

## Protección renal y hepática por condicionamiento isquémico a distancia en la revascularización miocárdica quirúrgica

Dr.C. Rudy Hernández Ortega<sup>1,2</sup>✉, MSc. Dr. Osvaldo González Alfonso<sup>3,4</sup>, Dr. Antonio J. Cabrera Pratts<sup>1,2</sup>, Dr. Raúl Cruz Boza<sup>1,2</sup>, Dra. Juliette M. Suárez López<sup>1,2</sup>, Dr. Gilberto Bulies de Armas<sup>1,2</sup> y Dra. Yahima Sánchez Hernández<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Anestesiología y Reanimación. Cardiocentro del Hospital Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup> Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

<sup>3</sup> Departamento de Anestesiología y Reanimación. Cardiocentro Ernesto Che Guevara. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

<sup>4</sup> Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Villa Clara, Cuba.

Full English text of this article is also available

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 19 de enero de 2019

Aceptado: 18 de febrero de 2019

### Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

### Abreviaturas

**CABG:** siglas en inglés de revascularización miocárdica quirúrgica

**CEC:** circulación extracorpórea

**CIAD:** condicionamiento isquémico a distancia

### RESUMEN

**Introducción:** Breves períodos de isquemia a distancia pueden limitar el daño miocárdico producido por la isquemia/reperusión.

**Objetivo:** Identificar el efecto del condicionamiento isquémico a distancia con fines de protección renal y hepática, relacionado al comportamiento postoperatorio de los niveles de creatinina y transaminasas glutámico-purúvica y glutámico-oxalacética en la revascularización miocárdica quirúrgica.

**Método:** Se realizó un estudio cuasiexperimental, explicativo, comparativo con control histórico, en dos grupos de 247 pacientes cada uno, propuestos para revascularización miocárdica quirúrgica. Se colocó un torniquete en el brazo derecho, en el grupo estudio, alternando 3 insuflaciones (con una presión de 200 mmHg) con 3 desinsuflaciones, durante cinco minutos cada una. Este procedimiento se realizó previo, durante y después de la mayor isquemia inducida, provocada por el pinzamiento de la arteria coronaria.

**Resultados:** Se logró una disminución significativa en los valores de creatinina ( $p < 0,001$ ), transaminasa glutámico-purúvica ( $p < 0,001$ ) y transaminasa glutámico-oxalacética ( $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** El condicionamiento isquémico a distancia es una importante herramienta a tener en cuenta para la protección renal y hepática en la revascularización miocárdica quirúrgica.

**Palabras clave:** Precondicionamiento isquémico a distancia, Daño por reperusión, Revascularización miocárdica, Enzimas, Creatinina, Transaminasas

### Renal and hepatic protection due to remote ischemic conditioning in coronary artery bypass grafting

### ABSTRACT

**Introduction:** Short periods of distant ischemia can limit myocardial damage caused by ischemia/reperfusion.

**Objectives:** To identify the effect of remote ischemic preconditioning in relation to the postoperative behavior of creatinine, glutamic transaminase, puruvic and oxalacetic levels.

**Method:** A quasi-experimental, explanatory, comparative study with historical control was carried out in two groups of 247 patients each; all candidates for coronary artery bypass grafting. A blood-pressure cuff was placed on the right arm in

✉ R Hernández Ortega  
Hospital Hermanos Ameijeiras  
San Lázaro 701, e/ Belascoaín y  
Marqués González.  
Centro Habana 10300. La Habana,  
Cuba. Correo electrónico:  
rudyhdez@infomed.sld.cu

*the study group alternating three inflations with three deflations of five minutes at 200 mmHg. This procedure was performed prior to during and after the major ischemic episode caused by the coronary artery impingement.*

***Results:** A significant decrease in the values of creatinine, puruvic glutamic transaminase and glutamic oxalacetic transaminase was achieved.*

***Conclusions:** Remote ischemic conditioning is an important tool to take into account for renal and hepatic protection in coronary artery bypass grafting.*

***Keywords:** Remote ischemic preconditioning, Reperfusion injury, Myocardial revascularization, Enzymes, Creatinine, Transaminases*

---

## INTRODUCCIÓN

Más de 17 millones de estadounidenses tienen algún tipo de problema cardíaco. De ellos, la mayoría, 11 millones, padece una arteriopatía coronaria, cinco millones tienen una cardiopatía valvular y un millón tienen una cardiopatía congénita<sup>1</sup>. La enfermedad coronaria es la causa de muerte más frecuente entre los adultos de ese país y consumen más recursos sanitarios que cualquier otra enfermedad<sup>1</sup>.

Aproximadamente un tercio de los pacientes que son tratados por algún tipo de cirugía, tienen una enfermedad coronaria o riesgo de padecerla. De los 72 millones de procedimientos quirúrgicos realizados, aproximadamente 0,7 millones son cardíacos primarios<sup>2</sup>.

En Cuba, las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte y de ellas, la cardiopatía isquémica representa el 75%. Esta enfermedad la padece casi el 20% de la población mayor de 60 años<sup>3</sup>.

La isquemia del miocardio suele ser secundaria a la obstrucción de las arterias coronarias por placas ateromatosas, las cuales son consecuencia del depósito anormal de lípidos en la íntima vascular, favorecida por múltiples factores de riesgo. El fenómeno conduce a disfunción endotelial y, en general, de toda la pared arterial, cuyo corolario es un estado clínico de bajo flujo coronario, agudo o crónico<sup>4</sup>.

Los mecanismos por medio de los cuales el fenómeno de isquemia/reperusión lesiona el corazón, son complejos y existe un intenso debate acerca de la contribución de los componentes individuales de este proceso. Algunos autores como Balakumar y Sharma<sup>5</sup>, afirman que el proceso de reperusión es dos veces más dañino para el miocardio que la lesión isquémica en sí<sup>2,5,6</sup>. Si se daña el corazón por isquemia/reperusión, su función también se verá afectada y, por ende, la correcta función de órganos de vital importancia como hígado y riñones, dependientes totalmente de un gasto cardíaco adecuado.

El fenómeno de «daño posreperusión» en la cardiopatía isquémica, como contrapartida al beneficio de los procedimientos de revascularización generalizados en los últimos años, ha alcanzado un máximo interés al identificarse estrategias que pueden contrarrestarlo. Hace más de 30 años se describió el preconditionamiento isquémico en animales, al demostrar que breves períodos de isquemia, inducidos experimentalmente sobre el miocardio, limitan el tamaño del infarto resultante tras una posterior oclusión coronaria<sup>7</sup>.

En 1986, Murry *et al*<sup>7</sup>, realizaron la primera investigación sobre preconditionamiento isquémico en modelos de experimentación animal (perros) y observaron que la producción de cuatro ciclos de cinco minutos de isquemia, seguida de reperusión, durante otros cinco minutos, por oclusión y permeabilización de la arteria circunfleja, inmediatamente antes de un episodio sostenido de isquemia miocárdica de mayor duración que producía un infarto agudo de miocardio experimental (40 minutos de oclusión de la mencionada arteria), paradójicamente, disminuía en un 25% el tamaño del infarto con respecto a sujetos no tratados con el protocolo de preconditionamiento isquémico<sup>2,7</sup>.

En la década de los años 90, Przyklenk *et al*<sup>8</sup> publicaron –por primera vez en la historia del condicionamiento isquémico–, que la isquemia inducida en otra zona del corazón o en otro tejido alejado de este órgano, podía igualmente condicionar la respuesta del miocardio, frente a un insulto isquémico posterior. Se desarrolla así, el concepto de condicionamiento isquémico a distancia (CIAD) o remoto. El primero se realizó en el año 1993 por dicho autor<sup>8</sup>, quien explica cómo un protocolo de preconditionamiento isquémico aplicado mediante ciclos de oclusión y reperusión de la arteria circunfleja en perros, pudo reducir el tamaño del infarto subsiguiente a la oclusión de otra arteria coronaria, la descendente anterior; de manera que el efecto protector del condicionamiento puede ejercerse fuera

del territorio miocárdico que posteriormente va a sufrir un infarto. Luego, surgen trabajos, incluso ensayos clínicos controlados<sup>8,9</sup>, en los que el efecto protector del preconditionamiento isquémico se ejerce desde fuera del propio corazón, como los tejidos muscular esquelético de las extremidades superiores o inferiores.

De forma general, el CIAD en sus dos formas fundamentales pre y poscondicionamiento es un procedimiento fácil de realizar, inocuo, sin reacciones adversas o complicaciones demostradas, y puede ser aplicado para la protección ante la isquemia en varios órganos de nuestro cuerpo<sup>10</sup>; entre ellos, el más estudiado, por la importancia que tiene, es el corazón, pero también se han estudiado otros, donde igualmente el CIAD resulta efectivo: cerebro, riñones, sistema gastrointestinal (hígado, intestino delgado y grueso, páncreas, músculo esquelético) y pulmones<sup>10</sup>; este último, mucho menos afectado que el resto por el sistema de doble irrigación arterial que presenta, lo cual lo hace menos susceptible a presentar episodios de isquemia.

El objetivo de esta investigación fue identificar el efecto del CIAD con fines de protección renal y hepática, relacionado al comportamiento de los niveles de creatinina y transaminasas glutámico-pirúvica y glutámico-oxalacética en el postoperatorio de la revascularización miocárdica quirúrgica (CABG, por sus siglas en inglés).

## MÉTODO

Se realizó un estudio cuasiexperimental, explicativo, con 247 pacientes (grupo estudio) propuestos para cirugía cardíaca de CABG, que se compararon con igual número de pacientes ya operados (grupo control). Los pacientes del segundo grupo (control histórico) se analizaron de forma retrospectiva, y los del grupo estudio, donde se aplicó el CIAD, se evaluaron de forma prospectiva; en ambos casos de acuerdo al orden de llegada a la Unidad Quirúrgica del Cardiocentro Ernesto Che Guevara de Villa Clara, Cuba.

### Criterios de inclusión

Pacientes que acudieron para CABG electiva en un período de un año y (los del grupo estudio) expresaron su acuerdo de participar en la investigación al firmar el consentimiento informado. Los pacientes del grupo control ya estaban operados, en ellos no

se aplicó el CIAD y solo se utilizaron los datos de la historia clínica, sin emplear sus datos personales; además, se contó con la aprobación del Comité de Ética de la Investigación del centro donde se realizó el estudio.

### Criterios de exclusión

Se excluyeron los pacientes a los que además de la CABG, se les realizó procedimientos de ablación intraoperatorio de focos arrítmicos, implantación de válvulas o injertos aórticos u otros, presencia de una fístula arteriovenosa o linfedema del brazo derecho en el caso del grupo estudio, cirugía cardíaca previa endovascular o convencional, cirugía de urgencia o emergencia, insuficiencia renal y disfunción neurológica previa.

### Criterios de salida

Pacientes que fallecieron durante el período transoperatorio y en la primera semana del postoperatorio.

### Variables principales

Enzimas hepáticas: Se evaluaron los valores séricos (en unidades/litro [U/L]) de las transaminasas glutámico-pirúvica (valor normal 7-41 U/L) y glutámico-oxalacética (valor normal 12-38 U/L).

Creatinina: Expresada en micromoles por litro ( $\mu\text{mol/L}$ ), se consideró un valor normal hasta 132,6  $\mu\text{mol/L}$ .

Las determinaciones séricas de estas variables se obtuvieron en ayunas, antes (en chequeo preoperatorio) y después de la cirugía (primeros siete días del posquirúrgico), y se procesaron en el laboratorio clínico del hospital donde se realizó la investigación.

Otras: Se evaluaron otras variables pero no fueron objetivo primario de este artículo. Entre ellas se encuentran: edad, sexo, número de vasos coronarios con lesiones angiográficamente significativas, número de vasos coronarios revascularizados y duración de la circulación extracorpórea (CEC).

### Protocolo anestésico y del CIAD

La inducción anestésica se realizó con la administración endovenosa, en dosis única, de lidocaína 2% 1 mg/kg de peso corporal, fentanilo 5  $\mu\text{g/kg}$ , propofol 2 mg/kg y bromuro de vecuronio 0,1 mg/kg; luego se colocó el tubo orotraqueal. La ventilación pulmonar mecánica se efectuó con un ventilador Fabius

GS, el volumen corriente inicial se calculó a 7 ml/kg, con frecuencia respiratoria de 12 a 16 ciclos por minuto y una FiO<sub>2</sub> de 50%; luego se colocó un catéter venoso profundo en la vena yugular interna derecha (vía intermedia) para monitorizar la presión venosa central y dos centímetros debajo se colocó un introductor calibre 8F para insertar un catéter en la arteria pulmonar (Swan-Ganz), con el que se midió el índice cardíaco y la resistencia vascular sistémica. El mantenimiento de la anestesia se realizó con isoflurano entre 1 y 1,5 de concentración alveolar mínima.

Después de estabilizado el paciente, posterior a la instrumentación anestésica, se procedió a colocar, en el grupo estudio, un torniquete en el brazo derecho (pre-CIAD), que se insufló hasta alcanzar una presión de 200 mmHg y se mantuvo durante cinco minutos; luego se desinsufló para permitir la reperusión de la extremidad por cinco minutos, posteriormente se repitió este ciclo dos veces más.

Una vez pinzada la arteria coronaria para su revascularización (evento isquémico mayor), se repitió el procedimiento de insuflar/desinsuflar el torniquete (pre-CIAD) y posteriormente, al momento del cierre, se realizó por tercera y última vez igual procedimiento (post-CIAD). Después de concluida la cirugía, se trasladó el paciente a la unidad de cuidados intensivos quirúrgicos (UCIQ), donde fue atendido según el protocolo establecido por el servicio de cirugía cardiovascular.

### Procesamiento de la información

La información obtenida fue agrupada en una base de datos en Microsoft Excel 2010 y procesada con el programa estadístico SPSS versión 20. Las variables cualitativas fueron resumidas mediante números absolutos y porcentajes, las cuantitativas con la media y su desviación estándar. Para la comparación de los grupos estudiados se empleó la prueba Chi cuadrado ( $\chi^2$ ) para las variables cualitativas, y la prueba *t* de Student para las cuantitativas.

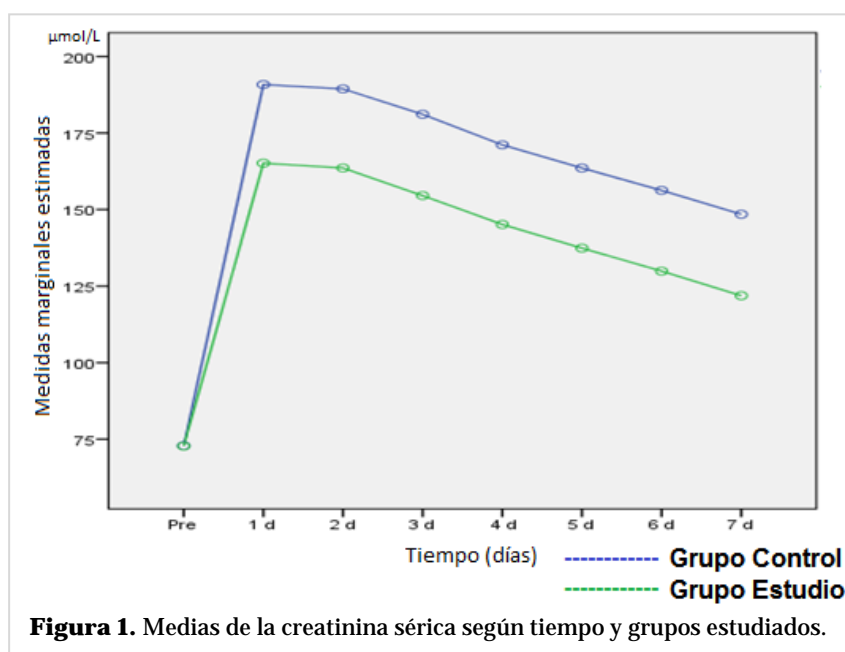
## RESULTADOS

Se conformaron dos grupos de 247 pacientes cada uno (muestra repre-

sentativa de la población estudiada), y no se encontraron diferencias significativas ( $p>0,05$ ) respecto al conjunto de variables que representan el estado inicial de los pacientes: edad, sexo, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, antecedentes patológicos familiares de cardiopatía isquémica, presencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, duración de la CEC, arteriopatía extracardíaca o periféricas, número de vasos con lesiones angiográficas significativas, número de vasos revascularizados, clase funcional según la NYHA, infarto miocárdico reciente/antiguo, angina inestable, hábito de fumar y tratamiento, lo que garantizó la homogeneidad de los grupos y permitió realizar las comparaciones entre ellos.

Con relación a la creatinina (**Figura 1**) se apreció que previo a la cirugía no se encontraron diferencias significativas entre los grupos ( $p>0,05$ ); sin embargo, cuando se analizaron cada uno de los primeros siete días del postoperatorio, en los pacientes del grupo estudio, sí se encuentran diferencias significativas ( $p<0,001$ ), con cifras más elevadas que en el grupo control.

Similares resultados se obtuvieron al analizar las transaminasas glutámico-purúvica (**Figura 2**) y glutámico-oxalacética (**Figura 3**), pues no hubo diferencia estadística antes de la cirugía ( $p>0,05$ ) y se demostraron diferencias muy significativas en la pri-



**Figura 1.** Medias de la creatinina sérica según tiempo y grupos estudiados.

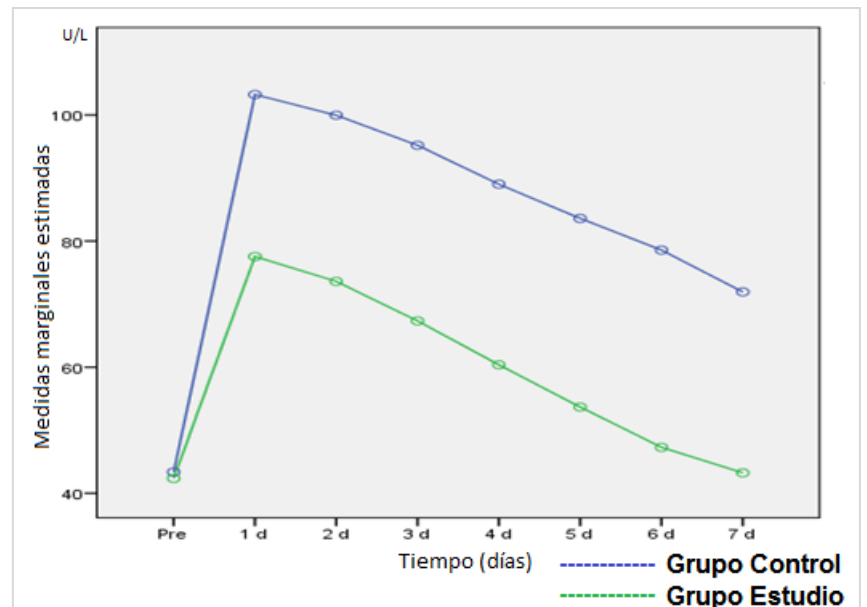
mera semana del postoperatorio ( $p < 0,001$ ) a favor del grupo donde se utilizó el CIAD.

## DISCUSIÓN

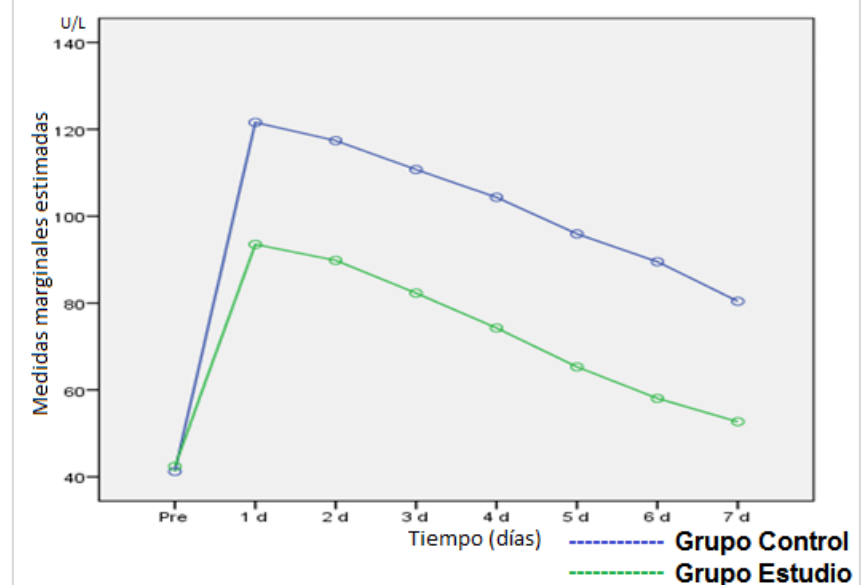
Aunque hoy se asume que la reperfusión es esencial para salvar el miocardio isquémico frente a la necrosis, paradójicamente la propia reperfusión puede producir o incrementar el daño miocárdico<sup>2,5</sup>. Tal es así, que en las últimas décadas se ha intensificado la necesidad de mejorar la protección miocárdica ante la isquemia, con el objetivo de minimizar los daños producidos por el fenómeno de isquemia/reperfusión. No menos importante resulta la protección renal y hepática, dependientes totalmente de la adecuada función cardíaca, pues en este tipo de cirugía -CABG con utilización de CEC- se pueden afectar las presiones de perfusión de estos órganos y provocar daño isquémico. Por otra parte, un gasto cardíaco inadecuado por isquemia miocárdica posterior a la CABG trae como resultado una afectación de las funciones hepática y renal por disminución de la función miocárdica (bajo gasto cardíaco), sin que estos órganos estén directamente afectados.

Los parámetros estudiados, como la creatinina y las transaminasas glutámico-pirúvica y glutámico-oxalacética disminuyeron significativamente en el grupo donde se aplicó el CIAD, lo cual sugiere que el procedimiento también pudiera proteger a otros sistemas orgánicos de vital importancia, y no solo el corazón, como son: riñones<sup>11-14</sup>, hígado<sup>10,11,15</sup>, cerebro<sup>11,20,21</sup>, y pulmones<sup>21</sup>, entre los más importantes e imprescindibles en la pronta recuperación del paciente, y que son muy afectados por el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, que se desencadena durante la CEC, estrategia utilizada en la mayoría de las inter-

venciones quirúrgicas cardiovasculares. Sin embargo, otros autores<sup>16-19</sup> plantean que el CIAD no protege al sistema renal. No obstante, en un artículo muy interesante publicado por Zimmerman y otros nefrólogos estadounidenses<sup>22</sup>, donde se estudiaron 118 pacientes, divididos en dos grupos, durante el postoperatorio de una cirugía cardíaca, se encontró que



**Figura 2.** Medias de la transaminasa glutámico-pirúvica según tiempo y grupos estudiados.



**Figura 3.** Medias de la transaminasa glutámico-oxalacética según tiempo y grupos estudiados.

del total de la muestra, previa estratificación de riesgo y sin diferencias significativas prequirúrgicas ( $p=0,43$ ), 12 pacientes del grupo estudio y 28 del control tuvieron disfunción renal aguda, con diferencias estadísticas muy significativas ( $p=0,004$ ); lo que demostró la efectividad del CIAD en la prevención del daño renal agudo, sobre todo, posterior a uno de los principales factores de riesgo para esta complicación en la cirugía cardíaca, el uso de la CEC.

## CONCLUSIONES

El condicionamiento isquémico a distancia es un procedimiento útil para la protección renal y hepática durante la revascularización miocárdica quirúrgica, demostrado por una disminución significativa de los valores séricos de creatinina y transaminasas glutámico-purúvica y glutámico-oxalacética.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Llapur Milián R, González Sánchez R. La enfermedad cardiovascular aterosclerótica desde la niñez a la adultez. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2017 [citado 26 Dic 2018];89(3):271-7. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/pe/article/view/389/130>
2. Carrasco Chinchilla F. Postcondicionamiento isquémico a distancia en la angioplastia coronaria [Tesis]. España: Universidad de Málaga [Internet]; 2014 [citado 10 Ene 2019]. Disponible en: <https://riuma.uma.es/xmlui/handle/10630/7873>
3. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2017. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2018.
4. Mitchell RN, Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Compendio de Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 9ª ed. Barcelona: Elsevier; 2017.
5. Balakumar P, Sharma NK. Healing the diabetic heart: does myocardial preconditioning work? *Cell Signal*. 2012;24(1):53-9.
6. Hensley FA, Martin DE, Gravlee GP. Anestesia cardíaca. 1ª ed. Madrid: Marbán; 2004.
7. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986;74(5):1124-36.
8. Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, Kloner RA, Whitaker P. Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation*. 1993; 87(3):893-9.
9. Jankauskas SS, Pevzner IB, Andrianova NV, Zorova LD, Popkov VA, Silachev DN, *et al*. The age-associated loss of ischemic preconditioning in the kidney is accompanied by mitochondrial dysfunction, increased protein acetylation and decreased autophagy. *Sci Rep* [Internet]. 2017 [citado 12 Ene 2019];7:44430. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/srep44430>
10. Veighey K, Macallister RJ. Clinical applications of remote ischemic preconditioning. *Cardiol Res Pract* [Internet]. 2012 [citado 12 Ene 2019];2012:620681. Disponible en: <http://downloads.hindawi.com/journals/crp/2012/620681.pdf>
11. Candilio L, Hausenloy D. Is there a role for ischemic conditioning in cardiac surgery? *F1000Research* [Internet]. 2017 [citado 14 Ene 2019];6:563. Disponible en: <https://doi.org/10.12688/f1000research.10963.1>
12. Zhou C, Bulluck H, Fang N, Li L, Hausenloy DJ. Age and surgical complexity impact on renoprotection by remote ischemic preconditioning during adult cardiac surgery: a meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2017 [citado 14 Ene 2019];7:215. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-00308-3.pdf>
13. Zhou CC, Ge YZ, Yao WT, Wu R, Xin H, Lu TZ, *et al*. Limited clinical utility of remote ischemic conditioning in renal transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* [Internet]. 2017 [citado 14 Ene 2019];12(1):e0170729. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0170729>
14. Alreja G, Bugano D, Lotfi A. Effect of remote ischemic preconditioning on myocardial and renal injury: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Invasive Cardiol*. 2012;24(2):42-8.
15. Zhang M, Yang D, Gong X, Ge P, Dai J, Lin L, *et al*. Protective benefits of AMP-activated protein kinase in hepatic ischemia-reperfusion injury. *Am J Transl Res* [Internet]. 2017 [citado 14 Ene 2019]; 9(3):823-9. Disponible en: <http://www.ajtr.org/files/ajtr0045806.pdf>
16. Walsh SR, Boyle JR, Tang TY, Sadat U, Cooper DG, Lapsley M, Norden AG, *et al*. Remote ischemic preconditioning for renal and cardiac protection during endovascular aneurysm repair: a randomized controlled trial. *J Endovasc Ther*. 2009;

- 16(6):680-9.
17. Walsh SR, Sadat U, Boyle JR, Tang TY, Lapsley M, Norden AG, *et al*. Remote ischemic preconditioning for renal protection during elective open infrarenal abdominal aortic aneurysm repair: randomized controlled trial. *Vasc Endovascular Surg*. 2010;44(5):334-40.
  18. Pedersen KR, Ravn HB, Povlsen JV, Schmidt MR, Erlandsen EJ, Hjortdal VE. Failure of remote ischemic preconditioning to reduce the risk of postoperative acute kidney injury in children undergoing operation for complex congenital heart disease: a randomized single-center study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143(3):576-83.
  19. Kunst G. From coronary steal to myocardial, renal, and cerebral protection: more questions than answers in anaesthetic preconditioning? *Br J Anaesth*. 2014;112(6):958-60.
  20. Walsh SR, Nouraei SA, Tang TY, Sadat U, Carpenter RH, Gaunt ME. Remote ischemic preconditioning for cerebral and cardiac protection during carotid endarterectomy: results from a pilot randomized clinical trial. *Vasc Endovascular Surg*. 2010;44(6):434-9.
  21. Oh CS, Kim SH, Lee J, Rhee KY. Impact of remote ischaemic preconditioning on cerebral oxygenation during total knee arthroplasty. *Int J Med Sci* [Internet]. 2017 [citado 16 Ene 2019];14(2):115-22. Disponible en: <http://www.medsci.org/v14p0115.pdf>
  22. Zimmerman RF, Ezeanuna PU, Kane JC, Cleland CD, Kempananjappa TJ, Lucas FL, *et al*. Ischemic preconditioning at a remote site prevents acute kidney injury in patients following cardiac surgery. *Kidney Int*. 2011;80(8):861-7.

## Renal and hepatic protection due to remote ischemic conditioning in coronary artery bypass grafting

Rudy Hernández Ortega<sup>1,2</sup>✉, MD; PhD; Osvaldo González Alfonso<sup>3,4</sup>, MD, MSc; Antonio J. Cabrera Pratts<sup>1,2</sup>, MD; Raúl Cruz Boza<sup>1,2</sup>, MD; Juliette M. Suárez López<sup>1,2</sup>, MD; Gilberto Bulies de Armas<sup>1,2</sup>, MD; and Yahima Sánchez Hernández<sup>1,2</sup>, MD

<sup>1</sup> Department of Anesthesiology and Resuscitation. Cardiocentro del Hospital Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup> Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Havana, Cuba.

<sup>3</sup> Department of Anesthesiology and Resuscitation. Cardiocentro Ernesto Che Guevara. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

<sup>4</sup> Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Villa Clara, Cuba.

*Este artículo también está disponible en español*

### ARTICLE INFORMATION

Received: January 19, 2019

Accepted: February 18, 2019

### Competing interests

The authors declare no competing interests

### Acronyms

**CABG:** coronary artery bypass grafting

**CPB:** cardiopulmonary bypass

**RIC:** remote ischemic conditioning

### ABSTRACT

**Introduction:** Short periods of distant ischemia can limit myocardial damage caused by ischemia/reperfusion.

**Objectives:** To identify the effect of remote ischemic preconditioning in relation to the postoperative behavior of creatinine, glutamic transaminase, pyruvic and oxaloacetic levels.

**Method:** A quasi-experimental, explanatory, comparative study with historical control was carried out in two groups of 247 patients each; all candidates for coronary artery bypass grafting. A blood-pressure cuff was placed on the right arm in the study group alternating three inflations with three deflations of five minutes at 200 mmHg. This procedure was performed prior to during and after the major ischemic episode caused by the coronary artery impingement.

**Results:** A significant decrease in the values of creatinine, pyruvic glutamic transaminase and glutamic oxaloacetic transaminase was achieved.

**Conclusions:** Remote ischemic conditioning is an important tool to take into account for renal and hepatic protection in coronary artery bypass grafting.

**Keywords:** Remote ischemic preconditioning, Reperfusion injury, Myocardial revascularization, Enzymes, Creatinine, Transaminases

### *Protección renal y hepática por condicionamiento isquémico a distancia en la revascularización miocárdica quirúrgica*

### RESUMEN

**Introducción:** Breves períodos de isquemia a distancia pueden limitar el daño miocárdico producido por la isquemia/reperfusión.

**Objetivo:** Identificar el efecto del condicionamiento isquémico a distancia con fines de protección renal y hepática, relacionado al comportamiento postoperatorio de los niveles de creatinina y transaminasas glutámico-pirúvica y glutámico-oxalacética en la revascularización miocárdica quirúrgica.

**Método:** Se realizó un estudio cuasiexperimental, explicativo, comparativo con control histórico, en dos grupos de 247 pacientes cada uno, propuestos para revascularización miocárdica quirúrgica. Se colocó un torniquete en el brazo derecho, en el grupo estudio, alternando 3 insuflaciones (con una presión de 200 mmHg) con 3 desinsuflaciones, durante cinco minutos cada una. Este procedimiento se realizó previo, durante y después de la mayor isquemia inducida, provocada por

✉ R Hernández Ortega  
Hospital Hermanos Ameijeiras  
San Lázaro 701, e/ Belascoaín y  
Marqués González.  
Centro Habana 10300. La Habana,  
Cuba. E-mail address:  
rudyhdez@infomed.sld.cu



el pinzamiento de la arteria coronaria.

**Resultados:** Se logró una disminución significativa en los valores de creatinina ( $p < 0,001$ ), transaminasa glutámico-pirúvica ( $p < 0,001$ ) y transaminasa glutámico-oxalacética ( $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** El condicionamiento isquémico a distancia es una importante herramienta a tener en cuenta para la protección renal y hepática en la revascularización miocárdica quirúrgica.

**Palabras clave:** Precondicionamiento isquémico a distancia, Daño por reperfusión, Revascularización miocárdica, Enzimas, Creatinina, Transaminasas

---

## INTRODUCTION

More than 17 million North Americans have some sort of cardiac problem. From them, 11 million suffer from coronary artery disease, 5 million have valvular heart disease and 1 million have congenital heart disease<sup>1</sup>. The coronary disease is the more frequent cause of death among adults in that country and consumes more health resources than any other disease<sup>1</sup>.

Approximately one third of patients who are treated for some type of surgery have a coronary disease or risk of having it. From the 72 million surgical procedures performed, approximately 0.7 million are primary cardiac<sup>2</sup>.

In Cuba, cardiovascular diseases are the leading cause of death and among them, the ischemic heart disease accounts for 75%. This disease is suffered by almost 20% of the population over 60 years old<sup>3</sup>.

The myocardial ischemia is usually secondary to the obstruction of coronary arteries by atheromatous plaques, which are a consequence of abnormal lipid deposition in the vascular intima, favored by multiple risk factors. The phenomenon leads to endothelial dysfunction and, in general, of the entire arterial wall, whose corollary is a clinical state of acute or chronic low coronary flow<sup>4</sup>.

The mechanisms through which the ischemia/reperfusion phenomenon injures the heart are complex and there is intense debate about the contribution of the individual components of this process. Some authors, such as Balakumar y Sharma<sup>5</sup> state that the reperfusion process is twice as harmful to the myocardium as the ischemic lesion itself<sup>2,5,6</sup>. If the heart is damaged by ischemia/reperfusion, its function will also be affected and, therefore, the proper function of vital organs such as liver and kidneys, dependent entirely of an appropriate cardiac output.

The phenomenon of "post-reperfusion injury" in

the ischemic heart disease, in return for the benefit of generalized revascularization procedures in recent years, has become of interest for identifying strategies that can counter it. The ischemic preconditioning in animals was described more than 30 years ago, by showing that short periods of ischemia, induced experimentally on the myocardium, limit the size of the resulting infarction after a subsequent coronary occlusion<sup>7</sup>.

In 1986, Murry *et al*<sup>7</sup> developed the first research on ischemic preconditioning in experimental animal models (dogs) and they observed that the production of four cycles of five minutes of ischemia followed by reperfusion for another five minutes, by occlusion and the repermeabilisation of the circumflex artery, immediately before a long-term event of sustained myocardial ischemia produced an experimental acute myocardial infarction (40 minutes of occlusion of that artery), paradoxically, it decreased, by 25%, the infarction's size compared to individuals not treated with the ischemic preconditioning protocol<sup>2,7</sup>.

In the 1990s, Przyklenk *et al*<sup>8</sup> published –for the first time in the history of ischemic conditioning– that the ischemia induced in another area of the heart, or in another tissue away from this organ, could also condition the response of the myocardium, in front of a further ischemic insult. Thus, the concept of remote ischemic conditioning (RIC), or at distance, was developed. The first was carried out in 1993 by that author<sup>8</sup>, who explains how a protocol of ischemic preconditioning applied by cycles of occlusion and reperfusion of the circumflex artery in dogs could reduce the size of subsequent myocardial occlusion of another coronary artery, the anterior descending; therefore, the protective effect of conditioning can be exerted outside the myocardial territory that will subsequently suffer an infarction. Then, there are works, including controlled clinical trials<sup>8,9</sup>, in which the protective effect of ischemic

preconditioning is exerted from outside the heart itself, such as skeletal muscle tissues of the upper or lower extremities.

Generally, the RIC, in its two fundamental forms, pre- and post-conditioning, is an easy procedure to perform, safe, without adverse reactions or demonstrated complications, and it can be applied for protection against ischemia in several organs of our body<sup>10</sup>; among them, the most studied because of its importance is the heart, but others have also been focused, where the RIC is effective as well: brain, kidneys, gastrointestinal system (liver, small and large intestine, pancreas, skeletal muscle) and lungs<sup>10</sup>; the latter, much less affected than the rest due to the double arterial irrigation system that it has, which makes it less susceptible to presenting events of ischemia.

The objective of this study was to identify the effect of RIC for the purpose of renal and hepatic protection, related to the behavior of creatinine levels and glutamic-pyruvic and glutamic-oxaloacetic transaminases in the postoperative stage of the coronary artery bypass grafting (CABG).

## METHOD

An explanatory, quasi-experimental study was conducted, with 247 patients (study group) proposed for cardiac surgery of CABG, which were compared with an equal number of patients already operated (control group). The patients of the second group (historical control) were analyzed retrospectively, and the study group, where the RIC was applied, was evaluated prospectively; in both cases according to the order of arrival to the Surgical Unit of the Cardiocentro Ernesto Che Guevara of Villa Clara, Cuba.

### Inclusion criteria

The patients who present for elective CABG in a period of one year and (the ones of the study group) expressed their agreement to participate in the research by signing the informed consent. The patients of the control group were already operated, in them, the RIC was not applied and only the data of the clinical history were used, without using their personal data; in addition, there was the approval of the Research Ethics Committee of the center where the study was conducted.

### Exclusion criteria

There were excluded the patients who, besides the CABG, were performed procedures of intraoperative ablation of arrhythmic foci, valve implantation or aortic or other grafts, presence of an arteriovenous fistula or lymphedema of the right arm in the case of the study group, previous endovascular or conventional cardiac surgery, urgency or emergency surgery, renal failure and previous neurological dysfunction.

### Exit criteria

Patients who died during the perioperative period and the first week after surgery.

### Main variables

Liver enzymes: Serum values (in units/liter [U/L]) of glutamic-pyruvic (normal value 7-41 U/L) and glutamic-oxaloacetic (normal value 12-38 U/L) transaminases were evaluated.

Creatinine: Expressed in micromoles per liter ( $\mu\text{mol/L}$ ); there was considered a normal value up to 132.6  $\mu\text{mol/L}$ .

The serum determinations of these variables were obtained fasting, before (during preoperative check-up) and after surgery (first seven days after surgery), and processed in the clinical laboratory of the hospital where the research was conducted.

Others: Other variables were evaluated, but they were not a primary objective for this article. Among them are: age, sex, number of coronary vessels with lesions angiographically significant, number of revascularized coronary vessels and duration of the cardiopulmonary bypass (CPB).

### Anesthetic protocol and of the RIC

The anesthesia was induced with intravenous administration, single dose of lidocaine 2% 1 mg/kg of body weight, fentanyl 5  $\mu\text{g/kg}$ , propofol 2 mg/kg and bromide vecuronium 0.1 mg/kg; then the orotracheal tube was placed. The mechanical pulmonary ventilation was performed with a Fabius GS ventilator, the initial tidal volume was calculated at 7 ml/kg, with respiratory rate of 12 to 16 cycles per minute and a  $\text{FiO}_2$  of 50%; a deep venous catheter was then placed in the right internal jugular vein (intermediate route) to monitor the central venous pressure, and two centimeters below, an 8F introducer was

placed to insert a catheter into the pulmonary artery (Swan-Ganz), with which the cardiac index and the systemic vascular resistance were measured. The maintenance of anesthesia was performed with isoflurane between 1 and 1.5 of minimum alveolar concentration.

After stabilizing the patient and the anesthetic instrumentation, the next step was to place, in the study group, a blood-pressure cuff on the right arm (pre-RIC), which was insufflated to a pressure of 200 mmHg and it was kept for five minutes; then, it was deflated to allow reperfusion of the limb for five minutes, then, this cycle was repeated twice.

Once the coronary artery was clamped for its revascularization (major ischemic event), the procedure of insufflate/deflate the cuff (pre-RIC) was repeated and subsequently, upon closing, it was performed by the third and last time, as well as the procedure (post-RIC). After the surgery was completed, the patient was transferred to the surgical intensive care unit (ICU), where he was treated according to the protocol established by the cardiovascular surgery service.

### Processing of information

The information obtained was grouped in a database in Microsoft Excel 2010 and processed with the statistical program SPSS version 20. The qualitative variables were summarized by absolute numbers and percentages, the quantitative variables with the mean and their standard deviation. For the comparison of the groups studied, the Chi square test ( $\chi^2$ ) was used for the qualitative variables, and the Student's t-test for the quantitative ones.

### RESULTS

Two groups of 247 patients each (representative sample of the study population) were formed, and no significant differences ( $p>0.05$ ) were found with respect to the set of variables representing the initial state of the patients: age, sex, left ventricle ejection fraction, family medical history of ischemic heart disease, presence of diabetes mellitus, high

blood pressure, dyslipidemia or chronic obstructive pulmonary disease, duration of the CPB, extracardiac or peripheral artery disease, number of vessels with significant an-giographic lesions, number of revascularized vessels, functional class according to NYHA, myocardial infarction new/old, unstable angina, smoking habit and treatment, which ensured the homogeneity of the groups and allowed make comparisons among them.

Concerning the creatinine (**Figure 1**), it was noted that, before surgery, no significant differences were found among the groups ( $p>0.05$ ); however, when each of the first seven postoperative days were analyzed, in the patients of the study group, there were actual significant differences ( $p<0.001$ ), with higher figures than in the control group.

Similar results were obtained when analyzing the glutamic-pyruvic (**Figure 2**) and glutamic-oxaloacetic (**Figure 3**) transaminases, since there was no statistical difference before surgery ( $p>0.05$ ) and very significant differences were demonstrated in the first postoperative week ( $p<0.001$ ), in favor of the group where the RIC was used.

### DISCUSSION

Although nowadays reperfusion is considered to be essential in order to save the ischemic myocardium

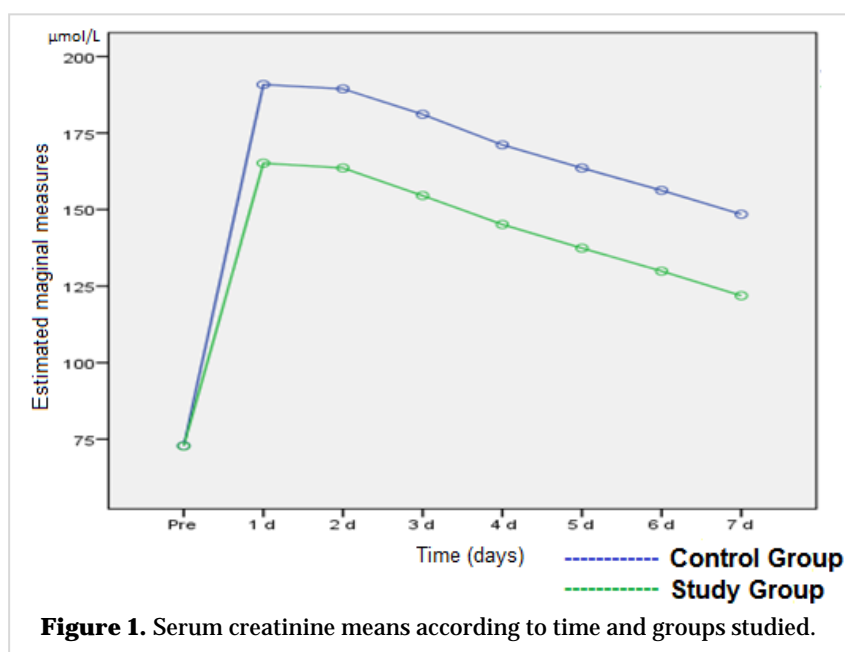
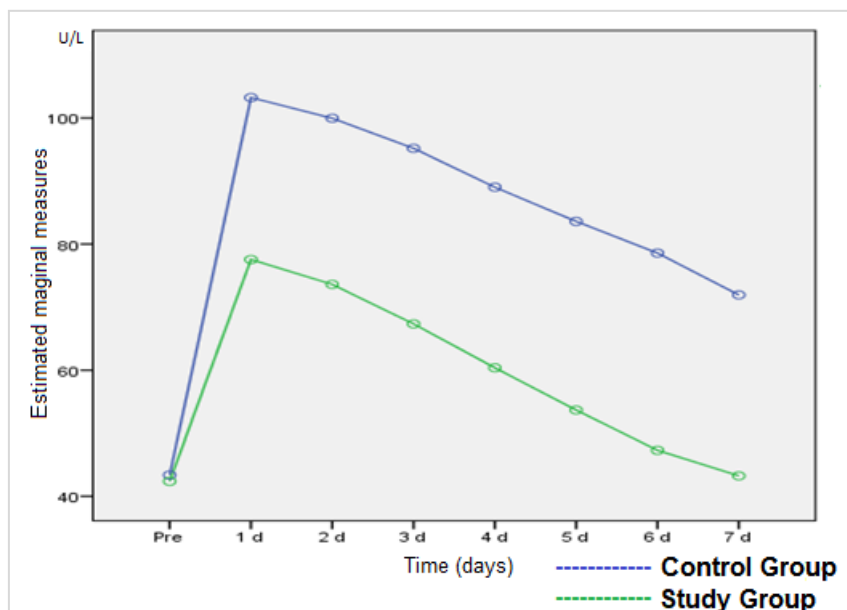


Figure 1. Serum creatinine means according to time and groups studied.

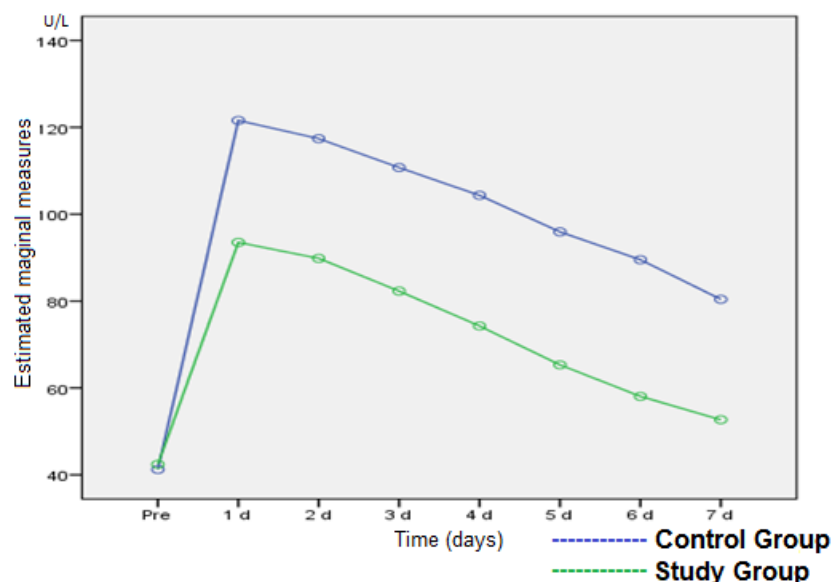
against necrosis, paradoxically, reperfusion itself may produce or increase myocardial injury<sup>2,5</sup>. Therefore, in recent decades the need to improve myocardial protection against ischemia has been intensified, in order to minimize the injury caused by the phenomenon of ischemia/reperfusion. Not less important is the renal and hepatic protection, dependent entirely of the proper cardiac function, because in this type of surgery –CABG with use of CBP–, the perfusion pressures of these organs can be affected and can cause ischemic injury. Moreover, an inadequate cardiac output due to post-CABG myocardial ischemia results in an impairment of renal and hepatic functions because of the decreased myocardial function (low cardiac output), without these organs to be directly affected.

The parameters studied, such as creatinine and glutamic-pyruvic and glutamic-oxaloacetic transaminases decreased significantly in the group where the RIC was applied, suggesting that the procedure could also protect other vital organ systems, not only the heart, such as: kidneys<sup>11-14</sup>, liver<sup>10,11,15</sup>, brain<sup>11,20,21</sup>, and lungs<sup>21</sup>, among the most important and essential in the rapid recovery of the patient, and which are very affected by the systemic inflammatory response syndrome, which is triggered during the CBP, a strategy used in most cardiovascular surgeries. However, other authors<sup>16-19</sup> expose that the RIC does not protect the renal system. Nonetheless, an interesting article by Zimmerman and other North American nephrologists<sup>22</sup>, where 118 patients were studied divided into two groups, during the postoperative stage of a cardiac surgery, found that from the total sample, prior risk stratification and no significant pre-surgical differences ( $p=0.43$ ), 12 patients in the study and 28 of the control had acute renal dysfunction, with highly significant statistical differences ( $p=$

0.004); this demonstrated the effectiveness of the RIC in the prevention of acute renal damage, especially after one of the main risk factors for this complication in cardiac surgery, the use of CBP.



**Figure 2.** Means of glutamic-pyruvic transaminase according to time (days) and groups studied.



**Figure 3.** Means of the glutamic-oxaloacetic transaminase according to time (days) and groups studied.

## CONCLUSIONS

The remote ischemic conditioning is a useful method for renal and hepatic protection during the coronary artery bypass grafting, evidenced by a significant decrease in the serum values of creatinine, as well as in the glutamic-pyruvic and glutamic-oxaloacetic transaminases.

## REFERENCES

1. Llapur Milián R, González Sánchez R. La enfermedad cardiovascular aterosclerótica desde la niñez a la adultez. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2017 [citado 26 Dic 2018];89(3):271-7. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/389/130>
2. Carrasco Chinchilla F. Postcondicionamiento isquémico a distancia en la angioplastia coronaria [Tesis]. España: Universidad de Málaga [Internet]; 2014 [citado 10 Ene 2019]. Disponible en: <https://riuma.uma.es/xmlui/handle/10630/7873>
3. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2017. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2018.
4. Mitchell RN, Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Compendio de Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 9ª ed. Barcelona: Elsevier; 2017.
5. Balakumar P, Sharma NK. Healing the diabetic heart: does myocardial preconditioning work? *Cell Signal*. 2012;24(1):53-9.
6. Hensley FA, Martin DE, Gravlee GP. Anestesia cardíaca. 1ª ed. Madrid: Marbán; 2004.
7. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986;74(5):1124-36.
8. Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, Kloner RA, Whitaker P. Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation*. 1993;87(3):893-9.
9. Jankauskas SS, Pevzner IB, Andrianova NV, Zorova LD, Popkov VA, Silachev DN, *et al*. The age-associated loss of ischemic preconditioning in the kidney is accompanied by mitochondrial dysfunction, increased protein acetylation and decreased autophagy. *Sci Rep* [Internet]. 2017 [citado 12 Ene 2019];7:44430. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/srep44430>
10. Veighey K, Macallister RJ. Clinical applications of remote ischemic preconditioning. *Cardiol Res Pract* [Internet]. 2012 [citado 12 Ene 2019];2012:620681. Disponible en: <http://downloads.hindawi.com/journals/crp/2012/620681.pdf>
11. Candilio L, Hausenloy D. Is there a role for ischemic conditioning in cardiac surgery? *F1000Research* [Internet]. 2017 [citado 14 Ene 2019];6:563. Disponible en: <https://doi.org/10.12688/f1000research.10963.1>
12. Zhou C, Bulluck H, Fang N, Li L, Hausenloy DJ. Age and surgical complexity impact on renoprotection by remote ischemic preconditioning during adult cardiac surgery: a meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2017 [citado 14 Ene 2019];7:215. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-00308-3.pdf>
13. Zhou CC, Ge YZ, Yao WT, Wu R, Xin H, Lu TZ, *et al*. Limited clinical utility of remote ischemic conditioning in renal transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* [Internet]. 2017 [citado 14 Ene 2019];12(1):e0170729. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0170729>
14. Alreja G, Bugano D, Lotfi A. Effect of remote ischemic preconditioning on myocardial and renal injury: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Invasive Cardiol*. 2012;24(2):42-8.
15. Zhang M, Yang D, Gong X, Ge P, Dai J, Lin L, *et al*. Protective benefits of AMP-activated protein kinase in hepatic ischemia-reperfusion injury. *Am J Transl Res* [Internet]. 2017 [citado 14 Ene 2019];9(3):823-9. Disponible en: <http://www.ajtr.org/files/ajtr0045806.pdf>
16. Walsh SR, Boyle JR, Tang TY, Sadat U, Cooper DG, Lapsley M, Norden AG, *et al*. Remote ischemic preconditioning for renal and cardiac protection during endovascular aneurysm repair: a randomized controlled trial. *J Endovasc Ther*. 2009;16(6):680-9.
17. Walsh SR, Sadat U, Boyle JR, Tang TY, Lapsley M, Norden AG, *et al*. Remote ischemic preconditioning for renal protection during elective open infrarenal abdominal aortic aneurysm repair: randomized controlled trial. *Vasc Endovascular Surg*. 2010;44(5):334-40.
18. Pedersen KR, Ravn HB, Povlsen JV, Schmidt MR, Erlandsen EJ, Hjortdal VE. Failure of remote ischemic preconditioning to reduce the risk of

- postoperative acute kidney injury in children undergoing operation for complex congenital heart disease: a randomized single-center study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143(3):576-83.
19. Kunst G. From coronary steal to myocardial, renal, and cerebral protection: more questions than answers in anaesthetic preconditioning? *Br J Anaesth.* 2014;112(6):958-60.
20. Walsh SR, Nouraei SA, Tang TY, Sadat U, Carpenter RH, Gaunt ME. Remote ischemic preconditioning for cerebral and cardiac protection during carotid endarterectomy: results from a pilot randomized clinical trial. *Vasc Endovascular Surg.* 2010;44(6):434-9.
21. Oh CS, Kim SH, Lee J, Rhee KY. Impact of remote ischaemic preconditioning on cerebral oxygenation during total knee arthroplasty. *Int J Med Sci* [Internet]. 2017 [citado 16 Ene 2019];14(2):115-22. Disponible en: <http://www.medsci.org/v14p0115.pdf>
22. Zimmerman RF, Ezeanuna PU, Kane JC, Cleland CD, Kempananjappa TJ, Lucas FL, et al. Ischemic preconditioning at a remote site prevents acute kidney injury in patients following cardiac surgery. *Kidney Int.* 2011;80(8):861-7.