



11262
24

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E
INVESTIGACION MEDICA**

**PROGRAMA DE MAESTRIA EN CIENCIAS MEDICAS
SEDE CENTRO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL
SIGLO XXI**

**UTILIDAD CLINICA DEL ACONDICIONAMIENTO
ISQUEMICO AGUDO DEL MIOCARDIO EN CIRUGIA
CARDIACA CON DERIVACION CARDIOPULMONAR.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MAESTRIA EN CIENCIAS
P R E S E N T A :
JORGE TIZOC / OLVERA LOZANO**

**TUTOR: GUILLERMO CAREAGA REYNA
CO-TUTOR: RUBEN ARGÜERO SANCHEZ**



IMSS

MEXICO, D. F.

AGOSTO DE 2002

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

Agradecimientos

A Bety, por su amor, motivación y confianza plena.

A los doctores Rubén Argüero y Guillermo Careaga por su respaldo

A los doctores Ma. Carmen Martínez, Dante Amato y Armando Mansilla por su oportuna y desinteresada orientación y ayuda.

A todos los cirujanos y enfermeras de la División de Cirugía del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional S. XXI por su apoyo.

A mi familia.

Gracias por todo.

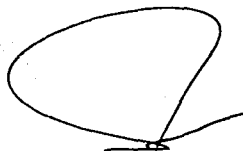
Para Diana

AUTORIZACIÓN



Dr. Guillermo Careaga Reyna

Tutor académico. Jefe de la División de Cirugía, Hospital de Cardiología CMN SXXI IMSS



Dr. Juan Carlos Necochea Alva

División de Enseñanza e Investigación, Hospital de Cardiología CMN SXXI IMSS

Índice

Antecedentes.....	4
Justificación.....	11
Planteamiento Del Problema.....	12
Objetivos	13
Hipótesis	15
Material y Métodos	17
Resultados.....	25
Discusión.....	42
Conclusión	44
Referencias	45

Antecedentes

Uno de los factores fundamentales para el éxito de la cirugía del corazón es evitar ó disminuir el daño del músculo cardiaco ocasionado por la necesaria manipulación del mismo y por la derivación cardiopulmonar. Para este fin se han utilizado una gran cantidad de métodos, desde el trabajar con el corazón latiendo y descomprimido en normotermia, con isquemia global en hipotermia y administración de soluciones cardioplégicas, y hasta recientemente, en normotermia con perfusión continua.⁽¹⁻⁵⁾ Ninguno de estos métodos ha demostrado ser superior a los demás, por lo que la elección de uno en particular depende en gran medida de las preferencias y experiencia de cada cirujano⁽⁶⁻⁷⁾, de tal manera que este es campo de investigación permanente^(3-5,8).

Durante la última década, y desde el informe inicial de Murry y cols.⁽⁹⁾, se ha postulado que el acondicionamiento miocárdico es una potente estrategia endógena de protección, ya se ha demostrado su utilidad en modelos animales y en el miocardio humano aislado, pero aun no del todo en la práctica clínica.⁽¹⁰⁾

La observación reciente de que los tejidos animales pueden adaptarse de manera aguda a una agresión, traumática, tóxica o isquémica subletal repetitiva para después revertir a la situación estable previa y, finalmente, tolerar cada vez mejor la misma agresión, es el sustrato básico del acondicionamiento.

Noble fue uno de los primeros en realizar la descripción de la adaptación aguda de animales sometidos a lesiones moderadas por machacamiento y concluyó: "Los animales resistentes, cuando son expuestos a un trauma severo, parecen normales en todos aspectos

y no muestran ninguno de los signos de shock encontrados en los animales normales" (sic.) ⁽¹⁰⁾. El término "acondicionamiento" fue utilizado por primera vez por Janoff en 1964⁽¹¹⁾, refiriéndose al fenómeno de tolerancia endógena de todo el organismo a la agresión traumática o endotóxica. Murry y cols. utilizaron el término acondicionamiento para referirse a la adaptación endógena del miocardio a una agresión isquémica⁽⁹⁾.

El acondicionamiento celular parece no solo conservarse entre diversos tipos de células, sino que cierto tipo de agresión puede inducir tolerancia cruzada a otros tipos de lesión, por ejemplo, se ha reportado que la estimulación con endotoxinas puede inducir tolerancia en forma cruzada a la lesión por isquemia-reperfusión en el miocardio.⁽¹²⁾

El tiempo requerido para la adaptación difiere de acuerdo al tipo de estímulo nocivo; la adaptación del miocardio al estímulo por endotoxinas requiere de 24 a 72 horas (adaptación retardada), sin embargo, el acondicionamiento clásico inducido por isquemia ocurre en cuestión de minutos (adaptación aguda), también se ha llamado a estos fenómenos ventana temprana y ventana secundaria del acondicionamiento.⁽¹⁰⁾ Sobre la base de esta discrepancia en tiempo, es probable que existan diversos mecanismos de adaptación. La adaptación aguda parece involucrar mecanismos de regulación existentes, como el sistema de transporte de iones^(10,13-18), mientras que la adaptación retardada parece requerir de la síntesis de proteínas *de novo*.⁽¹⁹⁻²¹⁾

Mecanismos de acondicionamiento agudo

Cada día hay más evidencia de que las hormonas de estrés isquémico, adenosina y norepinefrina, están involucradas en la fase aguda del acondicionamiento, actuando a través de la activación de las isoformas de la protein kinasa C (PKC).^(13,22-25) La subsiguiente fosforilación y la síntesis de proteínas de estrés son las estrategias endógenas que disminuyen el aturdimiento y la necrosis, y promueven la resistencia a las arritmias por reperfusión. De igual manera, se ha identificado al calcio como factor fundamental. Se sabe que mientras mayor sea la concentración de calcio, disminuye la hidrólisis de fosfolípidos requerida para activar algunas isoformas de PKC.⁽²⁴⁾ Por lo tanto, las oscilaciones del calcio pueden estar involucradas en la inducción, mediación y/o sostenimiento de los efectos del acondicionamiento.⁽²⁶⁾ La manipulación de las oscilaciones del calcio durante el acondicionamiento cardiaco puede permitir la amplificación de la respuesta al mismo.^(24,26-27)

La activación de los canales de potasio dependientes de ATP (K_{ATP}) inducida por la adenosina, es otra de las vías postuladas del acondicionamiento. La evidencia experimental indica que los canales K_{ATP} limitan el flujo de calcio durante la lesión por isquemia-reperfusión. Está demostrado que las sulfonilureas impiden el acondicionamiento al bloquear estos canales, y es por ello que los pacientes diabéticos en tratamiento con hipoglucemiantes orales tienen una mortalidad mayor por padecimientos cardiovasculares que los que reciben otro tipo de tratamiento.⁽²⁸⁻²⁹⁾ Se sugiere que el acondicionamiento estimulado por la adenosina A_1 puede estar mediado por la reducción de la carga de calcio que ocurre durante la lesión por isquemia-reperfusión; la activación

de la adenosina A_1 abre los canales K_{ATP} , por lo tanto, hiperpolariza el miocito y reduce el influjo de calcio a través de los canales de calcio tipo L.^(26-27,29-31) La norepinefrina liberada por el estrés inducido por la isquemia del miocardio actúa del mismo modo que la adenosina.^(22,25,33-35) Así, es probable que la regulación de los sistemas de transporte de iones estimulada por receptores, actúe preservando la homeostasis iónica durante la lesión miocárdica por isquemia-reperusión.

Mecanismos de acondicionamiento retardado

También llamado ventana secundaria de acondicionamiento, la diferencia temporal entre ésta y el acondicionamiento agudo hacen suponer mecanismos de adaptación distintos. El acondicionamiento temprano ocurre en minutos, es transitorio y puede ser independiente de la síntesis de proteínas de novo.⁽¹⁶⁾ La ventana secundaria requiere horas para su completa inducción, es sostenida y puede requerir de síntesis de proteínas de novo.^(10,19-21)

Al igual que la inducción de protección miocárdica aguda por adenosina o fenilefrina, los mecanismos de inducción de protección retardada por endotoxinas han sido ampliamente estudiados.⁽¹²⁾ La protección miocárdica retardada contra los efectos deletéreos de la isquemia y reperusión inducida por endotoxinas es solo uno de los varios estímulos nocivos que condicionan protección más de 24 horas después de la agresión original. Otros son: isquemia transitoria⁽³⁴⁻³⁵⁾, endotoxemia⁽¹⁹⁾, mediadores inflamatorios⁽¹⁰⁾, hipertermia⁽³⁶⁾, estimulación ventricular rápida (marcapaso)⁽³⁷⁾, y estimulación de adreno receptores α_1 .⁽²¹⁾ Además, los mediadores sistémicos de las endotoxinas, interleukina 1 y factor de necrosis tumoral (TNF), se han identificado como inductores de efectos similares

de cardioadaptación.^(12,38) Así, los estímulos nocivos de las endotoxinas por sí mismas, sus mediadores ó sus derivados, son sentidos por el miocardio, y la respuesta a ellos es la adaptación cardíaca retardada.

La naturaleza temporal de la adaptación cardíaca retardada requiere necesariamente mecanismos complejos, tales como la inducción de transcripción de genes y la subsiguiente translación de proteínas miocelulares protectoras. En este sentido, se ha implicado la inducción de expresión de protooncogenes, proteínas de estrés y/ó sistemas enzimáticos antioxidantes.^(12,21,39) Asimismo, los resultados de estudios recientes sugieren que la síntesis de proteínas es necesaria para la ventana secundaria, pero no para el acondicionamiento agudo.⁽⁴⁰⁾

El acondicionamiento temprano y la ventana secundaria parecen compartir señales iniciales de transducción en sus respectivas cascadas; se ha demostrado que la adenosina^(30,32), norepinefrina⁽⁴¹⁾, PKC^(21,42), y los canales K_{ATP} ⁽⁴²⁾ están involucrados en las señales de transducción iniciales de las cascadas de ambas formas de protección. Sin embargo, dado que la síntesis de proteínas de novo está asociada únicamente a la cardioprotección retardada, es probable que existan diferencias en los componentes finales de cada tipo de acondicionamiento.

Por otra parte, se conocen efectos antiinflamatorios de la adenosina⁽⁴³⁾ y de la norepinefrina⁽⁴⁴⁾ y aunque no se ha demostrado, es probable que el acondicionamiento proteja al miocardio mediante los mecanismos antiinflamatorios de dichas hormonas. Bajo la misma óptica se considera que en la segunda ventana de acondicionamiento, el efecto antiinflamatorio de las proteínas de choque térmico (HSP)⁽⁴⁵⁾ y enzimas antioxidantes⁽¹²⁾, son parte importante del mecanismo de protección.

A pesar de la gran cantidad de información respecto al fenómeno del acondicionamiento miocárdico, apenas se realizan los primeros intentos de su aplicación clínica, donde parece ser de utilidad en protección miocárdica durante cirugía valvular⁽⁴⁶⁻⁴⁷⁾ y de revascularización en pacientes de riesgo habitual⁽⁴⁸⁻⁴⁹⁾. Aunque de acuerdo a otros autores el beneficio no es significativo⁽⁵⁰⁻⁵¹⁾, tampoco se ha presentado una repercusión clínica desfavorable.

Por otra parte, desde hace mucho tiempo la concentración sérica de CPK-MB se utiliza como marcador de lesión cardíaca y su utilización clínica está ampliamente difundida; Sin embargo, en años recientes se ha reconocido la utilidad de las troponinas con el mismo fin⁽⁵²⁻⁵³⁾. Estas proteínas cardíacas tienen una alta especificidad en el diagnóstico de la lesión celular miocárdica y pueden ser utilizadas en una gran variedad de situaciones clínicas, incluyendo la diferenciación entre lesiones cardíacas o músculo esqueléticas en pacientes politraumatizados, detección de daño celular en el síndrome de insuficiencia coronaria, estimación del tamaño del infarto miocárdico, determinación del éxito del tratamiento de reperfusión, tanto en trombolisis como en angioplastia coronaria y, finalmente, para determinar la presencia de infarto peri operatorio en la cirugía cardíaca⁽⁵²⁾. En cirugía se ha demostrado la alta especificidad de la Troponina cardíaca I, la cual se eleva solo en casos de auténtica lesión del miocardio y no solo por su manipulación, así mismo, sus concentraciones no se ven afectadas por factores extraños, como el uso de ciertas drogas, lo cual no sucede con otros marcadores como la mioglobina y la misma CPK-MB⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾.

Basados en esta información, consideramos realizar un ensayo clínico controlado, ya que el acondicionamiento miocárdico puede ser particularmente útil durante la cirugía cardíaca

con derivación cardiopulmonar, considerando el papel fundamental de la cardioprotección en dicho procedimiento, y se utilizará la determinación de Troponina I como uno de los principales marcadores de daño miocárdico.

Justificación

Considerando la relevancia de la protección miocárdica como factor fundamental para el éxito de la cirugía cardíaca y de acuerdo a una gran base científica que sustenta el acondicionamiento miocárdico como medida de cardioprotección, realizamos éste estudio clínico con la finalidad de evaluar si el acondicionamiento miocárdico es una maniobra útil en la práctica diaria o si por el contrario, no representa ventajas respecto a las maniobras de protección miocárdica actualmente en uso durante la cirugía cardíaca con derivación cardiopulmonar.

Planteamiento Del Problema

¿Es el acondicionamiento miocárdico una maniobra útil de cardioprotección durante la cirugía de corazón con derivación cardiopulmonar?

Objetivos

General:

- Evaluar por medios clínicos y paraclínicos, la utilidad del acondicionamiento cardiaco para la protección miocárdica durante cirugía de corazón con derivación cardiopulmonar.

Específicos:

- Comparar la incidencia de arritmias posreperusión en pacientes sometidos a cirugía cardiaca con derivación cardiopulmonar utilizando acondicionamiento isquémico agudo, contra un grupo de pacientes en quienes solo se utiliza cardioplegia fría como estrategia de cardioprotección.
- Comparar la incidencia del síndrome de bajo gasto cardiaco en pacientes sometidos a cirugía cardiaca con derivación cardiopulmonar utilizando acondicionamiento isquémico agudo, contra un grupo de pacientes en quienes solo se utiliza cardioplegia fría como estrategia de cardioprotección.
- Comparar el requerimiento de inotrópicos en pacientes sometidos a cirugía cardiaca con derivación cardiopulmonar utilizando acondicionamiento isquémico agudo, contra un grupo de pacientes en quienes solo se utiliza cardioplegia fría como estrategia de cardioprotección.
- Comparar los niveles séricos de CPK-MB en pacientes sometidos a cirugía cardiaca con derivación cardiopulmonar utilizando acondicionamiento isquémico agudo, contra un grupo de pacientes en quienes solo se utiliza cardioplegia fría como estrategia de cardioprotección.

- Comparar los niveles séricos de Troponina I en pacientes de alto sometidos a cirugía cardíaca con derivación cardiopulmonar utilizando acondicionamiento isquémico agudo, contra un grupo de pacientes en quienes solo se utiliza cardioplegia fría como estrategia de cardioprotección.

Hipótesis

General:

- El acondicionamiento cardiaco mejora la protección miocárdica durante la cirugía cardiaca con derivación cardiopulmonar, en comparación al uso de cardioplegia fría únicamente.

Específicas:

- El acondicionamiento cardiaco disminuye la incidencia de arritmias posreperfusion durante la cirugía cardiaca con derivación cardiopulmonar, en comparación al uso de cardioplegia fría únicamente.
- El acondicionamiento cardiaco disminuye el requerimiento de inotrópicos durante la cirugía cardiaca con derivación cardiopulmonar, en comparación al uso de cardioplegia fría únicamente.
- El acondicionamiento cardiaco disminuye la incidencia de síndrome de bajo gasto cardiaco durante la cirugía cardiaca con derivación cardiopulmonar, en comparación al uso de cardioplegia fría únicamente.
- El acondicionamiento cardiaco disminuye las concentraciones séricas de CPK-MB durante la cirugía cardiaca con derivación cardiopulmonar, en comparación al uso de cardioplegia fría únicamente.

- El acondicionamiento cardiaco disminuye las concentraciones séricas de Troponina cardiaca I durante la cirugía cardiaca con derivación cardiopulmonar, en comparación al uso de cardioplegia fría únicamente.

Material y Métodos

Tipo de estudio:

Ensayo clínico controlado, aleatorizado.

Variables:

Independiente:

- Acondicionamiento miocárdico.

Dependientes:

1. Arritmias posreperusión
2. Requerimiento de inotrópicos en postoperatorio inmediato.
3. Concentraciones séricas de CPK-MB
4. Concentraciones séricas de Troponina I.
5. Síndrome de bajo gasto cardiaco en el postoperatorio inmediato.

De confusión:

1. Tiempo de derivación cardiopulmonar
2. Tiempo de isquemia global

Definición operacional de variables

Acondicionamiento cardiaco: Maniobra que consiste en producir periodos breves de isquemia-reperfusión, mediante pinzamiento aórtico durante dos minutos, seguido de un periodo de recuperación de 3 minutos, dos ocasiones inmediatamente después de iniciar la derivación cardiopulmonar, para inducir protección miocárdica durante un periodo prolongado de isquemia, como el requerido para realizar una intervención quirúrgica.

Arritmias posreperfusión: Alteraciones de la regularidad de la frecuencia ó en el origen del estímulo contráctil, respecto al preoperatorio; determinadas al momento de interrumpir la isquemia al despinzar aorta, una vez realizado el procedimiento quirúrgico cardiaco.

Concentraciones séricas de CPK-MB: Concentración en sangre de dicha enzima, determinada en el transoperatorio y durante las primeras 48 horas del postoperatorio, mediante inmunoensayo, expresada en unidades por litro (U/l).

Concentraciones séricas de Troponina I: Concentración en sangre de dicha enzima, determinada en el transoperatorio y durante las primeras 48 horas del postoperatorio, mediante inmunoensayo, expresada en microgramos por litro ($\mu\text{g/l}$).

Síndrome de bajo gasto cardiaco: Incapacidad para discontinuar la derivación cardiopulmonar sin la ayuda de altas dosis de inotrópicos o mecanismos de asistencia circulatoria (balón de contra pulsación intraaórtico), o presión sistólica menor a 100 mmHg, tensión arterial media menor de 70 mmHg, índice cardiaco menor de 2.2 l/min, presión capilar pulmonar en cuña o auricular izquierda igual ó mayor de 20 mmHg, determinado durante el postoperatorio inmediato.

Tiempo de derivación cardiopulmonar: El requerido para realizar la cirugía.

Tiempo de isquemia global: Tiempo de pinzamiento aórtico requerido para realizar las anastomosis distales de los puentes aorto-coronarios.

Universo de trabajo

Se incluyeron en el estudio 60 pacientes sometidos a cirugía electiva de revascularización coronaria ó valvular, en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social en el periodo comprendido entre el 1 de agosto de 2000 al 31 de julio de 2001. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito y fueron manejados según las consideraciones éticas vertidas en la Declaración de Helsinki y sus modificaciones recientes⁽⁵⁷⁾, y de acuerdo a la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos⁽⁵⁸⁾.

30 pacientes de cada cirugía valvular y 30 de cirugía de revascularización miocárdica, fueron divididos a su vez en dos grupos en forma aleatoria, un control y otro de acondicionamiento isquémico agudo (total 4 grupos).

El tamaño de la muestra se determinó mediante estudio piloto con diez pacientes y sobre la base de estudios afines^(46, 47)

Este estudio pudo realizarse gracias al apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología y con el financiamiento de la Coordinación de Investigación del IMSS a través del Fondo para el Fomento de la Investigación.

Criterios de inclusión

1. Pacientes de cualquier sexo
2. Edad entre 25 a 75 años
3. Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) $\geq 35\%$
4. Cirugía electiva
5. Ritmo sinusal preoperatorio en pacientes con cardiopatía isquémica.
6. Ritmo sinusal ó FA crónica preoperatoria en pacientes con enfermedad valvular

Criterios de no inclusión

1. Diabéticos en control con hipoglucemiantes orales
2. Pacientes en quienes se realice más de un procedimiento quirúrgico a la vez
3. Cirugía cardíaca previa

Criterios de exclusión

1. Procesamiento inadecuado de muestras de laboratorio
2. Requerimiento de inotrópicos o asistencia circulatoria en el transanestésico o transoperatorio antes de iniciar DCP.
3. Hipotensión arterial durante la derivación cardiopulmonar de acuerdo a los criterios de flujo y temperatura señalados a continuación.

Técnica quirúrgica

Las cirugías fueron realizadas por los cirujanos del Hospital con técnicas estandarizadas. Monitoreo continuo de electrocardiograma, líneas arterial y venosa central, y catéter vesical; Anestesia general balanceada con fentanil y sevoflurano; Abordaje por esternotomía media y canulación de raíz aórtica, aurícula derecha y seno coronario para administración de cardioplegia retrógrada.

El procedimiento para el acondicionamiento isquémico fue el siguiente: Una vez iniciada la derivación cardiopulmonar, se colocó una cánula para descomprimir el ventrículo izquierdo (vent), a través de la vena pulmonar superior derecha y se pinzó transversalmente la aorta inmediatamente por arriba de los ostia coronarios produciendo isquemia cardiaca durante dos minutos, después de los cuales se despinzó la aorta durante tres minutos, repitiendo la misma maniobra en dos ocasiones para posteriormente realizar el pinzamiento aórtico definitivo y llevar a cabo el procedimiento quirúrgico como se describió anteriormente, incluyendo la administración de cardioplegia.

La protección miocárdica habitual en nuestro Hospital es mediante el uso de cardioplegia fría intermitente. La solución cardioplégica se prepara con 1000 ml de Hartmann a 4 °C con 40 mEq/l de cloruro de potasio y 18 mEq/l de bicarbonato de sodio para la dosis inicial; para las dosis subsecuentes administradas cada veinte minutos se utiliza sangre del oxigenador como vehículo, cada dosis es de 300 ml/m² sc. La primera mitad de cada dosis por vía anterógrada (raíz aórtica) con presión de 100 mmHg, y la segunda retrógrada (seno coronario) administrada a una presión de entre 30 a 40 mmHg. Las intervenciones se realizaron en hipotermia sistémica leve entre 32 a 35 °C, manteniendo el hematocrito entre 20 a 25%, flujo de 2 a 2.5 l/min/m² sc y tensión arterial media entre 60 a 70 mmHg.

En todos los casos se tomaron muestras sanguíneas a través de catéter venoso central para la determinación de concentraciones de la isoenzima MB de la creatinfosfocinasa (CPK-MB) y Troponina I (TnI). Las muestras se tomaron al ingresar el paciente a quirófano (basal), en el postoperatorio inmediato y a las 12, 24, y 48 horas después de la cirugía. La determinación de las concentraciones séricas de TnI y de la masa de CPK-MB se realizó con la prueba de ELISA fluorogénica con el sistema Opus Plus de Dade Behring, Behring Diagnostics Inc.

Se determinó además la incidencia de arritmias posreperfusión al momento de despinzar aorta, síndrome de bajo gasto cardiaco en el postoperatorio inmediato y el requerimiento de inotrópicos en el mismo.

- **Valoración de arritmias posreperfusión:** Se determinó su aparición ó no una vez despinzada la aorta a 35 °C, mediante observación directa y registro del monitor de electrocardiograma.
- **Valoración del requerimiento de inotrópicos:** Se registraron las dosis y tipo de inotrópicos requeridos para discontinuar la derivación cardiopulmonar y en su caso, si no fueron necesarios.
- **Valoración de incidencia del síndrome de bajo gasto cardiaco:** Se registró la presencia ó no del síndrome de bajo gasto cardiaco de acuerdo a las características clínicas detalladas en la definición operacional de variables, en las primeras 48 horas del postoperatorio.

- **Determinación de CPK-MB y TnI:** Se obtuvieron muestras de la línea venosa central antes de iniciar la cirugía, al ingreso del paciente a la terapia postoperatoria y con posterioridad a las 12, 24, y 48 horas, para la determinación de concentraciones séricas de CPK-MB y TnI, mediante inmunoensayo con el sistema Opus Plus de Behring Diagnostics Inc.

Análisis estadístico

Para el análisis de incidencia de arritmias, síndrome de bajo gasto cardíaco y requerimiento de inotrópicos entre los grupos, se utilizó χ^2 , o en su caso, prueba exacta de Fisher.

Para la comparación de la concentración de enzimas CPK-MB y Tnl, entre los grupos de estudio, se utilizó la U de Mann Whitney.

Se consideró nivel de significancia estadística $p < 0.05$.

Resultados

Ingresaron al estudio 60 pacientes, se dividieron inicialmente en dos grandes grupos de acuerdo al padecimiento quirúrgico: valvular o isquémico. Dichos grupos se dividieron aleatoriamente en dos subgrupos, de 15 pacientes cada uno de ellos, como grupos de estudio con su respectivo control.

Las características generales de los dos grandes grupos fueron similares y se resumen en las tablas 1 a 4.

Tabla 1. Características generales de los pacientes de cirugía valvular

	Grupo Estudio	Grupo Control	p*
Hombres	7	8	NS
Mujeres	8	7	NS
Edad**	44 (28 – 70)	46 (24 – 70)	NS
FEVI**	55 (35 – 79)	49 (30 – 70)	NS
Tiempo de DCP**	52 (31 – 115)	60 (41 – 134)	NS
Tiempo de PAo**	42 (23 – 95)	49 (25 – 115)	NS

* Mediante U de Mann Whitney

**Expresados en rangos y medianas

NS: No significativa

FEVI: Fracción de Expulsión del Ventrículo Izquierdo

DCP: Derivación cardiopulmonar

PAo: Pinzamiento aórtico

Tabla 2. Cirugías realizadas, pacientes con enfermedad valvular

Tipo de cirugía	Grupo de Estudio	Grupo Control
Mitral	7	6
Aórtica	5	6
Mitro-Aórtica	3	2
Mitro-Aórtica-Tricúspide	0	1
Total	15	15

Tabla 3. Características generales de los pacientes con enfermedad coronaria

	Grupo Estudio	Grupo Control	p*
Hombres	12	13	NS
Mujeres	3	2	NS
Edad**	64 (52 – 70)	62 (53 – 70)	NS
FEVI**	50 (40 – 80)	50 (35 – 70)	NS
Tiempo de DCP**	90 (62 – 120)	89 (50 – 128)	NS
Tiempo de PAo**	41 (30 – 83)	39 (28 – 90)	NS

* Mediante U de Mann Whitney

**Expresados en rangos y medianas

NS: No significativa

FEVI: Fracción de Expulsión del Ventrículo Izquierdo

DCP: Derivación cardiopulmonar

PAo: Pinzamiento aórtico

Tabla 4. Cirugías realizadas, pacientes con enfermedad coronaria

Número de puentes	Grupo de Estudio	Grupo Control
2	2	1
3	8	7
4	5	7
Total	15	15

Variables clínicas

Tanto en el grupo de cirugía valvular, como en el de isquémicos se encontró incidencia significativamente menor de arritmias (Tablas 5 y 6) y menor requerimiento de inotrópicos (Tablas 7 y 8), en los pacientes que recibieron acondicionamiento isquémico agudo, comparados contra sus controles. Sólo dos pacientes del grupo control con cardiopatía isquémica (uno de los cuales falleció por infarto agudo del miocardio postoperatorio temprano), presentaron síndrome de bajo gasto cardíaco postoperatorio, pero no se encontró diferencia significativa entre los grupos.

Tabla 5. Incidencia de arritmias en pacientes sometidos a cirugía valvular

Grupo	Sin Arritmias	Arritmias
Grupo de Estudio	12	3
Grupo Control	4	11

$p < 0.05$ *

* χ^2

Tabla 6. Incidencia de arritmias en pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria

Grupo	Sin Arritmias	Arritmias
Grupo de Estudio	12	3
Grupo Control	6	9

$p < 0.05$ *

* χ^2

Tabla 7. Requerimiento de inotrópicos en pacientes sometidos a cirugía valvular

Grupo	Sin Inotrópicos	Con Inotrópicos
Grupo de Estudio	15	0
Grupo Control	9	6

$p < 0.05$ *

*** Prueba exacta de Fisher**

Tabla 8. Requerimiento de inotrópicos en pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria

Grupo	Sin Inotrópicos	Con Inotrópicos
Grupo de Estudio	13	2
Grupo Control	7	8

$p < 0.05$ *

*** Prueba exacta de Fisher**

Enzimas

Las concentraciones séricas basales en los cuatro grupos fueron similares.

En los pacientes sometidos a cirugía valvular, el grupo al cual se realizó acondicionamiento isquémico agudo presentó disminución significativa de las concentraciones séricas de CPK-MB y TnI desde el postoperatorio inmediato y a las 12, 24 Y 48 horas. (Tablas 9 – 10 y Gráficas 1 – 2).

En los pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica, el grupo al cual se realizó acondicionamiento isquémico agudo presentó disminución significativa de las concentraciones séricas de CPK-MB y TnI a las 12, 24 Y 48 horas. (Tablas 9 – 10, Gráficas 1 y 2)

No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a morbilidad y mortalidad.

Tabla 9. Concentraciones séricas de CPK-MB en pacientes sometidos a cirugía valvular*

Grupo	Basal	P.O. inmediato	12 horas	24 horas	48 horas
Grupo de estudio	0.6	22.5 (10.2 – 106)	21.1 (15.1 – 166)	11.7 (8.1 – 122)	2.7 (0.6 – 24.4)
Grupo control	0.6	45.4 (20.6 – 299)	71.5 (23.7 – 192)	35.5 (12.7 – 138)	10.5 (2.3 – 28.3)
p	NS	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.03

*Expresadas en medianas y rangos

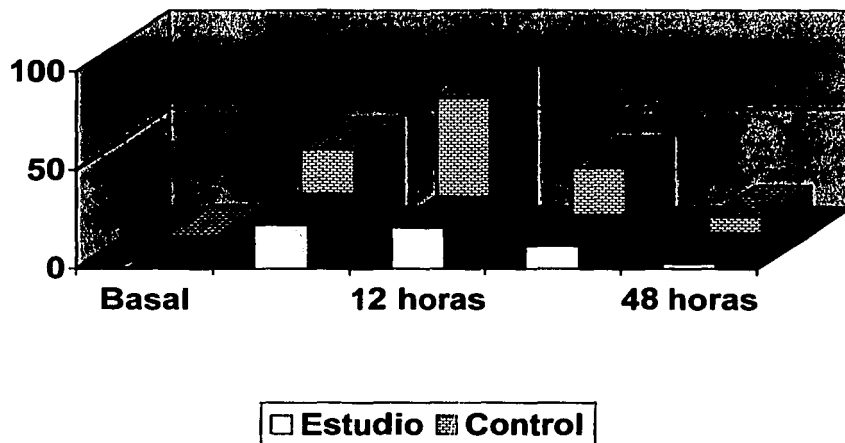
** Mediante U de Mann Whitney

P.O: postoperatorio

NS: No significativa

Gráfica 1

**Concentraciones séricas de CPK-MB en
pacientes sometidos a cirugía valvular***



* Medianas

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 10. Concentraciones séricas de Tnl en pacientes sometidos a cirugía valvular*

Grupo	Basal	P.O. inmediato	12 horas	24 horas	48 horas
Grupo de estudio	0.6	2.1 (0.7 – 18.4)	3.6 (2.5 – 18)	3.4 (1 – 30.9)	1.1 (0.5 – 31.6)
Grupo control	0.6	5.3 (1.5 – 17.3)	14.3 (2.5 – 61.5)	7.3 (2.1 – 55.6)	4.9 (0.6 – 33.6)
p	NS	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

*Expresadas en medianas y rangos

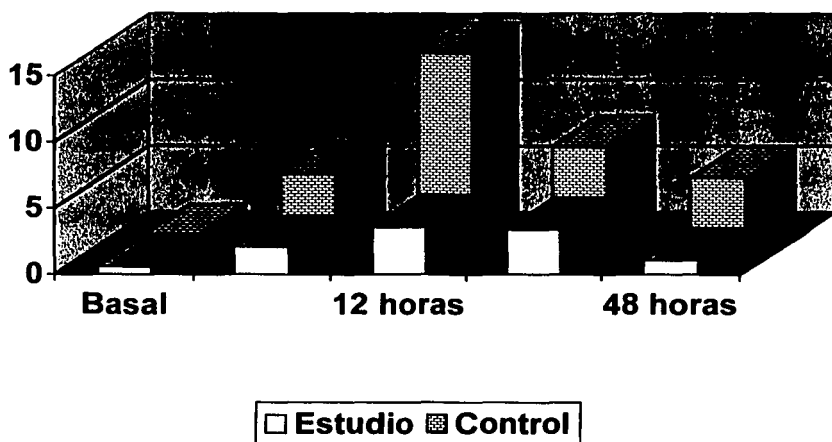
** Mediante U de Mann Whitney

P.O: postoperatorio

NS: No significativa

Gráfica 2

**Concentraciones séricas de Tnl en
pacientes sometidos a cirugía valvular***



* Medianas

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 11. Concentraciones séricas de CPK-MB en pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica*

Grupo	Basal	P.O. inmediato	12 horas	24 horas	48 horas
Grupo de estudio	0.6	18.2 (3.7 – 72.5)	15.5 (9.5 – 126)	12.4 (6 – 158)	5.9 (1.2 – 33)
Grupo control	0.6	17.4 (7.6 – 228)	35.7 (17.1 – 286)	36.8 (6.7 – 295)	11.3 (1.6 – 144)
p	NS	NS	< 0.01	< 0.05	< 0.01

*Expresadas en medianas y rangos

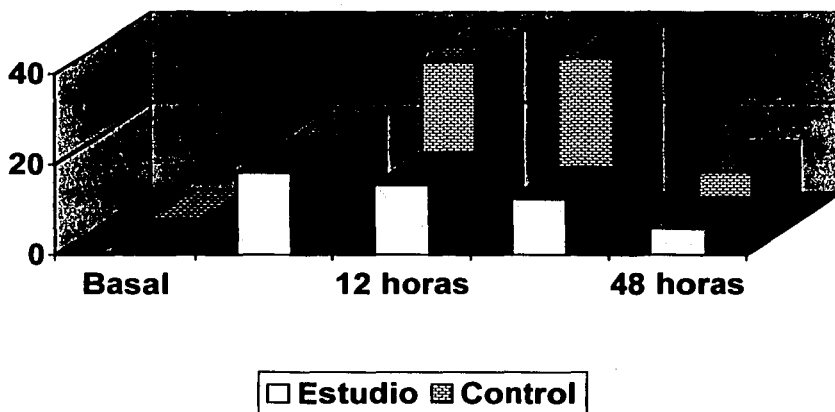
** Mediante U de Mann Whitney

P.O: postoperatorio

NS: No significativa

Gráfica 3

**Concentraciones séricas de CPK-MB en
pacientes sometidos a cirugía de
revascularización miocárdica***



* Medianas

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 12. Concentraciones séricas de Tnl en pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica*

Grupo	Basal	P.O. inmediato	12 horas	24 horas	48 horas
Grupo de estudio	0.6	3.2 (0.5 – 25.8)	10.5 (1.9 – 51)	16.1 (1.4 – 150)	3.3 (0.8 – 103)
Grupo control	0.6	9.1 (0.5 – 150)	37.9 (2.9 – 150)	38.1 (3.5 – 150)	28.7 (1.3 – 150)
p	NS	NS	< 0.05	< 0.03	< 0.01

*Expresadas en medianas y rangos

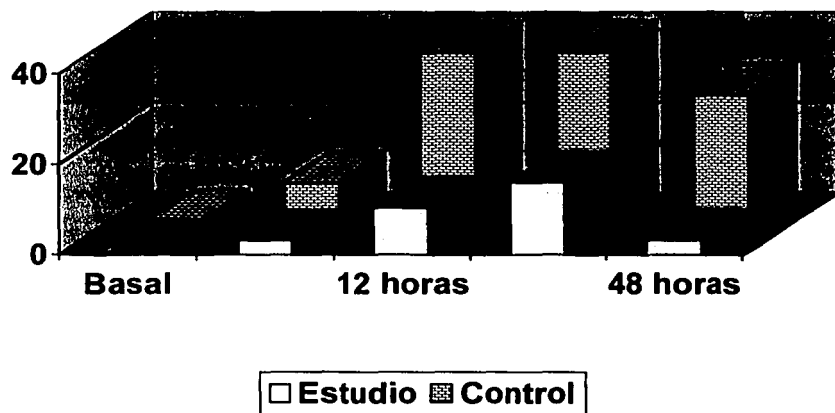
** Mediante U de Mann Whitney

P.O: postoperatorio

NS: No significativa

Gráfica 4

**Concentraciones séricas de Tnl en
pacientes sometidos a cirugía de
revascularización miocárdica***



* Medianas

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Discusión

Nuestros resultados coinciden con los reportados por otros grupos que encontraron una mejoría en los pacientes en quienes se realizó acondicionamiento isquémico agudo, manifestado como una disminución diferentes marcadores de daño miocárdico. Los primeros trabajos clínicos en cirugía de revascularización coronaria con acondicionamiento isquémico agudo reportados por Alkhulaifi y cols. ⁽⁵⁹⁻⁶⁰⁾, fueron realizados con pinzamiento aórtico intermitente como maniobra de cardioprotección y los resultados indican mejoría en los pacientes en quienes se realizó la maniobra en cuestión. En trabajos posteriores como los de Perrault y cols.⁽⁶⁰⁾ no se encontró una diferencia significativa entre los grupos de acondicionamiento respecto a su control; incluso concluyen que la maniobra puede ser potencialmente nociva ya que encontraron una concentración ligeramente mayor de marcadores de daño miocárdico en los pacientes acondicionados, sin embargo, el estudio en cuestión fue realizado con retroperfusión continua como maniobra de cardioprotección, por lo cual cabe la consideración de no haber existido un periodo real de isquemia en la realización de la cirugía y, de tal forma, en realidad tampoco habría cabida al acondicionamiento. En un estudio posterior de Cramer y cols.⁽⁴⁸⁾ realizado con cardioplegia fría intermitente como medida de protección miocárdica no se encontró diferencia significativa utilizando acondicionamiento isquémico agudo, sin embargo, tampoco se apreció un efecto deletéreo en los pacientes sometidos a la maniobra de referencia. Recientemente Lu y cols.⁽⁴⁶⁻⁴⁷⁾ han publicado una serie de trabajos en los cuales reportan un claro beneficio del acondicionamiento isquémico como medida adyuvante de cardioprotección en cirugía valvular con cardioplegia fría intermitente.

Fue precisamente esta controversia, aunada a la necesidad imperante de mejorar la protección del miocardio en cirugía con derivación cardiopulmonar, lo que nos motivó a realizar este trabajo.

Nuestros resultados muestran una mejoría significativa en la protección miocárdica de los pacientes en quienes se realizó la maniobra de acondicionamiento isquémico agudo, expresada en la menor incidencia de arritmias posreperusión, menor requerimiento de inotrópicos y disminución más temprana de las concentraciones séricas de CPK-MB y Tnl, tanto en los pacientes sometidos a cirugía valvular, como en los de revascularización coronaria.

A pesar de la evidencia científica que sustenta que el acondicionamiento isquémico protege el miocardio al disminuir el tamaño de un infarto, sin un efecto directo relacionado a la mejoría de la función de las fibras miocárdicas, las variables clínicas que medimos, como las arritmias posreperusión y el requerimiento de inotrópicos, sugieren una mejoría en el desempeño del músculo cardíaco después de la manipulación quirúrgica en los pacientes en quienes realizamos dicha maniobra.

El no haber encontrado diferencia en cuanto a la presentación de síndrome de bajo gasto cardíaco seguramente está relacionado con las características de los pacientes incluidos en el presente estudio, los cuales fueron individuos con riesgo mínimo habitual para el procedimiento quirúrgico específico.

Sobre la base de éstos resultados consideramos pertinente la utilización del acondicionamiento isquémico agudo como medida adyuvante de cardioprotección cuando se utiliza cardioplegia fría intermitente.

Conclusión

Conforme a nuestros resultados, consideramos que el acondicionamiento isquémico agudo es una maniobra útil de cardioprotección aunada a cardioplegia fría intermitente en cirugía con derivación cardiopulmonar, y puede ser pertinente su utilización rutinaria a futuro.

Referencias

1. Kirklin J, Barrat-Boyes B. Myocardial management during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. En: Kirklin J, Barrat-Boyes B.: *Cardiac Surgery* 2ª edición. New York, Churchill-Livingstone, 1992; 129-66
2. Ledingham S. Intraoperative myocardial protection. En: Kay P. *Techniques in extracorporeal circulation*. 3ª edición. Oxford, Butterworth-Heinemann, 1992; 88-137
3. Buckberg, G. Update on current techniques of myocardial protection. *Ann Thorac Surg*. 1995; 60: 805-14.
4. Silverman N, Levitsky S. Intraoperative myocardial protection in the context of coronary revascularization. *Prog Cardiovasc Dis* 1987; 34: 413-28.
5. Wilson K, Krieger K, Isom W. A historical perspective to current review of myocardial protection in cardiac operation. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 177: 529-43.
6. Robinson L, Schwartz G, Goddard D, Fleming W, Galbraith T. Myocardial protection for acquired heart disease surgery: results of a national survey. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 361-72.
7. Izzat M, West R, Bryan A, Angelini, G. Coronary artery bypass surgery: current practice in the United Kingdom. *Br Heart J* 1994; 71: 382-5.
8. Cleveland J, Meldrum D, Rowland R, Banerjee A, Harken A. Optimal myocardial preservation: Cooling, cardioplegia, and conditioning. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 760-8.

9. Murry C, Jennings R, Reimer K. Preconditioning with ischemia: A delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124-36.
10. Meldrum D. Mechanisms of cardiac preconditioning. Ten years after the discovery of ischemic preconditioning. *J Surg Res* 1997; 73: 1-13.
11. Janoff A. Alterations in lysosomes (intracellular enzymes) during shock: effects of preconditioning (tolerance) and protective drugs. *Int Anesth Clin* 1964; 2: 251-69.
12. Brown J, Grosso M, Terada L, Whitman G, Banerjee A, White C, Harken A, Repine J. Endotoxin pretreatment increases endogenous myocardial catalase activity and decreases ischemia-reperfusion injury of isolated rat hearts. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 2516-20.
13. Meldrum D, Cleveland J, Sheridan B, Meng X, Robertson F, Cain B, Harken A, Banerjee A. Protein kinase C isoform diversity in preconditioning. *J Surg Res* 1997; 69: 183-9.
14. Zucchi R, Ronca-Testoni S, Gongyuan Y, Galbani P, Ronca G, Mariani M. Posts ischemic changes in cardiac sarcoplasmic reticulum calcium channels: A possible mechanism of ischemic preconditioning. *Circ Res* 1995; 76: 1049-56.
15. Meldrum D, Mitchell M, Banerjee A, Harken A. Cardiac preconditioning: Induction of endogenous tolerance to ischemia-reperfusion injury. *Arch Surg* 1993; 128: 1208-11.
16. Hebbur L, Houck W, Zellner J, Dorman H, Spinale F. Temporal relation of ATP-sensitive potassium channel activation and contractility before cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 1077-82.

17. Menasché P, Kevelaitis E, Mouas C, Grousset C, Piwnica A, Blosch G. Preconditioning with potassium channels openers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1606-14.
18. Lawton J, Sepic J, Allen C, Hsia P, Damiano R. Myocardial protection with potassium channel openers is as effective as St. Thomas' solution in the rabbit heart. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 31-9.
19. Maulik N, Watanabe M, Engelman D, Engelman R, Kagan V, Kisin E, y cols. Myocardial adaptation to ischemia by oxidative stress induced by endotoxin. *Am J Physiol* 1995; 269: C907-13.
20. Meng X, Brown J, Franklin W, Banerjee A, Harken A. Heat shock protein 70 contributes to the induced cardiac resistance to bacterial lipopolysaccharide in the rat. *Am J Physiol* 1996; 271: C1316-23.
21. Meng X, Brown J, Ao L, Banerjee A, Harken A. Norepinephrine induces cardiac heat shock protein and delayed cardioprotection in the rat through α_1 -adrenoreceptors. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 374-83.
22. Banerjee A, Locke-Winter C, Rogers, K, Mitchell M, Bensard D, Brew E, Cairns C, Harken A. Preconditioning against myocardial dysfunction after ischemia and reperfusion by an α_1 -adrenergic mechanism. *Circ Res* 1993; 73: 656-70.
23. Cleveland J, Meldrum D, Rowland R, Sheridan B, Banerjee A, Harken A. The obligate role of protein kinase C in mediating clinically accessible cardiac preconditioning. *Surgery* 1996; 120: 345-52.

24. Meldrum D, Cleveland J, Sheridan B, Rowland R, Banerjee A, Harken A. Cardiac preconditioning with calcium: clinically accessible myocardial protection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 778-86.
25. Mitchell M, Meng X, Parker C, Harken A, Banerjee A. Preconditioning of isolated rat heart is mediated by protein kinase C. *Circ Res* 1995; 78: 73-81.
26. Miyawaki H, Ashraf M. Ca^{2+} as a mediator of ischemic preconditioning. *Circ Res* 1997; 80: 790-9.
27. Meldrum D, Cleveland J, Sheridan B, Rowland R, Banerjee A, Harken A. Cardiac surgical implications of calcium dyshomeostasis in the heart. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1273-80.
28. Cleveland J, Meldrum D, Cain B, Banerjee A, Harken A. Oral sulfonylurea hypoglycemic agents prevent ischemic preconditioning in human myocardium. *Circulation* 1997; 96:29-32.
29. Engler R, Yellon D. Sulfonylurea K_{ATP} blockade in type II diabetes and preconditioning in cardiovascular diseases. *Circulation* 1996; 94: 2297-301.
30. Baxter G, Marber M, Patel V, Yellon D. Adenosine receptor involvement in a delayed phase of protection 24 hours following ischemic preconditioning. *Circulation* 1994; 90: 2993-3000.
31. Dana A, Baxter G, Walker M, Yellon D. Prolonging the delayed phase of myocardial protection: Repetitive adenosine A_1 receptor activation maintains rabbit myocardium in a preconditioned state. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1142-9.

32. Vogt A, Ando H, Arras M, Elsässer A. Lack of adenosine causes myocardial refractoriness. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1134-41.
33. Cleveland J, Meldrum D, Rowland R, Banerjee A, Harken A. Preconditioning and hypothermic cardioplegia protect human heart against ischemia. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 147-52.
34. Illes R, Wright K, Inners-McBride K, Yang C, Tristan A. Ischemic preconditioning improves preservation with crystalloid cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1481-5.
35. Engelman D, Chen C, Watanabe M, , Kulshrestha P, Das D, Rousou J, Flack J, Deaton, Engelman R. Hypoxic preconditioning enhances functional recovery after prolonged cardioplegic arrest. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 428-32.
36. Marber M, Latchman D, Walker J, Yellon D. Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 1264-72.
37. Szekeres L, Papp J, Szilvássy Z, Udvary E, Vegh A. Moderate stress by cardiac pacing may induce both short term and long term cardioprotection. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 593-6.
38. Kloner R, Shook T. Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI-4: A clinical correlate to preconditioning. *Circulation* 1995; 91: 37-47.
39. Donnelly T, Sievers R, Vissern F, Welch W, Wolfe C. Heat shock protein induction in rat hearts. A role for improved myocardial salvage after ischemia and reperfusion?. *Circulation* 1992; 85: 769-78.

40. Meldrum D, Cleveland J, Rowland R, Banerjee A, Harken A, Meng X. Early and delayed preconditioning: Differential mechanisms and additive protection. *Am J Physiol* 1997; 42: H725-33.
41. Meng X, Ao L, Banerjee A, Harken A. Sympathetic signal transduction induces two distinct phases of cardioprotection by activation of protein kinase C. *Circulation* 1996; 94: I-184.
42. Light P, Sabir A, Allen B, Walsh M, French R. Protein kinase C-induced changes in the stoichiometry of ATP binding activate ATP-Sensitive K⁺ channels: A possible mechanistic link to ischemic preconditioning. *Circ Res* 1996; 79: 399-406.
43. Bullough D, Magill M, Firestein G, Mullane K. Adenosine activates A₂ receptors to inhibit neutrophil adhesion and injury to isolated myocytes. *J Immunol* 1995; 155: 2579-86.
44. Vander Poll T, Coyle S, Barbosa K, Braxton C, Lowry S. Epinephrine inhibits tumor necrosis factor- α and potentiates interleukin 10 production during human endotoxemia. *J Clin Invest* 1995; 95:1854-20.
45. Hutter M, Barbosa V, Wolfe C. Heat shock protein induction in rat hearts: A direct correlation between the amount of heat shock protein induced and the degree of myocardial protection. *Circulation* 1994; 89: 355-62.
46. Lu E, Chen S, Hu T, Xui L, Yuan M. Preconditioning enhances myocardial protection in patients undergoing open heart surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 46: 28-32.

47. Lu E, Chen S, Yuan M, Hu T, Zhov H, Luo W, Li G, Xui L. Preconditioning improves myocardial preservation in patients undergoing open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 320-4.
48. Cremer J, Steinhoff G, Karck M, Ahnseil T, Brandt M, Teebken O, Hollander D, Haverich A. Ischemic preconditioning prior to myocardial protection with cold blood cardioplegia in coronary surgery. *Eur J Cardiovasc Surg* 1997; 12: 753-8.
49. Jacobson E, Young C, Aronson S, Ferdinand F, Albertucci M. The role of ischemic preconditioning during minimally invasive coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11: 787-92.
50. Perrault L, Menasché P, Bel A, de Chaumaray T, Peynet, J, Mondry A, y cols. Ischemic preconditioning in cardiac surgery: A word of caution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1378-86.
51. Dupoy P, Geschwind H, Pelle G, Aptecar E, Hittinger L, El Ghalid A, Dubois-Randé, J. Repeated coronary artery occlusion during routine balloon angioplasty do not induce myocardial preconditioning in humans. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1374-80.
52. Coudrey L. The Troponins. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1173-80.
53. Ravkilde J. Creatine kinase isoenzyme MB mass, cardiac troponin T, and myosin light chain isotype 1 as serological markers of myocardial injury and their prognostic importance in acute coronary syndrome. *Dan Med Bull* 1998; 45: 34-50.
54. Adams J, Bodor G, Davila-Roman V. Cardiac troponin I: a marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993; 88: 101-6.

55. Mair J, Larue C, Mair P, Balogh D, Calzolari C, Puschendorf B. Use of cardiac troponin I to diagnose perioperative myocardial infarction in coronary artery bypass grafting. *Clin Chem* 1994; 40: 2066-70.
56. Etievent J-P, Chocron S, Toubin G. Use of cardiac troponin I as a marker of perioperative myocardial ischemia. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1192-4.
57. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*, 1990; 108: 626-37.
58. Ley General de Salud de Los Estados Unidos Mexicanos, Título 2°, Capítulo I Ed. Porrúa, 13ª ed. 1996; pp 411-14.
59. Alkhulaifi A, Yellon D, Pugsley W. Preconditioning the human heart during aorto-coronary bypass surgery. *Eur J Cardio-thorac Surg* 1994; 8: 270-6.
60. Jenkins D, Pugsley W, Alkhulaifi A, Kemp M, Hooper J, Yellon D. Ischaemic preconditioning reduces troponin T release in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Heart* 1997; 77: 314-8.