal, es aproximadamente 4 veces mayor que en el caso de isquemia global (10,2 ml/100 gr de tejido vs 2,7 ml/100 gr de tejido) lo que tiene implicancia directa en el grado de tolerancia a la isquemia. En corazón intacto, por ejemplo, después de 45 minutos de isquemia global seguido de reperfusión, se reduce la función sistólica en

50 a 60% sin evidencias de destrucción celular. El mismo período de isquemia regional en cambio resulta en un infarto miocárdico con disfunción ventricular significativa.

Después de la oclusión de una arteria coronaria, se suceden rápidos cambios fisiológicos y metabólicos. Así, sólo bastan 8 segundos de reducción de flujo, para el cambio de metabolismo energético aeróbico a glicólisis anaeróbica, tiempo de consumo del O₂ almacenado en oxihemoglobina^{4,5}. Simultáneamente la contracción ventricular se hace menos efectiva, el potencial de membrana disminuye y aparecen los cambios electrocardiográficos. De los fosfatos de alta energía, el creatinfosfato disminuye rápidamente, reduciéndose a sólo 10% a los 30 segundos de isquemia. El ATP tisular disminuye más lentamente, encontrándose aún el 25 a 30% de los niveles iniciales en las últimas etapas de la fase reversible (15 a 30 minutos) y se comienza a acumular ADP.

La glicolisis anaeróbica utiliza sustratos producto de glicogenolisis, generando lactato que junto a H⁺ se acumulan y son responsables de la caída del Ph intracelular a 5,8-6, a los 10 minutos de cese de flujo sanguíneo, así como del aumento de carga osmótica que lleva a edema intracelular. Finalmente las alteraciones de membrana se intensifican con la consiguiente acumulación de Na⁺ y aumento del Ca⁺ intracitoplasmático y mitocondrial con pérdida significativa del pool de nucleótidos (ATP, ADP, AMP y Adenosina) (Figura 2A).

Vale la pena hacer notar que aunque se ha tratado de correlacionar la disfunción contráctil con el déficit de ATP, numerosos estudios no muestran relación directa y más bien apuntan a la velocidad de reposición a través de la medición de consumo de O₂^{6,7}.

Reperfusion

Tan pronto el flujo sanguíneo es restaurado, se vuelve al metabolismo aeróbico y al rescate de los miocitos amenazados. Se desarrolla intensa hiperemia, alcanzando su máximo a los 5-7 minutos, retornando a lo normal 15 a 20 minutos después^{8,9}, y liberándose, sin embargo, una gran cantidad de radicales libres de O₂ que se asocia a importante edema mitocondrial y celular (Figura 2B).

Los cambios electrocardiográficos desaparecen 1 a 2 minutos después de la reperfusion y aumenta la cantidad disponible de ATP a partir de los niveles citoplasmáticos previos de ADP y AMP. El lactato disminuye por remoción y por oxidación a CO₂ y H₂O retornando el Ph a lo normal dentro de los 2 minutos siguientes.

Los más importantes mecanismos de daño por reperfusion^{6,7}, corresponden a:

- a) alteración de la homeostasis del calcio intracelular
- b) presencia de neutrófilos
- c) radicales libres y
- d) edema

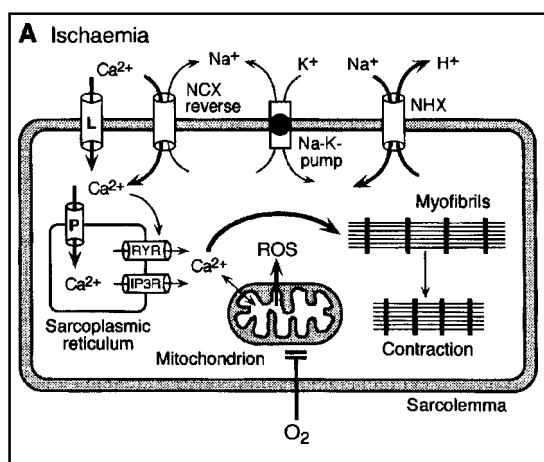


Figura 2A.

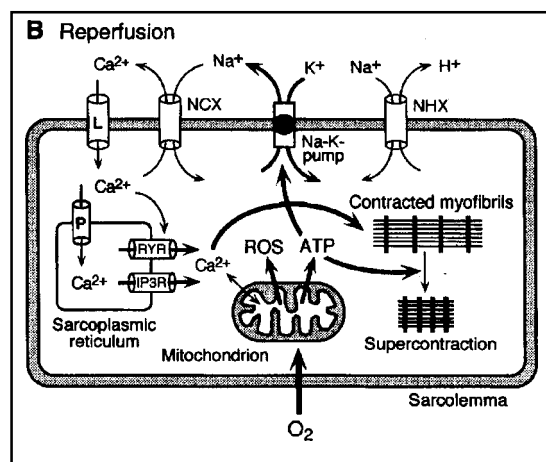


Figura 2B.

De esta forma, las consecuencias de episodios breves de isquemia y reperfusión, según podemos extrapolar de trabajos fundamentalmente en animales, aunque no llevan a muerte celular, si resultan en un pequeño grado de compromiso tisular, que sin embargo puede tener efectos benéficos, como veremos a continuación.

Stunning o Atontamiento

Una vez restaurado el flujo sanguíneo al miocardio isquémico, la disfunción contráctil puede persistir por horas a días hasta su total recuperación. Este período de recuperación, descrito primero por Heyndrickx en 1975 y bautizado como “*stunning*” o atontamiento miocárdico en 1982 por Buckberg y Kloner¹⁰, tiene como característica la presencia de flujo sanguíneo adecuado a pesar de las alteraciones en la función contráctil. El tiempo de recuperación es proporcional a la gravedad y duración de la isquemia y mientras persiste esta alteración la acción de inótrupos tales como Dopamina, Dobutamina e Isoproterenol, restaura la actividad mecánica a lo normal aunque vuelve a los niveles previos de stunning tan pronto desaparece su acción¹¹⁻¹³.

Tres son los mecanismos aparentemente involucrados hasta ahora en la producción de “*stunning*” miocárdico; la producción de radicales libres, la alteración en la homeostasis del Ca⁺ intracelular y la degradación de proteínas contráctiles como Troponina I. Aunque el mecanismo exacto de la falla de la contracción es desconocido, el stunning en sí mismo no es considerado protector del miocardio isquémico.

Hibernación

En 1989 Rahimtoola describió “un estado de función miocárdica y ventricular permanentemente impedido en reposo, debido a un flujo coronario reducido, que puede ser parcial o completamente revertido si la relación aporte/consumo se favorece, ya sea por aumento del flujo o disminución del consumo”^{14,15}. Este concepto se denominó hibernación y su importancia radica en que al mejorar la perfusión, mejora la fracción de

eyección, y por consiguiente el pronóstico de una cirugía cualquiera puede cambiar, al ser la fracción de eyección el factor pronóstico cardiovascular más importante en el perioperatorio. El test de Ecocardiografía de Stress con Dobutamina nos predice con bastante seguridad la recuperabilidad del ventrículo a la reperfusión.

El mecanismo, no bien estudiado por carecer de buenos modelos, propone una regulación metabólica a un nivel inferior como modo de proteger al sistema contráctil, que sería consecuencia de múltiples pequeños episodios de isquemia/reperfusión o simplemente de un estado mantenido de disminución de flujo coronario^{6,7,16-18}.

ESTRATEGIAS DE PROTECCIÓN MIOCÁRDICA EN CIRUGÍA NO CARDÍACA

Precondicionamiento

En 1964, Janoff¹⁹ describió la tolerancia endógena inducida por estrés frente a un estímulo traumático o inyección de endotoxinas, al que llamó “precondicionamiento”. Posteriormente en 1986, Murry usó el mismo término para referirse a la tolerancia miocárdica que se manifestaba como disminución del tamaño del infarto inducido en corazones de perro previamente sometidos a cuatro episodios de 5 minutos de isquemia, comparado con los corazones que no tenían exposición previa a dichos episodios²⁰.

Hoy se sabe que diversos tipos de estrés pueden inducir mecanismos de protección endógenos contra isquemia y reperfusión, no sólo en miocardio sino en otros tejidos. Isquemia, endotoxinas, $\alpha 1$ agonistas, ROS (reactive oxygen species) y opioides pueden ser tal estímulo estresante²¹⁻²⁴.

Aunque la forma clásica de evaluación de precondicionamiento en animales ha sido la reducción del tamaño del infarto, por razones obvias en el ser humano ha sido la búsqueda de índices indirectos de daño miocárdico como la liberación enzimática o la presencia de arritmias ventriculares.

El infarto miocárdico, la isquemia o la injuria de reperfusión, no son evitados completamente por el precondicionamiento (Figura 3), y

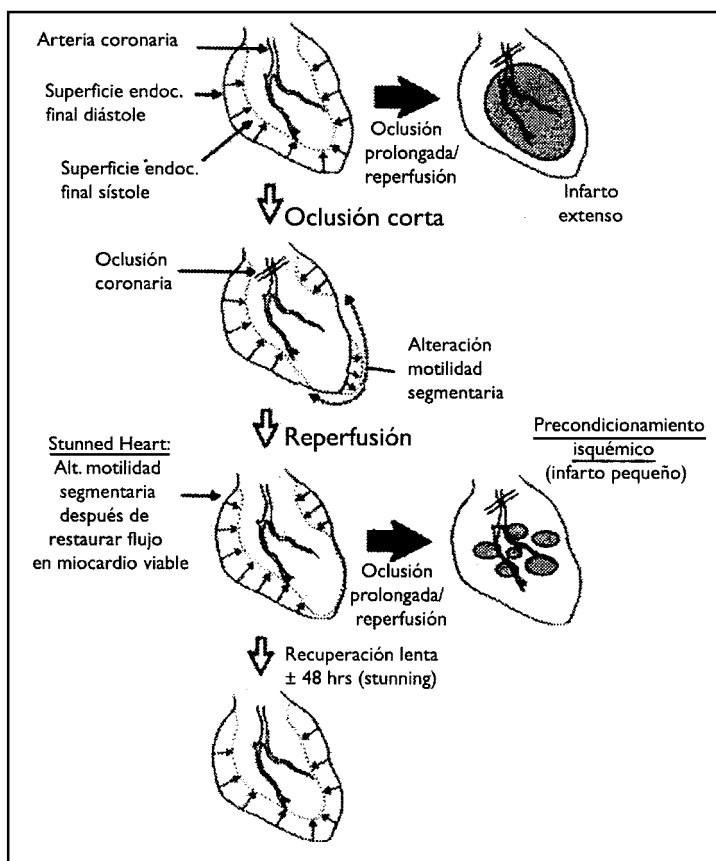


Figura 3.

el grado de protección conferida va desde 25% a incluso 90% en la reducción del tamaño del infarto en modelos animales^{21,24,25}. Wu, por ejemplo, reportó una disminución significativa de fibrilación ventricular después del declampado aórtico en *by-pass* coronario, en pacientes con preconditionamiento isquémico (48,8% vs 79,1%) y una menor incidencia de arritmias ventriculares en el postoperatorio²⁶.

Durante angioplastia coronaria, se observa claramente que sucesivas oclusiones causan menores cambios del segmento S-T y menor angina. Esto último, junto con el antiguamente descrito fenómeno de "warm up" que consistía en la aparición de menor angor en pacientes anginosos, si estos se ejercitaban previamente, constituyen otra forma clínica de la observación de preconditionamiento isquémico²⁷.

El fenómeno de protección por preconditionamiento se presenta inmediatamente y dura por alrededor de 2 a 3 horas, apareciendo poste-

riormente entre 12 y 24 h y por uno o dos días, en lo que se ha llamado preconditionamiento tardío, dejando una ventana de "desprotección" entre la etapa precoz y ésta última. Ya que ambas formas son producidas por el mismo estímulo y que en ambas se ha demostrado la participación de adenosina, norepinefrina, CPK y canales de K_{ATP} en la cascada de señalización, es que se ha pensado que el primero sería inducido por mecanismos de defensa existentes y el tardío implicaría la síntesis de nuevas proteínas como componentes de la cadena de señalización celular.

Mecanismos de preconditionamiento

Evidentemente la comprensión del mecanismo molecular intracelular es todavía incompleto, aunque mucho se ha avanzado (Figura 4). La presencia de un estímulo isquémico gatilla un complejo mecanismo de señalización intracelular, en la que participan mediadores como ade-

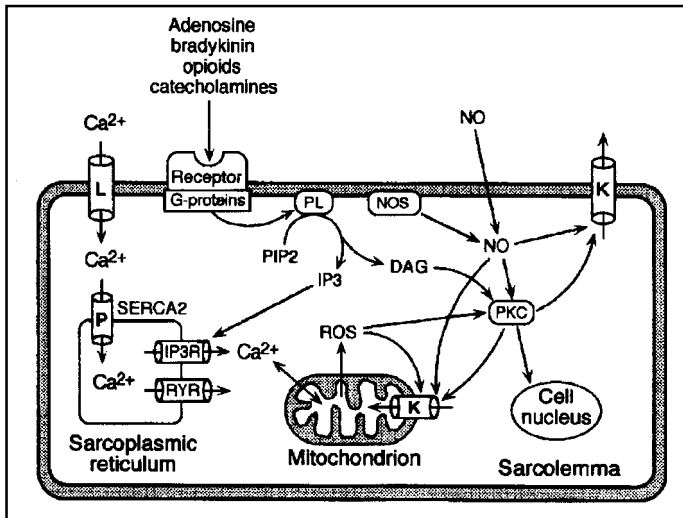


Figura 4.

nosina, bradikinas, norepinefrina y opioides que se sabe juegan importante papel a través de receptores A1 y A3 de adenosina, $\delta 1$ de opioides y $\alpha 1$. De manera muy sucinta, estos receptores, son activados vía unión de proteínas G y activación de fosfolipasa C en la membrana celular, dando paso a la acción de proteinkinasa C y otros mediadores sobre los canales de KATP en el sarcolema y fundamentalmente mitocondriales los que tendrían un efecto pivotante en el preconditionamiento a través de la activación de canales de Ca^{2+} , regulándose así finalmente la homeostasis de éste último junto a la optimización de la utilización energética celular^{27,28}.

Diversos estudios han demostrado la importancia de los canales KATP mitocondriales, y es así como, drogas que bloquean estos canales de KATP en la mitocondria, como hipoglicemiantes orales, especialmente sulfonilureas, bloquean por completo el preconditionamiento^{29,30}. Por otra parte drogas como diaxido o nicorandil, capaces de provocar apertura de los mismos, replican el fenómeno de preconditionamiento isquémico^{31,32}.

Isquemia y reperfusion causan apoptosis por igual en el miocito, en cambio la reoxigenación con la producción de radicales libres es la responsable de necrosis. Si el preconditionamiento es útil o no en la prevención de hibernación, es material de discusión, a diferencia de lo que ocurre con el fenómeno de atontamiento miocárdico el que puede ser prevenido especialmente con preconditionamiento tardío³³.

Bradikinas

Potente vasodilatador y mediador endógeno de inflamación, es mostrado como cardioprotector de isquemia en modelos experimentales, lo que es corroborado por la anulación de dicho efecto al usar agentes bloqueantes de receptores de bradikina³⁴.

Radicales Libres (ROS)

Aunque es conocido el daño provocado por estas sustancias en la reperfusion post isquémica, los mas recientes avances en el desciframiento de las señales intracelulares apuntan a pensar que la producción en pequeña escala de ROS, son necesarios para la generación de preconditionamiento tardío, al actuar como segundo mensajero en la producción de tirosin-kinasa y otras enzimas. De igual forma, la utilización de antioxidantes como catalasa o superóxido-dismutasa, previenen el efecto protector contra el infarto miocárdico inducido³⁵.

Calcio

Al igual que los ROS, el aumento discreto en los niveles de calcio en el miocardio, es efectivo contra un evento isquémico ulterior. El uso de bloqueadores de los canales de calcio inhibe este efecto cardioprotector³⁶.

Oxido Nítrico

El Oxido Nítrico posee un efecto cardioprotector directo durante isquemia y reperfusion y es además un efectivo preconditionador tardío

en infarto de miocardio³⁸. No se sabe exactamente si su acción es primaria o actúa como intermediario en la formación de algunos radicales libres, que como se mencionó, pueden producir preconditionamiento per se. Aunque se ha descrito tolerancia en la utilización prolongada de Nitroglicerina, no parece disminuir el efecto protector en preparaciones animales.

El preconditionamiento se ha descrito también para otros tejidos. Protección hepática, renal intestinal, cerebral y en músculo esquelético se ha logrado a través de preconditionamiento, tanto experimentalmente como en humanos³⁷⁻⁴¹.

Precondicionamiento farmacológico

Diversas drogas, algunas de ellas comúnmente utilizadas en situaciones clínicas, son capaces de conferir protección contra isquemia o contra situaciones de estrés a nivel miocárdico. Hoy se sabe que aunque no todas ellas actúan de igual forma, algunas lo hacen mediante preconditionamiento.

Anestésicos Inhalatorios

Todos los agentes inhalatorios han mostrado ser útiles en la reducción del tamaño del infarto en preparaciones experimentales; su utilidad en la práctica es, sin embargo, más cuestionada (Figura 5).

Tanto Isoflurano, Desflurano como Sevoflurano, siendo éste último más estudiado en humanos, muestran evidencias de protección miocárdica sin diferencias hasta ahora en morbilidad, aunque si se ha mostrado en pará-

metros indirectos como tiempo de hospitalización y necesidad de drogas de apoyo hemodinámico^{43,66}.

El grado de protección conferida es aparentemente menor que el que produce el preconditionamiento isquémico⁴² y sería primordialmente mediado por receptores de adenosina y activación de canales de K_{ATP}, teniendo en cuenta que también es preventivo el aumento del flujo colateral del territorio coronario, la reducción del secuestro plaquetario en las coronarias, y la disminución de la activación y adhesividad endotelial de neutrófilos que se produce después de isquemia. Por otra parte, no ha sido demostrado preconditionamiento de tipo tardío con anestésicos inhalatorios²⁷.

En la enorme cantidad de literatura publicada, se encuentran muchas diferencias en los resultados, dependiendo de factores como tipo de halogenado, momento de utilización, MAC, tipo de preparación, etc. También la modulación ejercida por otras drogas hace complejo el análisis de los resultados. Así, el uso de Nicorandil por ejemplo bloquea la protección dada por Isoflurano o el uso de preconditionamiento isquémico es abolido por glibenclamida si se ha usado ketamina pero no si se ha usado Pentotal.

En conclusión, aunque todavía no hay evidencias clínicas que soporten la utilización de drogas anestésicas, la potencialidad del uso de dichas drogas protectoras parece ser enorme.

Adenosina

Los mecanismos propuestos que explicarían su utilidad estarían en el aumento de flujo coro-

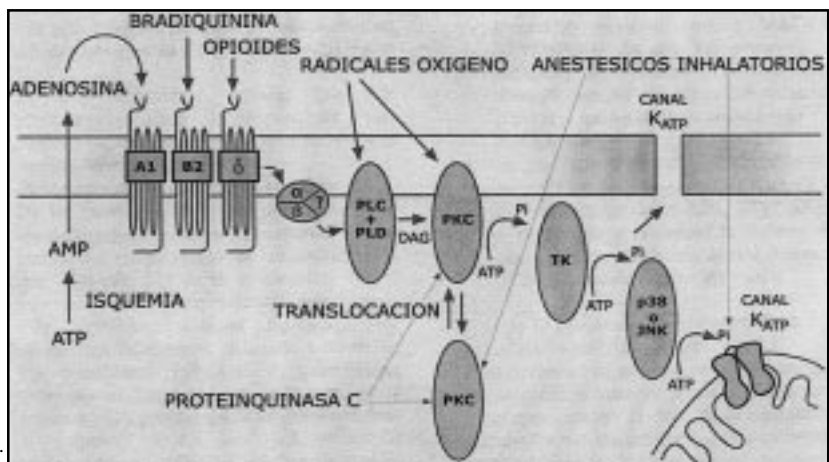


Figura 5.

nario en áreas isquémicas, efecto inótrópico negativo que disminuye la demanda de oxígeno y el estímulo de receptores A1 y A3 envueltos en preconditionamiento⁴⁴.

Opioides

Morfina, fentanil y remifentanil producen preconditionamiento miocárdico mediante receptores δ y κ , no teniendo participación los receptores μ . De igual forma los antagonistas, revierten este efecto.

Otras drogas

Calcio, agonistas α_1 y β_1 , e incluso sildenafil, se sabe producen preconditionamiento miocárdico y protección endotelial contra el daño isquémico.

Prevención de isquemia por otras drogas

Betabloqueadores

Son las únicas que han demostrado reducción del riesgo de isquemia e IAM usadas profilácticamente en pacientes con riesgo cardiovascular elevado y disminuyen la mortalidad de origen cardíaco, en el perioperatorio de cirugía no cardíaca. La evidencia hasta ahora parece cuestionar su utilidad en pacientes sometidos a cirugía general con riesgo bajo.

Agonistas α_2

La clonidina es el ejemplo más conocido de esta familia de drogas, en que su acción se ejerce básicamente reduciendo el nivel de actividad simpática por estímulo directo de receptores α_2 centrales, produciendo además efectos sedantes con mínima depresión respiratoria como es el caso de dexmedetomidina. Stevens, en un meta-análisis mostró como mivazerol y clonidina, disminuyen el riesgo de isquemia y muerte cardiovascular en forma significativa de 2,3% a 1,1%⁴⁵. Por otro lado, en el estudio multicéntrico europeo EMIT, mivazerol redujo las complicaciones cardíacas en pacientes sometidos a cirugía vascular⁴⁶.

Estatinas

Abundante evidencia apunta a que el uso de estatinas disminuye complicaciones y muerte de origen cardiovascular⁴⁹ y en algu-

nos estudios incluso neurológicas. Los mecanismos por los cuales este efecto se produce apuntaron originalmente a la conocida capacidad de bajar los niveles de colesterol LDL y por ende la estabilización de la placa ateromatosa, causante de IAM en territorios sin circulación colateral. Sin embargo, se necesita de varias semanas para lograr este efecto, por lo que el cambio de composición de la placa ateromatosa no explica del todo la menor mortalidad en pacientes con ingesta de corto plazo. Naghavi^{47,48} mostró que uno de los factores de desestabilización es la inflamación y las estatinas, dentro del llamado efecto pleiotrópico, disminuyen la inflamación al reducir la expresión de citocinas proinflamatorias, adhesión molecular y niveles de PCR. También se ha descrito aumento de producción endotelial de óxido nítrico que junto a la disminución de la producción de endotelina-1 y ROS, inducen un estado anti-trombótico.

Faltan sin duda estudios que demostradamente justifiquen el uso agudo preoperatorio de estatinas, pero existe una fuerte tendencia a pensar que no está lejos la demostración de tales evidencias, tomando en cuenta que es probable la potenciación con el uso de betabloqueadores.

Hasta ahora es claro que la utilización de tanto betabloqueadores como estatinas, no sólo reducen el riesgo cardiovascular y la mortalidad perioperatoria sino también pueden mejorar la sobrevida a largo plazo⁵⁰.

Estrategias de protección miocárdica en Cirugía Cardíaca

Las alteraciones fisiológicas que se producen en el postoperatorio de cirugía cardíaca se deben como consecuencia de la isquemia y reperfusión miocárdica que inevitablemente se ocasionan para poder operar en un campo quirúrgico seco e inmóvil, condiciones elementales para realizar una cirugía tan precisa en forma óptima.

La circulación extracorpórea, los cambios de la geometría cardíaca y principalmente el paro cardíaco isquémico, hacen que se requieran métodos y estrategias de protección mio-

cárdica que minimicen el daño que ocurrirá por inflamación, hipoperfusión e isquemia difusa.

Bigelow en 1950⁵¹, indujo paro cardíaco sólo con hipotermia. Melrose en 1955⁵², demostró que el paro cardíaco en diástole, se podía inducir con potasio en altas concentraciones y que esto disminuía el consumo de O₂ durante este período. El concepto de cardioplegia como forma de protección miocárdica fue introducido por Lamb en 1958 y Gay utilizó por primera vez una solución hiperkalémica en clínica para proteger el corazón en paro diastólico. Hearse perfeccionó la composición de la cardioplegia, agregando a la hiperkalemia, magnesio, procaina e hipotermia para minimizar el daño isquémico⁶⁴.

Buckberg y Weisel, llevaron a cabo en las últimas décadas, líneas de investigación en las que pusieron énfasis en el tipo de cardioplegia, cristalóidea o sanguínea, la forma de infusión, anterógrada o retrógrada, la temperatura, caliente o fría y finalmente en la conveniencia de usar aditivos.

Los objetivos fisiológicos de la protección miocárdica durante el período de isquemia son la preservación de los depósitos de ATP, la minimización de la acidosis y metabolismo anaeróbico y la disminución del incremento de calcio intracelular. Durante la reperfusión en cambio, los objetivos son evitar el daño endotelial, la necrosis celular y la apoptosis, producto de la aparición de ROS llevados por la sangre oxigenada.

Tipo de cardioplegia

Podríamos decir que es unánime la opinión respecto de la ventaja de cardioplegia sanguínea sobre cristalóidea. Como ventajas se menciona cierta capacidad buffer, ligeramente hiperosmolar (menor edema), mejor transporte de O₂ y nutrientes y eliminadora de radicales libres. La desventaja pudiera ser la aparición de obstrucción por aglutinamiento de glóbulos rojos en la microcirculación. La diferencia clínica se observa en pacientes con mala función ventricular, en los que se observa menor IAM postoperatorio, menor síndrome de bajo débito y menor mortalidad. En pacientes con buena función ventricular y tiempos de clampeo aór-

tico menores de dos horas, indirectamente se observa mejor preservación del miocito y función endotelial⁵³.

Temperatura

El gasto energético cardíaco está condicionado por el trabajo mecánico, el mantenimiento y reparación celular y la temperatura, siendo el primero responsable de la mayoría de éste. De manera que el paro cardíaco con corazón vacío y en diástole disminuye el consumo de O₂ en alrededor de 90%. La adición de hipotermia, 28 a 30 grados, no condiciona un ahorro extra de mas de 2 a 3%. Por otra parte, la hipotermia favorece la protección contra la isquemia pero empeora el daño por reperfusión, además de las alteraciones negativas sistémicas.

Lo anterior dio base al planteamiento de que podría inducirse el paro con solución hiperkalémica pero mantenerse con infusión continua de cardioplegia caliente (32 a 37 grados) en vez de intermitente y fría. Así, en 1994, se publicó un trabajo multicéntrico randomizado⁵⁴ que demostró que aunque la mortalidad no cambiaba, había menor IAM no Q y menor alza enzimática con cardioplegia caliente continua versus fría intermitente, aunque también se reparó en la importancia de la vía de entrega de cardioplegia para evidenciar estas diferencias.

Otros grupos en cambio⁵⁵, han reportado mayor consumo de O₂ con aumento de la resistencia vascular coronaria y mayor producción de lactato con cardioplegia caliente continua dada por vía retrógrada versus tibia (28 a 32 grados), de modo que pareciera haber consenso en recomendar inducción caliente o tibia seguida de mantención fría intermitente con clampeo aórtico largo.

Vía de administración

Esta puede ser anterógrada, en la raíz de la aorta como ocurre durante cirugía coronaria o directamente en los ostium coronarios derecho e izquierdo cuando se abre la raíz aórtica como en el caso de cirugía valvular aórtica. La vía retrógrada en la que la infusión de cardioplegia se hace a través de una cánula en el seno coronario, se usa cada vez más a menudo y su utilidad es máxima en lesiones de tronco o lesiones muy críticas de las coronarias. También es la forma

más frecuente de administración continua de cardioplegia (Figura 6).

La administración anterógrada, produce asistolia más rápidamente y logra distribución ventricular homogénea dependiendo del grado y localización de la obstrucción coronaria. La vía retrógrada no está exenta de riesgos, que van desde la perforación del seno coronario a la complicación más frecuente, como es la mala protección del ventrículo derecho, principalmente en sujetos con hipertensión pulmonar, trauma, hipertrofia ventricular derecha o lesiones obstructivas severas de la coronaria derecha.

La ecocardiografía transesofágica, es una importante herramienta para guiar la ubicación de la cánula retrógrada ya que la instalación muy profunda de ésta, lleva a una distribución mayoritaria hacia el ventrículo izquierdo dejando desprotegido de cardioplegia al ventrículo derecho y la parte más alta del septum, las regiones más frecuentemente dañadas⁵⁶.

Por lo anterior, lo recomendado es el uso de ambas vías. Con inducción anterógrada y mantención por vía retrógrada, como también la infusión de cardioplegia por los puentes venosos, tan pronto estén estos funcionantes. Particular importancia debe darse a la protección ventricular derecha en trasplante cardíaco ortotópico⁵⁷, ya que la falla ventricular derecha es altamente probable dado que muchos de los donantes tienen hipertensión pulmonar.

Aditivos

El objetivo es adicionar compuestos hiperosmolares, que pudieran disminuir el edema intracelular por hipotermia y alteraciones de la osmolaridad, algo alcalóticos para disminuir la producción de ácido láctico producto de la isquemia, con bajo contenido de calcio, que modulen el aumento de calcio citoplasmático y mitocondrial y que sean un aporte de sustrato energético a la célula, todo lo cual confiere protección endotelial y miocárdica.

Los aditivos más frecuentemente investigados además de adenosina, son aspartato y glutamato, que como intermediarios del ciclo de Krebs, se depletan rápidamente al inicio de la hipoperfusión. Su aporte por vía anterógrada en solución tibia previo a la infusión fría hi-

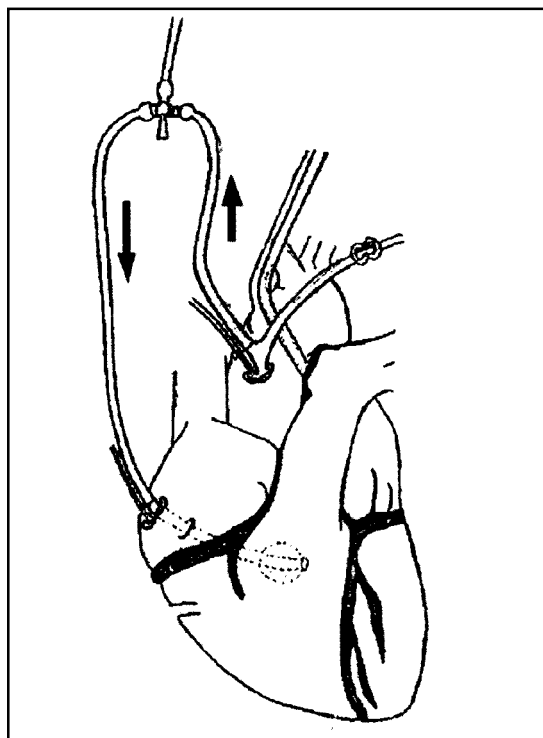


Figura 6.

perkalémica y previo al declampéo aórtica en cirugía coronaria fue publicada por Rosenkranz⁵⁸. Demostró que en corazones con muy mala función ventricular, la recuperación de la isquemia post-oclusión aórtica fue mucho mejor tolerada y con mejor outcome (Figura 7).

Adenosina, que como mencionamos, aparte de la multiplicidad de vías de acción, es un precursor de ATP. La incorporación de adenosina en la cardioplegia a mostrado ser segura, mostrando una clara tendencia a menor IAM postoperatorio, menor uso de inótrópos y menor mortalidad⁶⁰.

Glucosa Insulina

Su utilización es bastante antigua y se basa en que ambos estimulan la acción de la enzima piruvato deshidrogenasa, que reforzaría la respuesta metabólica de reparación celular⁶¹⁻⁶³. Muchas publicaciones apuntan a mostrar que su efecto beneficioso sería más bien a través de la acción de la insulina y que las diferentes dosis empleadas en diferentes trabajos serían las res-

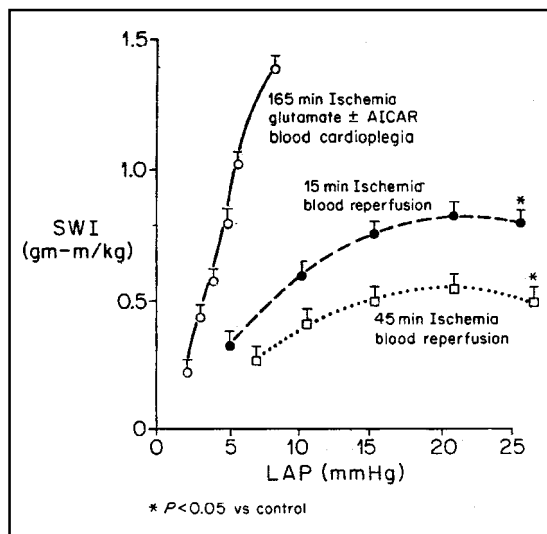


Figura 7.

ponsables de la poca uniformidad de resultados con estos aditivos.

Fructosa 1,6 difosfato

Infundida por vía sistémica, ha probado ser útil en la protección miocárdica de pacientes coronarios mediante el aumento de enlaces de alta energía y menor activación de neutrófilos y plaquetas⁵⁹.

Hiperpolarización

La composición de las soluciones de cardioplegia, típicamente contienen concentraciones de potasio entre 12 y 25 mM que llevan a la depolarización de la membrana a un umbral de -50mV, partiendo de -80mV en reposo. Concentraciones mayores de potasio, llevando el umbral a -40mV, activan los canales lentos de calcio que aumentan la concentración intracelular de calcio. La inhibición de la bomba de Na por hipotermia e isquemia también contribuye al aumento pasivo de calcio y por consiguiente al daño celular. Sin embargo, la posibilidad de que dicho daño celular ocurra a las concentraciones habituales existe y es lo que ha hecho pensar que el paro cardíaco electromecánico deba cambiarse a uno producido por hiperpolarización ya que el riesgo de flujo iónico pasivo a través de canales inactivos no existiría. Además y producto de un mejor “silencio” de acti-

vidad iónica existe mejor preservación de los depósitos energéticos. La Tetrodotoxina, un bloqueador de los canales de Na, la adenosina en altas dosis y los abridores de canales de KATP mitocondrial como nicorandil o aprikalim, han mostrado sorprendentes efectos en cuanto a recuperación postisquemia⁶⁴.

Precondicionamiento en Cirugía Cardíaca

La utilidad práctica de la protección miocárdica que confiere el preconditionamiento en cirugía cardíaca, es hasta ahora discutible. Entre las razones⁶⁵, podemos mencionar las siguientes:

- i. Existe resistencia al uso de períodos intermitentes de isquemia por el daño miocárdico asociado con el concepto de hipoperfusión y por la probabilidad de embolización desde la aorta.
- ii. Prolongación del procedimiento.
- iii. Las drogas anestésicas producen preconditionamiento y no es claro que exista ventaja adicional.
- iv. El by-pass cardiopulmonar produce preconditionamiento *per se*.
- v. No existe evidencia concluyente respecto del beneficio por preconditionamiento en presencia de hipotermia y cardioplegia.
- vi. La edad avanzada disminuye el efecto del preconditionamiento.

Respecto del preconditionamiento, podemos concluir que, aunque el preconditionamiento isquémico es potencialmente interesante, sobre todo a distancia en otros órganos, su utilidad es aún incierta a la luz de los datos presentes.

Algunos otros tipos de drogas han sido investigados como protectores miocárdicos, como es el caso de los inhibidores del intercambio de Na-Hidrógeno en la membrana celular, amiloride y cariporide, que aunque mostraron buenos resultados en forma experimental, dos grandes estudios en humanos, GUARDIAN y EXPEDITION (este último en cirugía coronaria), no demostraron beneficio clínico o evidenciaron complicaciones extracardiácas que han detenido su desarrollo⁶⁷.

Otras técnicas como la terapia génica, otra alternativa farmacológica, están todavía en sus comienzos, pero prometen ser importantes herramientas del futuro.

REFERENCIAS

1. Myerburg RJ. Sudden cardiac death: exploring the limits of our knowledge. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 369-81.
2. Maroko PR, Kjekshus JK, Sobel BE, Watanabe T. Factors influencing infarct size following experimental coronary artery occlusions 1971; 43: 67-82.
3. Braunwald E, Maroko PR. The reduction of infarct size - an idea whose time (for testing) has come. *Circulation* 1974; 50: 206-9.
4. Kloner RA, Ganote CE, Whalen D et al. Effect of transient period of ischemia on myocardial cells II: fine structure during the first few minutes of reflow. *Am J Pathol* 1974; 74: 399-422.
5. Jennings RB, Murry CE, Steenbergen C Jr. et al. Development of cell injury in sustained acute ischemia. *Circulation* 1990; 82: Suppl II-2-12.
6. Robert Kloner, Robert Jennings. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning and their clinical implications. Part I. *Circulation* 2001; 104: 2981-9.
7. Robert Kloner, Robert Jennings. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning and their clinical implications. Part II. *Circulation* 2001; 104: 2981-9.
8. Jennings RB, Schaper J, Hill MI et al. Effect of reperfusion late in the phase of reversible ischemic injury: changes in cell volume, electrolytes, metabolites and ultrastructure. *Circ Res* 1985; 56: 262-78.
9. Bolli R, Patel BS, Jeroudi MO. Demonstration of free radical generation in stunned myocardium of intact dogs with the use of the spin trap alpha-phenyl N-tert-butyl nitron. *J Clin Invest* 1988; 82: 476-85.
10. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged post-ischemic dysfunction. *Circulation* 1982; 66: 1146-9.
11. Ambrosio G, Jacobs WE, Mitchell MC. Effects of ATP precursors on ATP and free ADP content and functional recovery of post-ischemic hearts. *Am J Physiol* 1989; 256: H560-H566.
12. Ellis JG, Wynne J, Braunwald E. Response of reperfusion-salvaged stunned myocardium to inotropic stimulation. *Am Heart J* 1984; 107: 13-19.
13. Arnold JMO, Braunwald E, Sandor T. Inotropic stimulation of reperfused myocardium. Effects on infarct size and myocardial function. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 1026-34.
14. Diamond GA, Forrester JS, Luz PL et al. Post-extrasystolic potentiation of ischemic myocardium by atrial stimulation. *Am Heart J* 1978; 95: 204-9.
15. Rahimtola SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989; 117: 211-21.
16. Shen Y, Vatner SF. Mechanism of impaired myocardial function during progressive coronary stenosis in conscious pigs: hibernation versus stunning. *Circ Res* 1995; 73: 479-88.
17. St. Louis JD, Hugues GC, Kypson AP et al. An experimental model of chronic myocardial hibernation. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1351-57.
18. Camici PG, Dutka DP. Repetitive stunning, hibernation and heart failure: contribution of PET to establishing a link. *Am J Physiol* 2001; 280: H929-H936.
19. Janoff A. Alterations in lysosomes during shock: effect of preconditioning and protective drugs. *Int Anesthesiol Clin* 1964; 97: 251-69.
20. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124-36.
21. Meng X, Brown JM, Ao L, Banerjee A. Norepinephrine induces cardiac heat shock protein 70 and delayed cardioprotection in the rat through β_1 adrenoreceptors. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 374-83.
22. Liu GS, Richards SC, Olsson RA, Mullane K. Evidence that the adenosine A3 receptor may mediate the protection afforded by preconditioning in the isolated rabbit heart. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 1057-61.
23. Sun JZ, Tang XL, Park SW. Evidence for an essential role of reactive oxygen species in the genesis of late preconditioning against myocardial stunning in conscious pigs. *J Clin Invest* 1996; 97: 562-7.
24. Toombs CF, Moore TL, Shebuski RJ. Limitations of infarct size in the rabbit by ischemic preconditioning is reversible with glibenclamide. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 617-22.
25. Schott RJ, Rohmann S, Brown ER. Ischemic preconditioning reduces infarct size in swine myocardium. *Circ Res* 1990; 66: 1133-42.
26. Wu ZK, Livainen T, Pehkonen E, Laurikka J. Ischemic preconditioning suppresses ventricular tachyarrhythmias after myocardial revascularization. *Circulation* 2002; 106: 3091-6.
27. Zaug M, Schaub MC, Pierre Foex. Myocardial Injury and its prevention in the perioperative setting. *Br J Anaesth* 2004; 93: 21-33.
28. Ben M Tsai, Meijing Wang, Keith March. *Shock* 2004 Vol 21; 3, 195-209.
29. Cleveland JC, Meldrum DR, Cain BS. Oral sulfonyleurea hypoglycemic agents prevent ischemic preconditioning in human myocardium. Two paradoxes revisited. *Circulation* 1997; 96: 29-32.
30. Brady PA, Terzic A. The sulfonyleurea controversy; more questions from the heart. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 950-6.
31. Sato T, Sasaki N, Seharaseyon J. Selective pharmacological agents implicate mitochondrial but not sarcolemmal K(ATP) channels in ischemic cardioprotection. *Circulation* 2000; 101: 2418-23.
32. Sato T, Sasaki N, O'Rourke B. Nicorandil a potent cardioprotective agent, acts by opening mitochondrial ATP-dependent potassium channels. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 514-18.
33. Liu H, McPherson BC, Yao Z. Preconditioning attenuates apoptosis and necrosis: role of protein kinase C isoforms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281: H404-10.
34. Brew EC, Mitchell MB, Rehring TF et al. Role of bradykinin in cardiac functional protection after global ischemia-reperfusion in rat heart. *Am J Physiol* 1995; 269: H1370-8.
35. Das DK, Maulik N, Sato M. Reactive oxygen species function as second messenger during ischemic preconditioning of heart. *Mol Cell Biochem* 1999; 196: 59-67.

36. Wang Y, Asharf M. Role of protein kinase C in mitochondrial KATP channel-mediated protection against Ca overload injury in rat myocardium. *Circ Res* 1999; 84: 1156-65.
37. Matsumoto K, Honda K, Kobayashi N. Protective effect of heat preconditioning of rat liver graft resulting in improved transplant survival. *Transplantation* 2001; 71: 862-8.
38. Serracino-Inglott F, Virlos IT, Habbib NA. Adenosine preconditioning attenuates hepatic reperfusion injury in the rat by preventing the down regulation of endothelial nitric oxide synthase. *BMJ Gastroenterol* 2002; 2: 22.
39. Lee HT, Emala CW. Protective effects of renal ischemic preconditioning and adenosine pretreatment: role of A1 and A3 receptors. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278: F380-87.
40. McCallion K, Wattanasirichaigoon S, Dardiner KR. Ischemic preconditioning ameliorates ischemia and reperfusion induced intestinal epithelial hyperpermeability in rats. *Shock* 2000; 14: 429-34.
41. Saita Y, Yokoyama K, Nakamura K. Protective effect of ischemic preconditioning against ischemia induced reperfusion injury of skeletal muscle: how many preconditioning cycles are appropriate? *Br J Plast Surg* 2002; 55: 241-5.
42. Cason BA, Gamperl AK, Slocum RE. Anesthetic-induced preconditioning: previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits. *Anesthesiology* 1997; 87: 1182-90.
43. Stefan G De Hert, Phillippe J Van der Linden, Stefanie Cromheecke. Choice of primary anesthetic regimen can influence intensive care unit length of stay after coronary surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2004; 101: 9-20.
44. Mentzer RM, Birjiniuk V, Khuri S. Adenosine myocardial protection: preliminary results of a phase II clinical trial. *Ann Surg* 1999; 229: 643-9.
45. Robert D Stevens, Haran Burri, Martin Tramer. Pharmacologic myocardial protection in patients undergoing noncardiac surgery: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2003; 97: 623-33.
46. Oliver MF, Goldman L, Julian DG. Effect of mivazerol on perioperative cardiac complications during non-cardiac surgery in patients with coronary heart disease: the European Mivazerol Trial (EMIT). *Anesthesiology* 1999; 91: 951-61.
47. Naghavi M, Libby P, Falk E et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and their risk assessment strategies: part I. *Circulation* 2003; 108: 1664-72.
48. Naghavi M, Libby P, Falk E et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and their risk assessment strategies: part I. *Circulation* 2003; 108: 1772-8.
49. Poldermans D, Bax JJ, Kertai M et al. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality in patients undergoing major noncardiac vascular surgery. *Circulation* 2003; 107: 1848-51.
50. Olaf Schouten, Don Poldermans. Statins in the prevention of perioperative cardiovascular complications. *Curr Opin Anesthesiol* 2005; 18: 51-5.
51. MacGregors D, Wilson GJ, Tanaka S. Ischemic constriction of the left ventricle. Production and prevention. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 70(6): 945-54.
52. Melrose DC, Dreyer B, Bentall H. Elective cardiac arrest. *Lancet* 1955; 2: 21.
53. Cristakis GT, Fremes SE, Weisel RD et al. Reducing the risk urgent revascularization for unstable angina: A randomized clinical trial. *J Vasc Surg* 1986; 3: 764.
54. The warm heart investigators: Randomized trial of normothermic versus hypothermic coronary bypass surgery. *Lancet* 1994; 343: 559-63.
55. Ikonomidis JS, Rao V, Weisel RD. Myocardial protection for coronary bypass grafting: the Toronto Hospital perspective. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 824-32.
56. Drinkwater DC, Laks H, Buckberg GD. A new simplified method of optimizing cardioplegic delivery without right heart isolation. Antegrade-retrograde blood cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 56-63.
57. Chambers DJ, Hearse DJ. Development in cardioprotection: "polarized" arrest as an alternative to "depolarized" arrest. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1960-66.
58. Rosenkratz ER, Okamoto F, Buckberg GD. Safety of prolonged cross clamping with blood cardioplegia. III. Aspartate enrichment of glutamate- blood cardioplegia in energy-depleted hearts after ischemic and reperfusion injury. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91: 428-35.
59. Bernhard J Riedel, Janos Gal, Paul J Marangos, David Royston. Myocardial protection using 1,6 diphosphate during coronary artery bypass graft surgery: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Anesth Analg* 2004; 98: 20-29.
60. Robert Mentzer, Vladimir Birjiniuk. Adenosine myocardial protection. Preliminary results of a phase II clinical trial. *Annals of Surgery* 1999; 229: 643-50.
- 61.- Christophe Depre, Jean-Louis J. Vanoverchelde. Glucose for the Heart. *Circulation* 1999; 99: 578-88.
62. Howard E Morgan. Fueling the Heart. *Circ Res* 2003; 92: 1276-8.
63. Rao V, Chritakis GT, Weisel RD. The insulin cardioplegia trial: myocardial protection for urgent coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123, 5: 928-53.
64. David J. Chambers, David Hearse. Developments in cardioprotection: Polarized arrest as an alternative to depolarized arrest. *Ann thorac Surg* 1999; 68: 1960-66.
65. Jarle Vaage, Guro Valen. Preconditioning and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: S709-S14.
66. Katsuya Tanaka, Lynda M, Judy K. Mechanism of cardioprotection by volatile anesthetics. *Anesthesiology* 2004; 100: 707-21.
67. Francesco Nicolini, Cesare Beghi, Claudio Muscarini. Myocardial protection in adult cardiac surgery: current opinions and future challenges. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2003; 24: 986-93.