

**EDITORIAL**

Vol. 29. No. 2 Abril-Junio 2006
pp 65-67

Cardioprotección con opiáceos

Dr. Pastor Luna-Ortiz*

* Jefe Honorario del Departamento de Anestesia. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". Profesor Titular Curso Universitario de Anestesiología. Centro Médico ABC. México, D.F.

Evidencias recientes sugieren que los receptores opiáceos están involucrados en la cascada de transmisión de la señal en el pre-acondicionamiento de isquemia temprano y tardío. Murry y col describieron, por primera vez, el concepto de pre-acondicionamiento isquémico; en la cual se observa disminución del tamaño del infarto causada por la exposición previa del corazón a breves períodos proporcionales de isquemia y reperfusión. Schultz y col, han demostrado que la naloxona (NAL) un antagonista no específico de los receptores opiáceos elimina completamente la cardioprotección producida por el estímulo de los receptores opiáceos. Se sabe que la cardioprotección se debe a la activación de los receptores opiáceos delta y a la apertura de los canales de potasio sensibles al adenosin-trifosfato (K_{ATP}). Fryer y col han demostrado que los receptores opiáceos están involucrados tanto en el pre-acondicionamiento temprano como tardío, usando TAN 67, un agonista específico del receptor opiáceo delta1 se produce el pre-acondicionamiento. Cuando se bloquea el receptor opiáceo delta1 con naltrindole antagonista específico del receptor, se elimina completamente la cardioprotección. La morfina un analgésico de amplio uso en anestesiología ha demostrado que disminuye el tamaño del infarto, producido por la oclusión de la arteria coronaria. Peart y Gross han demostrado en corazón de ratas que el mecanismo de cardioprotección de la morfina requiere tanto de la activación de los receptores

delta1, como de los receptores de adenosina A1. Recientemente Gross y col investigaron la interacción de fármacos analgésicos, morfina, aspirina e ibuprofeno en la lesión de reperfusión. La aspirina no tiene efecto de cardioprotección, pero la morfina y el ibuprofeno administrados juntos cinco minutos antes de la reperfusión disminuyen el tamaño del área en riesgo del infarto, y la aspirina combinada con morfina inhibe la cardioprotección por un efecto sobre lipoxygenasas. La activación de los receptores opiáceos disminuye la morbilidad en ratas sometidas a hipoxia McPherson y col en miocitos ventriculares de embriones de pollo, demostraron que la estimulación de los receptores delta1, por medio de los canales de potasio sensibles al ATP (K_{ATP}), disminuye el estrés oxidativo, y la muerte celular (apoptosis) en el cultivo de cardiomiositos. Schultz y col fueron los primeros en demostrar en 1966 que los agonistas opiáceos exógenos producen protección miocárdica, usando morfina (15 µg/Kg) antes de la oclusión de la arteria coronaria por 30 minutos, ellos observaron que el tamaño del infarto se redujo de 56 + 5% en el grupo control a 12 + 5% en el grupo de morfina y que esta cardioprotección se puede inhibir por la administración de naloxona o glibenclamida, esta última es un antagonista no selectivo de los canales de potasio sensibles al ATP. En humanos las dosis de morfina usadas son de 2 a 10 mg/70 kg, ó 0.14 mg/kg. Las dosis máximas han sido 2 a 3 mg/kg, pero la morfina a 15 µg/kg

ha demostrado que produce pre-acondicionamiento farmacológico en angioplastías coronarias percutáneas. La célula miocárdica contiene diferentes tipos de canales de potasio: los clásicos en la superficie de la membrana (sup Katp) y otros en la membrana interna de las mitocondrias (mito Katp). Aunque el efecto cardioprotector se pensaba que se debía a su efecto en los canales de potasio en la superficie, estudios recientes han demostrado que los canales en las mitocondrias son los dominantes. El diazóxido un abridor selectivo de los canales de potasio en la mitocondria produce protección miocárdica y el bloqueo de estos canales con 5-hidroxidecanato (5HD) puede abolir la cardioprotección. Zhang y col administrando experimentalmente remifentanil un agonista opiáceo 0.6 μ kg/min por tres ciclos de cinco minutos cada uno, interpuestos con cinco minutos de reperfusión, observaron una disminución en el tamaño del infarto de 51 a 36 % en el grupo de remifentanil. El experimento se repitió usando tres tipos de bloqueadores selectivos de los receptores mu, delta y kappa. El naltrindole para el receptor delta, nor-binaltorfina para los receptores kappa, y CTOP para los receptores mu. Se concluyó que el remifentanil produce cardioprotección actuando a través de los tres tipos de receptores opiáceos^{17,18} y que la proteíncinasa C y los canales de potasio están involucrados. Estudios experimentales han demostrado que los opiáceos protegen al miocardio de la lesión de isquemia/reperfusión y que el efecto es mayor cuando se usan en combinación con anestésicos volátiles. El fenómeno de post-condicionamiento de isquemia (Post cond) fue descrito en 2003 por el grupo de Vinten-Johansen en el cual breves occlusiones repetidas de la perfusión al inicio de la reperfusión después de períodos de isquemia prolongados disminuye la lesión en forma similar al pre-condicionamiento de isquemia. El post-condicionamiento es una estrategia terapéutica efectiva para producir protección miocárdica. El post-condicionamiento farmacológico con anestésicos volátiles o “post-condicionamiento anestésico”. También se puede producir con otros fármacos incluyendo la bradiquinina, adenosina, insulina, estatinas, opiáceos, ciclosporina y rutenio. Cuando se administra morfina inmediatamente antes y durante la reperfusión temprana se aumenta la reducción en el tamaño del infarto producida por el isoflurano, y este efecto es mediado por la activación de la fosfatidilinositol-3-kinasa (PI3K) y los receptores opiáceos. Previendo la apertura de los poros de transición en la permeabilidad mitocondrial (PTPM), los que al abrirse producen muerte celular (apoptosis, necrosis, oncosis y autofagia).

El mecanismo de protección del post-condicionamiento farmacológico incluye: menor acumulación de neutrófilos, disminución de disfunción endotelial, disminución de estrés oxidativo, menos muerte celular apoptótica, y salida de calcio de las mitocondrias. También se ha demostrado que

el pre-tratamiento con fentanyl reduce el tamaño del infarto y mejora la función mecánica en corazón de ratas, sin embargo las dosis de fentanyl usadas son significativamente mayores que las que se usan en anestesia para cirugía cardíaca y también se piensa que la morfina tiene más afinidad por el receptor opiáceo delta1 que el fentanyl. La isquemia miocárdica produce disminución de ATP, lo cual causa que los canales de potasio regulados por el ATP se abran con la subsecuente repolarización de la membrana celular. Esto produce acortamiento del potencial de acción, disminución en inotropismo y en el tiempo efectivo para la entrada de calcio a la célula. Este efecto cardioprotector está mediado por los canales de potasio sensibles al ATP en las mitocondrias, tanto durante el inicio de la isquemia aguda, como en los primeros segundos o minutos de la repercusión (post-acondicionamiento). Además de abrirse los canales de potasio por la depleción de ATP (isquemia), también pueden abrirse directamente por fármacos llamados abridores de los canales de potasio, o indirectamente a través de los receptores de adenosina unidos a la proteína G o por agonistas de receptores opiáceos delta1 como la morfina y el remifentanil actuando por medio de proteinquinasa C (PKC). La activación de la PKC y la apertura de los canales de potasio en las mitocondrias producen aumento en la generación de óxido nítrico y disminución de las especies reactivas del oxígeno que se producen en los primeros minutos de la reperfusión. Esto limita la extensión de un infarto subsecuente y protege contra la disfunción endotelial inducida por la isquemia-reperfusión, disminuye las arritmias y la disfunción contrátil post-isquémica (corazón contundido.) El efecto antiarrítmico se atribuye a acción electrofisiológica, dilatación de la microvasculatura y producción de guanosina-monofosfato cíclico (GMPc) con disminución de adenosin-monofosfato-cíclico (AMPc) en el miocardio. Durante la isquemia-reperfusión del miocardio se aumenta tanto la actividad simpática del corazón, como la respuesta a la influencia del simpático. Esto no sólo aumenta el calcio intracelular, sino que también, produce oscilaciones del flujo iónico de calcio trans-sarcolema y mitocondrial, lo que contribuye a la producción de arritmias cardíacas. La estimulación adrenérgica produce sobrecarga y oscilaciones del calcio y arritmias por aumento en la producción de adenosin-monofosfato-cíclico (AMPc) y aumento en la entrada de calcio a través de los canales de tipo L. Se ha demostrado recientemente que la estimulación del receptor opiáceo kappa, con un agonista selectivo el U50,488H, inhibe el efecto arritmogénico de la reperfusión. Yu y col en un estudio en corazón de ratas aislado y perfundido sometido a bajos flujos investigó el efecto del U50,488H sobre el ritmo cardíaco. El flujo bajo en el corazón aislado y perfundido mimetiza la oclusión o estrechez de la arteria coronaria lo cual produce arritmias y además se agregó norepinefrina para

potencializar el efecto arritmogénico. Ellos demostraron el efecto antiarrítmico del agonista del receptor kappa (U50,488H) que puede ser abolido por un antagonista selectivo del receptor kappa (nor-binalterfimine) y concluyeron que los opiáceos actuando a través del receptor kappa disminuyen las arritmias inducidas por bajos flujos y estimulación adrenérgica , condición similar a la isquemia miocárdica . En el Departamento de Farmacología del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” de la ciudad de

México hemos investigado el efecto del remifentanyl en preparación en perros anestesiados con barbitúrico , y se ha demostrado un efecto antiarrítmico contra el flúter auricular, el foco ectópico auricular y las arritmias inducidas por intoxicación digitalica, efecto que ha sidoabolido bloqueando los receptores opiáceos con naloxona. También se observó un aumento del 30% de la dosis letal de digital, lo que se traduce como un efecto de protección miocárdica producido por remifentanyl.

