

11206

A
209

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA



DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
"IGNACIO CHAVEZ"
PROTECCION MIOCARDICA:
BASES FISIOPATOLOGICAS Y SU APLICACION
CLINICA EN CIRUGIA CARDIACA"



INSTITUTO NACIONAL DE
CARDIOLOGIA
"IGNACIO CHAVEZ"
SUBDIRECCION GENERAL
DE ENSEÑANZA

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN:
CIRUGIA CARDIOVASCULAR

P R E S E N T A:

DR. ELEAZAR QUINTANILLA GARCIA

TUTOR: DR. RODOLFO BARRAGAN GARCIA
JEFE DEL SERVICIO DE CIRUGIA CARDIOVASCULAR

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSTGRADO DE
CIRUGIA CARDIOVASCULAR

DR. EDUARDO SALAZAR DAVILA
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"

MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1994

E. Quintanilla

[Handwritten signature]





UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

D E D I C A T O R I A

A MI ESPOSA ANA MARIA:

Por su amor y paciencia,
que le permitieron darme comprensión,
apoyo y una gran ayuda para culminar
el inicio de mi sueño dorado.

A MIS PADRES:

ELEAZAR Y REBECA

Por el sacrificio que hicieron
para guiarme por el buen camino
camino que ahora me permite ver
de frente al futuro.

A MI HIJA BRENDA:

Por los momentos de dicha que me
ha brindado desde su nacimiento,
momentos que han alegrado mi corazón
en los momentos de enfrentar las
adversidades.

EN LA VIDA HAY QUE APRENDER,
APRENDER DE TODO: BUENO Y MALO
LO IMPORTANTE ES ELEGIR EL CAMINO,

EL VERDADERO CAMINO QUE TE LLEVE
AL TRIUNFO

ESE TRIUNFO QUE TE MANTENGA EN LAS
ALTURAS

QUE CONSERVE TU HUMILDAD Y QUE TE
PERMITA DAR TODO EL AMOR DE QUE ERES CAPAZ;

Y SOBRE TODO:

QUE TE PERMITA LLEVAR FELICIDAD AL QUE SUFRE,
ALEGRIA AL QUE LLORA Y CONSUELO AL ENFERMO.
ADELANTE APRENDIZ.....
SE QUE LO LOGRARAS.

Dr. Eleazar Quintanilla García.

C O N T E N I D O :

Introducción -----	1
PROTECCION MIOCARDICA EN ADULTOS: BASES FISIOPATOLOGICAS Y SU APLICACION CLINICA EN CIRUGIA CARDIACA. Historia ----	5
Isquemia miocárdica y lesión por reperfusión -----	8
Papel que juegan las reservas de nucleótidos de adenina en la lesión isquémica. -----	11
Papel del calcio en la lesión isquémica miocárdica -----	14
Radicales libres de oxígeno y la cirugía cardiaca -----	16
La reperfusión en el endotelio isquémico, cambios bioquímicos y estructurales -----	18
El fenómeno "Non Reflow" -----	20
Medidas especiales para el manejo miocardico durante la cirugía cardiaca -----	22
Factores técnicos que intervienen para una protección miocárdica adecuada -----	26
Vías de administración de la cardioplegia -----	32
Mecanismos para producir paro cardiaco -----	37
Hipotermia -----	40
Cardioplegia sanguínea Vs Cardioplegia cristaloiide -----	43
El pH de la cardioplegia -----	47
Osmolaridad de las soluciones cardioplégicas -----	50
Adición de substratos -----	51

C O N T E N I D O :

Atrapadores de radicales libres -----	53
Precursores de nucleótidos -----	55
Contribución del ATP a la disfunción ventricular -----	56
Farmacos que evitan la entrada de calcio a la célula -----	58
Los esteroides en la protección miocárdica -----	60
Adenosina como adyuvante en la cardioplegia -----	61
Normotermia Vs Hipotermia -----	62
Solución cardiopléctica sanguínea fría -----	65
Infusión continua Vs Intermitente de la cardioplegia -----	67
Cirugía cardíaca normotérmica -----	71
Inducción de paro con cardioplegia sanguínea caliente -----	75
La reperfusión en la práctica -----	77
APLICACION DE LA PROTECCION MIOCARDICA EN PEDIATRIA:	
Elementos anatómicos y fisiológicos: condiciones normales ----	81
Reserva y transporte de calcio -----	81
Contractura asociada a la cardioplegia -----	82
Hipotermia -----	83
Fisiología anormal: causa y efecto -----	84
Hipoxia preoperatoria -----	84
Sobrecarga de volumen/presión -----	85
efectos de la circulación extracorpórea -----	88
Cardioplegia: Paro cardíaco y mantenimiento del mismo:	
hipotermia. -----	88

C O N T E N I D O :

<i>Fase de inducción y reperfusión: normotermia</i> -----	90
<i>Cardioplegia sanguínea Vs cristaloides</i> -----	91
<i>Vías de liberación de la cardioplegia</i> -----	92
<i>Modificaciones de la cardioplegia</i> -----	93
<i>Fase de Reperfusión</i> -----	93
<i>Cardioplegia combinada anterógrada/retrógrada</i> -----	94
<i>Apéndice I</i> -----	97
<i>Apéndice II</i> -----	100
<i>Apéndice III</i> -----	102
<i>Apéndice IV</i> -----	103
<i>Apéndice V</i> -----	104
<i>Bibliografía</i> -----	105

I N T R O D U C C I O N

El objetivo de toda cirugía cardíaca debe ser obtener un resultado anatómicamente perfecto desde el punto de vista técnico, y al mismo tiempo limitar o evitar el daño intraoperatorio, en busca de mejores resultados. Los dos prerequisites para lograr éstos objetivos son: una adecuada visualización del campo operatorio que permita una precisión quirúrgica adecuada, así como el uso de técnicas cardioprotectoras que eviten el daño intraoperatorio y a su vez nulifiquen los beneficios inmediatos y tardíos de una corrección quirúrgica en cualquier problema cardíaco ya sea adquirido o congénito. El daño cardíaco derivado de una protección miocárdica inadecuada produce un síndrome de bajo gasto cardíaco que puede prolongar la estancia hospitalaria y el costo de un paciente operado de corazón y además puede producir fibrosis miocárdica tardía. Los esfuerzos para evitar éste problema han conducido a la creación de numerosos métodos de manejo miocárdico intraoperatorio.

El uso de técnicas de protección miocárdica se inició con la isquemia hipotérmica, pasando por un cúmulo de métodos hasta llegar a la resiente tendencia del uso de infusión continua de cardioplegia sanguínea a 37°C; durante toda ésta evolución de métodos los cirujanos han adoptado diversas posiciones hasta cierto punto

contrarias, como por ejemplo: isquemia Vs fibrilación ventricular, cardioplegia cristaloide Vs sanguínea, liberación anterógrada Vs - retrograda de la cardioplegia, normotermia Vs hipotermia y adminis tración continua de la cardioplegia Vs administración intermitente de cardioplegia.[1] Todo ésto con el afán de limitar el daño producido durante el tiempo de isquemia, ya que se ha comprobado que ésta produce anomalías en la función sistólica y diastólica -- que están relacionadas a la patología de base y que se expresan -- después del daño por reperfusión. En algunos grupos de pacientes quirúrgicos, la isquemia se encuentra desde el preoperatorio, como sucede en la enfermedad coronaria, hipotensión, fibrilación ventricular, entre la infusión intermitente de soluciones cardioplégicas o como resultado de una distribución inadecuada de la solución cardioplégica. La lesión por reperfusión no solo se produce al despinzar la aorta sino que también se produce con cada infusión de solución cardioplégica. La lesión isquémica y la lesión por reperfusión están íntimamente ligadas y la severidad de la isquemia se determina en parte por la extensión de la lesión de reperfusión. Una disfunción sistólica leve a moderada se encuentra como una complicación en la mayoría de los casos después de cirugía cardíaca, la cual se ha llamado "aturdimiento postcardioplegia", por lo que como podemos ver no es posible evitar completamente el daño por isquemia/reperfusión. La depresión funcional postoperatoria se produce en forma más importante en corazones con severa disfunción pre-

operatoria y en operaciones que requieren tiempos prolongados de pinzamiento aórtico; aunado a ésto, éste problema se presenta también como consecuencia de una inadecuada distribución de solución cardioplégica a todas las áreas del miocardio ya sea por estenosis coronaria, por alta resistencia en las coronarias ó inadecuada relación de flujo/presión durante su liberación. El mecanismo por medio del cual la solución cardioplégica produce disfunción postoperatoria es porque produce anomalías temporales en el intercambio iónico y metabólico. Además durante el uso de grandes dosis de solución cardioplégica se produce hipocalcemia sistémica e hipercalemia lo cual puede agravar temporalmente dicha disfunción.

Se han creado diversas fórmulas de solución cardioplégica así como diversas estrategias para su liberación que se han dirigido a evitar la lesión isquémica y de reperfusión. De éstas formulaciones y estrategias será de las que hablaré durante el desarrollo de éste trabajo.

Como se mencionará en detalle, algunos puntos de vista indican que la lesión isquémica puede ser evitada reduciendo la demanda miocárdica de oxígeno mediante paro cardíaco inmediato y enfriamiento del corazón hasta 10°C aproximadamente, continuando con infusión intermitente de solución cardioplégica que tenga la capacidad de reoxigenar el miocardio, mantener la hipotermia, mantener el paro y lavar el acúmulo de metabolitos producto de la glicólisis anaeróbica. Ahora bien, también se ha mencionado que el daño

por reperfusión puede ser evitado con la infusión de soluciones hiperosmóticas a presiones moderadas, agregando atrapadores ó inhibidores de radicales libres para reducir la peroxidación de la membranas lipídicas, ya sea del miocardio o del endotelio microcirculatorio. La acumulación de calcio durante la isquemia y la reperfusión puede ser evitada utilizando soluciones cardioplégicas hipocalcémicas. Los neutrófilos pueden ser atrapados mediante filtros cuando se utiliza cardioplegia sanguínea, o bien usando inhibidores de neutrófilos para evitar la lesión mediada por éstos.[2]

La aplicación de cardioplegia y de medidas de protección miocárdica en general, en la cirugía de cardiopatías congénitas ha hecho un gran avance en los últimos diez años, siendo éste de primordial importancia en corazones sometidos a largos períodos de paro debido a reconstrucciones complejas. Su aplicación ha tenido incuestionables beneficios debido a la experiencia obtenida en cirugía cardiaca de adultos; sin embargo las diferencias anatómicas y fisiológicas han sido un punto de interés en la aplicación de las técnicas de protección miocárdica en pediatría.[3] Dedicaré un segmento de ésta revisión a éstas diferencias que implican abordajes un tanto diferentes en los métodos de protección miocárdica y las posibles futuras aplicaciones de protección miocárdica para proveer mejoría durante la reparación de defectos congénitos cardiacos.

H I S T O R I A

Durante la época de la primera guerra mundial se hicieron intentos no exitosos para el tratamiento de la enfermedad valvular adquirida, y desde entonces se desprendió la necesidad de encontrar la metodología para poder tener en las manos y a la vista todas las patologías cardíacas y así poder curarlas.

Fué durante el final de la segunda guerra mundial que se iniciaron los llamados procedimientos cerrados para tratar de reparar lesiones intracardiacas.

La importancia de la cirugía cardíaca llevó a muchos cirujanos generales a intentar realizar procedimientos cardiovasculares en un intento por lograr reputación, pero pronto se dieron cuenta que el éxito solo se lograría con la especialización.

Los cirujanos cardíacos de los cincuentas se sentían autosuficientes y estaban seguros de que podían curar toda patología cardíaca; una anécdota cuenta que: "un cirujano cardíaco de ésa época encontró en un supermercado a un niño cianótico, y le dijo a su madre: ¿sabía usted que hoy en día el problema de su hijo puede curarse con una operación?, la madre contestó: sí lo sé, mi hijo fué operado por usted el año pasado. Cuando el cirujano regresó al hospital revisó el expediente del niño y encontró el resultado final que decía: "curado; dado de alta!".

Todo ésto hizo que se realizaran múltiples estudios para --
llegar al conocimiento de como poder operar corazón con el éxito -
deseado.

El primer procedimiento de corazón abierto fué realizado --
por Lewis y Taufic en 1952, usando solo hipotermia de superficie y
Gibbon en 1953 utilizó una bomba de perfusión con oxigenador.[4]

Es probable que el primer método especial de protección mio-
cárdica dirigido a prevenir específicamente el daño del corazón du-
rante la cirugía, haya sido el reportado por Lillehi y cols. en --
1956 y consistió en la perfusión coronaria retrógrada para la ciru-
gía de la válvula aórtica. En 1955 el propósito de Melrose era pa-
rar el corazón en forma electiva para una mejor exposición intra--
cardiaca y no para evitar el daño miocárdico, utilizando para ésto
cardioplegia hipercalémica con citrato. El primer intento delibera-
do para proteger el miocardio, que no fuera la simple perfusión, -
fué introducido por Hufnagel y cols. en 1961 y consistió en enfria-
miento cardiaco profundo utilizando hielo frappee sobre el corazón
y al mismo tiempo Shumway y Griep usando solución salina helada.

Durante los cincuenta en la Clínica Mayo se utilizó la so-
lución de Melrose para reducir el daño isquémico miocárdico por me-
dio de la sesación de la actividad electromecánica, la falta de --
ventajas aparentes hizo que se abandonara la técnica. Posteriormen-
te ésta técnica es introducida por Bretschneider en 1964 con una -
cardioplegia hiposódica con procaina. No fué sino hasta 1973 en --

que Gay y Ebert demostraron que la cardioplegia potásica helada era de mejor utilidad, modificando la utilizada por Melrose al utilizar cardioplegia con menos potasio que el usado por Melrose así como eliminando el citrato de la misma. Buckberg posteriormente en 1979 identificó a la sangre como el vehículo óptimo para la cardioplegia.[5]

Con el paso del tiempo se han utilizado varios métodos de manejo miocárdico durante la realización de la cirugía cardiaca entre los que se encuentran:

A).- Perfusion coronaria continua normocalémica (sin cardioplegia)

1.- Con el corazón vacío latiendo

2.- Perfusion coronaria individual

3.- Corazón hipotérmico fibrilando

B).- Pinzamiento aórtico intermitente con hipotermia moderada

C).- Pinzamiento aórtico con hipotermia profunda

Todos éstos métodos se han utilizado y siguen utilizándose actualmente por algunos grupos, los cuales reportan buenos resultados, sin embargo, en la mayoría de los centros actualmente se utiliza la cardioplegia como método para proteger al corazón durante la isquemia por pinzamiento aórtico, lo cual mantiene un campo quirúrgico limpio y quieto.

Desde que la utilización de la cardioplegia se popularizó en los mediados setentas, ha habido una serie de modificaciones en ésta técnica, las cuales se usan en forma simultánea por diferen-

tes grupos quirúrgicos, así hay quienes utilizan cardioplegia hipotérmica, otros normotérmica, y así algunas otras variantes son utilizadas por otros grupos como se irá mencionando en el desarrollo de éste trabajo.[6]

ISQUEMIA MIOCARDICA Y LESION POR RERFUSION

Para discutir la evolución en las técnicas de protección -- miocárdica, es importante enfatizar ciertos factores fisiológicos y mecánicos subcelulares, durante la isquemia miocárdica y las posibles estrategias para la protección miocárdica que pueden ser empleadas durante la cirugía cardiaca. Principios bioquímicos, fisiológicos y observaciones de laboratorio experimental son de mucho valor para el cirujano, guiándolo al mejor manejo y dándole mayor seguridad a los pacientes. La disrupción del flujo sanguíneo coronario y la falta de oxígeno que se produce cuando se inicia la isquemia, produce cambios biológicos subcelulares agudos en el miocardio.[7,8] La falta de oxígeno desacopla la cadena respiratoria de la fosforilación oxidativa, resultando en la sesación de la síntesis de Trifosfato de Adenosina (ATP), por lo que la demanda de utilización de energía se incrementa concomitantemente en un intento para mantener la función mecánica y regular la homeostasis iónica.[9]

Durante el inicio de la isquemia el balance entre la producción y la utilización de la energía es alterado, permitiendo la acumulación transitoria de Difosfato de adenosina (ADP) y monofosfato de adenosina (AMP), la conversión a ATP es mínima y dependiente únicamente de la deficiente glicólisis anaeróbica. Cuando está cerca la depleción de ATP, se estimula una cascada de enzimas que convierten los nucleótidos de adenina (ADP y AMP) en nucleótidos difusibles (adenosina e inosina). En adición a la pérdida de ATP como fuente de energía, la membrana de la célula miocárdica se hace permeable al sodio y al calcio, y el retículo sarcoplásmico (RSP) se vuelve insuficiente para secuestrar el calcio citosólico; sucesivamente son activadas enzimas proteolíticas y fosfolipasas debido a la disponibilidad de calcio citosólico durante la isquemia miocárdica. Además se cree que el calcio estimula la formación de complemento, lo cual estimula a los neutrófilos, desencadenándose la producción de radicales libres de oxígeno tales como superóxido y adhesión de los mismos a las células endoteliales durante la reperfusión postisquémica.[10] Además el calcio está involucrado en la producción de ácido araquidónico y la conversión interna de xantina deshidrogenasa en xantina oxidasa. Durante la isquemia los niveles de catecolaminas se incrementan, con lo cual los receptores betaadrenérgicos y sus similares son comprometidos.[11]

Como sabemos la reperfusión es un prerequisite para la salvación del miocardio, ésta produce efectos dañinos que se suman a

los de la isquemia, y por sí misma, la reperfusión puede causar lesión que contribuye a la disfunción ventricular postisquémica.[12]

Es importante mencionar que en un número determinado de casos la isquemia transitoria es benigna ya que produce secuelas funcionales que se resuelven al terminarse la isquemia. Con éste propósito se han creado conceptos como son: miocardio aturcido y miocardio hibernante, actualmente se reconoce que existe un número de condiciones clínicas que pueden estar asociadas con miocardio aturcido entre las que se encuentran: la reperfusión después de terapia trombolítica, angioplastia y revascularización miocárdica. Similarmente, el miocardio hibernante puede estar asociado con algunas condiciones clínicas que incluyen: miocardio asistólico e hipocinético crónico reversible quirúrgicamente o por cualquier otra técnica de reperfusión. El miocardio aturcido es una disfunción contractil que se presenta después de la reperfusión y no se acompaña de isquemia o daño irreversible, siendo transitoria y que puede durar horas ó días. Ahora bien, el miocardio hibernante es una disfunción ventricular crónica reversible producida por isquemia y que puede durar meses ó años. La diferenciación entre miocardio aturcido, miocardio hibernante y miocardio infartado es un tanto confusa al momento. La diferenciación esencial entre éstas condiciones es: la presencia de isquemia, la reversibilidad de la disfunción contractil y el tiempo para la recuperación de la función contractil.[13]

Las arritmias ventriculares, el bajo gasto cardiaco y el fenómeno de no reflujo "non reflow", son eventos comunes observados por los cirujanos después de un tiempo prolongado de isquemia y reperfusión. Las intervenciones metabólicas capaces de minimizar la lesión isquémica y acortar el período de vulnerabilidad de la reperfusión, reducen la disfunción ventricular postoperatoria. Por ésta razón las intervenciones farmacológicas que previenen la lesión mediada por reperfusión han asumido una renovada significancia clínica. Ya está demostrado que la depleción de ATP es el primer signo de isquemia, seguido del incremento de calcio dentro del miocito. El calcio estimula proteasas y fosfolipasas que activan el complemento y estimulan los neutrófilos. Es por ésto que se han dirigido estrategias terapéuticas contra los neutrófilos que incluyen bloqueadores de los siguientes receptores: de tromboxano, leucotrienos, receptores CD-18 de los neutrófilos y receptores ICAM-1 de las células endoteliales y miocitos. Siendo éstos bloqueadores, anticuerpos monoclonales.[14]

P A P E L Q U E J U E G A N L A S R E S E R V A S D E N U C L E O T I D O S D E A D E N I N A E N L A L E S I O N I S Q U E M I C A .

Está bien establecido que aproximadamente el 95% de la energía química producida por el metabolismo oxidativo mitocondrial es

guardada en forma de fosfatos de alta energía, depositados en una molécula de ATP. La fosfocreatina, que es un fosfato de alta energía actúa como un transportador de energía entre ATP y ADP. La interconversión es catalizada por la creatinasa. El miocardio necesita ATP para la regulación de la homeostasis iónica, metabolismo básico y función mecánica ventricular. Ambas, sístole y diástole ventriculares son procesos bioquímicos ATP-dependientes. Durante la sístole, el ATP es requerido para la fosforilación de las subunidades de troponina, la cual permite la interacción entre la actina y la miosina en presencia de grandes niveles de calcio liberado por el retículo sarcoplásmico al inicio del ciclo cardíaco. La relajación del músculo cardíaco durante la diástole y el secuestro de calcio citosólico por el retículo sarcoplásmico es también ATP-dependiente. Es aparente que los niveles de ATP miocárdico al final de la isquemia y durante la reperfusión, son una determinante importante para la recuperación del metabolismo miocárdico y función cardíaca.

Las intervenciones que previenen la depleción de ATP miocárdico durante la isquemia, preservan la función miocárdica. En modelos de períodos cortos de oclusión coronaria, la disfunción ventricular persistente (miocardio aturdido) está asociada con la pérdida de ATP miocárdico.[15] La recuperación de ATP miocárdico normalmente tarda de uno a siete días después de un breve período de isquemia.[16] Después de éste tiempo la función ventricular se --

recupera totalmente. Los factores que afectan la recuperación completa del ATP miocárdico después de un breve período de isquemia, aparentemente están relacionados a la pérdida de los precursores esenciales, como son la adenosina e hipoxantina durante la reperfusión.[17] Hay estudios que han demostrado que con altos niveles de ATP al final de la isquemia, la recuperación funcional es mejor [18] Resultados de recientes estudios han demostrado que la función ventricular puede recuperarse sin la recuperación concomitante del ATP. Esta discrepancia probablemente es atribuida por lo menos a dos factores: primero, el miocardio aparentemente contiene más ATP que el necesario para mantener la función ventricular y la regulación celular basal.[19] Segundo, hay una falta de separación entre la disfunción ventricular mediada por la isquemia y la mediada por la reperfusión, poniendo obstáculos a los esfuerzos para determinar la correlación entre ATP y función miocárdica. En estudios recientes, el ATP miocárdico fué depletado a menos del 20% de los niveles normales por medio de un período prolongado de isquemia global normotérmica, estimándose con éstos estudios que el ATP miocárdico crítico es menor del 20% del normal (8 a 9 nmol/mg de proteína). Por abajo de niveles críticos de ATP, la función ventricular fué mala y el miocardio evolucionó o bien a contractura isquémica o a choque cardiogénico durante la reperfusión. Por lo tanto la pérdida del ATP miocárdico de más del 80% todavía permite la función ventricular adecuada cuando la reperfusión es adecuada-

mente manejada.[20,21] La correlación entre ATP y función ventricular existe en forma significativamente reducida cuando la lesión por reperfusión es prevenida, pero crítica si bajan los niveles de ATP a menos de 20% y no se previene la lesión por reperfusión.

PAPEL DEL CALCIO EN LA LESION ISQUENICA MIOCARDICA.

La sobrecarga de calcio durante la isquemia y la reperfusión es uno de los principales mecanismos de la lesión miocárdica. [22,23] La capa de glicocalix y las membranas sarcolémicas también juegan un importante papel en la fijación del calcio y su entrada normal a la célula miocárdica. La alteración de los sitios de fijación del calcio en el glicocalix se cree que facilita la entrada de calcio al cardiomiocito. La remoción de ácido siálico, un aminoazúcar del glicocalix, por neuraminidasa, incrementa la permeabilidad de la membrana sarcolémica a los iones de calcio, ahora también, estudios morfológicos ya han demostrado daño del glicocalix de la membrana sarcolémica durante la isquemia.[24] De tal manera que el daño de la membrana sarcolémica durante la isquemia promueve la entrada del calcio durante y presumiblemente después de la isquemia. La pérdida del ATP y el ascenso del calcio intracelular promueve la activación de la fosfolipasa dependiente de calcio, además de enzimas proteolíticas. De tal manera que las intervenciones

farmacológicas que reducen las pérdidas de ATP durante la isquemia estabilizan el glicocalix de la membrana sarcolémica, ó específicamente, limitan la entrada de calcio; y son efectivas para atenuar el daño miocárdico mediado por la sobrecarga de calcio durante la isquemia y también durante la lesión por reperfusión.

En resumen el calcio puede afectar al miocardio durante la isquemia, primero porque al secuestrarse el calcio dentro de las - mitocondrias disminuye la fosforilación oxidativa, provocando un - desvalance en el aporte/demanda de energía. Segundo el incremento en el calcio libre intracelular, activa enzimas que son capaces de dañar la membrana y el esqueleto celular. Tercero, el calcio puede disparar la fosforilación de una variedad de proteínas celulares - alterando sus funciones. Y finalmente un incremento en el calcio - favorece la aparición de arritmias.[25] Por todo lo anterior, se - ha llegado a la conclusión que la administración de antagonistas del calcio antes ó durante la isquemia son protectores. Mientras - que los antagonistas del calcio pueden no ser benéficos cuando son dados después de la reperfusión, período en el cual se ha comprobado que la administración de calcio mejora la recuperación sistólica y diastólica del miocardio aturdido.[26]

LOS RADICALES LIBRES DE OXIGENO Y LA CIRUGIA CARDIACA.

Desde un punto de vista teórico, hay dos mecanismos por medio de los cuales se pueden producir radicales libres de oxígeno durante la cirugía de corazón abierto en humanos. Primero, está bien establecido que la circulación extracorpórea (CEC) produce una activación de polimorfonucleares por medio de la activación del complemento. Esta activación corresponde con la producción de radicales libres de oxígeno, en particular aniones de superóxido y peróxido de hidrógeno. Además, los polimorfonucleares liberan lactoferrina, una proteína que capta hierro en el medio extracelular. Se ha reportado que el anión de superóxido puede movilizar el hierro de la lactoferrina, esto produce hierro libre disponible para catalizar la generación de radicales hidroxyl por medio de la reacción de Haber-weiss. Este esquema de eventos se mantiene y propaga debido a que los radicales libres derivados de polimorfonucleares pueden disparar la secreción de fosfolípidos de su membrana, que son sustancias quimiotácticas que causan un aumento adicional de polimorfonucleares activados, los cuales pueden producir más radicales libres de oxígeno. Segundo, la mayoría de las cirugías cardiacas comprende un período de pinzamiento aórtico transitorio. La secuencia isquemia/reperfusión produce radicales libres de oxígeno en el miocardio.[27]

La liberación de dienes conjugados en el corazón tres minutos después de la reoxigenación sugiere que los radicales libres de oxígeno contribuyen a la lesión de reperfusión. Das y cols. demostraron una disminución en la actividad de los radicales libres de oxígeno utilizando una enzima atrapadora como lo es la superóxido dismutasa, y otras enzimas que descomponen el peróxido, tales como, la catalasa y la peroxidasa de glutathione; después de isquemia y cardioplegia. Cuando éstas enzimas están disminuidas, la reoxigenación incrementa la susceptibilidad del miocardio isquémico a la lesión por radicales libres de oxígeno. Zweier y cols. demostraron que los radicales libres se generaban dentro de los primeros diez segundos de reperfusión después de la isquemia. Richard D. Weisel y cols. encontraron que las concentraciones de dienes conjugados de fosfolípidos se incrementaban dentro de los primeros 5 minutos de reperfusión. La peroxidación de la membrana puede explicar el retardo en la recuperación del metabolismo miocárdico y la función ventricular después de cirugía de revascularización coronaria electiva.

La liberación en el corazón de dienes conjugados después de la administración de protamina puede ser el resultado del depósito de leucocitos en el miocardio. Se ha demostrado que al depositarse leucocitos y plaquetas hay liberación de tromboxanos en el corazón después de cirugía de revascularización coronaria. La protamina induce la activación del complemento, lo cual activa los leucocitos,

y una vez activados los neutrófilos, se producen radicales super-óxido los cuales dismutan al peróxido de hidrógeno y en presencia de hierro pueden generar radicales hidroxyl. Los granulocitos y posiblemente los histiocitos contienen la enzima mieloperoxidasa, la cual forma ácido hipocloroso, el cual es un potente oxidante del peróxido de hidrógeno y de los iones cloruro.

En resumen, es evidente que la lesión por radicales libres de oxígeno y la disminución de antioxidantes de la membrana durante la reperfusión después de cirugía cardíaca, está presente a pesar del uso de cardioplegia sanguínea fría. Estos resultados apoyan la hipótesis de que la lesión por radicales libres de oxígeno puede sobrepasar a los antioxidantes y retardar la recuperación -- del metabolismo miocárdico así como la función ventricular después de cirugía cardíaca electiva. Estos resultados sugieren que la utilización preoperatoria o la infusión intraoperatoria de atrapadores de radicales libres o antioxidantes puede mejorar los resultados de la cirugía cardíaca electiva.[28]

LA REPERFUSION EN EL ENDOTELIO ISQUEMICO, CAMBIOS BIOQUIMICOS Y ESTRUCTURALES.

Durante la isquemia del endotelio, ocurren varios cambios - bioquímicos, que pueden predisponer a daño severo durante la reper

fusión.

Durante la hipoxia, el metabolismo cambia rápidamente del - aeróbico al anaeróbico, una vez que se agota la reserva de oxígeno las reservas de ATP y de ADP rápidamente se agotan y comienzan a - acumularse metabolitos como el ácido láctico, fosfatos inorgánicos así como iones hidrógeno. El pH intracelular cae rápidamente y como consecuencia se inactiva la bomba de sodio/potasio la cual es - activada por ATP con una consiguiente pérdida de la homeostasis iónica transmembrana. Los iones calcio ingresan rápidamente a la célula y activan las fosfolipasas intracelulares comprometiendo la - integridad de las membranas celulares.[29]

Los cambios en la membrana son los responsables del depósito de complemento en ella, Rossen y cols.[30], ha demostrado que - los fragmentos de complemento C_5a actúan como quimiotácticos de los granulocitos, facilitando su adherencia al endotelio isquémico. La lesión de la membrana puede ser responsable de la pérdida por parte de la célula endotelial de un grupo de enzimas que toman parte en la neutralización de radicales libres (por ejem.: superóxido--dismutasa, glutathione, peroxidasa, catalasa). Estos cambios hacen que la célula sea especialmente vulnerable a la lesión oxidativa de la reperfusión.

La entrada del calcio al interior de la célula durante la - isquemia, activa las proteasas que convierten la xantinohidrogenasa en xantinoxidasa y ésta última produce radicales libres ----

superóxidos a partir del catabolismo de la hipoxantina que se acumula durante la isquemia.

Los superóxidos han demostrado su actividad quimiotáctica - neutrófila, actividad mediada por un lípido de peso molecular --- 1 500, unido a la albúmina y resientemente aislado de cultivos de tejidos de células endoteliales.[31]

Los cambios estructurales más importantes suelen ser más -- marcados cuanto mayor sea la isquemia. Los neutrófilos comienzan a adherirse al endotelio durante la isquemia y ésto es más significativa durante la reperfusión. El punto final es la obstrucción con tapones de fibrina y eritrocitos.

En cuanto a la célula endotelial, ésta muestra edema con -- pérdida de las vesículas pinocitóticas, ruptura de la membrana basal y agrumamiento de la cromatina.[32]

EL FENOMENO "NON REFLOW"

En el año de 1974, Kloner y cols.[33], hacen la observación de que en el miocardio sometido a una isquemia de 90 minutos y luego reperfundido, el flujo a las áreas isquémicas era sensiblemente menor que el flujo antes de estar isquémicas, denominando a éste - fenómeno "non reflow" (.sin reperfusión) y numerosas han sido las hipótesis para explicar éste fenómeno. A la luz de los conocimientos actuales sobre reperfusión de áreas isquémicas, éste mecanismo

debe ser interpretado como de la interacción del endotelio isquémico y de la acción local sobre ése endotelio, de los leucocitos polimorfonucleares. La histopatología de territorios isquémicos durante 90 minutos y luego reperfundidos muestran hasta un 27% de los capilares obstruidos por tapones granulocíticos.

Si se reperfunde con sangre depletada de granulocitos éste fenómeno no se observa.[34] Este hecho nos debe hacer reflexionar acerca de que después de despinzar la aorta, el medio que reperfunde al miocardio viene a completar el cuadro de la isquemia endotelial-miocítica y que ésta es inseparable de la reperfusión. La hipótesis entonces debe ser, utilizar un medio de reperfusión modificado.

Los agentes que están en investigación son fundamentalmente derivados de los perfluorocarbonos, que tienen bajo peso molecular baja viscosidad y una gran capacidad portadora de oxígeno.[35] La administración intracoronaria de Fluosol al 20% durante la reperfusión en perros con isquemia de 90 minutos reduce un 50 a 60% el área de infarto así como una mejor preservación de la estructura endotelial.

Otros campos de investigación son: agentes antineutrófilos como el veneno de cobra, prostaglandinas e inhibidores de la lipooxigenasa, etc. Tal vez el más promisorio y de más pronta aplicación sea el perfundir las coronarias durante la reperfusión con cardioplegia sanguínea normotérmica con un filtro de leucocitos en

el circuito de cardioplegia.[36]

Durante la reperfusión, la abrupta oxigenación trae como resultado un aumento de la permeabilidad de la membrana y una gran entrada de calcio a la célula, por lo tanto una gran parte de la lesión celular no ocurre durante la hipoxia, sino, durante el período en el cual el oxígeno molecular se introduce en la célula. Este oxígeno molecular es generado porque la isquemia activa una proteasa intracelular que transforma la xantina dehidrogenasa en xantina oxidasa, y ésta última libera superóxido a partir de los metabolitos del ATP que se generan por el metabolismo anaeróbico (adenosina, inosina e hipoxantina). El superóxido produce la peroxidación lipídica y el daño de la membrana celular y de los organelos intracitoplásmicos, facilitando de ésta manera la entrada de calcio a la célula miocárdica. La utilización del alopurinol en dosis altas, como tratamiento previo a la isquemia tiene bases fisiológicas porque inhibe a la xantina oxidasa en forma competitiva y de ésta forma bloquea la catalisis de la hipoxantina.[37]

MEDIDAS ESPECIALES PARA EL MANEJO MIOCARDICO DURANTE LA CIRUGIA CARDIACA.

El corazón humano normalmente es perfundido por sangre expulsa por el ventrículo izquierdo, eyectada hacia la aorta, para

perfundir a través de las arterias coronarias derecha e izquierda la totalidad del miocardio. La sangre es modificada constantemente por el organismo tanto en su composición como para liberarla de materiales dañinos, como gases o microémbolos. La cantidad y distribución del flujo sanguíneo miocárdico es continuamente regulada -- primariamente en respuesta a la demanda de oxígeno miocárdico. Este flujo es determinado por la presión de perfusión coronaria, tensión de las diferentes porciones de la pared miocárdica (relacionado en parte al tamaño y grosor de la pared ventricular) y la resistencia vascular coronaria. Una resistencia vascular coronaria apropiada depende de una función adecuada de las células endoteliales coronarias y de su músculo liso subyacente. La relación entre el flujo a la porción subendocárdica y la porción subepicárdica en condiciones normales con circulación intacta es mantenida 1:1 ó un poco mayor. Mientras que el flujo sanguíneo al subepicardio ocurre -- tanto en sístole como en diástole, el flujo sanguíneo al subendocardio del ventrículo izquierdo ocurre solamente durante la diástole, ya que la tensión intramiocárdica durante la sístole cierra -- las ramas de las arterias coronarias que pasan perpendicularmente a través del miocardio, para ramificarse por el subendocardio. La bien conocida vulnerabilidad a la isquemia del subendocardio del ventrículo izquierdo durante el choque, hipertrofia ventricular, enfermedad de las arterias coronarias, así como durante cirugía -- cardiaca, es dependiente en parte de ésta relación en el flujo san

guíneo coronario, pero también en parte a otros factores que producen aumento en el consumo de oxígeno en el subendocardio.

Durante la circulación extracorpórea (CEC) el corazón está privado de muchos de sus factores reguladores protectores. Durante la CEC total, la sangre entra al sistema arterial a través de una cánula colocada en la aorta ascendente, o en un punto más distal, pasando luego en forma retrógrada a la porción más proximal de la aorta en donde es distribuida a las arterias coronarias. Durante la CEC total la presión del pulso arterial está muy disminuida (esencialmente no pulsátil), y la presión arterial media sanguínea es variable. El corazón está usualmente más o menos vacío, por lo tanto más pequeño que lo usual, incrementándose de ésta manera la presión intramiocárdica, además con incremento de la resistencia vascular subendocárdica y transmural, por lo que el flujo sanguíneo está disminuido en el subendocardio. Este efecto es particularmente importante en corazones pequeños y cuando el corazón está en hipotermia. La fibrilación ventricular incrementa la tensión intramiocárdica en forma muy acentuada; las resistencias vasculares coronarias durante la CEC son afectadas también por agentes vasoactivos circulantes (los cuales se liberan del organismo en respuesta al trauma). La sangre perfundida está diluida en una composición variable, así como con propiedades fisicoquímicas altamente anormales. La sangre puede contener microémbolos de cualquier tipo.

Por todo lo anterior, existen pocas razones para aseverar -

que el corazón humano vacío y perfundido con CEC, cuando está latiendo, está optimamente manejado; la experiencia clínica apoya éste punto de vista.

El flujo sanguíneo coronario y el miocardio, o ambos, en muchos pacientes que van a cirugía cardíaca son anormales, y por lo tanto son más susceptibles que lo normal al daño isquémico y de reperfusión. Es bien conocido que los ventrículos hipertróficos son particularmente susceptibles a éste daño, ésta vulnerabilidad mayor es el resultado de muchos factores. Además, las características de la pared de un ventrículo hipertrófico hace que la reperfusión del subendocardio sea más difícil que bajo circunstancias normales.

El corazón de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica están depletados de energía y son particularmente susceptibles a otra depleción aguda adicional y al daño durante la isquemia y la reperfusión. Lo mismo ocurre con el corazón de pacientes cianóticos y de pacientes que van a cirugía en condiciones hemodinámicas inestables o en choque cardiogénico.

La cirugía cardíaca puede ser realizada con el corazón perfundido latiendo vacío, en fibrilación ventricular o en paro diastólico. La mejor protección miocárdica, que además provee un campo quirúrgico libre de sangre y mecánicamente quieto, está dada utilizando el método de pinzamiento aórtico con paro cardíaco diastólico por medio de cardioplegia química con o sin hipotermia miocárdica. [5]

En el desarrollo de éste trabajo describiré las diferentes variables a éste método de protección miocárdica, sin dejar de mencionar que la protección miocárdica debe ser iniciada desde el preoperatorio tratando de que nuestro paciente llegue a cirugía en -- las mejores condiciones posibles, recordando que en ésta fase podemos intervenir para ayudar a disminuir la lesión isquémica y de reperfusión. En el postoperatorio se juegan una serie de circunstancias que van a afectar o a beneficiar el resultado de la cirugía cardiaca, por lo que debemos tener en cuenta que el manejo óptimo farmacológico y mecánico son de primordial importancia para los resultados del paciente.

FACTORES TECNICOS QUE INTERVIENEN PARA UNA PROTECCION MIOCARDICA ADECUADA.

I.- DESCOMPRESION DE VENTRICULO IZQUIERDO:

El uso rutinario de aspiración de cavidades izquierdas durante la cirugía cardiaca se mantiene controvertido, algunos cirujanos emplean éste método rutinariamente, mientras que otros lo usan en forma selectiva y otros más que nunca usan ésta técnica. La ventaja de la aspiración de las cavidades izquierdas está dada al reducir la tensión de la pared del ventrículo izquierdo, resultando en una mejor preservación del flujo sanguíneo endocárdico, mejorando la visibilidad ya que evita o disminuye la sangre en el cam-

po quirúrgico, teniendo la ventaja adicional de disminuir el tiempo de recalentamiento miocárdico entre cardioplegia y cardioplegia. Sin embargo existe el peligro de embolismo aéreo, lesión iatrogénica de la válvula mitral o del corazón mismo, disrupción de la circulación colateral del ventrículo izquierdo y la adición de otro sitio potencial de sangrado.

Los resultados en estudios clínicos y experimentales han sido confusos sobre el uso de ésta aspiración. Buckberg mostró que la fibrilación ventricular desviaba el flujo sanguíneo coronario lejos del subendocardio y que la distensión ventricular incrementa ésta mala distribución. Estos cambios son de mayor importancia cuando se trata de ventrículos con hipertrofia.

Los abordajes para la descompresión del ventrículo izquierdo son:

- 1.- Vena pulmonar superior derecha
- 2.- Aorta ascendente
- 3.- Arteria pulmonar
- 4.- Apex de ventrículo izquierdo

La aspiración a través del ápex que es la más antigua, tiene la inconveniencia de interrumpir la circulación colateral coronaria a éste nivel y agrega un sitio potencial de sangrado ya que es un sistema de alta presión. Abordar el ventrículo izquierdo a través de la vena pulmonar superior derecha es probablemente el método más comunmente usado, pero tiene el inconveniente de que en -

ocaciones se dificulta su colocación y su retiro, teniendo además el inconveniente de que en ocasiones el sitio de inserción puede sangrar en el postoperatorio, y por su localización puede ser difícil de reparar. La aspiración a través de la raíz aórtica es fácil de realizar, sin embargo, frecuentemente introduce aire, teniendo además la desventaja de que en el caso de la insuficiencia aórtica al iniciar la perfusión y antes de pinzar aorta, se produce una entrada de volumen al ventrículo izquierdo que no puede ser aspirado por ésta técnica, lo mismo sucede al infundir cardioplegia antegrada. El uso de un cateter en la arteria pulmonar para decomprimir el ventrículo izquierdo se ha reportado como seguro y efectivo, además de evitar el posible embolismo aéreo, su sitio de inserción y retiro son facilmente accesibles, y como es sitio de cavidades de baja presión se reduce la posibilidad de sangrado postoperatorio, sin embargo sucede lo mismo que con la de la raíz de aorta cuando se trata de una insuficiencia aórtica, por lo que en ésta patología en especial quizá el método mas conveniente sea el de aspiración a través de la vena pulmonar superior derecha.

II.- TECNICAS DE CANULACION VENOSA:

El efecto de varias técnicas de canulación venosa sobre la eficacia del drenaje venoso y sobre el cambio de temperatura miocárdica se ha investigado por algunos autores. Arom y cols. comprobaron que una cánula atrial única provee la manera más eficiente de drenaje de sangre del lado derecho del corazón y que la coloca-

ción de cánulas con orificios en ambas cavas provee un drenaje venoso menos eficiente. Bennett y cols. compararon los dos tipos de canulación: (cavo atrial con cánula única y de ambas cavas con cánulas con y sin orificios), comprobando que la cánula única era la más eficiente para la descompresión del ventrículo derecho y que éste es el único método que no se afecta con la movilización del corazón fuera del saco pericárdico. En otros estudios designados para determinar el efecto del drenaje venoso en relación a la protección miocárdica, el mismo autor comprobó que la canulación con cánula única dió como resultado temperaturas miocárdicas bajas y aumento en el flujo sanguíneo endocárdico del ventrículo izquierdo y el septum durante la reperfusión. El ritmo de recalentamiento miocárdico no fué significativamente alterado por ninguno de los métodos de canulación venosa; sin embargo, por lo mencionado anteriormente podemos deducir que de alguna manera, la calidad de protección miocárdica puede ser influenciada por el método de drenaje venoso utilizado. Ahora bien, existen evidencias de que el método de canulación única puede resultar en una alta incidencia de arritmias supraventriculares postoperatorias, por lo que es necesario individualizar cada paciente para tomar la decisión de cual es el método de elección en particular.

III.- MÉTODOS DE OXIGENACION Y FILTRACION:

La CEC se asocia con trauma de los constituyentes sangui---

neos como resultado de la exposición prolongada con grandes áreas de superficies anormales, turbulencia y trauma mecánico directo. - Esto puede producir coagulopatías, disfunción orgánica o lesión -- por reperusión causada por la liberación de sustancias vasoactivas. Estudios que han comparado oxigenadores de membrana y de burbuja no han mostrado en su mayoría una diferencia significativa en los efectos hematológicos a menos que el período de circulación extracorpórea exceda de tres horas, en el presente ambos tipos de -- oxigenadores parecen ser satisfactorios para muchas operaciones -- cardíacas.

Robinson y Hearse han demostrado la formación de partículas relacionadas con la CEC y que ocurren de manera fisiológica. Estas partículas se presentan principalmente al momento de infundir la - cardioplegia por lo que la utilización de un filtro de 0.8 micras es necesario para atrapar dichas partículas del sistema. Este proceso de agregación de partículas, cuando no son filtradas causan - un incremento en las resistencias vasculares coronarias, espasmo - arterial coronario y subsecuentemente disminución del flujo sanguíneo durante la reperusión.

IV.- TECNICA DE REPERFUSION:

La mayoría de las operaciones cardíacas se realizan utilizando hipotermia moderada (25 a 32°C) y disminución moderada del - flujo sanguíneo (2 a 2.2 L/min/m²); aunque, el cirujano puede en

ocaciones reducir el flujo para minimizar el recalentamiento miocárdico o para reducir el sangrado retrógrado de la arterias coronarias que llega a través del flujo colateral no coronariano. --- Ellis y cols. no encontraron significancia clínica de disfunción cerebral cuando el flujo se redujo hasta 40 ml/kg y la presión arterial se llevó a menos de 60 mmHg con temperaturas de 28°C. Li---ckey y Iloar mostraron que la perfusión tisular no se compromete -- cuando el flujo se reduce de 2.1 a 1.2 L/min/m² de superficie corporal, siempre y cuando se mantenga una temperatura de 25°C. Estos estudios demuestran que el flujo puede ser reducido temporalmente, si es necesario, sin poner en peligro al paciente.

El valor de las técnicas de perfusión pulsátil Vs. no pulsátil continúa en debate en la literatura. Watkins demostró una alta concentración de prostaciclina (vasodilatador coronario y antiagregante plaquetario) y una reducción de el tromboxano (un potente agregante plaquetario y vasoconstrictor coronario) en pacientes a quienes se les realizó revascularización coronaria utilizando -- perfusión pulsátil. Silverman reportó evidencia de una disminución en la lesión de reperfusión miocárdica en perros en los que se utilizó perfusión pulsátil después de un período de sesenta minutos - de paro cardíaco con cardioplegia cristaloides hipercalémica hipotérmica. Si el depósito de plaquetas en los capilares (fenómeno - non reflow) es un factor en la lesión de reperfusión como algunos autores creen, éstos resultados pueden estar relacionados.

En general es bien conocido el efecto de la CEC sobre una adecuada protección miocárdica. Además, niveles clínicos aceptables de hemodilución pueden tener efectos importantes sobre la formación de edema miocárdico y la masa ventricular izquierda después de la CEC.

V I A S D E A D M I N I S T R A C I O N D E L A
C A R D I O P L E G I A

raíz de aorta

Anterógrada

puentes venosos

ostium coronarios

Retrógrada

atrio derecho

seno venoso

La eficacia de la solución perfundida está restringida por la habilidad para alcanzar regiones hipoperfundidas del miocardio. La limitación de la infusión a través de la raíz de la aorta produce una mala distribución de la solución cardioplégica más allá de las lesiones estenóticas críticas de las arterias coronarias. La adición de nitroglicerina a la cardioplegia a mejorado su paso más allá de éstas obstrucciones. La infusión directa a través de los injertos venosos después de la realización de cada anastomosis dis

tal reduce el tiempo de isquemia miocárdica en las áreas desprotegida y vulnerables. Sin embargo, los pacientes inestables ya están en la mayoría de las ocasiones con infusión de nitroglicerina preoperatoria que no mejora su perfusión ya que continúan con dolor isquémico. En cuanto a la infusión a través de los injertos venosos, el corazón queda sin cardioplegia en las zonas desprotegidas hasta que se van realizando dichas anastomosis y por lo tanto el tiempo de isquemia sin protección es deletéreo.[38]

Estas consideraciones renovaron el interés por buscar otras vías de administración de la soluciones cardioplégicas, iniciándose el uso de la vía retrógrada a través del seno venoso coronario. Algunos estudios experimentales y clínicos han evidenciado que la cardioplegia por vía anterógrada en conjunción con hipotermia tópicca es tan efectiva como la cardioplegia retrógrada para proveer enfriamiento miocárdico uniforme; sin embargo la hipotermia profunda produce una serie de efectos deletéreos en el miocardio, tales como: inactiva los sistemas enzimáticos tanto de la sodio/potasio adenosin trifosfatasa, así como la calcio adenosin trifosfatasa del retículo sarcoplásmico.[39] La alteración en el control del volumen celular como consecuencia de los cambios iónicos, produce edema celular y ruptura mitocondrial.[40, 41]

A mediados de los ochentas la cardioplegia retrógrada se caracterizó por ser el método mas utilizado. Los estudios clínicos con ésta técnica demostraron excelente protección miocárdica; sin

embargo, se mencionó el riesgo potencial de lesionar el seno venoso coronario e inadecuada protección del ventrículo derecho debido a la variabilidad anatómica del sistema venoso coronario.[42, 43]- Con respecto a la lesión del seno venoso coronario, la aplicación y el uso de técnicas y nuevos catéteres especiales para ésto han - hecho que éste riesgo sea mínimo; en cuanto a la mala protección - del ventrículo derecho se ha demostrado mediante estudios con eritrocitos marcados con Tc 99m que el ventrículo derecho conserva una función global y segmentaria adecuada después de cardioplegia retrógrada.[44] Otros estudios han reportado diferentes grados de perfusión a los lechos capilares del corazón, mencionando que la - pared anterior y lateral del ventrículo izquierdo, así como la mitad anterior del septum interventricular, están bien perfundidas; - la pared posterior del ventrículo izquierdo, la mitad posterior -- del septum interventricular y una pequeña porción de la pared ante- rior del ventrículo derecho, están podremente perfundidas; y que, - finalmente, el resto del ventrículo derecho es raramente perfundi- do, y que cuando lo es, es muy leve ésta perfusión a los lechos ca- pilares. Sin embargo se ha visto frecuentemente una adecuada perfu- sión de ésta área a nivel de las vonas epicardicas e intramiocárdi- cas, sin que ésta se extienda a los lechos capilares.[45] Lloyley y Hewitt [46] sugirieron que el 75% de la cardioplegia liberada -- por vía retrógrada pasaba a través de las venas de Tebesio al ven- trículo derecho y por lo tanto de ésta manera conservaría mejor la

hipotermia en el subendocardio del ventrículo derecho. Recientemente se está utilizando la cardioplegia sanguínea normotérmica (37°C en forma continua por vía retrógrada, lo cual haría pensar que al no existir la hipotermia no se protegería adecuadamente el ventrículo derecho, sin embargo hay algunas explicaciones que justifican su utilización: 1.- los estudios para medir la perfusión se han hecho en modelos animales, los cuales pueden variar en sus resultados al compararlos con humanos, lo cual se pone de manifiesto en la obtención de buenos resultados clínicos utilizando la vía retrógrada en pacientes con lesiones trivasculares llevados a revascularización coronaria.[47] 2.- a pesar de la mala protección a la microvasculatura del ventrículo derecho, los grandes beneficios que se producen con el paro aeróbico normotérmico del ventrículo izquierdo sobrepasan los efectos negativos del paro anaeróbico normotérmico del ventrículo derecho, ya que como se sabe, la disminución más importante en el metabolismo miocárdico está dado por el paro cardíaco y la hipotermia solo agrega un porcentaje menor a éste. Los estudios encaminados a valorar ésta última técnica se han dirigido a valorar la protección miocárdica midiendo la función ventricular izquierda por medio de el porcentaje de utilización de Balon de Contrapulsación Intraaórtica (BIAC), utilización de vasos presores y gasto cardíaco, sin que se tome en cuenta la función ventricular derecha lo cual apoya el punto número dos.[48, 49]

Otra técnica utilizada para la liberación de cardioplegia -

es la utilización del atrio derecho de tal manera que al pinzar la arteria pulmonar, la cardioplegia pase al seno venoso coronario -- sin tener que canularlo directamente.[50] éste método requiere además de canulación de ambas cavas para poder obliterarlas y evitar el paso de cardioplegia al drenaje venoso directamente sin pasar -- por el miocardio, teniendo el inconveniente de que produce dilatación del ventrículo derecho, siendo éste último la causa teórica -- de la disfunción del ventrículo derecho que se produce en algunos casos.[42, 51, 52] Además, la distensión del ventrículo derecho hace difícil la manipulación del ventrículo izquierdo, ésta técnica no debe ser utilizada ante la presencia de una comunicación interauricular ó de un foramen oval permeable ni de una comunicación interventricular. Otro problema de éste método es que el tiempo para producir asistolia es más prolongado.

Para aquellos que argumentan que la canulación del seno venoso coronario sin abrir la aurícula derecha es muy complicada, se han realizado modificaciones que tienen alta efectividad y simplifican la liberación de cardioplegia retrógrada, a la vez que mantienen su eficacia. Estas modificaciones incluyen la combinación -- de la liberación de la cardioplegia siendo por vía anterógrada y -- retrógrada con lo que se vuelve altamente efectiva para producir -- un rápido paro cardiaco en diástole, lo cual se ha demostrado que produce excelentes resultados.[53, 54] Por otra parte, la utilización de cánulas especiales para cardioplegia retrógrada pueden ha-

cer que su infusión sea rápida en más del 90% de los pacientes, --
siendo además fácil su colocación en el seno venoso a través de u-
na jareta en la aurícula derecha. Actualmente el 72% de los ciruja-
nos de Estados Unidos de Norteamérica usan la cardioplegia retró--
grada comparado con el 91% que no la utilizaban en 1985. [55]

Otra de las ventajas de la cardioplegia retrógrada es su me-
jor utilidad durante las reoperaciones de revascularización corona-
ria debido al flujo coronario nativo inadecuado, pobre irrigación
colateral coronaria, y la posibilidad de embolización de placas a-
teromatosas existentes en los injertos venosos.

MECANISMOS PARA PRODUCIR PARO CARDIACO

HIPOTERMIA

Hipercalémica

Hipermagnésica

CARDIOPLEGIA

Hipocalcémica

Con procaína

Con lidocaína

De los métodos arriba mencionados, dos son los que han de--
mostrado mejor utilidad y resultados; siendo éstos, la hipotermia

y la cardioplegia hipercalémica, aunque como discutiremos más adelante, en la actualidad existen controversias en cuanto a la utilización de la hipotermia.

	OXIGENADA
CRISTALOIDE HIPOTERMICA	
	NO OXIGENADA
CARDIOPLEGIA HIPERCALEMICA	DE INDUCCION DE PARO.
NORNOTERMICA	CONTINUA
	DE REPERFUSION
SANGUINEA	
	INTERMITENTE
HIPOTERMICA	
	CONTINUA

El paro cardiaco debe producirse lo más rápido posible cuando se utiliza cardioplegia cristaloides, de ésta manera se evita -- gastar los compuestos de alta energía en trabajo eléctrico ó mecánico. Estos compuestos y la energía conseguida por el metabolismo anaeróbico deben ser utilizados durante la isquemia para mantener -

la integridad celular durante el pinzamiento aórtico. Cuando se utiliza cardioplegia sanguínea no es importante que la asistolia sea lo más rápido posible, ya que ésta técnica, a la vez que permite parar al corazón, aporta oxígeno y nutrientes, sin embargo, si se consigue la asistolia rápido, todo el substrato y el oxígeno serán utilizados para generar compuestos de alta energía.

El potasio es el compuesto químico más popular para conseguir la asistolia, el mecanismo es por despolarización de la membrana celular y su acción se mantiene mientras su concentración en el medio extracelular permanezca elevada. La concentración necesaria en la solución, es aquella que detenga la acción cardíaca rápidamente. Dependiendo del grado de hipotermia, la concentración ideal puede variar desde 10 mEq/L hasta 30mEq/L. La concentración de éste ión no debe pasar de 40 mEq/L, ya que concentraciones más altas alteran la membrana celular permitiendo el ingreso del calcio al medio intracelular y de ésta manera aumenta el tono muscular, produciendo un mayor consumo energético. Este fenómeno se ve magnificado cuando la concentración llega a 100 mEq/L, permitiendo así la entrada masiva de calcio a la célula produciéndose el conocido "stone heart" (corazón de piedra) debido a la contractura isquémica.

Afortunadamente existe el flujo coronario colateral que lava el potasio y evita en muchas ocasiones sus efectos sobre la entrada de calcio. Cuando el potasio es utilizado en altas concentra

ciones, la circulación colateral es un mecanismo no previsible para un caso en particular, por lo que es aconsejable no utilizar potasio en concentraciones mayores de 30 mEq/L. Está demostrado que con una dosis de 20 a 25 mEq/L de Cloruro de potasio para inducir el paro solo se necesitan dosis de 15 mEq/L para mantener el mismo en las subsecuentes dosis de cardioplegia.

H I P O T E R M I A

La hipotermia reduce substancialmente los requerimientos de oxígeno al disminuir considerablemente el metabolismo tisular, es uno de los elementos esenciales de cualquier método de protección con cardioplegia, pero debe estar acompañado de otros elementos ó fármacos, ya que por sí solo el frío produce poca protección.

El confiar solo en el frío ha llevado a: 1.- un falso sentido de seguridad acerca de la protección en tanto y en cuanto el corazón está frío. 2.- un obstáculo para entender la relación entre oferta y demanda de oxígeno y nutrientes durante el pinzamiento aórtico con hipotermia. 3.- la utilización de niveles de hipotermia que no han demostrado ser seguros en trabajos experimentales.

El consumo de oxígeno miocárdico a 22°C es de 0.31 vol/100g de miocardio por minuto, si la temperatura es de 15°C el consumo es de 0.27 vol/100gr de miocardio por minuto. Estos datos se refieren a un corazón en asistolia y como podemos observar es muy poco

lo que se gana al bajar la temperatura por debajo de los 20°C, por otro lado si la temperatura es menor de los 10°C, el glucógeno cardíaco no se metaboliza, indicando que no existe metabolismo anaeróbico ni aeróbico para conseguir elementos de alta energía necesarios para mantener la integridad estructural celular.

No siempre el nivel de hipotermia deseado puede ser mantenido por un periodo de tiempo prolongado, habitualmente la inyección de cardioplegia se realiza a 4°C, si se mide la temperatura miocárdica se comprueba que después de la administración de 1000 ml de cardioplegia a 4°C, la temperatura miocárdica llega aproximadamente a 12°C y se mantiene en éste nivel por poco tiempo, esto depende de la temperatura y el flujo de la sangre circulante dada por la CEC, la cual calentará el corazón por vía de la circulación colateral no coronaria. Habitualmente a los 15 minutos de inyectada la cardioplegia, el miocardio ya tiene entre 18 y 20°C, varios factores entran en juego para que el corazón se recaliente, y de ellos los más importantes son: la temperatura ambiente del quirófano, la utilización de frío local y el aislamiento del corazón de las estructuras circundantes. Para mantener el corazón a una temperatura que oscile entre 12 y 20°C deberá inyectarse cardioplegia cada 20 a 30 minutos. No todo el corazón tiene una temperatura homogénea, ya que las áreas con menor riego coronario por patología obstructiva arterial, tardan más tiempo en enfriarse, por lo que la protección que brinda el frío en éstas áreas puede estar seria-

mente comprometida; por lo que, de ser posible, aunque admitamos - que es engorroso, lo ideal sería medir la temperatura en distintas áreas en forma simultánea, para saber de ésta forma cual zona es - la menos protegida, y así tomar la decisión de realizar las anastomosis coronarias distales en primer lugar en éstas áreas, para luego enfriar éstas áreas inyectando cardioplegia por los puentes venosos si es que se utiliza la vía anterógrada la infundir cardioplegia.

Si se utiliza cardioplegia sanguínea, no debe utilizarse un grado de hipotermia muy profunda, ya que los eritrocitos con el -- frío tienden a agruparse entre sí con lo que se aumenta la viscosidad sanguínea, lo cual puede llegar a bloquear la circulación capilar. Así mismo la curva de disociación de la hemoglobina se desvía hacia la izquierda en forma muy marcada, llegando a ceder poco ó - nada de oxígeno a temperaturas de 4°C. La P50 (que es la presión parcial de oxígeno a la cual la hemoglobina está saturada en un -- 50%) mide la afinidad del oxígeno con la hemoglobina, y cuyo valor es de 27mm Hg, descende a valores mucho más bajos, ésto significa que si bien, a los capilares llega sangre con una saturación del - 100% de oxígeno, éste oxígeno no es cedido a los tejidos y vuelve al seno venoso coronario altamente saturado, y solo el oxígeno disuelto en el plasma puede difundir hacia el medio intracelular y - participar en el metabolismo aeróbico.

Durante la hipotermia miocárdica se deben tener en cuenta -

ciertos fenómenos físico-químicos que alteran el estado ácido-base de los tejidos perfundidos. Si uno observa con objetividad, la hipotermia tópica tiene una utilidad relativa cuando se operan enfermos coronarios, ya que al realizar las anastomosis distales a las reamas de la circunfleja, el corazón está fuera del saco pericárdico, luxado por la mano del ayudante, y el hielo local se encuentra en el fondo del pericardio, enfriando poco o nada al corazón. Igual ó semejante situación ocurre en la mayoría de las anastomosis en el territorio de la descendente anterior, y solamente cuando se está operando sobre la coronaria derecha, el corazón está bien cubierto por el hielo. Tal vez, donde más indicación tenga el frío local, sea en aquellos casos de cirugía de la válvula o raíz aórtica, donde por razones técnicas, todo el corazón permanece en el saco pericárdico.

CARDIOPLEGIA SANGUINEA VERSUS CARDIOPLEGIA CRISTALOIDE

En la mayoría de los estudios que han comparado la cardioplegia sanguínea con la cardioplegia cristaloides se ha llegado a la conclusión de que: 1).- la liberación adecuada de oxígeno al miocito a las temperaturas empleadas durante la utilización clínica de la cardioplegia (5 a 20°C) puede ser dada por sangre oxigenada o por cardioplegia cristaloides oxigenada sin que se necesite hemoglobina para su transporte. 2).- Los eritrocitos, por medio de -

su contenido de hemoglobina y anhidrasa carbónica, provee un sistema amortiguador altamente efectivo, lo cual puede ser parcialmente obtenido con la adición a la cardioplegia cristaloides del aminoácido histidina. 3).- la importancia de la lesión mediada por radicales libres y los atrapadores de radicales libres en la cardioplegia utilizada clínicamente, no ha sido bien establecido, pero se sabe que hay mecanismos importantes en los eritrocitos y en el plasma para prevenir la producción de radicales libres y para su neutralización (ejem. superóxido dismutasa, catalasa y glutathion) 4).- El plasma provee de presión oncótica a la cardioplegia sanguínea, lo cual probablemente no sea tan importante para evitar el edema miocárdico ya que no se ha visto que se presente éste problema en forma muy frecuente con la cardioplegia cristaloides. 5).- la hemodilución sistémica asociada con grandes volúmenes de cardioplegia cristaloides, cuando no se maneja, ocasionalmente resulta en hemodilución sistémica y edema.[56]

El llevar oxígeno es solo uno de los atributos de la cardioplegia sanguínea, además de los ya mencionados previamente. La cardioplegia cristaloides fría ciertamente libera suficiente oxígeno para cumplir con los bajos requerimientos de oxígeno del corazón parado y en hipotermia, pero no puede proveer el suficiente oxígeno para las altas necesidades metabólicas en corazones dañados, en los cuales las demandas exceden de las basales en forma muy marcada, principalmente los necesarios para la reparación celular duran

te la inducción del paro y la reperfusión; sin embargo la cardioplegia sanguínea normotérmica durante éstas dos fases, si cumple con éstos requerimientos.

La liberación adicional de oxígeno en las soluciones cardioplégicas durante la inducción de paro normotérmico y la reperfusión, no prolongan el tiempo de isquemia, ya que el corazón está oxigenado durante su administración, pero sí incrementa la dosis total de cardioplegia; por lo que la hemodilución sistémica puede ser acentuada si se utilizan grandes volúmenes de cardioplegia cristaloide oxigenada, ya que ésta va a dar finalmente al circuito de la CEC el cual se purga con soluciones cristaloides en muchos casos. En contraste, ésta hemodilución iatrogénica es minimizada utilizando cardioplegia sanguínea, especialmente cuando se utiliza una mezcla de sangre/solución de 4:1, en la cual solo se utilizan 600 ml de solución cristaloide para liberar 3 000 ml de cardioplegia sanguínea. El contenido de proteínas de la sangre provee a la solución cardioplégica sanguínea de una capacidad oncótica natural la cual minimiza el edema miocárdico a la vez que limita el contenido de agua intersticial corporal total, que se ve aumentada con la hemodilución sistémica que se produce al utilizar soluciones con bajas presiones oncóticas.

Una ventaja adicional de la cardioplegia sanguínea es su capacidad reológica, lo cual produce mejor perfusión a través de la microvasculatura que con el uso de cardioplegia cristaloide, ade--

más de reducir las resistencias vasculares coronarias y la formación de edema.

Los beneficios antes mencionados de la cardioplegia sanguínea, como son: su capacidad para llevar oxígeno, recuperación activa durante la inducción de paro, evitar daño de reperfusión, disminución de la hemodilución, provisión de presión oncótica, amortiguadores, efectos reológicos y los atrapadores de radicales libres endógenos; solo son algunos de los beneficios del uso de la sangre como vehículo para la liberación de oxígeno en la cardioplegia. Se cree que futuros estudios revelaran otros componentes naturales de la sangre (enzimas, cofactores, substratos, electrolitos, etc.) -- que son importantes y que de otra manera tendrían que ser agregados a las soluciones creadas artificialmente.

La versatilidad de la cardioplegia sanguínea permite al cirujano cardíaco tratar miocardios muy deprimidos de reserva, así como prevenir en un alto grado el daño isquémico.

No se necesita sangre exógena para utilizar cardioplegia -- sanguínea, ya que se utiliza la sangre del circuito de CEC. La decisión de su uso debe realizarla el cirujano cardíaco quien puede seleccionar entre un sistema de tubos simple sumergido en un reservorio con líquido caliente o frío, o el uso de sistemas con intercambiadores de calor. El privar al paciente de los beneficios potenciales de la cardioplegia sanguínea incluye un aumento de la mortalidad perioperatoria, una estancia prolongada en la unidad de cui-

dados intensivos, y el desarrollo de fibrosis cardiaca tardía, incluso necrosis, con una protección miocárdica menos adecuada.[57]

EL pH DE LA CARDIOPLEGIA

Debemos hacer primero unos comentarios sobre lo que ocurre desde el punto de vista físico-químico con los gases disueltos en líquidos cuando desciende la temperatura en el líquido. Todos los gases tienen una temperatura, presión y un volumen determinado; si se mantiene la misma temperatura y se aumenta la presión, disminuye el volumen, ya que los gases son compresibles; y por el contrario al disminuir la presión aumenta el volumen ocupado por ese gas. Pero si lo que se varía es la temperatura, al disminuir ésta, el volumen del gas disminuye; en otras palabras, cada molécula de gas está más cerca de su vecina y el gas se contrae, la cantidad de gas es la misma pero su volumen es menor; lo contrario ocurre al aumentar la temperatura, el gas se expande, ocupa más lugar y aumenta su presión. Estos cambios desde el punto de vista físico, son de extrema importancia en biología ya que permiten comprender los cambios del pH intra y extracelular que ocurren en los sistemas vivos. Si recordamos la fórmula de Henderson y Hasselbach del pH, veremos que entran en juego factores como el pK (que es la constante de disociación del agua y cuyo punto neutral a 37°C es de 6.8 y a 20°C es de 7.2), y la relación entre el bióxido de car-

bono y los radicales de bicarbonato.

Si uno hace descender la temperatura de un líquido que contiene un gas en dilución (sangre y bióxido de carbono) la presión parcial de ése gas disminuirá proporcionalmente con cada grado de descenso térmico aunque la cantidad total de CO_2 permanezca constante (la cantidad total la llamaremos, contenido de ése gas, en éste caso CO_2). Entonces el descenso térmico de la sangre, cuando mantenemos el contenido de CO_2 constante, hace que el pH aumente - (si se mide corregido a ésa temperatura) y que la pCO_2 disminuya. A ésta modalidad se le denomina alfa-stat. Por otro lado, si pretendemos mantener el pH constante (7.40) deberíamos ir agregando - CO_2 a la mezcla para contrarrestar la disminución de volumen y de presión del gas a medida que desciende la temperatura. A ésto se le conoce como pli-stat.

Por cada grado de descenso térmico el pH aumenta 0.0134 de unidades, es decir, que si el pH óptimo a $37^\circ C$ es de 7.40, éste pH asciende a 7.67 cuando la temperatura desciende a $28^\circ C$, y a un valor de 7.8, cuando la temperatura desciende a $20^\circ C$, concomitantemente el pK del agua asciende con la caída de la temperatura y si a $37^\circ C$ es de 6.8, a una temperatura de $20^\circ C$ es de 7.2 unidades de pH, es importante éste cambio porque la célula miocárdica (al igual que el resto de la economía) contiene un elevado porcentaje de agua y en hipotermia debe seguir el metabolismo celular para conseguir energía para las funciones del mantenimiento de las es--

estructuras celulares.

Otros datos importantes son los siguientes: en hipotermia - el principal sistema buffer intracelular es la imidazolina, que es núcleo de algunos aminoácidos esenciales como el triptófano, integrante de todas las proteínas biológicamente activas; y el pH óptimo intracelular es de 7.70 a 28°C y se eleva a valores de 8.0 a 8.2 cuando el descenso térmico lleva al miocardio a niveles de 17- a 20°C. Por consiguiente, si el pH intramiocárdico no está en valores óptimos para la temperatura, el metabolismo, sea éste aeróbico o anaeróbico no va a conseguir energía, porque las funciones enzimáticas estarán deprimidas. La regulación del pH de las soluciones cardioplégicas (sanguíneas o cristaloides) es de primordial importancia y se han adoptado diversas soluciones a esto. Cuando se utiliza cardioplegia sanguínea el problema persiste, pero como la sangre se alcaliniza a medida que se enfría, como se vió anteriormente, éste problema no es importante siempre y cuando la perfusión sea conducida con propiedad y en estado de alfa-stat. Con cardioplegia cristaloides debe agregarse un amortiguador, por ejemplo bicarbonato de sodio o THAM, para situar el pH final de la solución en valores de 7.8 o por encima de éste. Utilizar cardioplegia con pH por debajo de éstos valores, produce detrimento de la función cardíaca y arritmias postreperusión.

OSMOLARIDAD DE LA SOLUCION CARDIOPLEGICA

La hipotermia y el paro cardíaco entorpecen el movimiento - los fluidos extracelulares del miocardio. La presión de perfusión tiene su importancia en la formación de edema miocárdico principal^lmente si se utiliza la vía retrógrada, o bien durante la reperfu- sión sea dada por vía anterógrada o retrógrada (la presión no debe pasar de 40 mmHg) porque de lo contrario el miocardio se edematiza y la función diastólica después del despinzamiento aórtico se dete^rriora proporcionalmente con el grado de edema.

La osmolaridad del líquido cardioplégico es el principal de^rterminante de la formación de edema en el corazón en paro e hipo- termia. Si se utiliza sangre como vehiculo cardioplégico, la osmo- laridad correcta está asegurada por los constituyentes proteicos, - solo que la hemodilución sea extrema. No importa que la osmolari- dad sea mantenida por constituyentes oncóticos u osmóticos, siem- pre y cuando se esté por encima de 300 mOsm. La osmolaridad ideal está en torno a los 380 mOsm y no debe sobrepasar los 400 mOsm, -- con una osmolaridad de 380 mOsm se consigue una reducción del 2% - del agua del miocardio por hora. Llegar a ésta cifra óptima es re- lativamente fácil y para ello puede utilizarse manitol, dextrosa ó albúmina en la cardioplegia cristaloides. La dextrosa tiene la ven- taja que además de dar osmolaridad aporta substrato para la pro---

ducción de energía, y el manitol además de ser osmóticamente activo tiene la particularidad de ser un atrapador de radicales libres. Es importante mencionar que mantener una osmolaridad de 380 en forma constante durante todas las fases de la cirugía cardíaca evita la formación de edema, y que utilizar osmolaridades de 300 o menos produce edema miocárdico que no revierte ni usando osmolaridades de 380 durante la reperfusión.[58]

A D I C I O N D E S U B S T R A T O S

La utilización de substratos durante el período de isquemia ya sea hipotérmica o normotérmica, tiene bases fisiológicas ya ampliamente estudiadas, siendo la glucosa con insulina uno de los -- substratos utilizados en la solución cardiopléctica, estudios realizados con la cardioplegia de St. Thomas han demostrado que la cantidad ideal de glucosa en la cardioplegia es de 11 mMol/L aunados a 10 U. de insulina/L y que cantidades más altas no producen ningún beneficio adicional, sino más bien pueden ser perjudiciales para el metabolismo cardíaco. [59] Si se utiliza solución cardiopléctica cristalóide sin oxigenar, las reservas miocárdicas de oxígeno se depletan en 8 segundos después de pinzada la aorta con la consiguiente cesación de la fosforilación oxidativa y en éste momento - se pasa a la vía anaeróbica para la obtención de ATP, solo que en éstas condiciones un gramo de glucosa solo produce 2 moléculas de

ATP en lugar de las 36 que produce en forma aeróbica, es por ésto que en los últimos años se ha tendido a la utilización de cardioplegias cristaloides oxigenadas o bien a la utilización de sangre como vehículo de la cardioplegia.

En estudios realizados por el Dr. Rosenkranz se ha demostrado que el glutamato produce energía tanto por la vía anaeróbica como por la aeróbica. Anaeróticamente mejora la vía malato-aspartato mejorando además la producción de ATP por vía anaeróbica al promover la glucólisis durante la isquemia. En condiciones aeróbicas la vía malato-aspartato está activa siendo ésta la base para que la NADH sea transportada al interior de la mitocondria, siendo el glutamato quien juega un importante papel en éste mecanismo. Además del glutamato, el aspartato unido al cetoglutarato entran al ciclo de Krebs para la formación de energía cuando se utiliza la vía aeróbica.[60]

Una recopilación de estudios concluye que los efectos benéficos del aspartato y el glutamato, no se justifican como uso rutinario, pero en corazones depletados de energía, se reducen los riesgos durante la revascularización urgente. (angina inestable, angina postinfarto y complicaciones postcateterismo o angioplastia), en los cuales se ha demostrado una reducción de la CK-MB y mejoría en el síndrome de bajo gasto postoperatorio, beneficiándose además con ésto último los enfermos con lesión significativa de tronco izquierdo y pacientes con función ventricular izquierda de-

primida que se manifiestan con fracción de eyección por abajo de 40%. [56] Adquieren éstos aminoácidos particular importancia durante la reperfusión, como método para reponer lo que se pierde durante la isquemia. [61]

A TRAPADORES DE RADICALES LIBRES

Por razones prácticas el Dr. Menasché en Francia, dividió los compuestos que disminuyen la lesión por radicales libres en tres grupos: 1).- atrapadores enzimáticos, 2).- antioxidantes de bajo peso molecular y 3).- quelantes de metales.

Dentro de los atrapadores enzimáticos se encuentran la superóxido dismutasa (SOD), catalasa y peroxidasa, siendo la SOD el más estudiado en forma experimental, demostrándose una disminución de la disfunción postisquémica con éstos compuestos; sin embargo, a pesar de que existen en forma natural en el organismo no se utilizan generalmente en humanos. Como éstos compuestos son de alto peso molecular, su penetración al medio intracelular no es posible por lo que su efecto solo es a nivel extracelular, siendo su principal blanco probablemente a nivel endotelial.

Dentro de los antioxidantes de bajo peso molecular se encuentran: la vitamina E, coenzima Q y glutathione (GSH), siendo éste último el más estudiado de éste grupo, demostrándose que al agregarlo a la solución cardioplégica o durante el inicio de la re-

perfusión, mejora la recuperación postisquémica. La vitamina E por ser una vitamina liposoluble no puede ser utilizada por vía intravenosa lo cual limita su uso a la vía oral preoperatoria, siendo muy incierto su beneficio, por lo que se han hecho estudios con análogos hidrosolubles de vitamina E encontrando que el análogo de alfa-tocoferol (trolox) fué muy efectivo para disminuir la lesión por radicales libres.[62] Este análogo de la vitamina E aunado a la vitamina C se ha comprobado que tiene propiedades de antioxidante y además la vitamina C por sí misma interviene en la formación de vitamina E a partir de los metabolitos de degradación de la vitamina E. El problema de su uso es su inestabilidad en cualquier solución, la cual se acentúa con la luz y a pH alcalinos por lo que por ser hidrosoluble su uso solo se limita a la infusión rápida preoperatoria por vía intravenosa ya que no es posible mezclarla con la cardioplegia cuando se utilizan pH alcalinos.

Los compuestos mencionados en éstos dos grupos se encuentran en forma natural en el organismo humano, sin embargo se ha demostrado que los del grupo uno se disminuyen desde el período isquémico y los del grupo dos principalmente se disminuyen durante la reperfusión.[28]

En el grupo tres se encuentran los quelantes de metales, principalmente la deferoxamina que es un quelante del hierro que in vitro ha demostrado que inhibe la peroxidación lipídica, lo cual reduce las consecuencias deletéreas de la isquemia y la reper

fusión durante la cirugía cardíaca. Clínicamente Menasché y cols. han utilizado bajas dosis de deferoxamina en pacientes sometidos a cirugía cardíaca y han encontrado que el concepto de los quelantes del hierro puede ser un apoyo adicional para mejorar la protección cardiopléctica. [27]

P R E C U R S O R E S D E N U C L E O T I D O S

Algunos investigadores han postulado que la causa de la alta mortalidad quirúrgica en pacientes con infarto reciente y que son sometidos a revascularización coronaria, se debe a una reducida tolerancia a la isquemia del miocardio no infartado. El ácido orótico es un precursor de los nucleótidos de pirimidina, el cual forma la mitad de las bases nitrogenadas de los ácidos nucleicos que son esenciales para la síntesis proteica. Los posibles mecanismos de acción del ácido orótico incluyen: 1).- aceleración de la síntesis proteica y 2).- incremento de los niveles de nucleótidos de uridina y UDP-glucosa, con lo cual se incrementan o preservan las reservas de glucógeno el cual suple de sustrato al metabolismo anaeróbico. El ácido orótico puede incrementar los fosfolípidos por vía de la citidina fosfato (CDP), colina y de la citidina difosfato etanolamina. Debido a que la isquemia produce daño a las membranas y depleta las reservas de nucleótidos de pirimidina, es concebible que la reparación de la membrana pueda ser acelerada

mediante la resíntesis de complejos lipídicos. La administración clínica algunos días antes de la cirugía puede reducir el riesgo de la revascularización postinfarto reciente en forma muy significativa.[63]

CONTRIBUCION DEL ATP A LA DISFUNCION VENTRICULAR

Aún cuando el ATP es la fuente de energía requerida para la adecuada función ventricular y el metabolismo miocárdico, también es el principal sustrato de los precursores de radicales libres.- [64] Alrededor del 90% al 95% del ATP utilizado durante la isquemia miocárdica es retenido en el cardiomiocito en forma de inosina. Durante la reperfusión la inosina es convertida rápidamente a hipoxantina, xantina y ácido úrico, lo cual produce radicales libres de oxígeno por medio de la xantinaoxidasa por lo que se han utilizado compuestos para bloquearla, tales como el alopurinol y el oxipurinol.[65] Sin embargo no todos los estudios han comprobado su eficacia, lo cual se piensa que se debe a que la oxidación de la hipoxantina es especie-dependiente y en particular, es mínima en corazones humanos. Esto sugiere que los efectos antiisquémicos del alopurinol están relacionados predominantemente a su habilidad para atrapar radicales hidroxyl.[27]

Las estrategias estudiadas para modular el metabolismo y --

transporte de la adenosina y la inosina y así evitar la formación de substratos de radicales libres durante la reperfusión, han sido: la utilización de una combinación de EHNA (inhibidor de la deaminasa de adenosina) y nitrobenzylmercaptapurina ribosin (NBNPR) que es un bloqueador específico del transporte de nucleótidos, y así prevenir la deaminación de adenosina a inosina y además bloquear la liberación de adenosina e inosina durante la reperfusión. Ahora bien: su utilización debe ser durante el período de isquemia ya que se ha demostrado que su utilización solo durante la reperfusión no tiene los beneficios de mejorar la disfunción ventricular postisquémica, ya que durante la isquemia es cuando se transforma el ATP en adenosina e inosina y además es cuando sale la adenosina de la célula, lo cual permite que no haya substratos para la formación del ATP durante la reperfusión, que es lo que se evita con el uso de NBNPR; lo que se demuestra al verificar que el ATP no se recupera cuando éste compuesto solo se utiliza durante la reperfusión.[66, 67]

Otros compuestos que inhiben el transporte de adenosina a través de la membrana son: dipiridamol y mioflazine, ambos, aumentan el flujo sanguíneo coronario así como también el flujo sanguíneo colateral coronario. Además la mioflazine también es un antagonista de los canales del calcio lo cual puede contribuir a su efecto cardioprotector.[68]

FARMACOS QUE EVITAN LA ENTRADA DE CALCIO A LA CELULA

La acumulación patológica de calcio intracelular es un evento crítico asociado a la lesión de isquemia/reperfusión. La entrada del calcio al cardiomiocito se ha intentado evitar utilizando -- bloqueadores de los canales lentos del calcio en las soluciones -- cardioplégicas. La eficacia de éstos ha sido amrginal, ésto debido probablemente al efecto dependiente de temperatura de los bloqueadores del calcio, por ésta razón se han buscado otras alternativas para bloquear la entrada de calcio a la célula. Ahora bien, es importante mencionar que la depleción total de calcio es deletérea, ya que juega un papel crítico en el acoplamiento de contracción/relajación. En modelos de corazones aislados el uso de soluciones -- cardioplégicas cristaloides sin calcio es deletéreo, sin embargo, en corazones in vivo, el flujo colateral no coronariano impide la depleción total de calcio en el cardiomiocito e inclusive es posible que sea la fuente de la entrada de una gran cantidad de calcio a la célula durante la isquemia, es ésta una de las razones del uso de citrato fosfato dextrosa (CPD) en las soluciones cardioplégicas, ya que el citrato fija calcio en el medio extracelular y por ende evita su entrada a la célula durante la isquemia.

Un prometedor agente que últimamente se ha introducido es -- el antagonista de la calmodulina llamado trifluoperazina, cuya fun

ción es regular la homeostasis del calcio. [69] La calcio calmodulina dependiente de proteincinasa estimula el intercambio de sodio intracelular por calcio extracelular. Se ha postulado que bajo condiciones de acumulación patológica de sodio intracelular, el intercambio de sodio por calcio es dañino ya que promueve la entrada de calcio a la célula y por ende, ésta se sobrecarga. Durante la isquemia miocárdica la sodio/potasio ATPasa está inactivada causando incremento de sodio intracelular, además, ésta enzima, localizada en la membrana sarcolémica es altamente sensible a la lesión por radicales libres. Durante la reperfusión, la acidosis intracelular promueve el intercambio de hidrógeno por sodio para poder recuperarse, lo cual también contribuye a los altos niveles de sodio intracelular. Por todo lo anterior es que se piensa que con la utilización de trifluoperazina se previenen teóricamente las alteraciones del calcio que acompañan a la lesión por reperfusión. Además, durante la reperfusión, y una vez restaurada la fosforilación oxidativa se provee la energía necesaria (ATP) para regular la función de la calcio calmodulina dependiente de proteincinasa. Es importante recalcar que hay solo evidencias experimentales que demuestran resultados promisorios.

LOS ESTEROIDES EN LA PROTECCION MIOCARDICA

Los esteroides mejoran la contractilidad miocárdica global y regional en los pacientes sometidos a cirugía cardiaca con períodos prolongados de isquemia, además disminuyen la liberación de creatincinasa (CK) durante la reperfusión. El mecanismo por medio del cual actúan los esteroides es mejorando la función celular y presumiblemente incrementando la sobrevivencia celular ante la presencia de lesión isquémica severa. Los glucocorticoides como la dexametasona actúan mediante la inducción de inhibidores de fosfolipasa A, éstos inhibidores se encuentran en forma natural en las proteínas y se les llama "lipocortin", actuando como mediadores antiinflamatorios que inhiben la liberación de ácido araquidónico (C20:4) que es un producto de la hidrólisis de la membrana de fosfolípidos mediada por la fosfolipasa A2.

El papel de la dexametasona en la preservación de la membrana de fosfolípidos está fuertemente apoyada por Brasitus y cols. [70], él basa sus resultados en el incremento de la actividad de la lysofosfatidylcolina acyltransferasa, que incrementa el nivel de fosfatidyl colina, lo cual produce una mejor función de la membrana celular; ésta respuesta a la dexametasona además se comprueba por el aumento del flujo sanguíneo coronario y del consumo de oxígeno miocárdico durante la reperfusión.[71]

ADENOSINA COMO ADYUBANTE EN LA CARDIOPLEGIA

Las propiedades benéficas de la adenosina están dadas por medio de sus receptores A_2 , los cuales producen vasodilatación coronaria, previenen la adherencia de los neutrófilos al endotelio vascular y también previenen la liberación de aniones superóxido de los neutrófilos activados, otro de los beneficios de éstos mismos receptores se menciona que es evitar la agregación plaquetaria y prevenir la microtrombosis con lo que se mejora el fenómeno "non reflow". Los receptores A_1 de la adenosina tienen efectos contrarios a los A_2 , pero existe la ventaja de que la mayor cantidad de receptores en el endotelio vascular coronario son del tipo A_2 , por lo que la adición de concentraciones farmacológicas de adenosina (1-10 mMol/L) a la cardioplegia durante la isquemia y la reperfusión puede ser benéfica en cuanto a los resultados de cirugía cardíaca.[68]

Otro enfoque de los beneficios de la adenosina (1 mMol/L) en la solución cardioplégica hipercalemica (26 mMol/L) fué dado -- por el estudio de Willen de Jong en Sudafrica, quien encontró que: 1).- produce un paro cardíaco más rápido, 2).- mejora la función cardíaca durante la reperfusión y 3).- el mecanismo electrofisiológico de paro cardíaco es combinado tanto por la adenosina como por el potasio.[72]

NORNOTERMIA VERSUS HIPOTERMIA

Bigelow y posteriormente Shumway, hicieron importantes contribuciones para identificar a la hipotermia como un método para - limitar la lesión isquémica, especialmente cuando se utilizaba sin cardioplegia. Los dos axiomas concernientes a la protección miocárdica que prevalecen en un gran número de cirujanos, son los siguientes: "Todo está bien si el corazón está tan frío como sea posible", especialmente cuando son utilizadas soluciones cardioplégicas hipotérmicas, el otro axioma es "Tenemos una batalla contra el reloj durante el pinzamiento aórtico". Datos actuales sugieren que éstos dos conceptos son extremos y ahora fuera de moda, y que el - daño isquémico está más relacionado a la "técnica de protección -- miocárdica" que al "tiempo de pinzamiento aórtico".

La hipotermia cardiaca tiene sus efectos favorables sobre - la protección miocárdica durante la cirugía cardiaca por: 1).- reducir el metabolismo miocárdico y el consumo de oxígeno, 2).- reducir la velocidad del proceso que produce muerte celular miocárdica y 3).- promover paro electromecánico. Sin embargo, tiene efectos - desfavorables sobre el endotelio coronario, las resistencias vasculares y sobre el ritmo de recuperación del miocardio dañado por isquemia. Aunque la curva de disociación de la oxi-hemoglobina se -- desvía hacia la izquierda durante la hipotermia, se descarga una - cantidad sustancial de oxígeno durante la perfusión con cardiople-

gia sanguínea hipotérmica. La hipotermia profunda puede tener algunos efectos adversos, entre los que se incluyen: edema que es debido a la inactivación de la sodio/potasio ATP, alteración de plaquetas y leucocitos, alteración de la estabilidad de la membrana, y - daño al flujo de calcio que produce contractura si el corazón es rápidamente enfriado mediante la perfusión con sangre hipotérmica no cardioplégica, cuando éste se encuentra latiendo; éste efecto es contrarrestado con la utilización de cardioplegia sanguínea normotérmica para la inducción del paro cardíaco antes del enfriamiento miocárdico profundo.

Los requerimientos de energía miocárdicos están determinados principalmente por el trabajo electromecánico del corazón, y - secundariamente por la temperatura. Las bajas demandas de oxígeno que ocurren cuando el corazón se encuentra en paro y descomprimido se deben a que la actividad electromecánica está completamente parada. El paro normotérmico reduce las demandas de oxígeno aproximadamente un 90% (a solo 1 ml/100gr/min.) y la hipotermia a 22°C baja el consumo de oxígeno miocárdico un 7% más (a 0.3ml/100gr/min.) de los requerimientos del corazón latiendo y trabajando, notándose una muy ligera reducción adicional en el consumo de oxígeno a 10°C. Consecuentemente, bajar la temperatura miocárdica a menos de 15°C tiene muy poco efecto sobre los requerimientos de oxígeno miocárdico. Además, la reducción de la temperatura miocárdica a menos de - 15°C, y especialmente a nos de 10°C, puede causar más depleción de

energía miocárdica y retardar la recuperación metabólica y funcional. El enfriamiento tóxico profundo puede además producir arritmias postoperatorias más frecuentemente, incrementa la prevalencia de complicaciones pulmonares (que incluyen parálisis diafragmática atelectasias y derrames pleurales) y produce lesión térmica epicárdica si se utiliza hielo frappee. El costo monetario para hacer la temperatura miocárdica un barómetro de protección, incluye la compra de equipo para monitorizar y mantener la temperatura. "El aspecto más costoso de la hipotermia profunda es la impresión de que ésta forma un pilar en la protección miocárdica que tiene un valor intrínseco tal, que otros aspectos de protección miocárdica pueden ser desatendidos, y de ésta manera exponer al paciente a un daño de isquemia/reperfusión que puede ser evitado".

La reinfusión intermitente de cardioplegia hipotérmica (con intervalos de 10 a 20 minutos) mantiene parado y en hipotermia al corazón, el uso de sangre como vehículo para la cardioplegia produce protección adicional, en parte por su habilidad para mantener la liberación de oxígeno, restablecer los niveles de oxígeno episódicamente, disminuir el edema miocárdico, y remover los metabolitos acumulados. Los períodos intermitentes de isquemia hipotérmica proveen condiciones óptimas para operar y retardar el regreso de la actividad electromecánica hasta que la solución cardioplégica es lavada por medio del flujo colateral no coronario.

El corazón no se encuentra isquémico cuando se está infun--

dicando soluciones cardioplégicas oxigenadas, por lo que para determinar el verdadero tiempo de isquemia global, habría que restarle al tiempo de pinzamiento aórtico, el tiempo de la duración de la administración de la cardioplegia. La versatilidad de la sangre como vehículo para la cardioplegia se deriva de muchas consideraciones, que hacen que la cardioplegia sanguínea pueda ser liberada en normotermia (37°C), lo cual provee "una resucitación cardiaca activa", bien sea para una mejor preparación del corazón para los períodos de isquemia hipotérmica necesarios para facilitar técnicamente la cirugía, o bien para limitar la lesión por reperfusión en miocardios muy deprimidos. El propósito de la normotermia durante la inducción de paro con cardioplegia sanguínea y durante la reperfusión, es optimizar el ritmo de recuperación metabólica y de ésta manera proveer un ambiente apropiado para la acción de los constituyentes de la solución cardioplégica y así obtener el efecto deseado.[1]

SOLUCION CARDIOPLEGICA SANGUINEA FRIA

Dentro de los métodos utilizados para protección miocárdica está la utilización de cardioplegia sanguínea hipotérmica; la cual puede dividirse en dos técnicas: la infusión continua y la infusión intermitente. Khuri y cols., han demostrado la eficacia y su

perioridad de éstas técnicas tanto en estudios clínicos como experimentales, llegando a la conclusión de que ésta técnica es mejor en corazones con hipertrofia ventricular izquierda.[73]

Estudios en animales demuestran que la administración de solución cardioplégica sanguínea fría reduce marcadamente el grado de acumulación de hidrogeniones (H⁺) durante el pinzamiento aórtico, lo cual evita la caída del pH miocárdico, lo cual es un buen indicador clínico de adecuada protección miocárdica, y que la simple utilización de solución cardioplégica cristalóide falla para producir una adecuada protección, sobre todo en hipertrofia ventricular y en pinzamientos aórticos más allá de 75 minutos.

Varios factores contribuyen al efecto benéfico de la solución cardioplégica sanguínea fría en la prevención de acidosis miocárdica, los cuales son: 1).- la sangre libera más oxígeno al miocardio, sin embargo es dudosa su capacidad de liberarlo a bajas temperaturas (por debajo de 8°C). 2).- La sangre es un excelente amortiguador fisiológico por su variado contenido de proteínas y en particular el anillo imidazol de la histidina.

Por otra parte la cardioplegia sanguínea fría no ha demostrado su beneficio en la acidosis tisular durante el fenómeno de reperfusión, tema importante en ésta revisión que será tratado posteriormente, y que forma parte de las técnicas para lograr una protección lo más óptima posible.

En resumen, la solución cardioplégica cristalóide usada en

pacientes sometidos a cirugía cardíaca, requieren significativamente más inotrópicos y apoyo mecánico durante el destete de la circulación extracorpórea, que los pacientes en los que se utiliza cardioplegia sanguínea fría, y no se ha demostrado diferencia significativa con la técnica de infusión intermitente o continua, excepto en pacientes con pinzamientos aórticos prolongados y de pacientes de alto riesgo como son aquellos que tienen hipertrofia ventricular izquierda. La técnica de administración y la composición de la cardioplegia se presentan en el apéndice I.

INFUSION CONTINUA Vs INTERMITENTE DE LA CARDIOPLEGIA

Los reportes acerca de las consecuencias adversas de la cardioplegia hipotérmica y la isquemia intermitente, hicieron que el grupo de Toronto iniciara el uso de la cardioplegia sanguínea normotérmica sin hipotermia sistémica, utilizándola como una estrategia cardioprotectora donde el paciente y el corazón son mantenidos a 37°C y la cardioplegia es infundida en forma continua en tanto sea posible. Ellos llegaron a la conclusión de que el paro electromecánico por sí mismo disminuye los requerimientos de oxígeno miocárdico -- hasta niveles tan bajos, que la hipotermia profunda solo agrega -- mínima reducción en las demandas de oxígeno.

Este concepto, desde el punto de vista fisiológico suena a

decuado, pero puede ser algunas veces difícil de mantener, ya que puede ser difícil mantener el flujo continuo de cardioplegia sanguínea a las coronarias cuando el corazón se manipula, ya que se produce incompetencia de la válvula aórtica en el caso de la infusión anterógrada. Esta limitación puede ser librada con la utilización de la vía retrógrada para la infusión de la cardioplegia. Sin embargo puede ocurrir un daño cardíaco muy severo no intencionado si la cánula de perfusión retrógrada se sale del seno venoso coronario en forma inadvertida. La cardioplegia continua hace que se usen grandes volúmenes de solución cardiopléctica, con el consiguiente riesgo de hipercalcemia y hemodilución sistémica si el pinzamiento aórtico es prolongado. Más importante es aún la lesión isquémica que se produce a normotermia cuando se para la infusión continua con el objetivo de producir un campo quirúrgico sin sangre y así aumentar la precisión quirúrgica (ejem. durante la realización de las anastomosis distales durante la revascularización coronaria), y especialmente si la actividad electromecánica recurre cuando el flujo colateral no coronario lava la solución cardiopléctica. La recurrencia de la actividad electromecánica puede ser deletérea si se infunde solución cardiopléctica hipotérmica inmediatamente antes de que se pare la infusión de cardioplegia normotérmica continua sanguínea retrógrada.

La ventaja indiscutible que se obtiene con la técnica de infusión continua de cardioplegia sanguínea normotérmica, es que se

evita o limita el daño de reperfusión ya que se está evitando la isquemia, y además en el caso de que se pare la infusión, la reperfusión se limita mucho al reiniciarse la infusión ya que se está utilizando sangre a normotermia, lo cual como veremos posteriormente, funcionaría como una reperfusión controlada.

La idea de que uno puede estar constantemente resucitando el corazón, además de prevenir la isquemia, es la que se apela para apoyar ésta técnica, sin embargo, esto no ha sido provado, ya -- que esto ocurre solamente si hay una distribución homogénea y adecuada de la solución cardioplégica. Además, el proceso de resucitación requiere de restablecer los substratos depletados y evitar la sobrecarga de calcio, además de otros aspectos que pueden ser regulados por la composición de la cardioplegia.

A pesar de que los resultados clínicos tempranos han sido satisfactorios, resultados experimentales muestran limitaciones de la técnica de cardioplegia sanguínea normotérmica continua cuando -- esto se comparan con la infusión intermitente de cardioplegia hipotérmica anterógrada/retrógrada.

Como se mencionó anteriormente, para evitar el problema de la mala infusión de cardioplegia continua anterógrada cuando se -- luxa el corazón, se empezó a utilizar la vía retrógrada para liberar ésta cardioplegia, sin embargo, existen reportes que sugieren fuertemente que la distribución retrógrada puede ser deficiente en algunas áreas del miocardio, y que cuando se utiliza hipotermia no

hay tanto problema, ya que la hipotermia por si misma produce disminución de las demandas de oxígeno miocárdico; pero cuando se utiliza normotermia, éstas áreas quedan desprotegidas y a merced de un daño isquémico normotérmico.

Es importante mencionar que existen además algunos aspectos que se desconocen de ésta técnica y que juegan un papel muy importante, entre los que se encuentran los siguientes: 1).- ¿Qué flujo de cardioplegia es necesario para asegurar que todas las áreas del miocardio reciban suficiente flujo para reunir las necesidades metabólicas?, 2).- ¿Cuanto tiempo se puede interrumpir el flujo sanguíneo coronario de la cardioplegia con seguridad antes de que se produzcan cambios isquémicos, y como pueden éstos cambios ser reparados con la reiniciación del flujo cardioplégico?, 3).- ¿Cual es la composición ideal de la cardioplegia? ¿es diferente de la composición utilizada por la cardioplegia hipotérmica intermitente? --- 4).- ¿La cirugía normotérmica de corazón, con el paciente a 37°C, produce un sangrado mayor debido a los altos flujos que muchas veces deben ser mantenidos por encontrarse en normotermia?, 5).- ¿Las complicaciones cerebrales se incrementarán durante la perfusión -- con flujo no pulsátil en donde el promedio de presión de perfusión es bajo?, 6).- ¿Serán más fatales los accidentes de perfusión? ya que el tiempo disponible por el perfusionista (3 á 4 min.) para -- parar la CEC y corregir el problema es muy corto y tiene que ser -- suficiente, ya que si se pasa, puede ocurrir daño cerebral.[1]

CIRUGIA CARDIACA NORMOTERMICA :
EL PUNTO DE VISTA DE LOS GRUPOS QUE LA HAN UTILIZADO:

A pesar de los numerosos avances en los métodos de protección miocárdica, el tiempo sigue siendo el mayor enemigo del cirujano de corazón. El pinzamiento aórtico produce isquemia miocárdica que depende solamente de una pequeña cantidad de energía producida por el metabolismo anaeróbico. Los procedimientos prolongados, están en la gran mayoría de los casos, asociados con una alta morbimortalidad.

Los avances técnicos en la cirugía cardiaca, pueden en efecto, lograr prolongar el tiempo de seguridad durante el pinzamiento aórtico. Inicialmente, las cirugías cardiacas con paro isquémico - normotérmico fueron críticamente limitadas a períodos cortos de -- pinzamiento aórtico, lo cual si se prolongaba más allá de 45 minutos producía como resultado un "stone heart". Griep y cols. iniciaron la hipotermia tóptica para producir enfriamiento cardiaco profundo y así incrementar el tiempo de seguridad en el pinzamiento -- aórtico a 60 minutos, la introducción de la cardioplegia potásica fría vino a prolongar la duración segura del pinzamiento aórtico -- hasta 120 minutos. Weisel y cols. han mostrado que a pesar del uso de hipotermia y cardioplegia potásica, la lesión miocárdica y el -- deterioro de la función ventricular izquierda, están directamente relacionadas con el tiempo de pinzamiento aórtico. Además, en pa--

cientes con disminución de la reserva miocárdica preoperatoria y a aquellos que requieren cirugía de urgencia, se recomienda que el tiempo de pinzamiento aórtico no se prolongue a más de 80 minutos. Ultimamente se ha mencionado el concepto del paro cardíaco electro-mecánico con el corazón perfundido en forma continua con sangre normotérmica, lo cual provee una protección miocárdica muy cercana a lo ideal. Bajo estas condiciones, el tiempo de isquemia miocárdica es independiente del tiempo de pinzamiento aórtico; el pinzamiento aórtico simplemente separa la sangre hipercalemica perfundida al corazón, de la sangre normocalémica perfundida al resto del cuerpo.

Con este método se han operado múltiples series de pacientes con clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) IV y grado 4 de función ventricular izquierda, reportándose baja morbilidad, baja incidencia de síndrome de bajo gasto y un pequeño porcentaje de infarto perioperatorio.[74, 75]

En adición a lo anterior, también se ha utilizado el paro normotérmico acrobico con perfusión continua por vía del seno venoso coronario, esto después de una dosis inicial de cardioplegia por vía anterógrada para producir el paro más rápido, reportándose con esta técnica excelentes resultados.[76]

Cecil C. Vaughn y cols. en el Hospital Bautista de Phoenix, Arizona, realizaron un estudio retrospectivo para determinar si la cardioplegia sanguínea normotérmica continua ofrecía ventajas so-

bre el método tradicional de cardioplegia cristaloiide no oxigenada anterógrada en pacientes sometidos a revascularización coronaria.

Los resultados que obtuvieron sugieren que hay una reducción en la mortalidad anual, principalmente en los pacientes de alto riesgo, sin que la mejoría en la mortalidad alcanzara una significación estadística, mencionándose que esto era muy probablemente por el bajo número de pacientes estudiados. El porcentaje de infarto miocárdico intraoperatorio se disminuyó dramáticamente y la desfibrilación postdespinzamiento aórtico rara vez se utilizó, ya que el 98% de los pacientes en que se utilizó la cirugía normotérmica de corazón, éste empezó a latir en forma espontánea dentro de uno y medio minutos después de despinzar la aorta. Se ha observado además que los requerimientos postoperatorios de vasodilatadores se disminuyen importantemente, ya que el paciente se encuentra normotérmico y por lo tanto está vasodilatado y con altos gastos cardíacos.[77]

Por último mencionaremos que la cirugía cardíaca normotérmica es técnicamente compleja, particularmente cuando se compara con la infusión intermitente de cardioplegia cristaloiide oxigenada hipotérmica; que hay una curva de aprendizaje, y que hay que reconocer que no todos los pacientes son candidatos para ésta técnica, -- sin embargo no es posible saberlo sino hasta después de iniciado el procedimiento, sin embargo, se ha observado que sobre todo los corazones hipertróficos son los que presentan éste problema ya que

son difíciles de perfundir adecuadamente con la cardioplegia normotérmica sanguínea, lo cual les produce un metabolismo anaeróbico - que en normotermia es muy deletéreo, por lo que se recomienda en éstos casos no utilizar ésta técnica.

Quizá el problema más serio que se presenta con la cardioplegia sanguínea normotérmica sea, que cuando se utiliza la circulación extracorpórea a temperatura de 37°C, se produce vasodilatación sistémica, lo cual se relaciona probablemente a una activación del complemento, una incrementada degranulación de neutrófilos y un aumento en la liberación de histamina; esto produce un incrementado requerimiento de alfa-agonistas para mantener una adecuada presión sistémica durante la perfusión. De tal manera que el cerebro es el que se encuentra en más riesgo de daño, ya que el cerebro normotérmico es más susceptible a daño isquémico y microembólico durante la CEC que el que se mantiene en hipotermia. Por todo lo anterior algunos grupos quirúrgicos que utilizan la "cirugía cardíaca normotérmica" utilizan realmente una perfusión con hipotermia leve (33° a 34°C) sistémica durante la circulación extracorpórea; y es en éstos grupos en donde no se ha reportado incremento del daño neurológico, que de lo contrario, cuando se utiliza la perfusión sistémica a 37°C, el riesgo de daño neurológico se incrementa de 1.0% hasta 3.1%. [78]

La técnica para la aplicación de éste método y la fórmula de la solución cardiopléctica se presentan en el apéndice II.

INDUCCION DE PARO CON CARDIOPLEGIA SANGUINEA CALIENTE

Durante muchas cirugías cardiacas electivas se utiliza solución cardioplégica hipotérmica para parar el corazón rápidamente y otorgar una perfusión hipotérmica. Sin embargo, en pacientes críticos que tienen depletadas las reservas de energía miocárdica, la inducción del paro con cardioplegia sanguínea normotérmica optimiza el porcentaje de reparación tisular después del pinzamiento aórtico, esto es debido a que restablece el ATP miocárdico en un 35%, evitando así más depleción antes de que el corazón caiga en asistolia, esto se ha visto sobre todo en pacientes con enfermedad valvular avanzada y en pacientes isquémicos cuando ocurre depleción de ATP y glucógeno en áreas lejanas a un sitio de infarto, las cuales tratan de aumentar su contracción para compensar áreas que están infartadas. La inducción caliente mejora la tolerancia del músculo no infartado a la isquemia producida durante el pinzamiento aórtico.

La teoría implica en este fenómeno benéfico es atribuida a que la inducción de paro con cardioplegia sanguínea caliente evita el rápido enfriamiento miocárdico antes del paro isquémico, lo cual evita la entrada brusca de calcio a la célula, produciendo un incremento en el calcio libre intracelular, que produce en gran parte la lesión celular que se presenta durante la isquemia y re-

perfusión. Esta entrada brusca de calcio al interactuar con los miofilamentos, produce una hipercontractura del miocardio, lo cual explica la disminución en la protección miocárdica. Otra teoría involucrada es la activación de enzimas degradantes que dañan la síntesis de ATP en la mitocondria y la estimulación de reacciones mediadas por ATPasa dependiente de calcio, así como reacciones mediadas por radicales libres.

Los niños son más susceptibles a la contractura miocárdica por el rápido enfriamiento, simplemente por su menor masa corporal lo que permite un enfriamiento más rápido. Se han obtenido mejores resultados clínicos postoperatorios al evitar la hipercontractura producida por el enfriamiento rápido usado durante la inducción de paro con hipotermia.[79]

Es importante manifestar que la inducción de paro con cardioplegia sanguínea caliente, es una técnica muy benéfica en pacientes con deterioro miocárdico avanzado, como lo son los pacientes isquémicos que se encuentran en estado de choque cardiogénico y que tienen un miocardio susceptible de ser salvado al revertirle la isquemia "miocardio salvable". Desde hace una década, a ésta cardioplegia sanguínea se le ha agregado glutamato y posteriormente aspartato, lo cual mejora el metabolismo aeróbico y anaeróbico, optimizando de ésta manera el porcentaje de reparación metabólica antes de que el corazón se someta a isquemia hipotérmica. Con ésta técnica se han obtenido mejores resultados en cuanto al funciona--

miento ventricular en el postoperatorio inmediato, lo cual produce un retiro temprano del apoyo mecánico y farmacológico, con lo cual se llega a abatir la mortalidad operatoria en los pacientes de alto riesgo; previniendo también la mortalidad tardía ya que se disminuye la posibilidad de fibrosis miocárdica tardía, sin olvidar - que con ésta técnica no se detiene la historia natural de la enfermedad de éstos pacientes.[80]

La técnica para utilizar este método y la fórmula de la cardioplegia sanguínea normotérmica de inducción de paro, se muestran en el apéndice III.

LA REPERFUSION EN LA PRACTICA .

Definiremos al daño producido por la reperfusión como las alteraciones producidas por la reinstauración del flujo sanguíneo coronario, siendo éstas: funcionales, metabólicas y estructurales.

El cirujano y el anestesiólogo cardiacos están en una posición privilegiada para evitar el daño de reperfusión, ya que pueden controlar las condiciones de la reperfusión por medio de controlar la composición de la solución con que se reperfunda al corazón, así como también controlar el mecanismo de administración de ésta solución de reperfusión.

La lesión de reperfusión se caracteriza por:

A).- Acúmulo de calcio intracelular.

- B).- Brusco edema intracelular con reducción del flujo sanguíneo - coronario postisquémico "fenómeno non reflow", con la consiguiente disminución de la complianza ventricular.
- C).- Inhibición de la utilización de oxígeno, aún cuando el flujo coronario y el aporte de oxígeno sean suficientes.
- D).- Baño medido por radicales libre de oxígeno, incluyendo la activación y adherencia de neutrófilos.

"Estudios en corazones con isquemia global y regional ha mostrado que el destino de un miocardio en peligro está determinado más por un cuidadoso control de las condiciones de reperfusión, así como de la composición de la solución de reperfusión; que por el tiempo de duración de la isquemia misma."

Las siguientes son maniobras que deberían utilizarse para evitar el daño por reperfusión y que están al alcance de todo cirujano y anestesiólogo cardiaco.

- 1).- Reoxigenación del miocardio isquémico con sangre oxigenada para reiniciar el metabolismo aeróbico abolido durante el pinzamiento aórtico, y de ésta manera producir energía que servirá para reparar la lesión celular.
- 2).- Recalentar la solución de reperfusión a 37°C para optimizar el ritmo de recuperación metabólica.
- 3).- Reperfundir durante un período de tiempo, más que por dosis, para optimizar la utilización de oxígeno y nutrientes.
- 4).- Disminuir los requerimientos energéticos del corazón, mante-

niéndolo parado durante la reperfusión, ésto se logra con una solución de reperfusión con 8 a 10mEq, de KCl/L, y con ésto canalizar el oxígeno y nutrientes a reparar el daño isquémico más que a conseguir trabajo mecánico.

- 5).- Restablecer los substratos del miocardio con aspartato, glutamato y glucosa, para optimizar la producción de energía aeróbica.
- 6).- Utilizar una reperfusión alcalótica para contrarrestar la acidosis tisular y así conseguir un medio óptimo para la acción enzimática durante la recuperación.
- 7).- Reducir temporalmente el calcio iónico y de éste modo evitar su entrada a la célula.
- 8).- Aumentar la osmolaridad de la solución de reperfusión, reperfundiendo con una presión menor de 50mmHg para disminuir el edema celular y el daño endotelial.
- 9).- Agregar a la solución de reperfusión atrapadores de radicales libres de oxígeno para evitar el daño a la célula y -- sus membranas.
- 10).- Depletar de neutrófilos la solución de reperfusión ya sea -- con filtros para atrapar neutrófilos en el circuito de infusión o bien inhibirlos con anticuerpos monoclonales.

Si todos éstos puntos son conseguidos, quizá la reperfusión controlada sea el elemento fundamental y de primera importancia en cualquier método de protección miocárdica. Más aún, en corazones -

mal protegidos, ya sea por razones técnicas ó por una técnica mal llevada ó mal concebida. Una reperfusión que cumpla con lo anteriormente expuesto, conseguirá un corazón sin daños estructurales, metabólicos y funcionales, así como un exitoso resultado final en cuanto a función inmediata y tardía se refiere.[1]

El porcentaje de mortalidad perioperatoria en pacientes con choque cardiogénico posterior a infarto agudo de miocardio se ha reportado de un 30% a un 70%, sin embargo, desde la utilización de dosis intermitentes de cardioplegia sanguínea hipotérmica aunada a la utilización de inducción de paro y reperfusión con cardioplegia sanguínea normotérmica, éste porcentaje de mortalidad operatoria se ha reducido a menos del 10%.[81]

La técnica de aplicación de éste método y la composición de la solución cardioplégica de reperfusión se muestran en el apéndice IV.

APLICACION DE LA PROTECCION
MIOCARDICA EN PEDIATRIA

ELEMENTOS ANATOMICOS Y FISIOLOGICOS: CONDICIONES NORMALES:

Numerosas observaciones en modelos animales han reportado una gran tolerancia del corazón neonatal normal a los períodos de - isquemia hipotérmica. El miocito en desarrollo tiene algunas ventajas teóricas sobre la isquemia e hipoxia , cuando se compara con - el miocito maduro. Ésto debido a la dependencia temprana de la glucólisis y la facilidad para el metabolismo anaeróbico. Además el - corazón neonatal tiene una relativa disminución en la concentración de 5'-nucleotidasa, lo cual puede contribuir a los altos niveles de precursores de ATP miocárdico durante la isquemia.[82] También, durante la isquemia, el corazón inmaduro puede beneficiarse de la mejoría en la transaminación de aminoácidos así como de la - glucólisis. Como quiera que sea, a normotermia, la tolerancia a la isquemia del corazón de un conejo recién nacido es rápidamente perdida después de 30 a 40 minutos y ciertamente no es más resistente que el corazón de adulto.[83]

RESERVA Y TRANSPORTE DE CALCIO:

Una segunda variante anatómica en el corazón de mamífero inmaduro, es el pobre desarrollo del retículo sarcoplásmico y de los

túbulos "1", en comparación con los del adulto. Esto hace que el corazón inmaduro dependa del calcio externo para el acoplamiento de excitación-contracción y el desarrollo de tensión, debido a la inhabilidad relativa del retículo sarcoplásmico para retener y liberar calcio en cantidades adecuadas para iniciar el proceso. Contrariamente, la lesión mediada por el calcio que ocurre durante la hipoxia/isquemia y particularmente durante la reperfusión es muy importante en el neonato. Esta sobrecarga de calcio puede resultar de un gran número de factores, incluyendo el intercambio de sodio-calcio, el cual se incrementa durante la hipoxia, y la generación de radicales libres de oxígeno durante la reperfusión, los cuales aumentan la permeabilidad de la membrana al calcio.[84] Mientras que la contractura cardíaca que se produce con la isquemia puede ser reversible en el corazón neonato, ésta si lo es en el corazón adulto; pero en cambio ocurre más rápidamente en el corazón inmaduro después de isquemia. Una posible explicación para éste fenómeno es el bajo nivel de actividad de la calcio-adenosintrifosfatasa de el retículo sarcoplásmico.

CONTRACTURA ASOCIADA A CARDIOPLEGIA:

En un modelo de cerdos de Guinea, Watanabe y cols. mostraron que la infusión de solución cardioplégica que contenga niveles fisiológicos de calcio (1.2mMol/L) puede resultar en una disminu--

ción de la recuperación de la función y de los parámetros metabólicos del corazón neonatal cuando se compara con el miocardio adulto.[85] La contractura temprana secundaria a la permeabilidad del calcio y al influjo del mismo a través de la despolarización de la membrana celular inducida por potasio, parece ser la causa de ésta disminución en la recuperación. Esta vulnerabilidad se da como resultado de la pobre reserva de calcio que lo hace utilizar un sistema diferente que consiste en utilizar el calcio extracelular, lo cual es particularmente muy importante durante la hipotermia.

III HIPOTERMIA:

Los beneficios de la hipotermia en cirugía cardiaca realizada en corazones inmaduros, están bien reconocidos en cuanto a asegurar tiempos más prolongados de isquemia. El tiempo de presentación de la contractura isquémica en el corazón neonatal puede ser significativamente extendido de 30 minutos cuando se está a normotermia, a 150 minutos cuando se está a 19°C. Esto se produce ya -- que se preservan los niveles de ATP y disminuye la producción metabólica de lactato, ya que de lo contrario, la disminución de ATP y el aumento de producción de lactato, son pobremente tolerados por el miocardio neonatal isquémico.[86] Los efectos de la hipotermia sobre el corazón inmaduro para proveer un paro cardiaco rápido y de ésta manera preservar los niveles de energía altos son a--

tractivos. El entusiasmo actual por la utilización de la cardioplegia y la circulación extracorpórea normotérmica, probablemente deba ser restringido a procedimientos menos complejos hasta que se renalicen más investigaciones.

F I S I O L O G I A A N O R M A L

CAUSA Y EFECTO:

Las condiciones preoperatorias de un miocardio a cualquier edad pueden variar ampliamente dependiendo de su estado fisiológico. En nadie más que en el neonato, éstos efectos se acentúan ya que frecuentemente sufren stress de algún tipo antes de la cirugía. Primero, puede haber diferencias intrínsecas en la reserva miocárdica de uno a otro paciente de acuerdo a las condiciones preoperatorias.

HIPOXIA PREOPERATORIA:

Mientras que el neonato tiene una habilidad de adaptación con respecto a la hipoxia, que excede mucho a la del miocardio del adulto, la presencia de hipoxia severa aguda puede resultar en disfunción ventricular y acidosis eventual. Esta condición cuando se presenta antes de la cirugía puede causar una falta de respuesta de catecolaminas y así incrementarse el potencial de mortalidad de un procedimiento cardiaco. Julia y cols. mostraron que con la adición de solamente 45 minutos de hipoxia (P_{O_2} 25 a 30 mmHg) en corazoncillos inmaduros de perros hubo un severo incremento de la disfun-

ción miocárdica asociada con isquemia.[87] El estudio también fundamentó que la elevación de los niveles de lactato a más de 50 veces resultó de el período hipóxico preisquémico, reflejando muy probablemente que desde el momento de la hipoxia, se inicia el metabolismo anaeróbico, produciéndose una inadecuada limpieza de sus metabolitos terminales y que éste se asoció con una marcada e irreversible depresión en los niveles de glucógeno, ATP, y creatinfosfato. Finalmente ellos comprobaron una marcada disminución del glutamato (52%) y del aspartato (48%), que son aminoácidos que a través de su transaminación son precursores de alfa-cetoglutarato y ácido oxalacético, los cuales entran en el ciclo del ácido tricarboxílico de Krebs.

La hipoxia crónica puede aumentar éste deterioro de la función preoperatoria y crear un riesgo más alto para la cirugía. Los autores también reportaron que la adición de cardioplegia cristaloide ($K=30mEq$) resultó en una mejor recuperación de la función sistólica, mientras que la función diastólica se mantuvo significativamente deteriorada.

SOBRECARGA DE VOLUMEN/PRESION:

Las condiciones bajo las cuales los ventrículos están sobrecargados de volumen son: cortocircuitos de izquierda a derecha, ventrículos únicos con mezcla de la circulación, y finalmente ventrículos con rejugitación atrioventricular severa; los cuales representan un significativo grupo de pacientes. La hipertrofia se--

cundaria incrementa el riesgo operatorio al hacer al miocardio más vulnerable a la lesión isquémica/hipóxica, esto através de la disminución de los fosfatos de alta energía y el uso ineficiente de oxígeno. Aunado a esto la perfusión efectiva de cardioplegia es más problemática en el miocardio hipertrófico, por lo que es importante utilizar técnicas modificadas, particularmente en procedimientos sobre ventrículos únicos; donde mantener una función excelente es vital para un resultado favorable.

Muchas veces, la presencia de flujo sanguíneo colateral no coronariano (cortocircuitos de izquierda a derecha) en condiciones de cianosis puede ser significativo, causando una inadecuada perfusión sistémica ("robo") durante la CEC, provocando lavado de la cardioplegia y por lo tanto produciendo un paro diastólico incompleto, al mismo tiempo que disminución de la visualización durante la operación. Es por esto que es importante estudiar a los pacientes con riesgo de tener colaterales, para poder diagnosticarlas y embolizarlas hasta donde sea posible antes de la cirugía. Frecuentemente esto debe ser realizado al momento de la admisión a la cirugía debido al potencial de empeorar la cianosis. Los corazones con obstrucción del tracto de salida ó postcarga elevada, son un grupo particularmente desafiante debido a un número de cambios fisiológicos que incrementan el riesgo operatorio. Estos cambios incluyen la evolución rápida hacia la hipertrofia con la concomitante transformación de las células miocárdicas y por ende mayor vul-

nerabilidad a la lesión isquémica, ya que como se mencionó, se produce una depleción de los fosfatos de alta energía y se incrementa el riesgo de muerte súbita debido a la relación de isquemia/arritmia/hipertrofia.[88] La disfunción miocárdica puede no ser única - de el ventrículo con postcarga aumentada, sino también en corazones con defectos septales en donde se produce deterioro funcional en el ventrículo hacia donde se dirige el cortocircuito.[89] Del Nido y cols. comprobaron que en la tetralogía de Fallot hay una relativa disminución de los niveles de ATP más rápida que en los pacientes sometidos a revascularización coronaria durante la isquemia operatoria, evidenciándose una mayor lesión por reperfusión y que ésto posiblemente sea la causa de la relativamente alta incidencia de bajo gasto cardiaco postoperatorio en el grupo de Tetralogía de Fallot. Un interesante estudio de seguimiento fundamentó que los corazones con Tetralogía de Fallot tienen cuatro veces menos peroxidasa glutathione miocárdica, que es la que regula la composición del altamente tóxico H_2O_2 (peróxido de hidrógeno), --- cuando son comparados con los pacientes de revascularización coronaria en donde en ambos grupos se utiliza la misma técnica de cardioplegia.[90] Estas diferencias en los niveles de antioxidante tisular ayuda a explicar el incremento en el riesgo perioperatorio de la lesión mediada por radicales libres de oxígeno en pacientes con Tetralogía de Fallot, así como en pacientes cianóticos y con ventrículos hipertróficos en general.

EFFECTOS DE LA CIRCULACION EXTRACORPOREA:

Pueden ocurrir alteraciones en la circulación extracorpórea (CEC) que son específicos de los grupos de edad jóvenes con enfermedad cardíaca congénita; por ejemplo, la CEC induce elevación de el factor de Von Willebrand y una disminución en la antitrombina - III, ambas asociadas con agregación plaquetaria y formación de trombos.[91] Estas anomalías hematológicas pueden exacerbar los episodios de hipertensión pulmonar perioperatorios, aunque más investigación clínica es necesaria para su corroboración. El sangrado postoperatorio y o la necesidad de factores de coagulación es mucho mayor en los casos pediátricos, particularmente en pacientes cianóticos con múltiple circulación colateral, así como en pacientes con anomalías plaquetarias asociadas con policitemia. Además, los pacientes recién nacidos que requieren digital preoperatoria pueden sufrir disfunción diastólica cardíaca después de un período de isquemia hipotérmica, como se demostró en un modelo de conejos neonatos.[92]

C A R D I O P L E G I A

PARO CARDIACO Y MANTENIMIENTO DEL MISMO: HIPOTERMIA.

Los beneficios de la hipotermia para prolongar el período de isquemia con seguridad en el corazón inmaduro están claramente reconocidos. Existen bases bien fundamentadas en observaciones clíni

cas y experimentales de la mejoría en la preservación de substratos y de la mejor recuperación funcional. Sin embargo éstos estudios están realizados en corazones normales y es importante mencionar que no están sometidos a estrés preoperatorio, es decir, hipoxia, acidosis isquémica, sobrecarga de volumen y postcarga. La respuesta diferente del corazón inmaduro a la cardioplegia estándar, cuando se compara con el corazón de adulto, refleja únicamente las diferencias anatómicas y fisiológicas de éste con las del adulto.

Basado en algunos estudios realizados se recomienda mantener el calcio bajo en la solución cardioplégica (0.5 a 0.8 mMol/L) durante la hipotermia y la reperfusión.

En la práctica clínica, se utiliza rutinariamente una temperatura sistémica de 26°C a 28°C para reparar defectos cardíacos, permitiendo regular la temperatura cardíaca con la administración intermitente de cardioplegia fría. Para la reparación de defectos cardíacos en infantes de menos de 5 kilogramos puede ser necesario utilizar hipotermia profunda (15 á 18°C). Esto último provee un campo quirúrgico libre de sangre y mas seguridad durante el tiempo de isquemia en operaciones como la corrección anatómica de la transposición de grandes arterias o reparación de ventrículo izquierdo hipoplásico (procedimiento de Norwood), donde la raíz aórtica es abierta y la válvula aórtica puede ser incompetente. Estos casos se pueden realizar con hipotermia profunda en donde, se pue-

de utilizar paro circulatorio total o bien bajo flujo solamente -- (30 ml/kg). Es importante saber que cuando se utiliza el paro circulatorio, el tiempo de isquemia no debe ser mayor de 45 a 60 minutos para evitar el alto riesgo de lesión a otros órganos, particularmente, el sistema nervioso central.

FASE DE INDUCCION Y REPERFUSION: NORNOTERMIA.

La inducción hipotérmica es la más comunmente utilizada, -- excepto en ocaciones específicas en que se utiliza la inducción -- cardioplegia normotérmica (37°C) en pacientes adultos (infarto agudo del miocardio) y todos los pacientes pediátricos y neonatos con ventrículos muy dañados. El uso de inducción con cardioplegia normotérmica, está basado en resultados de laboratorio en los que a los corazones antes de someterlos a la lesión isquémica se les --- reemplaza la energía y los sustratos disminuidos por su patología de base, mediante la administración de cardioplegia sanguínea normotérmica enriquecida con sustratos, lo cual mantiene al corazón en paro y da mayor oportunidad de recuperarse ya que no está sometido a trabajo. En los corazones inmaduros, con el uso de ésta técnica se previene el desarrollo de la contractura hipotérmica debida a -- un incremento del calcio citosólico.[93]

Por todo lo anterior, se recomienda utilizar en forma selectiva ésta técnica principalmente en neonatos y corazones muy deteriorados y rutinariamente utilizar la reperfusión con cardioplegia

normotérmica para recuperar substratos y prevenir la contractura - por hipotermia.

CARDIOPLEGIA SANGUINEA Vs CRISTALDIDE:

Los partidarios del uso de una u otra cardioplegia tienen - resultados clínicos y experimentales que apoyan su uso; de cualquier manera, haciendo un balance de ambas, la cardioplegia sanguínea puede ofrecer más protección en todas las fases del proceso de paro-isquemia, sobre todo en corazones inmaduros en particular. A pesar de que la curva de disociación de la oxihemoglobina se desvía hacia la izquierda a bajas temperaturas, el consumo de oxígeno miocárdico está igualmente disminuido y por lo tanto es buena su utilización durante la fase de isquemia hipotérmica. Durante el paro cardíaco a 22°C el consumo de oxígeno es de 0.3ml/100gr/minuto,--- mientras que la cardioplegia sanguínea aporta arriba del 50% o más de éste consumo de oxígeno, en contraste a las soluciones cristaloideas. [94, 56]

En cuanto a la capacidad amortiguadora de los grupos imidazole de la sangre, la histidina tiene una función muy importante, ya que permite mantener un pH alcalótico durante la hipotermia. -- Los corazones inmaduros cursan con acidosis significativa debido a su potencial para el uso de la glucólisis y por ende mayor producción de lactato, lo que hace muy importante la capacidad amortiguadora de la sangre. Un beneficio teórico adicional de la cardiople-

gia sanguínea y que necesita de más investigaciones, es la síntesis de glutatión por los glóbulos rojos, y que éste probablemente previene el daño mediado por oxígeno durante la reperfusión.[95]

VIA DE LIBERACION DE LA CARDIOPLEGIA:

La técnica de infusión de cardioplegia, ya sea anterógrada ó retrógrada ó ambas, está mejor basada sobre rangos de presión y volúmen fijos para evitar daño al endotelio del lecho capilar que puede ocurrir en alguna de las fases del paro con cardioplegia. El daño puede manifestarse por incremento del edema miocárdico; y posteriormente durante la reperfusión, el flujo de las arterias coronarias y el consumo de oxígeno puede disminuirse significativamente si la presión usada es mayor de 40 mmHg. Por todo ésto, se recomienda que la cardioplegia anterógrada de inducción de paro, sea dada a menos de 90 mmHg y la inducción normotérmica así como la cardioplegia de reperfusión a presiones menores de 50 mmHg. De manera similar las presiones manejadas durante la utilización de la vía retrógrada deben ser cuidadosamente monitorizadas y mantenidas por abajo de 40 mmHg, y así evitar lesiones del seno venoso coronario así como a las venas cardiacas; además es importante asegurarse de la colocación adecuada del cateter continuamente.[54] Si la cánula se sale del seno venoso hacia la aurícula derecha, las presiones generadas durante la infusión de la cardioplegia se mantendrán en 0 a 10 mmHg. Igualmente cuando la presión de infusión es -

de más de 50 mmHg, puede indicar que la cánula está enclavada muy adentro de una vena o un ramo venoso cardiaco.

MODIFICACIONES EN LA CARDIOPLEGIA:

Las razones para agregar substratos a la cardioplegia, están basados en trabajos de laboratorio y clínicos que reportan mejoría en la recuperación miocárdica de corazones isquémicos de pacientes adultos. [61] Los reportes de Julia sobre una disminución profunda en los niveles de aspartato y glutamato con la hipoxia, hace más evidente la necesidad de restablecerlos, particularmente en corazones cianóticos. Con respecto a lo que se ha mencionado sobre los posibles efectos neurológicos de el glutamato como neuroes timulador; ésto parece que puede producir algún daño relacionado ya sea a altas concentraciones de aminoácidos o bien a defectos en el sistema de neurotransporte.

FASE DE REPERFUSION:

La fase final y que es extraordinariamente importante para los resultados ultraestructurales y fisiológicos después de períodos de isquemia, es la fase de reperfusión. El daño irreversible que puede ocurrir, se relaciona a la introducción de calcio, oxígeno, y elementos celulares como neutrófilos en el miocardio isquémico. Esto es un complejo proceso inflamatorio que resulta de la migración de radicales libres de oxígeno altamente tóxicos, hacia --

dentro de las células endoteliales y miocárdicas, las cuales están depletadas de numerosas enzimas endógenas protectoras después de - isquemia y/o hipoxia prolongada. Con la adición de atrapadores de radicales libres de oxígeno (superóxido dismutasa y catalasa) durante la reperfusión se ha obtenido completa recuperación funcional en corazones de cerdos neonatos después de 12 horas de isquemia hipotérmica.[61] En estudios de laboratorio, se ha demostrado mejoría significativa de la ultraestructura y los parámetros funcionales al depletar de leucocitos las soluciones de la reperfusión.[96] En estudios randomizados en pacientes adultos transplantados se ha comprobado una mejoría significativa a nivel estructural, bioquímica (CPK-MB, Tromboxano B₂) y funcional usando la técnica de filtración de leucocitos durante la reperfusión.[97]

Recientes trabajos de laboratorio han implicado fuertemente al óxido nítrico (NO) en la producción de lesión por reoxigenación al interactuar con radicales libre de oxígeno para formar radicales hydroxyl (OH) y peroxynitrito (ONOO). Con la adición de antioxidantes al circuito de circulación extracorpórea, la lesión por reoxigenación miocárdica se atenúa significativamente.

CARDIOPLEGIA COMBINADA ANTEROGRADA-RETROGRADA:

Los beneficios de la técnica anterógrada-retrógrada combinada de administración de cardioplegia sanguínea, son evidentes en -

cirugía coronaria y valvular de adultos. Estas ventajas también -- son evidentes en el paciente pediátrico e incluyen: 1).- pronto pa- ro cardíaco y adecuada distribución, particularmente en pacientes con insuficiencia aórtica o con la raíz de la aorta abierta; 2).-E- vitar la canulación de los ostium coronarios; 3).- permitir un pro- cedimiento quirúrgico sin interrupción; y 4).- sacar aire y detri- tus de las arterias coronarias. El cateter de cardioplegia retró- grada en pacientes pediátricos tiene dos tamaños básicos, uno para neonatos y otro para niños mayores, y és colocado directamente en el seno venoso coronario en la mayoría de los casos a través de u- na atriotomía derecha que se utiliza para cerrar un defecto septal interatrial o interventricular y en los casos restantes, el cate- ter se puede introducir através del atrio por medio de un estilete maleable. La inducción con cardioplegia sanguínea (30ml/kg) se da en dosis iguales administrándose en la raíz de la aorta si ésta es competente, a una presión menor de 80 mmHg, seguida de infusión re- trógrada a una presión menor de 40mmHg. El tiempo de pinzamiento - aórtico con la técnica combinada se ha visto que es considerable- mente menor. Estudios de consumo de oxígeno en un subgrupo de pa- cientes indican que la cardioplegia retrógrada fué capaz de perfun- dir mejor al miocardio, cuándo se compara con la cardioplegia ante- rógrada. Estas diferencias son más notables en ventrículos hiper- tróficos tal como sucede en ventrículos únicos y defectos septales ventriculares grandes. Estos resultados se correlacionan con evi--

dencias tempranas de laboratorio de que el subendocardio puede ser mejor perfundido a través de la vía retrógrada, comprobándose esto al medir la perfusión con microesferas radioactivas.[98]

A P E N D I C E 1

La fórmula de la cardioplegia sanguínea varía de hospital a hospital, por lo que aquí presentaré la fórmula utilizada en el Departamento de Cirugía Cardíaca del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chavez".

INDUCCION DE PARO:

sangre/cardioplegia

	4:1	2:1
Dextrosa al 5% -----	500ml	500ml
A.C.D. -----	30ml	30ml
Cloruro de Potasio -----	60mEq	37mEq
Insulina Cristalina -----	10U	10U
Bicarbonato de Sodio -----	10mEq	10mEq
Papaverina -----	40mg	40mg

MANTENIMIENTO DE PARO:

sangre/cardioplegia

	4:1	2:1
Dextrosa al 5% -----	500ml	500ml
A.C.D. -----	30ml	30ml
Cloruro de Potasio -----	17mEq	11mEq
Insulina Cristalina -----	5U	5U
Bicarbonato de Sodio -----	10mEq	10mEq

Concentración final de potasio en las soluciones:

Inducción de paro -----	27mEq/L
Mantenimiento -----	10mEq/L

En cuanto a la técnica de utilización, ésta consiste en infusión intermitente por vía anterógrada a una dosis de 10 ml/kg de peso corporal y a una presión aproximada de 100 mmHg durante la inducción de paro y se continúa con media dosis de cardioplegia cada 20 a 30 minutos para el mantenimiento del paro. Cuando se utiliza la vía retrógrada, se da a una dosis de 10 á 20 ml/kg de peso corporal y a una presión no mayor de 40mmHg. Cuando se utiliza la técnica combinada anterógrada/retrógrada, se inicia la cardioplegia por vía anterógrada hasta que se produce el paro y posteriormente

se pasa a la vía retrógrada hasta terminar la dosis calculada, es posible que no se produzca el paro en el tiempo esperado, por lo que a decisión del cirujano podrá pasarse a la vía retrógrada antes de que se produzca el paro.

En los hospitales en donde se utiliza la cardioplegia sanguínea hipotérmica continua, la técnica consiste en infundir 500 a 1000 ml de cardioplegia anterógrada como dosis inicial y se continúa con 100 ml por minuto, recuperándose la cardioplegia del circuito de circulación extracorpórea por medio de un filtro arterial.

La composición de la cardioplegia sanguínea utilizada por éstos grupos consiste en sangre que se obtiene del circuito de circulación extracorpórea a través del filtro del oxigenador la cual se mezcla con ringer lactado para llevarla a un hematocrito ligeramente menor a 20%, agregándole 4.5 mEq de bicarbonato de sodio para llevarla a un pll de 7.6 a 7.8 con una temperatura entre 8° y -- 10°C; el potasio durante la infusión del primer litro se mantiene a 20mEq/L y posteriormente se disminuye a 5mEq/L durante la infusión continua.

A P E N D I C E 11

La técnica de aplicación del método para realizar cirugía cardiaca normotérmica, consiste en lo siguiente: Se inicia la circulación extracorpórea manteniendo la temperatura sistémica a 37°C y con el corazón latiendo se inicia la infusión de cardioplegia -- sanguínea normotérmica con alto contenido de potasio, (la cual resulta de mezclar sangre 4:1 con solución de Freme con 50 mEq KCl)- a través de la raíz de la aorta, para luego pinzarla y continuar -- con la infusión hasta que se produce el paro cardíaco, y posteriormente se pasa a la vía retrógrada la infusión de cardioplegia sanguínea normotérmica pero ahora con baja concentración de potasio - (solución de Freme con 30mEq de KCl) y manteniendo una presión - de perfusión menor de 40mmHg. Con ésta técnica el promedio de infusión es de 120ml/min.

COMPOSICION DE LA SOLUCION DE FREME:

Dextrosa al 5%	-----	500ml
Cloruro de Potasio	-----	50mEq ó 30mEq dependiendo de si se utiliza para inducción ó-- mantenimiento.
Sulfato de Magnesio	-----	9mEq
THAM	-----	6mEq

continuacion.....

C.P.D. ----- 10 ml
Osmolaridad ----- 425 mOsm/L
pH ----- 7.95

Algunos grupos utilizan algunas variaciones en ésta solución la cual mezclan a razón de 4 litros de sangre con un litro de solución; las modificaciones que utiliza Lichtentein son:

Componente	potasio alto	potasio bajo
KCl	100 mMol/L	30
THAM (mMol/L)	12	12
MgSO ₄ (mMol/L)	9	9
Dextrosa (mMol/L)	250	250
CPD-adenina (ml)	20	20

La técnica utilizada es la siguiente: se infunden 300 ml/minuto por 5 minutos de la solución con alto contenido de potasio y posteriormente se cambia a la solución con bajo contenido de potasio a razón de 75 a 125 ml/minuto, continuado con ésta infusión -- a menos que se presente actividad eléctrica cardiaca ante lo cual se procede a retornar a la solución con alto contenido de potasio.

La concentración final de Cloruro de potasio una vez realizada la mezcla, es de: para la de inducción: 22 a 25 mMol/L y para la de baja concentración (mantenimiento): 7 á 9 mMol/L.

A P E N D I C E I I I :

La inducción de paro normotérmico se realiza con una infusión de cardioplegia sanguínea normotérmica enriquecida con aminoácidos, iniciando con una infusión de 200 a 300 ml/min hasta producir el paro cardíaco, lo cual se logra en 1 a 2 minutos, para posteriormente pasar a 150 ml/min y continuar hasta completar 5 minutos. Inmediatamente después se continúa con una infusión de cardioplegia sanguínea enriquecida hipotérmica (4° a 6°C) y con una concentración de potasio menor, a razón de 200 a 250ml/min por alrededor de 4 á 5 minutos.

LA FORMULA DE LA SOLUCION CARDIOPLEGICA SANGUINEA DE INDUCCION ES:

Composición	Vol. agregado (ml)	componente	concent.
		modificado	final 4:1
THAM (0.3M)	200	pH	7.7 á 7.8
CPD	50	Ca++ iónico	0.8 á 1mEq/L
Glutamato (7.32%)	125	Substrato	13 mM/L
Aspartato (7.32%)	125	Substrato	13 mM/L
Dextrosa al 5%	300	Osmolaridad	320-360mOsm/L
KCl (2mEq/ml)			
inducción	40	K concent.	21-23mEq/L
mantenimiento	10	K concent.	8-10mEq/L

A P E N D I C E IV

La cardioplegia sanguínea normotérmica enriquecida de reperfusión se da ya sea por vía anterógrada o retrógrada al finalizar el procedimiento quirúrgico y antes de despinzar la aorta. Se administran 1 000 ml de solución en aproximadamente 8 á 10 minutos, para posteriormente despinzar la aorta.

COMPOSICION DE LA CARDIOPLEGIA SANGUINEA NORMOTERMICA DE REPERFUSION

Principio	constituyente	concentración final sangre/cariop. 4:1
liberación de oxígeno	Sangre	ltc. 20 á 24%
Mantener el paro	KCl	10 mEq/L
Amortiguador de acidosis	THAM	pH 7.6 á 7.7
Evitar edema	Glucosa	más de 400mOsm/L
Restaurar sustratos	glutamato	13 mMol/L
	aspartato	13 mMol/L
	Glucosa	más de 400mg/dl
Lim. influxo de Ca ⁺⁺	CPD	Ca ⁺⁺ 0.2-0.3mMol/L

A P E N D I C E V

La solución cardioplégica utilizada con más frecuencia en el Departamento de Cirugía Cardíaca del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chavez", consiste en una solución cardioplégica cristalóide hipotérmica, la cual se da a razón de 10 a 20 ml/kg de peso corporal dependiendo de si es por vía anterógrada o retrógrada, durante la inducción de paro, siguiendo los lineamientos de presión de perfusión de cada vía; para posteriormente continuar con media dosis en forma intermitente (cada 20 á 30 minutos), utilizando la vía anterógrada o la retrógrada de acuerdo al caso. Utilizando hipotermia sistémica moderada (26 á 28°C) y hielo frappee ó solución helada dentro del saco pericárdico.

LA COMPOSICION DE LA SOLUCION CARDIOPLEGICA CRISTALOIDE ES:

Solución de Hartmann	-----	1 000 ml
Hidrocortisona	-----	125 mg
KCl	-----	16mEq
Manitol 20%	-----	20 ml
Bicarbonato de sodio	-----	10 mEq

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Gerald D. Buckberg. Myocardial Protection: An Overview. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular surgery*, Vol. 5, No. 2 April, 1993; pp 98-106.
- 2.- Jakob Vinten-Johansen, PhD, and Katsuhiko Nakanishi, MD. -- Postcardioplegia acute cardiac dysfunction and reperfusion injury. *J. Cardiothoracic and vascular anesthesia*, vol. 7, - No. 4, Suppl. 2 August, 1993; pp 6-18.
- 3.- Davis C. Drinkwater and Hillel Laks. Pediatric Cardioplegic Techniques. *Seminars Thorac Cardiovascular Surgery*, vol 5, - No. 2 April, 1993; pp 168-75.
- 4.- W. Bircks. Cardiac Surgery: past, present, and future. *J. - Cardiovasc Surg*, 32, 1991; pp217-223.
- 5.- John W. Kirklin; *Cardiac Surgery, Second edition 1993. Myocardial Management During Cardiac Surgery With Cardiopulmonary bypass*; pp 129.
- 6.- A. Roberts; *Myocardial Protection. Current Surgery of the - Heart*, first edition 1987; chapter 16, pp197.
- 7.- Jennings RB, Remier KA; *Ischemic tissue injury. An J Pathol* 81; 1975; pp 179-198.

- 8.- Jennings RB, Reimer KA, Steenbergen C: Complete global myocardial ischemia in dogs. *Crit care Med.* 16;1988:pp988-996.
- 9.- Schwerzmann K, Pedersen P: Regulation of the mitochondrial ATP synthesis/ATPase complex. *Arch Biochem Biophys.* 250: - 1986:pp1-18.
- 10.- Cavarocchi NC, England MD, Schaff HV, et al: Oxygen free radical generation during cardiopulmonary bypass: correlation with complement activation. *Circulation.* 74 (suppl III):III 34, 1986.
- 11.- Penny WJ: The deleterious effects of myocardial catecholamines on cellular electrophysiology and arrhythmias during ischemia and reperfusion. *Eur Heart J.* 5;1984:pp 960-973.
- 12.- Das DK, Engelman RN, Rouson JA, et al: Pathophysiology of superoxide radical as potential mediator of reperfusion injury in pig heart. *Basic Res Cardiol* 81;1986:pp 155-166.
- 13.- Dennis T Mangano, PhD, MD: Myocardial Stunning: An Overview *J Cardiac Surgery*, vol. 8, No. 2, supplement March 1993 pp 204-213.
- 14.- Robert F. Appleyard, PhD., and Lawrence H. Cohn, MD: Myocardial stunning and reperfusion injury in cardiac surgery. *J. Cardiac Surgery*, vol.8, No.2, supplement March 1993:pp 316-24
- 15.- Jones RN, Hill NL, Reimer KA, et al: Effect of hypothermia on the relationship between ATP depletion and membrane damage in total myocardial ischemia. *Surg Forum*, 32;1981:pp250-53

- 16.- Swain JL, Sabina RL, McIlale PA, et al: Prolonged myocardial nucleotide depletion after brief ischemia in the open chest dog *Am J Physiol*, 242:1982:pp H818-H826.
- 17.- Pásque MK, Wwchsler AS: Metabolic intervention to affect myocardial recovery following ischemia. *Ann Surg*. 200:1984: pp 1-12.
- 18.- Goldstein JP, Salter DR, Murphy CE, et al: The efficacy of blood versus crystalloid coronary sinus cardioplegia during global myocardial ischemia. *Circulation*, 74(supp III):1986; pp 99-104.
- 19.- Abd-Elfattah AS, Jessen ME, Hanan SA, et al: Is adenosine 5 triphosphate derangement or free-radical-mediated injury -- the major cause of ventricular dysfunction during reperfusion? Role of adenine nucleotide transport in myocardial re perfusion injury. *Circulation* 82(suppl IV):1990.pp341-350.
- 20.- Abd-Elfattah AS: Differentiation between ischemic and reper fusion injury (abstract) *FASEB J*. 5:1991:pp A705.
- 21.- Abd-Elfattah AS: Differentiation between ischemic and reper fusion injury: Role of adenine nucleotide transport. *Jpn J. Pharmacol*. 5 (suppl III):1990:pp 86.
- 22.- Nayler WG, Panagiotopoulos S, Elz JS, et al: Calcium-media- ter damage during post-ischemic reperfusion. *J Mol Cell -- Cardiol*, 20(suppl II):1988:pp 41-54.

- 23.- Opie LH, Coetzee WA: Role of calcium ions in reperfusion -- arrhythmias: Relevance to pharmacological intervention. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2:1988;pp 623-636.
- 24.- Jennings RB, Reimer KA, Stenbergen C: Myocardial ischemia - revisited: The osmolar load, membrane damage and reperfusion. *J Mol Cell Cardiol*;18:1986;pp 769-780.
- 25.- Eduardo Marban, MD PhD, Yukihiro Koretsune, MD, PhD, Mary - Corretti MD., Calcium and it's role in myocardial cell injury during ischemia and reperfusion. *Circulation*, 80;(supp IV): IV-17-IV-22;1989.
- 26.- C. David Mazer, MD. Calcium and Stunned Myocardium. *J Cardiac Surgery*. vol. 8, No. 2, supplement March 1993;pp 329--331.
- 27.- Philippe Menasché, MD PhD, and Armand Piwnica MD. Free Radicals and myocardial protection: a surgical viewpoint. *Ann Thorac Surg*, 47:1989;pp 939-45.
- 28.- Richard D. Wisel MD, Donald AG. Mickle MD. Myocardial Free-radical injury after cardioplegia. *Circulation*,80(suppl III) 1989; III-14 - III-18.
- 29.- Nayler WG, Elz JS: Reperfusion injury: Laboratory artifact or clinical dilemma?. *Circulation*, 74:1986;pp 215-21.
- 30.- Rossen RD, Swain JL. et al: Selective accumulation of the - First component of complement and leukocytes in ischemic metabolism of ischemic injury. *Cir. Res*,57:1985;pp 119-30.

- 31.- Mercandetti A. J., et al: Cultured human endothelial cells elaborate neutrophil chemoattractants. *J. Lab. Clin. Med.* - 1984;104:370-380.
- 32.- Engler R. L., et al: Accumulation of polymorphonuclear leukocytes during 3 hour experimental myocardial ischemia. *Am. J. Physiol* 1986;251: 1493-1500.
- 33.- Kloner R. A., et al: The "non flow" Phenomennon after temporary occlusion en the dog. *J. Clinic. Invest.* 1974;54:-- 1496-1508.
- 34.- Peter S. Nosé, Ph.D., M.D., Cytokines and Reperfusion Injury. *J. Card Surg* 1993;8[Suppl]:305-308.
- 35.- Forman N. B., et al: Reduction of infarct size with intracoronary perfluorochemical in a canine preparation of reperfusion. *Circulation* 1985;71:1060-1068.
- 36.- Wilson IC, DiNatale JM, Gillinov AN, et al: Leukocyte depletion in a neonatal model of cardiac surgery. *Ann Thorac --- Surg*, Jan 1993;55(1): pp 12-9, discussion pp 19.
- 37.- Ko B, Namoru T. and Shigeru T.: Prevention of free radical-

induced myocardial injury by allopurinol. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1988;95:465-473.

38.- Silverman NA, Schitt G, Levitsky S, Feinberg H.: Optimal in traoperative protection of myocardium distal to coronary -- stenoses. *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 1984.88:424-430.

39.- Martin DR, Scott DF, Downes GL, et al: Primary cause of un- successful liver and heart preservation. Col sensitivity of the ATP-ase system. *Ann Surg* 1972;175:111-117.

40.- Macknight AC, Leaf A: Regulation of cellular volume. *Phy- siol Rev.* 1977;57:510-573.

41.- Leaf A: Cell swelling. A factor in ischemic tissue injury.- *Circulation.* 1973;48:455-458.

42.- Menasché P., Kucharski K., Mundler o., et al: Adequate pre- servation of right ventricular function after coronary si- nus cardioplegia. *Circulation*, 1989;80(suppl III):III-19 á- III-24.

43.- Snyder HE, Smithwick W., Wingard JT, Agnew RC.: Retrograde coronary sinus perfusion. *Ann Thorac Surg* 1988;46:389-390.

- 44.- Shiki K, Masuda N, Yonega K, Asou T, Tokunaga K. Myocardial distribution of retrograde flow through the coronary sinus of the excised normal canine heart. *Ann Thorac Surg.* 1986;41:265-271.
- 45.- Richard N. Gates MD, et al: The microvascular distribution of cardioplegic solution in the piglet heart. *J. Thorac Cardiovasc. Surg.* 1993;105:845-853.
- 46.- Lolley DN, Hewitt RL.: Myocardial distribution of asanguineous solutions retroperfused under low pressure through the coronary sinus. *J. Cardiovasc. Surg.* 1980;21:287-294.
- 47.- L. Noyes MD, et al: Retrograde versus antegrade delivery of cardioplegic solution in myocardial revascularization. *J. Thorac Cardiovasc. Surg.* 1993;105:854-863.
- 48.- Salerno TA, et al: Retrograde continuous warm blood cardioplegia: a new concept in myocardial protection. *Ann Thorac Surg.* 1991;51:245-260.
- 49.- Lichtenstein SV, et al. Warm heart surgery and results of operations for recent myocardial infarction. *Ann Thorac Surg.* 52:455-460.

- 50.- Fabiani JN, Deloche A, Swanson J, Carpentier A.: Retrograde cardioplegia through the right atrium. *Ann Thorac Surg.* --- 1986;41:101-102.
- 51.- Menasché P., Subayi JB., Piwnica A.: Retrograde coronary -- sinus cardioplegia for aortic valve operations: A clinical report on 500 patients. *Ann Thorac Surg.* 1990;49:556-564.
- 52.- Eichhorn EJ., Diehl JT., Kontam MA., et al: Protective ---- effects of retrograde compared with antegrade cardioplegia on right ventricular systolic and diastolic function during coronary bypass surgery. *Circulation.* 1989;79:1271-1281.
- 53.- Bhayana JN, Kalmbach t., Booth FV., et al: Combined antegra de/retrograde cardioplegia for myocardial protection: A cli nical trial. *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;98:956-960.
- 54.- Drinkwater DC., Laks H., Buckberg GD: A new simplified me- thod of optimizing cardioplegic delivery without righth ---- heart isolation: Antegrade/retrograde blood cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc. Surg.* 1990;100:56-64.
- 55.- W Randolph Chitwood Jr. Md., Retrograde Cardioplegia: cu--- rrent methods. *Ann Thorac Surg.* 1992;53:352-355.

- 56.- Hendrick B. Borner, MD., Blood cardioplegia: A review and -
comparison with crystalloid cardioplegia. *Ann Thorac Surg.*-
1991;52:1354-1367.
- 57.- Gerald D. Buckberg, MD.: Oxygenated cardioplegia: Blood is
many splendored thing. *Ann Thorac Surg.* 1990;50:175-177.
- 58.- Daphne T. Hsu, MD., et al.: Quantitative effects of myocar-
dial edema on the left ventricular pressure-volume relation
J. Thorac Cardiovasc. Surg. 1993;106:651-657.
- 59.- Patricia Owen, PhD, et al.: The optimal glucose concentra--
tion for intermittent cardioplegia in isolated rat heart --
when added to St. Thomas' Hospital cardioplegic solution. *J*
Thorac Cardiovasc. Surg. 1993;105:995-1006.
- 60.- Edward R. Kofsky, MD., Pierre L. Julia MD, and Gerald D. --
Buckberg MD.: Overdose reperfusion of blood cardioplegic so-
lution. *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;101:275-283.
- 61.- Rosenkranz ER, Okamoto F, Buckberg GD.: Safety of prolonged
aortic clamping with blood cardioplegia.III. Aspartate en-
richment of glutamate-blood cardioplegia in energy-depleted
hearts after ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;91:428

- 62.- Richard D. Weisel, MD. Myocardial Stunning after coronary -
bypass surgery. *J. Card. Surg.* 1993;8(suppl):242-244.
- 63.- Newman MAJ., et al: Sensitivity of the recently infarcted -
heart to cardioplegia arrest: Beneficial effect of pre-----
treatment with orotic acid. *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 1989
97:593-604.
- 64.- Abd-Elfattah AS, Wechsler AS: Differentiation between is---
chemic and reperfusion injury: Role of adenine nucleotide -
transport. *Jpn J Pharmacol* 1990;52(suppl III): pp 86.
- 65.- Puit DW, Forman MB, Cates CV, et al.: Oxypurinol limits myo
cardial stunning but not infarct size after reperfusion. --
Circulation 1987;76:678-686.
- 66.- Abd-Elfattah AS, Jenssen NE, Hanan SA, et al.: Is adenosine
5'triphosphate derangement or free-radical-mediated sinjury
the major cause of ventricular dysfunction during reperfu--
sion?: Role of adenine nucleotide transport in myocardial -
reperfusion injury. *Circulation*, 1990;82(suppl IV):341-350
- 67.- Abd-Elfattah AS, Wechsler AS: Differentiation between ische
mic and reperfusion injury: Role of adenine nucleotide ----

- transport. *Jpn. J. Pharmacol.* 1990;52(suppl III): pp 86.
- 68.- Flameng W, Xhonneux R, Van Belle H, et al: Cardioprotective effects of mifflazine during 1h of normothermic global ischemia in the canine heart. *Cardiovasc. Res.* 1984;18:528--537.
- 69.- Otani H, Engelman RM, Rousou JA, et al: Improvement of myocardial function by trifluoperazine, a calmodulin antagonist, after acute coronary artery occlusion and coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc. Surg.* 1989;97:267--274.
- 70.- Brasitus TA, Dudeja PK, Dahiya R, Halline A.: Dexamethasone induced alterations in lipid composition and fluidity of rat proximal-small-intestinal brush-border membranes. *Biochem J* 1987;248:455-461.
- 71.- Richard N, Engelman, MD., N. Renuka Prasad, PhD., John A Rousou, MD., Robert H. Breyer, MD.: Steroid-induced myocardial preservation is associated with decreased cell membrane microviscosity. *Circulation*, 1989;75:5(suppl III): pp 36
- 72.- Jan Willen deJong, PhD., Peter Van der Neer, MD, PhD., et -

- al.: Adenosine as adjunct to potassium cardioplegia: Effect on function, energy metabolism and electrophysiology. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;100:445-454.
- 73.- Shukri F. Khri, MD., et al.: The superiority of continuous cold blood cardioplegia in the metabolic protection of the hypertrophied human heart. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988; 95:442-454.
- 74.- Brian P. Kavanagh, MB, BCh, BSc, MRCPI, et al.: Effect of warm heart surgery on perioperative management of patients undergoing urgent cardiac surgery. *Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 1992;vol 6, No. 2 pp 127-131.
- 75.- Samuel V. Lichtenstein, et al: Warm Heart Surgery: Experience with long cross clamp times. *Ann Thorac Surg.* 1991;51:-- 245-247.
- 76.- H. Tutassaura, MD.: Letter to the editor: Continuous Warm - Blood Cardioplegia. *Ann Thorac Surg.* 1991;51:866-867.
- 77.- Cecil C. Vaughn, MD, et al.: Warm blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg.* 1993;55:1227-1232.

- 78.- Robert A. Guyton, MD. Warm blood cardioplegia: Benefits and risks. *Ann Thorac Surg.* 1993;55:1071-2.
- 79.- William G. Williams, MD, Ivan, N Reboyka, MD, et al: Warm - induction blood cardioplegia in the infant: A technique to avoid rapid cooling myocardial contracture. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;100:896-901.
- 80.- Rosenkranz, MD (by invitation), Gerald D. Buckberg, MD., et al.: Warm induction of cardioplegia with glutamate-enriched blood in coronary patients with cardiogenic shock who are - dependent on inotropic drugs and intra-aortic balloon su--- pport: Initial experience and operative strategy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:507-518.
- 81.- Allen BS, Rosenkranz ER, BUckberg GD, et al.: VI. Myocar--- dial infarction with LV power failure: A medical/surgical - emergency requiring urgent revascularization with maximal - protection of remote muscle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98:691-703.
- 82.- Bolling SF, Olszanski DA, Bove EL.: Enhanced myocardial pro- tection during global ischemia with 5'-nucleotidase inhibi- tors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:73-77.

- 83.- Nakamura H, del Nido P, Jimenez E, et al.: Age-related difference in cardiac susceptibility to ischemia/reperfusion injury. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;104:165-172.
- 84.- Murphy JG, Marsh JD, Smith TW.: The role of calcium in ischemic myocardial injury. *Circulation* 1987;75(suppl 4):15.
- 85.- Watanabe H, Yokosawa T, Eguchi S, Imai S.: Difference in the mechanical response to a cardioplegic solution observed between the neonatal and the adult guinea pig myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;97:59-66.
- 86.- Wittnich C, Naitland A, Vincente W, Salerno T.: Not all neonatal hearts are equally protected from ischemic damage during hypothermia. *Ann Thorac Surg.* 1991;52:1000-1004.
- 87.- Julia P, Kofsky ER, Buckberg GS, et al.: Studies of myocardial protection in the immature heart-III Models of ischemic and hypoxic/ischemic injury in the immature puppy heart *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;101:14-22.
- 88.- Silverman MA, et al.: Chronic hypoxemia depresses global ventricular function and predisposes to the depletion of high energy phosphates during cardioplegic arrest; implica-

- tions for surgical repair of cyanotic congenital heart defects. *Ann Thorac Surg.* 1984;37:304-308.
- 89.- del Nido PJ, Benson LM, Nickle DAG, et al.: Impaired left ventricular postischemic function and metabolism in chronic right ventricular hypertrophy. *Circulation.* 1987;76:168-173
- 90.- Teoh KJ, Nickle DAG, Weisel RD, et al.: Effect of oxygen tension and cardiovascular operations on the myocardial antioxidant enzyme activities in patients with tetralogy of Fallot and aortacoronary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;104:159-164.
- 91.- Turner-Gomes SO, Andrew N, Coles JG, et al.: Abnormalities in Von Willebrand factor and antithrombin III after cardiopulmonary bypass operations for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;103:87-97.
- 92.- Konishi T, Apstein CS.: Deleterious effects of digitalis on newborn rabbit myocardium after simulated cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;101:337-341.
- 93.- Rebeyka IN, Diaz RJ, et al.: Effect of rapid cooling contracture on ischemic tolerance in immature myocardium. *Cir-*

ulation. 1991;84 (suppl 3):389-393.

- 94.- Buckberg GD, Brazier JR, Nelson RL, et al.: Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1977;73:87-94.
- 95.- Julia PL, Buckberg GD, Acar C, et al.: Studies of controlled reperfusion after ischemia XXI. Reperfusate composition: Superiority of blood cardioplegia over crystalloid cardioplegia in limiting reperfusion damage-Importance of endogenous oxygen free radical scavengers in red blood cell *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;101:303-313.
- 96.- Breda MA, Drinkwater DC, Laks H, et al.: Prevention of reperfusion injury in the neonatal heart with leukocyte-depleted blood. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;97:654-665.
- 97.- Pearl JN, Drinkwater DG, Laks H, et al.: Leukocyte-depleted reperfusion of transplanted human hearts prevents ultrastructural evidence of reperfusion injury. *J Surg Res.* 1992; 52:298-308.
- 98.- Partington MT, Acar C, Buckberg GD.: Studies of retrograde cardioplegia capillary blood flow distribution to myocar---

*dium supplied by open and occluded arteries. J Thorac Car--
diovasc Surg. 1989;97:605-612.*