

DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA EN EL PERIOPERATORIO DE CIRUGÍA CARDIACA

Dr. Pastor Luna Ortiz*, Dra. Xenia Serrano Valdes**, Dr. Octavio González Chon†, Dr. Felipe Santibañez Escobar[‡]

RESUMEN

La disfunción ventricular en cirugía cardiaca se observa con mucha frecuencia en el postoperatorio de los casos que se operan con circulación extracorpórea, se debe a muchos factores que se clasifican en: disfunción ventricular pre-existente, factores transoperatorios, tipo de cirugía, circulación extracorpórea y factores fisiopatológicos relacionados con la isquemia y reperfusión miocárdica. A esta disfunción ventricular, que es reversible, se le ha llamado "corazón contundido". En este artículo se revisan los mecanismos relacionados con la patogénesis de esta disfunción ventricular, como son: la homeostasis del calcio, el acoplamiento excitación-contracción y la disfunción, tanto sistólica como diastólica, y el efecto del uso de la solución cardioplégica. El manejo de pacientes con disfunción ventricular necesita de confirmar el diagnóstico para poder establecer un tratamiento adecuado, con fármacos como: los agonistas de receptores beta-adrenérgicos, los inhibidores de fosfodiesterasa III, la hormona tiroidea, terapias combinadas y la solución de glucosa, insulina, potasio. También se revisó el papel que juega el calcio y los sensibilizadores del calcio, la arginina vasopresina, los calcio antagonistas y la adenosina, prostaciclina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Activadores de canales de potasio, inhibidores del intercambio sodio-hidrógeno y el sulfato de magnesio. Cuando la disfunción ventricular produce el síndrome de bajo gasto cardiaco, la selección de un régimen terapéutico adecuado es crucial para poder separar a los pacientes de la circulación extracorpórea y lograr así mejores resultados.

Palabras claves: Disfunción ventricular, Cirugía cardiaca, Circulación extracorpórea.

ABSTRACT

Ventricular dysfunction following cardiac surgery occurs commonly in patients undergoing cardiopulmonary bypass resulting from a number of factors which can be categorized in: preexisting left ventricular dysfunction, intraoperative factors, type of surgery, cardiopulmonary bypass and pathophysiological factors related to ischemia and reperfusion injuries, this ventricular dysfunction that is a reversible injury is known as "stunned myocardium". This article discusses the causes and mechanism of this ventricular dysfunction, like: calcium homeostasis, excitation-contraction coupling in stunned myocardium, systolic and diastolic dysfunction and postcardioplegia dysfunction. Management of the patient with perioperative ventricular dysfunction requires rapid confirmation of the diagnosis to establish an adequate treatment with pharmacologic intervention like: beta-adrenergic receptor agonist, phosphodiesterase III inhibitor, thyroid hormone, combined therapy, glucose-insulin-potassium infusion. This article also reviews the roll of calcium and calcium sensitizers and arginine vasopressin, calcium antagonists, adenosine, prostacilin, angiotensin converting enzyme inhibitors, ATP-dependent potassium channel openers, sodium-hydrogen exchange inhibitors and magnesium sulfate. When ventricular dysfunction results in the low output syndrome, the selection of an appropriate therapeutic regimen is a crucial element for weaning patients from cardiopulmonary bypass and obtain better outcome.

Key words: Ventricular dysfunction, Cardiac surgery, Cardiopulmonary bypass.

INTRODUCCIÓN

La disfunción ventricular secundaria a eventos relacionados a la cirugía cardiaca y a la circulación extracorpórea se observa con mucha frecuencia en pacientes con función ventricular normal o anormal.^{1,2} La lesión isquémica del pinzamiento de aorta, la protección miocárdica inadecuada, las soluciones cardioplégicas,⁴ la hipotermia, el hielo tópico,⁵ la reparación quirúrgica incompleta y la lesión por reperfusión,⁶ pueden contribuir a esta disfunción miocárdica aguda, que se presenta en las horas que siguen a la cirugía cardiaca.

La disfunción miocárdica postoperatoria puede ser similar al "miocardio contundido," que se define como disfunción miocárdica post-isquémica, sistólica y/o diastólica, que no se asocia a cambios morfológicos (necrosis) y es reversible después de un periodo de convalecencia. Después de cirugía cardiaca, la disfunción post-isquémica puede ser relativamente pasajera en corazones normales en el preoperatorio,^{7,8} pero puede ser una complicación grave en pacientes con disfunción ventricular izquierda preexistente.⁹ El corazón contundido post-cirugía cardiaca se acompaña tanto de la disfunción regional,^{10,11} como de la disfunción

*Jefe del Departamento de Anestesia Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. **CORRESPONDENCIA: Juan Badiero No.1, Cd. Sección XVI, Tlalpan, México, D.F. 14080 Tel: 5573-2911, Ext 1291 Fax: 5573-0394. †Médico Asesor del Departamento de Anestesia Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. ‡Director de Cardiología Hospital Médica Sur. §Médico Adjunto al Departamento de Cirugía Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez México, D.F.

global, ya que las anormalidades en el movimiento regional de la pared pueden impactar en la función global.^{12,13}

El fenómeno de la disfunción post-cardioplegia o "corazón contundido" se puede observar en un amplio espectro de condiciones quirúrgicas, en las que el paro cardioplégico y la isquemia se usan de rutina; como en la cirugía de revascularización coronaria, cambios valvulares y trasplante cardíaco.¹⁴

Cuando la disfunción ventricular es clínicamente importante, como para poner en peligro la perfusión tisular periférica, se hace necesario el uso de agentes inotrópicos para mantener la circulación, hasta que mejora la función miocárdica intrínseca. El manejo perioperatorio de los pacientes con bajo gasto cardíaco, se hace mejor si se conoce el patrón de recuperación y los factores preoperatorios que pueden predecir la necesidad de soporte inotrópico en el postoperatorio.

DISFUNCIÓN MIOCÁRDICA POST-CIRUGIA CARDIACA

A pesar de los avances en las técnicas quirúrgicas y métodos para protección miocárdica, la disfunción ventricular izquierda sigue siendo un problema común en el postoperatorio de cirugía cardíaca. En estos pacientes el corazón se somete a isquemia global durante el pinzamiento de aorta y, después, es reperfundido y como en la mayoría de los casos no se demuestra necrosis miocárdica, la explicación más probable para esta disfunción postoperatoria es el "corazón contundido"^{15,16} (Cuadro 1).

Cuadro I. Situaciones clínicas asociadas con corazón contundido

Angioplastia coronaria transluminal percutánea ACTP
Angina inestable
Infarto agudo del miocardio
Isquemia inducida por ejercicio
Cirugía cardíaca
Trasplante cardíaco

Gray y colaboradores reportaron una disminución en el índice cardíaco (IC), índice de trabajo latido del ventrículo izquierdo (ITLVI) y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), entre 1 y 5 horas después de cirugía de coronarios.¹⁷

Resultados similares fueron obtenidos por Roberts y colaboradores,^{18,19} en 40 pacientes sometidos a revascularización coronaria, y el promedio de la FEVI disminuyó de 50% en el preoperatorio a 38% 2 horas después de la cirugía, y regresó a los niveles basales a las 24 horas; esta disminución en FEVI ocurrió en 90% de los pacientes (n=36/40) y se acompañó de una disminución en IC y ITLVI.

Mangano 1, encontró disfunción biventricular en 22 pacientes valorados en el periodo postoperatorio inmediato. Los pacientes con FEVI de más de 55% en el preoperatorio, se recuperaron casi completamente 4 horas después de la cirugía de coronarios, mientras que los pacientes con FEVI de menos de 45% tuvieron disfunción más severa que persistió hasta las 24 horas.

Breisblatt y colaboradores,² demostraron una depresión postoperatoria significativa de ambos ventrículos en la FE, en IC, ITLVI, con un nadir a las 4 horas después de la cirugía y recuperación completa a las 24 y 48 horas.

El promedio de disminución en la FE fue de 58% antes de la cirugía a 37% después de la misma y se observó en un 96% de los pacientes. A otro grupo de pacientes coronarios se les colocó un electrodo de ultrasonido dopler en la superficie epicárdica, dejándolo por tres días del postoperatorio, con el objeto de estudiar la función miocárdica. En ellos se observó el engrosamiento de la pared del ventrículo izquierdo disminuyó después de la cirugía con un nadir entre 2 y 6 horas, recuperándose a las 24 y 48 horas.^{20,21}

La depresión postoperatoria de la función ventricular ocurre a pesar del uso frecuente de inotrópicos y la terapia de reducción en la postcarga; a pesar de mantener las presiones de llenado del ventrículo izquierdo.²² Aunque la disminución de la función del ventrículo izquierdo se ha observado consistentemente, su severidad varía considerablemente no sólo de estudio a estudio, sino que también en el mismo estudio.

Estas diferencias pueden estar relacionadas con la población de pacientes valorados (bajo riesgo vs alto riesgo); el tratamiento administrado en el postoperatorio, las técnicas y los tiempos de valoración de la función cardíaca y, además, el desarrollo de la disfunción ventricular izquierda, pueden depender del método de cardioplegia que se utiliza; ya sea, cristalóide, sanguínea, intermitente, continua, anterógrada, retrógrada y la temperatura de las soluciones fría, caliente, tibia.²³

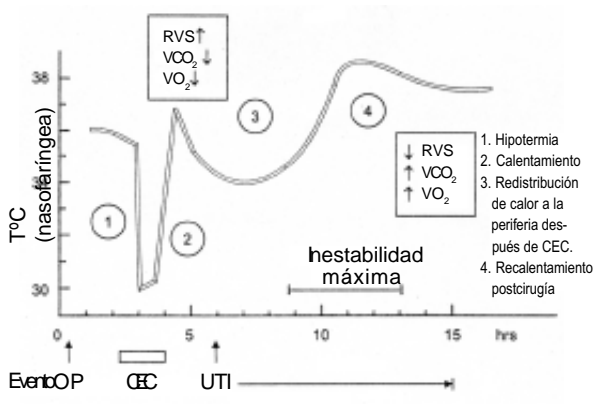
También se debe de considerar la posibilidad de que puede ser causado por otros factores, tales como los cambios en temperatura o condiciones de llenado. Los índices comúnmente usados de función ventricular como la FEVI, el IC, ITLVI, son dependientes de temperatura, de precarga y postcarga.^{24,25} Durante el recalentamiento se observa una relación inversa entre el índice cardíaco y la resistencia vascular sistémica (Figura 1).

La disfunción miocárdica postquirúrgica es el resultado de un número de factores que pueden clasificarse de la siguiente manera:

- Disfunción ventricular preexistente: patología de la enfermedad.
- Factores transoperatorios: latrogénicos, quirúrgicos, cardioplegia, circulación extracorpórea (CEC).

- Factores fisiopatológicos relacionados con la Isquemia-Reperusión.

Figura 1



DISFUNCIÓN VENTRICULAR PREEXISTENTE

La patología de la enfermedad que se presenta en el momento de la cirugía, comprende no sólo el daño específico (insuficiencia o estenosis valvular, enfermedad coronaria, etc.), sino también un daño global en la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), secundario al tiempo de evolución de la patología inicial; ambas situaciones se acompañan de alteraciones mecánicas que comprometen el llenado ventricular.

Por lo anterior, es importante realizar una breve revisión de la fisiopatología de las diferentes entidades cardiovasculares que condicionan una disfunción ventricular preoperatoria.

La ICC es la manifestación clínica de estados avanzados de descompensación secundaria, a una enfermedad crónica como la enfermedad coronaria isquémica, enfermedad cardíaca valvular o cardiomiopatías, que conllevan al desarrollo de mecanismos compensadores que comprenden al miocardio y sistema neurohumoral.

Cuando la dilatación ventricular ocurre en la ICC, se activan mecanismos compensatorios en el miocardio (Ley de Laplace), que conducen a un incremento de la masa muscular para disminuir la tensión en la pared ventricular, ya sea por presión y/o sobrecarga de volumen.²⁶

En estados de hipertrofia miocárdica se produce una disminución de capilares por milímetro cúbico de miocardio y del número de mitocondrias por unidad de masa, lo que aumenta la distancia de difusión de oxígeno y disminuye la producción de energía en un miocardio, con una demanda de oxígeno aumentada; lo que lo hace susceptible al desarrollo de isquemia y al daño subsecuente que es la disminución de adenosin monofosfato cíclico (AMPc) y al entrecimiento de la actividad de la ATPasa, condicionando de esta manera el origen de la disfunción sistólica.

La disfunción diastólica se produce por la prolongación del potencial de acción y entrecimiento de las bombas bioquímicas, necesarias en la fisiología del calcio intracelular.

Los mecanismos neurohumorales se activan para compensar la disminución en la presión de perfusión y la perfusión distal secundarios a un bajo gasto cardíaco, éstos incluyen al Sistema Nervioso Simpático y al Sistema Renina Angiotensina.^{26,27,28}

En la falla cardíaca los niveles de catecolaminas son elevados y el grado de elevación se correlaciona con la severidad de la enfermedad. El mecanismo causal probablemente es por la disfunción miocárdica, que genera una hipotensión constante que estimula los barorreceptores a activar el sistema nervioso simpático.

La estimulación catecoláminica excesiva, que se inicia en una respuesta compensadora, como la que se observa en la ICC puede, así mismo, tener efectos tóxicos directos en el miocardio ya desfalleciente; por lo que se activan mecanismos protectores, como la desensibilización del receptor beta, que protege al producir una disminución en la respuesta inotrópica, mientras protege al miocardio de los efectos adversos de las catecolaminas.

Sin embargo, como los receptores beta 1 se disminuyen, los beta 2 y alfa receptores llegan a ser más importantes y pueden mediar otros efectos adversos de las catecolaminas.

Los efectos de las catecolaminas en exceso son:

- Aumento en la permeabilidad del sarcolema
- Sobrecarga de calcio intracelular y un retraso en la disminución diastólica del calcio (se altera la diástole)
- Mecanismos arritmogénicos, por el exceso de AMPc o estimulación del calcio.
- Deterioro en la función mecánica, posiblemente con deterioro en la relajación diastólica.
- Desgaste del oxígeno miocárdico.

El último efecto del exceso de catecolaminas y sobrecarga de calcio son, probablemente, los más dañinos y contribuyen al proceso de acelerar el daño miocárdico. El tiempo de desarrollo de esos cambios no es conocido, aunque la desensibilización se encuentra después de varios días de tratamiento con catecolaminas.^{28,29}

Por lo que se puede concluir que el paciente con ICC se asocia a una marcada disminución en la respuesta miocárdica secundaria a la disminución en la concentración del 3', 5'-Monofosfato de Adenosin cíclico intracelular (AMPc), y disminución en el acoplamiento entre el receptor β y la adenil ciclasa.^{30,31,32}

La activación del Sistema Renina-angiotensina, comprende la liberación de aldosterona que promueve el incremento del volumen intravascular y el incremento en la precarga. La activación de la Angiotensina II se libera con el objetivo de mantener la presión.

ISQUEMIA E INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO

ISQUEMIA MIOCÁRDICA

Hay una rápida activación del sistema β adrenérgico-AMPC, en los primeros 15 a 30 minutos de isquemia severa. En este estado existe una asociación de intensa liberación de noradrenalina de las terminaciones nerviosas en el área isquémica y un aumento en la densidad de los receptores β_1 adrenérgicos. A esto se asocia un rápido incremento en los niveles del RNAm, para el aumento en el número de estos receptores; por lo que durante esta fase, el paciente se hace más susceptible al desarrollo de arritmias, como la taquicardia y fibrilación ventricular, vasoespasmo coronario.^{33,34} En forma paralela se activa una respuesta simpática sistémica que conduce a la hipertensión arterial, taquicardia en estos pacientes.

Sin embargo, posterior a una continua estimulación adrenérgica y persistente incremento en la densidad de receptores, la actividad de la adenil-ciclase disminuye, para favorecer la disminución del número de receptores.

Una pequeña proporción de los pacientes que se admiten al hospital después de un infarto al miocardio, desarrollan un bajo gasto cardíaco, hipotensión, oliguria y edema pulmonar.

Las entidades anteriores conllevan a la estimulación crónica de los receptores beta, por lo que el organismo desarrolla mecanismos de protección para evitar la toxicidad miocárdica y muerte celular. Esto se representa por el fenómeno de Desensibilización y Downregulation de los receptores beta.

Se debe considerar, por lo tanto, que la vulnerabilidad al daño miocárdico aumenta en este tipo de patologías, al someterlos a situaciones adicionales de daño por isquemia-reperfusión transoperatoria y que el comportamiento y el pronóstico de la disfunción ventricular variará, según la magnitud del daño miocárdico final.

MECANISMOS DE ISQUEMIA TRANSOPERATORIA

Se ha demostrado que numerosos factores pueden disminuir la compliance ventricular; éstos son: una presión diastólica final elevada del ventrículo derecho, presión arterial sistémica elevada, hipotermia, el pinzamiento aórtico, influencias farmacológicas (antiarrítmicos, cardioplégica, etc.), reflejos neuro-vegetativos y alteraciones en la geometría ventricular durante la cirugía.

El daño por Isquemia-Reperfusión no sólo se produce durante el Pinzamiento y despinzamiento de aorta, sino también durante la infusión intermitente de solución cardioplégica o por una mala distribución de la misma a todas las áreas del miocardio, debido a una estenosis coronaria, resistencia coronarias altas (hipertrofia ventricular

o inadecuada relación entre el flujo-presión; todos estos mecanismos contribuyen a la disfunción postcardioplégica.

También la solución cardioplégica contribuye por sí misma a la disfunción postcardioplégica, al crear alteraciones iónicas y metabólicas en forma temporal. La administración en grandes dosis puede ocasionar hipocalcemia o hiperkalemia sistémica y agravar a la disfunción ventricular.^{29,30}

FACTORES QUIRÚRGICOS

Las alteraciones en la geometría ventricular como causa de disfunción ventricular, son producidas por el cirujano o el pinzamiento auricular y están directamente relacionadas con la técnica quirúrgica; un ejemplo de esto es la colocación de prótesis rígidas en el corazón durante la cirugía de cambio valvular y el pinzamiento de diferentes segmentos del miocardio los cuales van a alterar la distensibilidad global. La remoción del pericardio, incrementa, aparentemente, la distensión del ventrículo izquierdo.^{35,36,37}

ISQUEMIA-REPERFUSIÓN

El pinzamiento aórtico produce alteraciones en la relación diámetro-presión diastólico final del ventrículo izquierdo durante la cirugía cardíaca al causar una disminución en la distensibilidad del VI; sin embargo, se ha observado que estos cambios revierten en las primeras horas, a menos que el pinzamiento aórtico se prolongue más de 35 minutos.

MECANISMO DEL CORAZÓN CONTUNDIDO

La mayoría de la información en relación a la patogénesis de la disfunción post-isquémica en humanos, se ha obtenido de la cirugía cardíaca, tal vez porque disminuir esta disfunción ventricular izquierda ha sido uno de los principales objetivos en la clínica por muchos años. Se han sugerido dos grandes mecanismos para explicar el corazón contundido:

1. Generación de radicales libres derivados del oxígeno (hipótesis de oxidoradicales).
2. Alteración de la homeostasis del calcio, produciendo sobrecarga de calcio, desacoplamiento excitación-contracción, y/o disminución de la sensibilidad de las miofibrillas al calcio (hipótesis del calcio)³⁸ (Cuadro II) (Figura 2).

Un gran número de publicaciones son coincidentes con el concepto de que los oxidoradicales contribuyen a la patogénesis de la disfunción ventricular izquierda postoperatoria después de cirugía de coronarios.

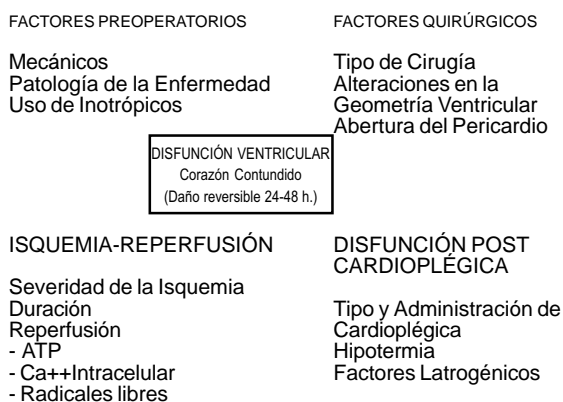
Ferreira y colaboradores³⁹ reportaron que la quimioluminiscencia estimulada estaba aumentada,

significativamente, en biopsias miocárdicas obtenidas a los 10 minutos después de la reperfusión; comparados con biopsias obtenidas antes de la isquemia, sugiriendo una disminución en las defensas antioxidantes tisulares, posiblemente como resultado del estrés oxidativo.

Cuadro II. Miocardio contundido

1. Paradoja de oxígeno
(radicales libres)
2. Paradoja del calcio
(sobrecarga del calcio)
(desensibilización)

Figura 2



J of Cardioth and Vasc anesth vol. 7 (4), 1993

Más reciente, Ferrari y colaboradores⁴⁰ reportaron que la reperfusión se asocia con la liberación de glutatión oxidado en el seno coronario y que la magnitud de esta liberación está inversamente relacionada con los valores de índice cardíaco medido en las horas siguientes. La liberación de glutatión oxidado es un índice muy sensible de estrés oxidativo celular. Estos resultados sugieren una relación entre la lesión mediada por radicales libres en la reperfusión y la subsecuente disfunción contráctil.

Así, algunos índices de estrés oxidativo se han encontrado anormales, después de la reperfusión de corazones humanos sometidos a isquemia durante el paro cardioplégico, sugiriendo que se han generado reactivos del oxígeno.

Existen dos mecanismos que pueden producir radicales libres durante la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea:

Primero, la circulación extracorpórea per se produce activación del complemento⁴¹ y de leucocitos que se retienen en el miocardio y otros tejidos como el pulmón.⁴²

Segundo, el miocardio isquémico durante el pinzamiento de aorta, puede ser una fuente de radicales libres de oxígeno durante la reperfusión.

La disfunción ventricular postoperatoria, después de cirugía cardíaca en la que se usa solución cardioplégica, se presenta con gran frecuencia en la clínica, y experimentalmente esta disfunción puede ser pasajera, en corazones normales, y más grave en los pacientes que ya tienen disfunción ventricular preexistente.

HOMEOSTASIS DEL CALCIO

La isquemia total que se reperfunde con éxito puede producir uno de tres resultados, dependiendo de la duración del tiempo de isquemia. Hasta 5 minutos de isquemia logran una pronta y completa recuperación contráctil, en contraste el miocardio perfundido después de un periodo de isquemia intermedio de 15 a 20 minutos, puede tener una profunda disfunción diastólica y sistólica que eventualmente se puede recuperar completamente en días o semanas; pero, la isquemia de más de una hora, usualmente, produce algún grado de necrosis y muy poca o ninguna recuperación de la función contráctil. La lesión que es lentamente reversible, después de periodos cortos de isquemia, se ha conocido como "disfunción ventricular postisquémica" o "corazón contundido" y ha atraído mucha atención desde su primera descripción por Heyndrickx y Vatner.⁴³

Debido a las múltiples funciones biológicas es natural que la homeostasis del calcio celular esta siendo estudiado ampliamente. El calcio juega dos distintos papeles en el corazón contundido: primero, como activador químico de la contracción, donde es el principal determinante en la fisiopatología de la disfunción; segundo, como productor de la lesión contribuye a la patogénesis.

ACOPLAMIENTO EXCITACIÓN-CONTRACCIÓN (E-C)

La fuerza de contracción cardíaca se puede afectar en cualquiera de tres niveles:

- a) Modulación del calcio intracelular (Ca⁺⁺)
- b) Modulación de la respuesta de las proteínas contráctiles al calcio intracelular (desensibilización)
- c) Sobrecarga de calcio

El paso inicial en el acoplamiento excitación-contracción, es la depolarización de la membrana durante el potencial de acción, a los pocos milisegundos después de que se abren los canales de calcio en la superficie de la membrana. Parte del calcio que entra a través de los canales de calcio activa directamente a las miofibrillas; pero en los mamíferos esta cantidad es menos del 30%. La mayoría del calcio activador es liberado del retículo sarcoplásmico (RS), en un proceso de retroalimentación positivo conocido como "calcio induce liberación de calcio".

DESACOPAMIENTO EXCITACIÓN-CONTRACCIÓN

En condiciones normales, existe un acoplamiento en el proceso excitación-contracción y se refiere a que la contracción varía en forma directa con la excitación y, por lo tanto, con los niveles intracelulares de calcio. Durante la reperfusión se ha demostrado que se altera este acoplamiento excitación-contracción.

A pesar de que el calcio está normal dentro de la célula miocárdica, las contracciones son de menor magnitud que lo acostumbrado. En vista de que la activación eléctrica es normal en el miocardio contundido, se ha propuesto la posibilidad de que exista una disfunción del retículo sarcoplásmico, la cual condiciona una disminución de la liberación de calcio.

En la actualidad ha quedado demostrado que, en realidad, lo que sucede es que los miofilamentos se vuelven insensible al calcio.⁴⁴ De esta manera el miocardio contundido puede ser una “enfermedad de los miofilamentos”, adquirida y reversible.⁴⁵ Recientemente, se están usando los fármacos sensibilizadores al calcio, los cuales han demostrado mejorar la función contráctil miocárdica.⁴⁶

El término denominado “la paradoja del calcio” hace referencia al hecho de que cuando hay reentrada de calcio durante la reperfusión al interior de una célula miocárdica, se produce un severo daño celular; caracterizado por una marcada elevación de las enzimas cardíacas y formación de las llamadas “bandas de contracción”.

DISFUNCIÓN SISTÓLICA

La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo se define como una alteración en el vaciado del ventrículo izquierdo y se puede medir como la fracción de eyección.

La fracción de eyección, es calculada a partir del volumen latido, dividido entre el volumen al final de la diástole del ventrículo izquierdo y es utilizado como un índice de función contráctil miocárdica. Sin embargo, la fracción de eyección no depende nada más de la contractilidad, está también fuertemente influenciada por la postcarga del ventrículo izquierdo.

Así, una fracción de eyección disminuida puede ser debida ya sea a contractilidad miocárdica deprimida o a un aumento en la postcarga del ventrículo izquierdo.

Una disfunción sistólica se puede definir como una fracción de eyección efectiva de menos de 50% (Cuadro III).

La disfunción sistólica se puede medir fácilmente, valorando la fracción de eyección y las anomalías del movimiento regional de la pared del ventrículo izquierdo mediante eco transesofágico.

Cuadro III. Disfunción sistólica (vaciado anormal)

- | |
|--|
| A. Pérdida de contractilidad |
| 1. Disminución de función miocárdica |
| Cardiomiopatías |
| 2. Disminución de unidades miocárdicas |
| Cardiopatía isquémica |
| B. Aumento de la postcarga |
| Estenosis aórtica, hipertensión |
| C. Anormalidades estructurales |
| Insuficiencia aórtica y mitral (CIV) |

Las manifestaciones clínicas de la disfunción sistólica pura del ventrículo izquierdo incluyen: una disminución en el gasto cardíaco, aumento en la frecuencia cardíaca y vasoconstricción periférica.

DISFUNCIÓN DIASTÓLICA

Para que el ventrículo izquierdo funcione como bomba no es suficiente que se vacíe, también debe llenarse. La presión en la aurícula izquierda es el origen de la presión para que se llene el ventrículo izquierdo. Una función diastólica normal del ventrículo izquierdo, se define como el llenado del ventrículo izquierdo suficiente para producir un gasto cardíaco adecuado a las necesidades del organismo, mientras se mantiene una presión media de la aurícula izquierda de menos de 12mmHg.⁴⁷

Una anomalía en el llenado del ventrículo izquierdo que no pueda producir un gasto cardíaco adecuado va a activar mecanismos compensatorios, que elevan la presión venosa pulmonar, pudiendo llegar al edema agudo del pulmón (Cuadro IV).

Cuadro IV. Disfunción diastólica (Presiones de llenado altas)

- | |
|--|
| A. Disfunción sistólica |
| B. Obstrucción al llenado |
| Estenosis mitral, mixoma A.I. |
| C. Distensibilidad disminuida |
| Cardiomiopatía hipertrófica, restrictiva, hipertensión |
| D. Relajación alterada |
| E. Compresión externa |
| Pericarditis, tamponade |

MANIFESTACIONES DE LA DISFUNCIÓN CONTRÁCTIL POSTCARDIOPLEGIA

Clínicamente la disfunción postcardioplegia comparte características similares al corazón contundido experimental, que se produce por periodos breves de oclusión coronaria.

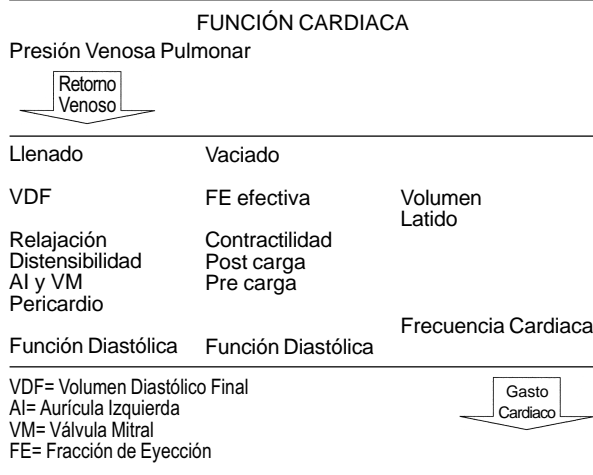
La disfunción cardíaca, valorada por gasto cardíaco, índice cardíaco y por fracción de eyección, es más

marcada en el postoperatorio temprano, con una recuperación gradual, parcial o completa en las primeras 24 o 48 h.

Durante este periodo, la recuperación completa se puede lograr en pacientes con fracción de eyección normal (>0.50). Sin embargo, en pacientes con disfunción ventricular severa preoperatoria ($<0.40\%$), el tiempo de la recuperación es más prolongado y el porcentaje de recuperación es menor.

El análisis del corazón izquierdo como bomba, es un método útil para entender cómo el corazón recibe y eyecta la sangre necesaria para mantener la circulación normal (Figura 3). La función de bomba del corazón izquierdo se puede considerar en términos de su llenado (función diastólica) y de su vaciado (función sistólica).

Figura 3



Experimentalmente, la disfunción diastólica (pérdida de elasticidad), es una consecuencia bien conocida de la lesión isquemia-reperusión, a pesar de que se usen soluciones cardioplégicas bien formuladas.

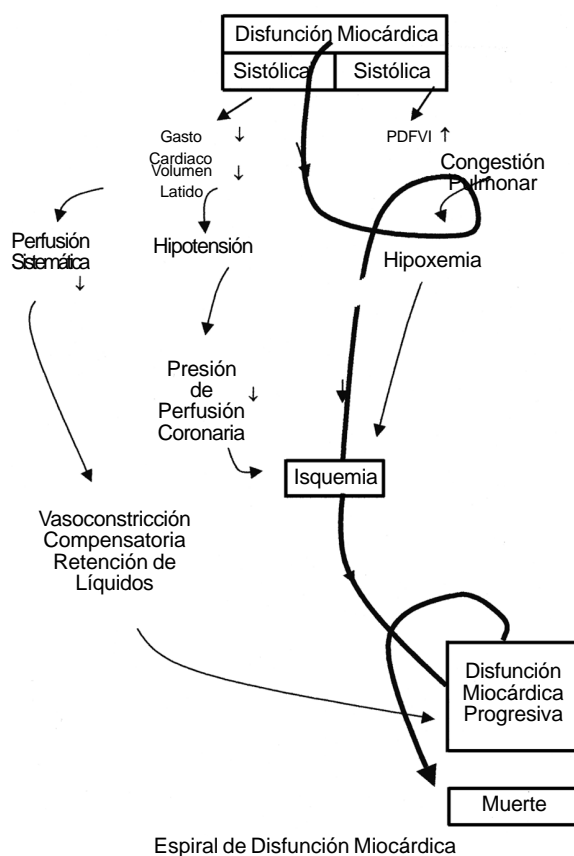
Los estudios clínicos confirman la pérdida de la distensibilidad en el postoperatorio inmediato, creando defectos de llenado que contribuyen significativamente a la función de bomba deprimida.

Cuando ya existe una disfunción ventricular se sabe que el riesgo de morbilidad y mortalidad perioperatoria esta aumentado (Figura 4).

Iyer y colaboradores, describieron una serie de 12.003 pacientes sometidos a cirugía de coronarios y determinaron que la muerte perioperatoria en los pacientes con disfunción ventricular izquierda oscilaba entre 2.5 a 4.0 veces, comparados contra los que tenían función ventricular normal.⁴⁸ Además, la disfunción ventricular izquierda confiere el doble de incremento en infarto del miocardio perioperatorio.

Entre los eventos operatorios reportados, la duración de la circulación extracorpórea de más de 90 minutos, aumentó 16 veces el riesgo de mortalidad y de infarto del miocardio perioperatorio.

Figura 4



Espiral de Disfunción Miocárdica

Hollenberg S.M.
Ann Intern Med 1999;
131; 47-59.

En otro estudio similar a gran escala publicado por Christakis y colaboradores,⁴⁹ en 12.471 pacientes coronarios sometidos a cirugía, valorados en tres grupos dependiendo de la FE: 1. FE >40 , 2. FE 20-40, y 3. FE $<20\%$. Ellos identificaron operación de urgencia, sexo femenino, reoperación, protección miocárdica, (cristaloide vs sangre) y la edad como predictores de mortalidad operatoria.

Groenen⁵⁰, determinó que los pacientes con FEVI preoperatoria $<40\%$ tenían significativamente mayor uso de inotrópicos y/o soporte mecánico, después de cirugía cardíaca. Quedando claro que la función ventricular izquierda pre-existente es un predictor importante de morbilidad y mortalidad postoperatoria, y que la duración de la circulación extracorpórea y la función ventricular predicen la necesidad de soporte farmacológico después de cirugía cardíaca.

Los pacientes sometidos a procedimientos de cirugía cardíaca en la actualidad son de mayor edad y tienen más disfunción ventricular y otras enfermedades comórbidas.⁵¹ Como resultado, más pacientes requieren soporte inotrópico para poder separarlos de la circulación extracorpórea.

Usando la fracción de eyección como una guía pronóstica.⁵² Royster y colaboradores, evaluaron retrospectivamente 128 pacientes después de revascularización coronaria, encontrando que los factores que predicen la necesidad de soporte inotrópico, incluyen fracción de eyección baja, edad avanzada, cardiomegalia, sexo femenino y elevación de la PdfV izquierda, presión diastólica final del ventrículo izquierdo (Cuadro V).

Cuadro V. Factores que preciden el uso de inotrópicos

FEVI disminuida
Tiempo prolongado de C.E.C.
Edad avanzada
Pinzamiento de aorta prolongado
Cardiomegalia
Sexo femenino

Royster R.
Anesth Analg 1990; 72: 729-736

FALLA PARA LA SEPARACIÓN DE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA (CEC)

Una adecuada reparación quirúrgica, falta de errores técnicos y la calidad de protección miocárdica, son los componentes centrales del éxito, para la separación de la circulación extracorpórea; sin embargo, la falla para salir de la CEC se ha considerado multifactorial. Estos incluyen, niveles altos de potasio, aire o partículas que obstruyen el flujo sanguíneo coronario, tiempo de pinzamiento de aorta y de CEC.

La distensión ventricular que ocurre durante la cirugía, puede producir aumento de la tensión de la pared y del consumo de oxígeno miocárdico (MVO₂) y disminución del flujo sanguíneo subendocárdico.

CONSECUENCIAS DE LA FALLA DE SEPARACIÓN DE CEC

La falla de separación de circulación extracorpórea produce importante lesión cardíaca (Cuadro VI) aumento en la duración de la CEC e incrementa la probabilidad de lesión de los glóbulos rojos, plaquetas y factores de coagulación. Cualquiera que sea la causa, tiene como consecuencia el aumento en el riesgo de morbilidad y mortalidad.

Cuadro VI. Consecuencias de la falla de la separación de CEC

Distensión miocárdica
Tiempo adicional de C.E.C.
Hipotensión sistémica / lesión de órganos
Necesidad de múltiples inotrópicos
Uso de asistencia mecánica (BIAC)
Uso de más sangre
Costo adicional
Complicación neurológica

TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN VENTRICULAR PERIOPERATORIA

El tratamiento adecuado de la disfunción ventricular perioperatoria, requiere del completo entendimiento de todos los factores responsables para el funcionamiento miocárdico.

El diagnóstico se hace cuando la presión arterial sistólica está por debajo de 90 mmHg o 30 mmHg debajo de los valores de control, una diferencia arteriovenosa de oxígeno elevada (> 5.5 ml/dL) o un índice cardíaco disminuido (< de 2.2 L/min/m²) en presencia de una presión capilar pulmonar elevada (> de 15 mmHg).

El diagnóstico clínico se debe hacer cuando hay hipotensión arterial y evidencia de mala perfusión tisular, (oliguria, cianosis, extremidades frías, cambios mentales), después de corregir los factores no cardíacos; como hipovolemia, arritmias, hipoxia y acidosis. Tradicionalmente, el manejo perioperatorio de la disfunción ventricular se ha dirigido, principalmente, al ventrículo izquierdo. Los factores que predisponen a la disfunción ventricular incluyen la isquemia miocárdica, enfermedad valvular o insuficiencia cardíaca congestiva.

Todos estos factores se deben considerar cuando se va a planear la estrategia para diagnosticar y tratar la disfunción ventricular perioperatoria.

La enfermedad arterial coronaria puede causar insuficiencia cardíaca aguda secundaria a infarto del miocardio, expansión o extensión del infarto, isquemia miocárdica, insuficiencia mitral, perforación de septum interventricular; ruptura de pared libre de ventrículo izquierdo, tamponade y formación de aneurisma ventricular.⁵³ Las áreas de miocardio no funcional pero viables (contundido), pueden contribuir al desarrollo de la disfunción ventricular perioperatoria.

Las citoquinas han sido implicadas como mediadores en la disfunción miocárdica.⁵⁴ Después de cirugía de coronarios, el tiempo de pinzamiento de aorta predice los niveles de citoquinas postoperatorias. Las anomalías en el movimiento de la pared del ventrículo izquierdo se asocian con aumento postoperatorio de interleuquina 6 e interleuquina 8.⁵⁵

ESTRATEGIAS DE MANEJO

El uso de la ecocardiografía transesofágica es muy útil para excluir las causas mecánicas; como la insuficiencia mitral severa y la perforación de septum en el caso de revascularización coronaria. Para iniciar un tratamiento adecuado, es necesario conocer el perfil hemodinámico del paciente: un índice cardíaco por abajo de 2.2 L/min/m² se acepta, generalmente, como inadecuado. Los pacientes pueden tener disfunción ventricular izquierda con una presión diastólica final (PDFV), mayor de 18 mmHg, con o sin presión arterial

adecuada, (>de 90 mmHg), o una disfunción ventricular derecha importante asociada a una presión diastólica final de ventrículo derecho mayor de > 10 mmHg y, usualmente, presión arterial sistémica de < 100 mmHg.⁵⁶

Una gran variedad de intervenciones farmacológicas se han empleado para tratar, inhibir o contrarrestar la disfunción ventricular postisquémica en cirugía cardíaca; pero, no todos los fármacos utilizados en forma experimental han podido ser utilizados a nivel clínico, y la elección y la eficacia de un tratamiento específico depende críticamente del momento en que se use. Aunque la disfunción ventricular postisquémica se recupera con el tiempo, puede producir alteraciones críticas de la función miocárdica.

Por lo tanto, el desarrollo de estrategias farmacológicas para tratar y prevenir esta disfunción son importantes. Pero, un tratamiento racional debe estar basado en el entendimiento de la patogénesis de la disfunción miocárdica como son: la pérdida o disminución en la capacidad para sintetizar fosfatos de alta energía, alteraciones en la perfusión microvascular, generación de radicales libres del oxígeno, reducción en la actividad de creatinquinasa y alteración en la homeostasis del calcio.

Una vez que la disfunción ventricular se ha establecido, sólo la administración de agentes inotrópicos positivos, como: agonistas de receptores beta, calcio y sensibilizadores del calcio, pueden reclutar completamente la función contráctil.

AGONISTAS DE RECEPTORES BETA-ADRENÉRGICOS

Inicialmente, se creía que el deterioro de la función contráctil, después de una breve oclusión coronaria, se debía a la lesión por reperfusión. Para investigar la naturaleza de esta lesión por reperfusión, Smith y colaboradores⁵⁷ sometieron a perros anestesiados a 10 minutos de oclusión coronaria, seguidos de 15 minutos de reperfusión, produciendo un 85% de disminución en la velocidad temprana de acortamiento sistólico. Esta disfunción postisquémica se asociaba con flujo sanguíneo disminuido y consumo de oxígeno disminuido.

Sin embargo, la extracción de oxígeno no se alteraba y la producción de lactato permanecía positiva, indicando que el corazón contundido es diferente del miocardio isquémico. Estos estudios indican que los agonistas beta son capaces de reclutar la reserva contráctil del corazón contundido sin efectos deletéreos.

Por lo que se concluye que la reserva contráctil del corazón contundido no está disminuida y, tal vez, puede ser más sensible al estímulo inotrópico y varios beta-agonistas se usan para detectar miocardio viable aunque disfuncional.

Todas las catecolaminas (endógenas y exógenas), ejercen su efecto inotrópico estimulando los receptores adrenérgicos, clasificados como alfa, beta y dopaminérgicos.⁵⁷ Indirectamente actúan las catecolaminas, estimulando la liberación de neurotransmisor en las terminaciones nerviosas simpáticas, mientras que la acción directa es uniéndose con el receptor.

Algunos agentes como la dopamina y la epinefrina, actúan directa o indirectamente, dependiendo de la dosis administrada. Todas las catecolaminas ejercen su efecto inotrópico positivo estimulando los receptores beta1, activando la adenilciclase y aumentando la formación adenosin monofosfato ciclico (AMPC), que a su vez aumenta la entrada de calcio y mejora la contractilidad.⁵⁸

Se deben considerar varios factores para valorar la efectividad hemodinámica de los agentes adrenérgicos: 1) la concentración del agonista; 2) la densidad y afinidad de unión con el receptor adrenérgico; 3) la disponibilidad del ion calcio. La regulación hacia abajo de los receptores beta fue primero descrita por Bristow y colaboradores,³² en el corazón humano insuficiente y su mecanismo ha sido bien estudiado.⁵⁹

La disminución en número y la sensibilidad de los receptores beta ha sido bien confirmado en los pacientes con insuficiencia cardíaca, hipertensión y niveles de catecolaminas elevados crónicamente.⁶⁰

Con respecto a la desensibilización aguda, se ha demostrado un aumento postoperatorio en la densidad de los receptores adrenérgicos, en receptores beta en los linfocitos y disminución de la afinidad en pacientes que experimentan activación adrenérgica transoperatoria.⁶¹

Estos cambios se asocian con disminución de la frecuencia cardíaca a las catecolaminas, sugiriendo que la respuesta beta-adrenérgica puede estar reducida después de la activación aguda del sistema adrenérgico.

Se ha observado una regulación hacia abajo (Down Regulation), aguda durante y después de la circulación extracorpórea,^{62,63} después de cirugía torácica y abdominal y de la isquemia miocárdica reversible.⁶⁴

INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA III (FDEIII)

La inhibición de la fosfodiesterasa III en el músculo cardíaco aumenta los niveles de AMPC, que a su vez aumenta la entrada de calcio y ejerce la acción inotrópico positivo.

Estos fármacos no son catecolaminas y no necesitan de la estimulación del receptor beta; por lo tanto, su efectividad no se altera por el tratamiento previo con bloqueadores beta-adrenérgicos o en la presencia de regulación hacia abajo. Cuando se usan en combinación con agonistas adrenérgicos se observa un efecto inotrópico sinérgico y también producen vasodilatación

pulmonar y sistémica, secundario al aumento de AMPc en el músculo liso arteriolar. El efecto hemodinámico que se logra (aumento en gasto cardíaco, disminución de PCP, disminución de resistencia vascular sistémica), se hacen sin aumento en la frecuencia cardíaca o en el consumo de oxígeno miocárdico.

MILRINONA

La milrinona es segunda generación de inhibidores de FDEIII, con un perfil hemodinámico muy similar a la amrinona, pero 20 veces más potente. Mejora la relajación diastólica miocárdica (efecto lusitrópico) y disminuye la tensión de la pared del ventrículo izquierdo, mejorando el llenado ventricular izquierdo y aumentando la perfusión coronaria. Se puede observar trombocitopenia con estos fármacos, principalmente con la amrinona.

Sin embargo, no se han observado cambios en el número de plaquetas con el uso de milrinona en 2 a 3 días de terapia en pacientes de cirugía cardíaca.⁶⁵ La eficacia de la milrinona ha sido demostrada en el Estudio Multicéntrico Europeo de Milrinona y al separar a pacientes de alto riesgo de la circulación extracorpórea.^{66,67}

HORMONA TIROIDEA

La concentración disminuida de hormona tiroidea puede contribuir a la función miocárdica disminuida después de la circulación extracorpórea. En corazones de animales de experimentación el suplemento con T3 mejora la recuperación de la fuerza contráctil del ventrículo izquierdo después de la isquemia.⁶⁸ La disminución en T3 esta bien documentada al final y durante las horas que siguen a la circulación extracorpórea y regresa gradualmente a lo normal a las 12 o 24 horas.

Novitzky y colaboradores,⁶⁹ administraron T3 para llevar las concentraciones a lo normal, en 10 pacientes con gasto cardíaco disminuido antes de salir de la circulación extracorpórea, lo que le permitió salir exitosamente de la circulación extracorpórea a los 20 o 50 minutos. Otro estudio demostró menos soporte inotrópico y mejoría en la mortalidad en pacientes de alto riesgo de cirugía cardíaca con dosis total de 0.275 mg/kilo de T3 en 4 dosis.⁷⁰

Sin embargo, la administración de rutina de T3 en cirugía cardíaca no se recomienda en el presente, hasta que se demuestre su efectividad en otros estudios.

TERAPIA COMBINADA

La terapia combinada con catecolaminas buscando su efecto aditivo es controversial. Aunque muchos médicos creen que el efecto de las catecolaminas es aditivo o sinérgico, estudios in vitro y en la clínica han

demostrado que la dobutamina disminuye la producción de AMPc inducido por epinefrina en linfocitos humanos, y la combinación de epinefrina con dobutamina 2.5-5 mcg/k/min, no aumenta el índice cardíaco, más que el logrado con epinefrina o dobutamina solos.⁷¹

Este "pseudoantagonismo" de epinefrina, requiere 10 a 100 veces mayor concentración de dobutamina, lo que se refleja en la diferencia en la afinidad molecular en el receptor beta.

Se han reportado varias combinaciones de fármacos, como norepinefrina, amrinona y nitroglicerina, en el manejo del síndrome de bajo gasto cardíaco severo.⁷² Las ventajas de usar un inotrópico y un vasodilatador en combinación incluyen presión en cuña pulmonar (PCP) y presión arterial pulmonar (PAP) más bajas, menos demandas metabólicas y menos efectos colaterales.

GLUCOSA-INSULINA-POTASIO

La solución de glucosa-insulina-potasio (GIK), se usó inicialmente para tratar el infarto agudo del miocárdico, como agente polarizante y promover la estabilidad eléctrica⁷³ y después, como soporte metabólico. Opié,⁷⁴ demostró en 1985 que al agregar glucosa a la solución utilizada para reperfundir corazones aislados de ratas, puede prevenir la contractura isquémica producida por la reperfusión. Se ha demostrado, además, que la administración de glucosa durante la reperfusión produce una recuperación casi total de la función contráctil y preserva los niveles de ATP y fosfocreatina.⁷⁵

También ha sido propuesta como barrador de radicales libres por Hers, en 1983.⁷⁶ Gradinac y colaboradores, en 1989, utilizaron esta solución en pacientes con disfunción ventricular izquierda, en el preoperatorio de cirugía de revascularización coronaria, con circulación extracorpórea y demostraron que a los pacientes que se les administraba dicha solución, tenían mejor índice cardíaco, menor tiempo de balón intraaórtico de contrapulsación y menos apoyo inotrópico. En 1998, Díaz y colaboradores,⁷⁷ en un estudio multicéntrico en el que participó el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", mostraron los resultados de la administración de solución de glucosa-insulina-potasio, en pacientes con IAM, que fueron tratados con trombolisis o angioplastia primaria y se encontró un 34% de menor mortalidad.

En otro estudio, de 1932, pacientes con infarto agudo del miocardio, la mortalidad hospitalaria se disminuyó de 21% a 16.1% en el grupo GIK.⁷⁸

MECANISMO DE ACCIÓN

Existen varios mecanismos a través de los cuales el tratamiento con glucosa-insulina-potasio ejerce su

efecto benéfico en la disfunción ventricular.⁷⁹ La glucosa exógena ha demostrado ser más eficiente sustrato que los ácidos grasos libres o el glicógeno y es más probable que prevenga la lesión miocárdica isquémica.⁸⁰

El ATP derivado de la glicólisis, preferencialmente, soporta la función de la membrana celular protegiendo el transporte de iones en la membrana y ayuda a preservar la integridad celular.⁸¹

Durante la isquemia miocárdica, las concentraciones altas de ácidos grasos libres, provocada por la actividad simpática aumentada, incrementa los requerimientos de oxígeno miocárdico y deprime la contracción;⁸² también puede causar alteración de la homeostasis del calcio⁸³ y la producción de radicales libres, generando inestabilidad eléctrica y arritmias ventricular incluyendo arritmias por reperfusión.⁸⁴

La insulina, baja las concentraciones en plasma de ácidos grasos libres inhibiendo la lipólisis.⁸⁵ Otros mecanismos posibles por los cuales actúa la solución de glucosa-insulina-potasio son: 1) prevención de la contractura isquémica y mejoría de la función miocárdica a consumo de oxígeno bajo; 2) protección de la vasculatura coronaria isquémica; 3) restaurando el potasio intracelular; 4) promoviendo la cicatrización y disminución del edema celular; 5) facilitando la trombolisis espontánea.⁸⁶

El estudio DIGAMI,⁸⁷ en 1995, ha demostrado que existe menor mortalidad a un año 18%, contra 26.1% en los que no se tratan con GIK.

El uso de la solución de "Rackley", con concentraciones más altas, ha logrado mejores resultados; usando glucosa al 30% (300 g/litros), 50 u/L de insulina, y 80 mEq/L de cloruro de potasio, dosis de 1.5 ml/kg h.⁸⁸ Los resultados observados fueron disminución en los niveles de ácidos grasos libres, aumento en la captación de glucosa miocárdica, mejoría en la función cardíaca, con menos arritmias y menor mortalidad en pacientes con infarto agudo del miocardio.

CALCIO

Muchos anestesiólogos cardiovasculares creen que la administración intravenosa de calcio ayuda a los pacientes a salir de la circulación extracorpórea, porque se ha demostrado hipocalcemia durante y después de la circulación extracorpórea.⁸⁹

En un intento de contestar esta pregunta, se han hecho estudios con 5 mg/kilo de cloruro de calcio y placebo y se encontró que el calcio aumenta la presión arterial media significativamente y la concentración de calcio ionizado en sangre; pero, no tiene efecto sobre el gasto cardíaco.⁹⁰

En otro estudio usando 10 mg/kilo, se logró el mismo resultado,⁹¹ lo que hace pensar en una mala elección. Además, el calcio puede producir lesión

celular isquémica y espasmo arterial coronario,⁹² y pancreatitis postoperatoria. En otros estudios se ha encontrado una disminución de la respuesta a la epinefrina y a la dobutamina; pero no efecto sobre los inhibidores de la fosfodiesterasas III, debido a que el calcio produce resistencia a las catecolaminas, bloqueando la producción de AMPc, inhibiendo la adenilciclase.⁹³

Algunos autores no recomiendan la administración de rutina de las sales de calcio al salir de la circulación extracorpórea; pequeñas dosis pueden ser usadas 5 mg/kilo, para aumentar las resistencias vasculares sistémicas y pueden sustituir a la fenilefrina. Las dosis mayores se reservan para pacientes con hipocalcemia o con sobredosis de los bloqueadores de calcio.

Ito y colaboradores,⁹⁴ usando infusión de calcio en la arteria coronaria de gansos, antes y después de 15 minutos de oclusión coronaria, encontraron que antes de la oclusión el acortamiento segmentario de la pared del ventrículo izquierdo aumentaba de 26% a 37%, y después de la oclusión de 12% a 35%. Indicando una reserva contráctil normal en el corazón contundido y en vista del mayor aumento después de la oclusión o sea mejor efecto en el corazón contundido que en el normal. Estos autores concluyeron que la disponibilidad disminuida al calcio probablemente contribuye al corazón contundido.

La infusión continua de un promotor de la entrada del calcio BAY 5959, 10 minutos antes de la oclusión coronaria en perros anestesiados y continuada hasta 3 horas de la reperfusión, produjo una recuperación completa del engrosamiento sistólico de la pared 95.

En conclusión, el aumento de los niveles intracelulares de calcio pueden reclutar efectivamente la reserva contráctil del corazón contundido, entonces las evidencias sugieren que la estimulación inotrópica mediada por calcio no tiene efectos deletéreos sobre el corazón contundido.

Existen dos fases en el fenómeno de corazón contundido. La primera, ocurre casi inmediatamente después de la reperfusión y se considera que está asociada con una sobrecarga de calcio citosólico; durante esta fase se conserva la función miocárdica o empieza a estar deprimida.

En esta etapa, si se administran agentes que permiten el influjo de calcio, agravan rápidamente la contractilidad; mientras que si se administran antagonistas del calcio en esta fase o si ya se han administrado antes, pueden disminuir la magnitud de la disfunción ventricular.

La segunda fase o etapa de "verdadero corazón contundido", se caracteriza por franca disminución de la contractilidad y se ha observado que la administración de calcio o agonistas de calcio producen un mayor influjo de calcio y mejoran la contractilidad. Por eso, si en esta segunda etapa se

administran antagonistas del calcio se incrementa el deterioro de la función contráctil del miocardio.

SENSIBILIZADORES DEL CALCIO

Las alteraciones en la homeostasis del calcio, se ha propuesto que juegan un papel muy importante en la disfunción ventricular postisquémica.⁹⁶ En trabajos recientes, se ha demostrado que la sensibilidad de las miofibrillas al calcio esta disminuida.⁹⁷ En consecuencia, la restauración farmacológica de la sensibilidad al calcio por las miofibrillas parece ser un tratamiento racional.

Heusch y colaboradores,⁹⁸ estudiaron la respuesta inotrópica de un agente sensibilizador al calcio AR-L 57, y reportaron que la velocidad de engrosamiento sistólico producida por este agente no difiere del miocardio normal y el contundido de perros, y se concluyó que los sensibilizadores al calcio, efectivamente, recuperan la función del miocardio contundido; a bajas dosis mejoran la función sistólica sin efecto adverso sobre la función diastólica.

Los agentes calcio-sensibilizadores ejercen su acción inotrópica positiva aumentando la sensibilidad del aparato contráctil al calcio.⁹⁹

LEVOSIMENDAN

El levosimendan es un nuevo agente calcio-sensibilizador que se une a la troponina C.¹⁰⁰ Slawsky y colaboradores,¹⁰¹ estudiaron 146 pacientes en insuficiencia cardíaca clase III y IV (FEVI 21%, PCP > 15 mmHg, IC < 2.5 l/min/m²), con infusión de levosimendan de 0.1 mcg/kg/min inicial y después 0.4 mcg/kg/min, durante 6 horas; aumentando el índice cardíaco en 39%, con moderado aumento en la frecuencia cardíaca 8%.

Estos agentes sensibilizadores del calcio también producen inhibición parcial de la fosfodiesterasa III, efecto que puede servir para aumentar la disociación del calcio del aparato contráctil durante la diástole. En la actualidad se usan experimentalmente el pimobendan, sulmazole y levosimendan y se han llamado "inolisotrópicos".

AMINOÁCIDOS ESENCIALES

La L-metionina ejerce un efecto inotrópico positivo actuando sobre los miofilamentos modulando la respuesta al calcio.¹⁰²

ARGININA VASOPRESINA

La arginina vasopresina (AVP), es un péptido endógeno sintetizado exclusivamente en el hipotálamo y liberado en la pituitaria posterior. Tradicionalmente, la liberación de AVP se estimula por cambios en el volumen vascular.

La vasopresina se une a dos tipos distintos de receptores: renal V2 y vasomotor V1. En condiciones normales, la AVP contribuye muy poca o nada para mantener la presión arterial; pero, investigaciones recientes han demostrado la capacidad de AVP para ayudar en el manejo de ciertos estados de vasodilatación refractaria,¹⁰³ y en el síndrome conocido como "choque por vasodilatación postcardiotomía", que se caracteriza por resistencia a las catecolaminas, resistencia vascular sistémica - de 650 dinas, a pesar de alta infusión de catecolaminas y una presión arterial de - 65 mmHg, y en pacientes que necesitan asistencia ventricular izquierda. En estos pacientes, la infusión de VP entre 2 y 8 u/horas, produce una mejoría hemodinámica muy importante. El aumento de la dosis de más de 8 u/hora no proporciona ventajas.

CALCIO ANTAGONISTAS

Los calcioantagonistas pueden atenuar el corazón contundido, debido a su acción anti-isquémica secundaria, a su efecto sobre la circulación coronaria (vasodilatación coronaria) y efecto hemodinámico sistémico, (vasodilatación periférica e inotropismo negativo).

Otro argumento a favor del papel de los calcio antagonistas en el corazón contundido, se deriva del modelo de dos etapas en el desarrollo de esta lesión. Primera etapa, inmediatamente después de restaurar el flujo el calcio aumenta y la función contráctil aumenta transitoriamente. La capacidad de los calcioantagonistas para prevenir la sobrecarga de calcio y sus propiedades de eliminar los radicales libres pueden servir para prevenir el corazón contundido.

En la segunda etapa, durante la cual la función contráctil todavía está disminuida, probablemente secundaria a una disminución en la sensibilidad de las miofibrillas al calcio; durante ésta, la intervención con calcioantagonistas no parece ser muy oportuna, debido a su potencial acción inotrópica negativa.^{104,105}

PROSTACICLINA

La prostaciclina (PGI₂), es el principal de los derivados de ácido araquidónico, por el efecto de la ciclo-oxigenasa, sobre el endotelio vascular y es un potente vasodilatador en diferentes lechos vasculares, incluyendo la circulación coronaria. Además, inhibe la agregación plaquetaria, estabiliza la membrana lisosomal y previene la formación de radicales libres derivados del oxígeno, por inhibición de la función de neutrófilos.

Como la prostaciclina tiene una vida media de pocos minutos, otros análogos más estables, como el iloprost o el defibrotide, se han desarrollado para prolongar la duración de acción. En cerdos anestesiados, la infusión intravenosa continua de iloprost, iniciada antes

de la oclusión coronaria, mejora la recuperación post-isquémica del engrosamiento de la pared. Estos fármacos pueden disminuir el corazón contundido administrados, antes, en la isquemia o al comienzo de la reperfusión; pero la protección es más efectiva cuando están presentes durante el periodo isquémico.

INHIBIDORES DE TROMBOXANO

Tromboxano A₂ (TXA₂), es el principal metabolito del ácido araquidónico en las plaquetas y se libera en el miocardio isquémico. ETXA₂ libera catecolaminas de las terminaciones nerviosas, produciendo vasoconstricción, aumenta la agregación plaquetaria, acciones que aumentan el corazón contundido. La acción del TXA₂ se puede antagonizar inhibiendo la síntesis o bloqueándolo en el receptor.

Los datos disponibles no permiten una conclusión definitiva en relación a la utilidad de los antagonistas de los receptores de TXA₂; pero, por otro lado, los inhibidores de la síntesis de TXA₂, parecen ser protectores por medio de aumentar la producción de prostaciclina como el Dazmegrol.¹⁰⁶

INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (ECA)

La actividad de la ECA se incrementa durante la oclusión arterial coronaria aguda,¹⁰⁷ lo que causa un aumento en la producción de angiotensina II y aumenta la degradación de bradikinina. La angiotensina II, es un potente vasoconstrictor y agente inotrópico positivo, y la bradikinina estimula la producción de prostaciclina.

Este aumento en la actividad de la ECA agrava el corazón contundido. Por lo tanto, los inhibidores de la ECA pueden disminuir el corazón contundido.^{108,109}

En conclusión, la recuperación de la función post-isquémica puede ser mejorada por los inhibidores de la ECA, administrados antes de la isquemia o antes de que comience la reperfusión. El mecanismo de protección está relacionado directamente con la eliminación de los radicales libres del oxígeno o el aumento en la liberación de prostaciclina.

ADENOSINA

La adenosina ejerce un gran número de acciones favorables durante la isquemia miocárdica y la reperfusión; incluyendo vasodilatación coronaria, reponiendo el ATP deprimido, estimulando la glicólisis, inhibiendo el transporte de calcio; inhibiendo la función de los leucocitos, la lipólisis y la generación de radicales libres del oxígeno.^{110,111}

Debido a que todas estas acciones pueden disminuir el corazón contundido, varios investigadores

han valorado si el aumento de los niveles de adenosina endógena tiene un buen efecto sobre la disfunción ventricular. Zughuib y colaboradores,¹¹² investigaron si la inhibición combinada de deaminasa de adenosina y el transporte de nucleótidos mejora la disfunción postisquémica producida por 15 minutos de oclusión coronaria en perros anestesiados.

Comparados con los perros control, el nivel de adenosina fue seis veces más alto en los perros tratados, mientras que los niveles de inosina fueron más altos en los animales control, sugiriendo que el aumento de adenosina endógena disminuya el corazón contundido.

Estos resultados son similares a los reportados con acadesina, otro agente que aumenta los niveles endógenos de adenosina.¹¹³ En el estudio multicéntrico de Mangano,¹¹⁴ con un total de 4,043 pacientes sometidos a cirugía de coronarios, grupo placebo (n=2031) y grupo acadesina (n=2,012), con infusión de acadesina a 0.1 mg/kilo/minuto por 7 horas y en la solución cardioplégica. Se observó que la acadesina disminuye la frecuencia de infarto del miocardio en 27%, la muerte cardíaca al día 4 en 50%.

En conclusión, la adenosina exógena mejora la recuperación de la disfunción postisquémica cuando está presente durante la isquemia; pero falla si se da antes de la reperfusión.¹¹⁵ La adenosina actúa disminuyendo la lesión isquémica, posiblemente a través de los canales de potasio dependientes de ATP.¹¹⁶

ACTIVADORES DE LOS CANALES DE POTASIO

Los canales de potasio, que son sensibles a los niveles intracelulares de ATP (canales de K+ATP), se han identificado en un gran número de tejidos, incluyendo el músculo liso vascular y los cardiomiocitos. Cuando hay isquemia los niveles de ATP disminuyen y se activan los canales de potasio, produciendo salida de potasio. Esta apertura de los canales de potasio es potencialmente protectora durante la isquemia miocárdica.¹¹⁷ Existen estudios que demuestran el efecto protector de un fármaco con efecto mixto, como nitrato y como activador de los canales de potasio sensibles al ATP, que es el nicorandil, que protege al corazón contundido.¹¹⁸ Aunque el nicorandil no es activador de los canales de potasio puro, porque también tiene efecto como los nitratos, su efecto se puede bloquear con glibenclamida, sugiriendo que los canales de potasio son los responsables de la protección.¹¹⁹

Además, estudios con activadores de canales de potasio selectivos como el cromakalin y bimakalin, mejoran la recuperación contráctil, después de 15 minutos de isquemia.^{120,121}

El tiempo de la administración de los activadores de los canales de potasio parece ser crítico para lograr su efecto benéfico sobre el corazón contundido. En

todos los estudios se usó antes del comienzo de la isquemia, continuando durante la isquemia y parte del periodo de reperfusión.

INHIBIDORES DEL INTERCAMBIO SODIO-HIDRÓGENO

La activación excesiva del intercambio sodio - hidrógeno (Na^+/H^+) durante la isquemia y la reperfusión temprana causa sobrecarga de sodio intracelular.¹²² El nivel aumentado de sodio, debido a el intercambio sodio-calcio ($\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$), va a elevar los niveles de calcio intracelular; por lo tanto, contribuyen al desarrollo de la sobrecarga del calcio.

Debido a que el aumento en intercambio sodio-hidrógeno juega un papel importante en la producción de la disfunción ventricular durante la isquemia y reperfusión, es concebible que la inhibición del intercambio sodio-hidrógeno disminuya la disfunción cardíaca postisquémica. Algunos estudios señalan que el bloqueo del intercambiador de sodio por hidrógeno con amilorida, produce una recuperación contráctil, después de la reperfusión y una reducción de las arritmias y necrosis tisular.¹²³ Actualmente, se están utilizando análogos de la amilorida, como son: demetilamilorida, hexametilamilorida.

SULFATO DE MAGNESIO

El magnesio es el segundo cation presente en el compartimiento intracelular, es esencial para la función de los sistemas enzimáticos que regulan el metabolismo de carbohidratos, proteínas y grasas.

La hipomagnesemia se manifiesta como disfunción de multisistemas. Los signos cardiovasculares de hipomagnesemia incluyen: disfunción contráctil miocárdica, hipotensión y/o arritmias.

El magnesio disminuye la secreción de acetilcolina y disminuye la sensibilidad de la placa neuromuscular a esta substancia, acción que se antagoniza por calcio. Con base en esta particularidad, algunos estudios experimentales clínicos sugieren que el uso de este compuesto puede ser eficaz para disminuir el daño miocárdico por reperfusión.

El estudio LIMIT-2, que incluyó 2316 pacientes, demostró una disminución significativa en la frecuencia de disfunción ventricular izquierda (41.2% vs 14.9% $p=0.009$) y supervivencia a 28 días (10.3% y 7.8% $p=0.04$), en el grupo tratado con magnesio y placebo, respectivamente.¹²⁴

En los casos en que la terapia farmacológica sola es insuficiente para mejorar la función ventricular, se pueden usar los métodos de asistencia circulatoria ventricular que incluyen: 1) El balón intraaórtico de contrapulsación (BIAC); 2) Asistencia circulatoria y/o

ventricular; 3) Cardiomioplastia (operación de Batista); 4) Cierre del esternón en forma tardía.¹²⁵

La recuperación de la disfunción miocárdica postisquémica se puede lograr con una variedad de intervenciones farmacológicas que ya sea que mejoren la función contráctil una vez que el corazón contundido ya está establecido como son: los agonistas de receptores beta-adrenérgicos, calcio, promotores de calcio y sensibilizadores del calcio o con los fármacos, que previenen que se desarrolle el corazón contundido, ya sea por acción anti-isquémica o inhibiendo la sobrecarga de calcio, con calcio antagonistas, adenosina, activadores de canales de potasio, inhibidores de intercambio sodio-hidrógeno o previniendo la formación de radicales libre de oxígeno, durante la reperfusión temprana; como los inhibidores de ECA, prostaciclina.

En conclusión, en el momento actual se pueden usar varios fármacos, pero su elección y la eficacia del tratamiento depende del tiempo de la administración.

REFERENCIAS

1. Mangano DT: Biventricular function after myocardial revascularization in humans: Deterioration and recovery patterns during the first 24 hours. *Anesthesiology* 1985; 62: 571-577.
2. Bresnblatt WM, Stein KL, Wolfe CJ, et. al: Acute myocardial dysfunction and recovery: A common occurrence after coronary bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1261-1269.
3. Goenen M, Jacquemart JL, Gálvez S, et. al: Preoperative left ventricular dysfunction and operative risks in coronary bypass surgery. *Chest* 1987; 92: 804-806.
4. Swanson DK, Myerowitz PD: Effect of reperfusion temperature and pressure on the functional and metabolic recovery of preserved hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 242-251.
5. Gold JP, Roberts AJ, Hoover EL, et. al: Effects of prolonged aortic cross clamping with potassium cardioplegia on myocardial contractility in man. *Surg Forum* 1979; 30: 252-254.
6. Przyklenk K, Kloner RA: "Reperfusion injury" by oxygen derived free radicals? *Circ Res* 1989; 64: 86-96.
7. Roberts AJ, Spies SM, Sanders JH, et. al: Serial assessment of left ventricular performance following coronary artery bypass grafting. Early postoperative results with myocardial protection afforded by multidose hypothermic potassium crystalloid cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 81: 69-84.
8. Roberts AJ, Spies SM, Meyers SN, et. al: Early and long-term improvement in left ventricular performance following coronary bypass surgery. *Surgery* 1980; 88: 467-475.
9. Ballantyne CM, Verani MS, Short HD, Hyatt C, Noon GP: Delayed recovery of severely "stunned" myocardium with the support of a left ventricular assist device after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 710-712.
10. Vinten-Johansen J, Edgerton TA, Hansen KJ, Carroll P, Mills SA, Cordell AR: Surgical revascularization of acute (1 hour) coronary occlusion: Blood versus crystalloid cardioplegia. *Ann thorac Surg* 1986; 42: 247-254.
11. Cheung EH, Arcidi JM Jr, Dorsey LMA, Vinten-Johansen J, Hatcher Jr, CR, Guyton RA: Reperfusion of infarcting myocardium: Benefit of surgical reperfusion in a chronic model. *Ann Thorac Surg* 1989; 48: 331-338.
12. Vinten-Johansen J, Chiantella V, Johnston WE, et. al: Adjuvant N-(2- mercaptopropionyl)-glycine in blood cardioplegia does not improve myocardial protection in ischemically damaged hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 65-76.

13. Yokoyama H, Julian JS, Vinten-Johansen J, et. al: Postischemic (Ca⁺⁺) repletion improves cardiac performance without altering oxygen demands. *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 894-902.
14. Luu M, Stevenson LW, Brunken RC, Drinkwater DM, Schelbert HR, Tillisch JH: Delayed recovery of revascularized myocardium after referral for cardiac transplantation. *Brief Communications* 1990; 119: 668-670.
15. Bolli R: Mechanism of myocardial "stunning". *Circulation* 1990; 82: 723-738.
16. Gardner TJ: Oxygen radicals in cardiac surgery. *Free Radic Biol Med* 1988; 4: 45-50.
17. Gray R, Maddhai J, Berman D, Raymond M, Waxman A, Ganz W, Matloff J, Swan HJC: Scintigraphic and hemodynamic demonstration of transient left ventricular dysfunction immediately after uncomplicated coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 77: 504-510.
18. Roberts AJ, Spies M, Meyers SN, Moran JM, Sanders JH, Lichtenthal PR, Michaelis LL: Early and long term improvement in left ventricular performance following coronary bypass surgery. *Surgery* 1980; 88: 467-475.
19. Roberts AJ, Spies M, Sanders JH, Moran JM, Wilkinson CJ, Lichtenthal PR, White RL, Michaelis LL: Serial assessment of left ventricular performance following coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 81: 69-84.
20. Bolli R, Hartley CJ, Chelly JE, Patel BS, Rabinovitz RS, Jeroudi MO, Roberts R, Noon G: An accurate nontraumatic ultrasonic method to monitor myocardial wall thickening in patients undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1055-1065.
21. Zhu WX, Myers ML, Hartley CJ, Roberts R, Bolli R: Validation of a single crystal for measurement of transmural and epicardial thickening. *Am J Physiol* 1986; 251: H1045-H1055.
22. Hartley CJ, Rabinovitz RS, Lee HS, Chelly JE, Noon GP, Bolli R: Postoperative measurements of ventricular function in man using and implantable ultrasonic sensor, in West AI (ed): *Catheter-Based Sensing and Imaging Technology*, Proc SPIE 1989; 1068: 53-58.
23. Cunningham JN Jr, Adams PX, Knopp EA, Baumann FG, Snively SL, Gross RI, Nathan IM, Spencer FC: Preservation of ATP, ultrastructure, and ventricular function after aortic crossclamping and reperfusion: Clinical use of blood potassium cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 78: 708-720.
24. Czer L, Hamer A, Murphy F, Bussell J, Chaux A, Bateman T, Mloff J, Gray RJ: Transient hemodynamic dysfunction after myocardial revascularization: Temperature dependence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 226-234.
25. Fremes SE, Weisel RD, Mickle DAG, Ivanov J, Madonik MM, Seawright SJ, Houle S, McLaughlin PR, Baird RJ: Myocardial metabolism and ventricular function following cold potassium cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89: 531-546.
26. Sonnenblick EH, LeJemtel TH: Pathophysiology of congestive heart failure. Role of angiotensin-converting inhibitors. *Am J Med* 1989; 87: (suppl 6B): 88-91.
27. Kiowski KW: Compensatory and adaptive mechanisms in congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1987; 14: (suppl 1): S3-S8.
28. Opie LH. The heart, physiology, from cell to circulation. 3rd Edition, Lippincott-Raven Publishers 1998; 515-589.
29. Royster RL MD. Intraoperative administration of inotropes in cardiac surgery patients. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1990; 4: (suppl 5): 17-28.
30. Royster RI MD. Myocardial dysfunction following cardiopulmonary bypass: Recovery patterns, predictors of inotropic need, theoretical concepts of inotropic administration. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1993; 7(4): (suppl 2): 19-25.
31. Colucci WS, Bristow MR. A symposium: Beta-blocker therapy for heart failure: rationale, potential mechanisms and clinical trial experience. *The American Journal of Cardiology* 1997; 80(4): 15L-40L.
32. Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, et. al: Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med* 1982; 307: 205-211.
33. Fowler MB, Laser JA, Hopkins GL, et. al: Assessment of the B-adrenergic receptor pathway in the intact failing human heart: Progressive receptor down-regulation and sub-sensitivity to agonist response. *Circulation* 1986; 74: 1290-1302.
34. Strasser RH, Marqueten R and cols.: Adrenergic receptors and sensitization of adenyl cyclase in acute myocardial ischemia. *Circulation* 1990; 82(suppl II): II23-II29.
35. Spotnitz HM MD, Gregman D, Bowman FO and cols: Effects of open heart surgery on end-diastolic pressure-diameter relations of the human left ventricle. *Circulation* 1979; 59(4): 662-671.
36. Powell WJ Jr, Bianco JA, Freedberg LE, Dinsmore RE, Sanders CA, Daggett WM: Artifactual changes in apparent left ventricular compliance due to atrial clamping. *J Appl Physiol* 1970; 28: 515.
37. Spotnitz HM, Kaiser GA: The effect of the pericardium on pressure-volume relations in the canine left ventricle. *J Surg Res* 1975; 11: 375.
38. Kusuoka H, Marban E: Cellular mechanisms of myocardial stunning. *Ann Rev Physiol* 1992; 54: 243-256.
39. Ferreira R, Llesuy S, Milei J, Scordo D, Hourquebie H, Molteni L, de Palma C, Boveris A: Assessment of myocardial oxidative stress in patients after myocardial revascularization. *Am Heart J* 1988; 115: 308-312.
40. Ferrari R, Alfieri O, Curello S, Ceconi C, Cargoni A, Marzollo P, Pardini A, Caradonna E, Visioli O: Occurrence of oxidative stress during reperfusion of the human heart. *Circulation* 1990; 81: 201-211.
41. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW: Complement activation during cardiopulmonary bypass: Evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med* 1981; 304: 497-503.
42. Semb AG, Vaag J, Sorlie D: Coronary sequestration of granulocytes after release of the aortic cross clamp in open heart surgery (abstract) *J Cardiovasc Surg* 1988; 29: 61.
43. Heyndrickx GR. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *J Clin Invest* 1975; 56: 978-985.
44. Mubagwa K: Sarcoplasmic reticulum function during myocardial ischaemia and reperfusion. *Cardiovascular Res* 1995; 30 (2): 166-175.
45. Marban E, Gao WD. Stunned myocardium: a disease of the myofilaments? *Basic Res Cardiol* 1995; 90: 269-272.
46. Soei LK, Sassen LMA, Fan DS, van Veen T, Krams R, Verdouw PD. Myofibrillar Ca²⁺ sensitization predominantly enhances function and mechanical efficiency of stunned myocardium. *Circulation* 1994; 90: 959-969.
47. Little WC, Downes TR: Clinical evaluation of left ventricular diastolic performance. *Prog Cardiovasc Dis* 1990; 32: (suppl 4): 273-290.
48. Iyer VS, Russell WJ, Leppard P, et al. Mortality and myocardial infarction after coronary artery surgery: a review of 12,003 patients. *Med J Australia* 1993; 159: 166-170.
49. Christakis GT, Weisel RD, Fremes SE, et al. Coronary artery bypass grafting in patients with poor ventricular function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 1083-1092.
50. Groenen M, Jacquemart JL, Galvez S, et. al. Preoperative LV dysfunction and operative risks in coronary artery surgery. *Chest* 1987; 92: 804-806.
51. Edmunds LH, Stephenson LW, Edie RN: Open-heart surgery in octogenarians. *N Engl J Med* 1988; 319: 131-136.
52. Cohn PF, Gorlin R, Cohn LH, et. al: Left ventricular ejection fraction as a prognostic guide in surgical treatment of coronary and valvular heart disease. *Am J Cardiol* 1974; 34: 136-141.
53. Cheng TO: Cardiac failure in coronary heart disease. *Am Heart J* 1990; 120: 396-412.
54. Kapadia S, Dibbs Z, Kurrelmeyer K, et. al: The role of cytokines in the failing human heart. *Cardiol Clin* 1998; 16: 645-656.
55. Hennein HA, Ebba H, Rodriguez JL, et. al: Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 626-635.
56. McGhie AI, Golstein RA: Pathogenesis and management of acute heart failure and cardiogenic shock: Role of inotropic therapy. *Chest* 1992; 102: 626-632.

57. Motulsky HJ, Insel PA: Adrenergic receptors in man: Direct identification, physiologic regulation, and clinical alterations. *N Engl J Med* 1982; 307: 18-29.
58. Levitzki A: From epinephrine to cyclic AMP. *Science* 1988; 241: 800-806.
59. Bohm M: Catecholamine refractoriness and their mechanisms in cardiocirculatory shock and chronic heart failure. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 46: (suppl 2) 270-275.
60. Post SR, Hammond HK, Insel PA: Beta-adrenergic receptors and receptor signaling in heart failure. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1999; 39: 343-360.
61. Marty J, Nimier M, Rocchiccioli C, et. al: Beta-adrenergic receptor function is acutely altered in surgical patients. *Anesth Analg* 1990; 71: 1-8.
62. Mantz J, Marty J, Pansard Y, et al: Beta-adrenergic receptor changes during coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 75-81.
63. Booth JV, Landolfo KP, Chesnut LC, et. al: Acute depression of myocardial beta-adrenergic receptor signaling during cardiopulmonary bypass: Impairment of the adenylyl cyclase moiety. *Dike Heart Center Perioperative Desensitization Group. Anesthesiology* 1998; 89: 602-611.
64. Schwinn DA, Leone BJ, Spahn DR, et. al: Desensitization of myocardial beta-adrenergic receptors during cardiopulmonary bypass: Evidence for early uncoupling and late down regulation. *Circulation* 1991; 84: 2559-2667.
65. George M, Lehot JJ, Estanove S: Hemodynamic and biological effects of IV milrinone in patients with a low cardiac output syndrome following cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* 1992; 5: 31-34.
66. Feneck RO: The European Milrinone Multicentre Trial Group: Intravenous milrinone following cardiac surgery: Effects of bolus infusion followed by variable dose maintenance fusion. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992; 6: 554-562.
67. Feneck RO: The European Milrinone Multicentre Trial Group: Intravenous milrinone following cardiac surgery: II. Influence of baseline hemodynamics and patient factors on therapeutic response. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992; 6: 563-567.
68. Sinci V, Soncul H, Gunaydin S, et. al: The effects of thyroid hormones on the heart following global ischemia: A clinical and experimental study. *Jpn Heart J* 1994; 35: 443-454.
69. Novitzky D, Cooper DKC, Swanepoel A: Inotropic effect of triiodothyronine (T3) in low cardiac output following cardioplegic arrest and cardiopulmonary bypass: An initial experience in patients undergoing open heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1989; 3: 140-145.
70. Novitzky D, Fontanet H, Snyder M, et. al: Impact of triiodothyronine on the survival of high-risk patients undergoing open heart surgery. *Cardiology* 1996; 87: 509-515.
71. Prielipp RC, MacGregor DA, Royster RL, et. al: Dobutamine antagonizes epinephrine's biochemical and cardiotonic effects: Results of an in vitro model using human lymphocytes and a clinical study in patients recovering from cardiac surgery. *Anesthesiology* 1998; 89: 49-57.
72. Robinson RJ, Tchervenkov C: Treatment of low cardiac output after aortocoronary artery bypass surgery using a combination of norepinephrine and amrinone. *J Cardiothorac Anesth* 1987; 1: 229-233.
73. Sodi-Pallares D, Testelli MR, Fischleder BL. Effects of an intravenous infusion of a potassium-glucose-insulin solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1962; 9: 166-181.
74. Opie LH, Owen EP, Dennis SC: Glycolysis prevents ischemic contracture. *Circulation* 1985; 72 (suppl III): III-349.
75. Vanoverschelde J-LJ, Janier MF, Bakke JE, Marshall DR, Bergmann SR. Rate of glycolysis during ischemia determines extent of ischemic injury and function recovery after reperfusion. *Am J Physiol* 1994; 267: H1785-H1794.
76. Hess ML, Okabe E, Poland J, Werner M, Stewart JR, Greenfield LJ: Glucose, insulin, potassium protection during the course of hypothermic global ischemia and reperfusion; a new proposed mechanism by the scavenging of free radicals. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983; 5: 35-43.
77. Díaz R, Paolasso EA, Piegas LS, Tajer CD, Gil Moreno M, Corvalán R, Isea JE, Romero G on behalf of the ECLA (Estudios Cardiológicos Latinoamérica) Collaborative Group. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA glucose-insulin-potassium pilot trial. *Circulation* 1998; 98: 2227-2234.
78. Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ. Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 1152-1156.
79. Opie LH. The glucose hypothesis: relation to acute myocardial ischemia. *J Mol Cell Cardiol* 1970; 1: 107-115.
80. Runnman EM, Weiss JN. Exogenous glucose utilization is superior to glycogenolysis at preserving cardiac function during hypoxia. *Circulation* 1988; 78 (suppl II): II-261 Abstract.
81. Opie LH. Hypothesis: glycolytic rates control cell viability in ischemia. *J Appl Cardiol* 1988; 3: 407-414.
82. Henderson AH, Most AS, Parmley WW. Depression of myocardial contractility in rats by free fatty acids during hypoxia. *Circ Res* 1970; 26: 439.
83. Saman S, Coetzee WA, Opie LH. Inhibition by stimulated ischaemia of hypoxia of delayed after depolarizations provoked by cyclic AMP: significance for ischaemic and reperfusion arrhythmias. *J Mol Cell Cardio* 1988; 20: 91-95.
84. Oliver MF, Kurien VA, Greenwood TW. Relation between serum free fatty acids and arrhythmias and death after acute myocardial infarction. *Lancet* 1968; 1: 710-714.
85. McDaniel HG, Papapietro SE, Rogers WJ, Mantle JA, Smith RL, Russell RO, Rackley CE. Glucose-insulin-potassium induced alterations in individual plasma free fatty acids in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1981; 102: 10-15.
86. Vanoverschelde J-LJ, Janier MF, Bakke JE, Marshall DR, Bergmann SR. Rate of glycolysis during ischemia determines extent of ischemic injury and functional recovery after reperfusion. *Am J Physiol* 1994; 267: H1785-H1794.
87. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A, Welin H, Welin L, on Behalf of the DIGAMI Study Group. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI): effect on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 57-65.
88. Rackley CE, Russell RO, Rogers WJ, et al: Clinical experience with glucose-insulin-potassium therapy in acute myocardial infarction. *Am Heart J Dec* 1981; 102(6Pt1): 1038-1049.
89. Robertie PG, Butterworth JF IV, Prielipp RC, Tucker WY, Zaloga GP: Parathyroid hormone responses to marked hypocalcemia in infants and young children undergoing repair of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 672-677.
90. Butterworth JF IV, Strickland RA, Zaloga GP: Hemodynamic actions and drug interactions of calcium and magnesium. In: Zaloga GP, ed. *Problems in Critical Care*, Vol 4. Philadelphia, PA, Lippincott, 1990; 402-415.
91. Zaloga GP, Strickland RA, Butterworth JF IV, et al: Calcium attenuates epinephrine's-adrenergic effects in postoperative heart surgery patients. *Circulation* 1990; 81: 196-200.
92. Marban E, Koretsune Y, Corretti M, Chacko VP, Kusuoka H. Calcium and its role in myocardial cell injury during ischemia and reperfusion. *Circulation* 1989; 90: (suppl 4) IV-17 IV-22.
93. Prielipp RC, Hill T, Washburn D, Zaloga GP: Circulating calcium modulates adrenaline-induced cyclic adenosine monophosphate production. *Cardiovasc Res* 1989; 23: 838-841.
94. Ito BR, Tate H, Kobayashi M, Schaper W. Reversibly injured, post-ischemic canine myocardium retains normal contractile reserve. *Circ Res* 1987; 61: 834-846.
95. Rounding P, Bechem M, Goldmann S, Gross R, Heibisch S, Hutter J, Schramm M, Stoltefuss J, Straub A. BAY Y 5959 prevents myocardial stunning in the anesthetized dog. *Circulation* 1994; 90: I-645.

96. Kusuoka H, Koretsune Y, Chacko VP, Weisfeldt ML, Marban E. Excitation-contraction coupling in post-ischemic myocardium: does failure of activator Ca_2+ transients underlie "stunning"? *Circ Res* 1990; 66: 1268-1276.
97. Gao WD, Atar D, Backx PH, Marban E. Relationship between intracellular calcium and contractile force in stunned myocardium. Direct evidence for decreased myofilament Ca_2+ responsiveness and altered diastolic function in intact ventricular muscle. *Circ Res* 1995; 76: 1036-1048.
98. Heusch G, Schäger S, Kröger K. Recruitment of inotropic reserve in "stunned" myocardium by the cardiotonic agent AR-L 57. *Basic Res Cardiol* 1988; 83: 602-610.
99. Holubarsch C. New inotropic concepts: rationale for and differences between calcium sensitizers and phosphodiesterase inhibitors. *Cardiology* 1997; 88 (suppl 2): 12-20.
100. Edes I, Kiss E, Kitada Y, et al. Effects of levosimendan, a cardiotonic agent targeted to troponin C, on cardiac function and on phosphorylation and Ca_2+ sensitivity of cardiac myofibrils and sarcoplasmic reticulum in guinea pig heart. *Circ Res* 1995; 77: 107-113.
101. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. *Circulation* 2000; 102: 2222-2227.
102. Kihara Y, Inoko M, Sasayama S. L-Methionine augments mammalian myocardial contraction by sensitizing the myofilament to Ca_2+ . *Circulation Research* 1995; 77 (1): 80-87, 1995.
103. Argenziano M, Choudhri AF, Oz MC, et al: A prospective randomized trial of arginine vasopressin in the treatment of vasodilatory shock after left ventricular assist device placement. *Circulation*. 1997; 96: 11286-11290.
104. Holmberg SRM, Cumming DVE, Kusama Y, Hearse DJ, Poole-Wilson PA, Shattock MJ, Williams AJ. Reactive oxygen species modify the structure and function of the cardiac sarcoplasmic reticulum calcium-release channel. *Cardioscience* 1991; 2: 19-25.
105. Josephson RA, Silverman HS, Lakatta EG, Stern MD, Zweier JL. Study of the mechanisms of hydrogen peroxide and hydroxyl free radical-induced cellular injury and calcium overload in cardiac myocytes. *J Biol Chem* 1991; 266: 2354-2361.
106. Aiken JW, Shebuski RJ, Miller OV, Gorman RR. Endogenous prostacyclin contributes to the efficacy of a thromboxane synthetase inhibitor for preventing coronary artery thrombosis. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 191; 219: 299-308.
107. Ertl G, Alexander RW, Braunwald E. Interaction between coronary occlusion and the renin-angiotensin system in the dog. *Basic Res Cardiol* 1983; 78: 518-533.
108. Przyklenk K. Angiotensin converting enzyme inhibitors. In: Kloner RA, Przyklenk K, eds. *Stunned myocardium: properties, mechanisms, and clinical manifestations*. New York: Marcel Dekker; 1993; 321-336.
109. Zughaib ME, Sun J-Z, Bolli R. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on myocardial ischemia/reperfusion injury: an overview. *Basic Res Cardiol* 1993; 88(suppl 1): 155-167.
110. Berlardinelli L, Linden J, Berne RM. The cardiac effects of adenosine. *Prog Cardiovasc Dis* 1989; 32: 73-97.
111. Forman MB, Velasco CE. Role of adenosine in the treatment of myocardial stunning. *Cardiovasc Drug Ther* 1991; 5: 901-908.
112. Zughaib ME, Abd-Elfattah AS, Jeroudi MO, Sun J-Z, Sekili S, Tang X-L, Bolli R. Augmentation of endogenous adenosine attenuates myocardial "stunning" independently of coronary flow or hemodynamic effects. *Circulation* 1993; 88: 2359-2369.
113. Mullane K. Adenosine the prototype adenosine regulating agent for reducing myocardial ischaemic injury. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 43-47.
114. Mangano DT. Effects of adenosine on myocardial infarction, stroke, and death following surgery. *JAMA* 1997; 277(4): 325-332.
115. Sekili S, Jeroudi MO, Tang X-L, Zughaib M, Sun J-Z, Bolli R. Effect of adenosine on myocardial "stunning" in the dog. *Circ Res* 1995; 76: 82-94.
116. Yao Z, Gross GJ. Glibenclamide antagonizes adenosine A1-receptor-mediated cardioprotection in stunned canine myocardium. *Circulation* 1993; 88: 235-244.
117. Hearse DJ. Activation of ATP-sensitive potassium channels: a novel pharmacological approach to myocardial protection? *Cardiovasc Res* 1995; 30: 1-17.
118. Gross GJ, Pieper GM, Warltier DC. Comparative effects of nicorandil, nitroglycerin, nicotine acid, and SG-86 on the metabolic status and functional recovery of the ischemic-reperfused myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10(suppl 8): S76-S84.
119. Auchampach JA, Caverio I, Gross GJ. Nicorandil attenuates myocardial dysfunction associated with transient ischemia by opening ATP-dependent potassium channels. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20: 765-771.
120. D'Alonzo AJ, Darbenzio RB, Parham CS, Grover GJ. Effects of intracoronary cromakalim on post-ischemic contractile function and action potential duration. *Cardiovasc Res* 1992; 26: 1046-1053.
121. Auchampach JA, Maruyama M, Caverio I, Gross GJ. Pharmaceutical evidence for a role of ATP-dependent potassium channels in myocardium stunning. *Circulation* 1992; 86: 311-319.
122. Mahnensmith RL, Aronson PS. The plasma membrane sodium-hydrogen exchanger and its role in physiological and pathophysiological processes. *Circ Res* 1985; 56: 773-788.
123. Karmazyn M. Amiloride enhances postischemic ventricular recovery: possible role of Na/H exchange. *Am J Physiol* 1988; 225: H608-H615.
124. Woods KL, Fletcher S, Roffe C, Halder Y. Intravenous magnesium sulfate in suspected acute myocardial infarction: Results of the second Leicester intravenous magnesium intervention trial (LIMIT-2). *Lancet* 1992; 339: 1553-1558.
125. Christenson JT, Maurice J, Simonet F, et al: Open chest and delayed sternal closure after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; 10: 305-311.