

## Efecto de los opiáceos sobre el corazón

Pastor Luna-Ortiz,\* Xenia Serrano-Valdés,\* Eulo Lupi,\* Gustavo Pastelín\*

\* Del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". México D.F.

*Solicitud de sobretiros:*

Dr. Pastor Luna Ortiz,  
Departamento de Anestesia.  
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. (INCICH) Juan Badiano Núm. 1.  
Col. Sección XVI. Delegación Tlalpan, 14080,  
México D.F., tel 5573.2911 ext 1291,  
Fax 5573.0994,  
E-mail: pluna98@yahoo.com

Recibido para publicación: 19-01-06

Aceptado para publicación: 07-03-06

### RESUMEN

Los péptidos opiáceos endógenos y exógenos, participan normalmente en la regulación cardiovascular. La activación de los receptores opiáceos específicos, produce un efecto cardioprotector que reduce el tamaño del infarto en animales de experimentación y disminuye la muerte celular en los cardiomiositos aislados. La naloxona, un antagonista de receptores opiáceos no selectivo y los antagonistas de los receptores delta 1 selectivos inhiben este efecto cardioprotector. Los opiáceos mimetizan el pre-acondicionamiento de isquemia, fenómeno en el cual breve períodos de isquemia protegen el corazón contra períodos más prolongados de isquemia, lo que se ha llamado pre-acondicionamiento farmacológico. Los agonistas selectivos de los receptores delta 1 ejercen un potente efecto cardioprotector en el animal intacto y en los miocitos cardíacos, por medio de la activación de la proteína G inhibitoria y estimuladora, la proteíncinasa C, y los canales de potasio sensibles al ATP en la mitocondria. Los opiáceos se han usado en la clínica para manejar el dolor en el perioperatorio. Se ha demostrado que la activación de los receptores opiáceos principalmente los delta 1 no sólo tienen propiedades analgésicas, sino que también pueden potencialmente proteger al miocardio durante la cirugía cardíaca. Esto sugiere un nuevo método farmacológico para tratar a los pacientes que sufren de isquemia miocárdica aguda o crónica.

**Palabras clave:** Péptidos opiáceos, cardioprotección, efecto cardioprotector.

### SUMMARY

*Opioid peptides and exogenous opioid are known to exert important cardiovascular effects. Activation of specific receptors result in a potent cardio protective effect to reduce infarct size in experimental animal and to reduce cell death in isolated cardiomyocytes. Nonselective opioid receptors antagonist such as naloxone and a selective delta 1-opioid receptors antagonist, have been shown to inhibit the cardioprotective effect of ischemic preconditioning, a phenomenon in which brief period of ischemia protect the heart against a more prolonged period of ischemia. Selective delta 1 agonist have been shown to exert potent cardioprotective effects in intact animals and cardiac myocytes via activation of G i/o proteins, protein kinase C, and mitochondrial K<sub>ATP</sub> channels. Opioid have been used clinically to manage pain peri-and postoperatively. The demonstration that opioid receptors, most notably delta 1, which not only have analgesic properties, but may now have the potential to protect the myocardium during cardiac surgical interventions, suggests a possible new pharmacological approach for the treatment of patients suffering from acute or chronic myocardial ischemia.*

**Key words:** Opioid peptides, cardioprotection, cardiovascular effects.

## INTRODUCCIÓN

Los péptidos opiáceos endógenos (POE) y sus receptores están de manera física presentes en las áreas del cerebro responsables del control cardiovascular, en el corazón, en los ganglios autónomos y en la médula suprarrenal<sup>(1,2)</sup>. Muchos de estos péptidos fueron encontrados originalmente en el hipotálamo, en la glándula pituitaria y también se demostró que están ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central (SNC), los que tienen funciones autónomas diversas a través de la modulación del tono simpático y parasimpático y en el mecanismo de los reflejos barorreceptores. Aunque los opiáceos endógenos del sistema nervioso participan normalmente en la regulación cardiovascular<sup>(3)</sup>, varias observaciones sugieren que éstos en el corazón también son funcionalmente importantes. A los péptidos opiáceos exógenos (POEx) se les ha encontrado diferentes efectos sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca, dependiendo de su ruta de administración y de su dosis<sup>(4,5)</sup>. También, pueden actuar directamente sobre el corazón causando arritmias<sup>(6)</sup>, tanto las beta-endorfinas y las dinorfinas las producen<sup>(7,8)</sup>. Existe evidencia de que los péptidos opiáceos endógenos pueden ser liberados en la glándula pituitaria durante varias situaciones de estrés cardiovascular, como es en el síndrome de choque<sup>(9)</sup> y en la isquemia miocárdica<sup>(10)</sup>, que pueden contribuir a su deterioro. Por ejemplo, la naloxona un antagonista no específico de los receptores

opiáceos revierte la hipotensión en enfermos con estado de choque cardiogénico o en el de naturaleza séptica<sup>(11)</sup>. También ha sido demostrado que la naloxona revierte las arritmias por isquemia que se producen como consecuencia de la oclusión arterial coronaria aguda, en la reperfusión en la rata y en perro, tanto en preparación *in vitro* e *in vivo*<sup>(12,13)</sup>.

## LOS RECEPTORES OPIÁCEOS EN EL CORAZÓN

Recientemente, se ha demostrado que los receptores  $\kappa$  y  $\sigma$  están presentes en el sarcolema cardíaco de ratas, pero no los  $\mu$ <sup>(14)</sup>. En la aurícula humana, los receptores  $\delta$  y  $\mu$  son los que predominan a diferencia del corazón de rata que no tiene receptores  $\mu$ , también se sabe que la estimulación del receptor opiáceo  $\delta 1$  es cardioprotector contra la isquemia miocárdica y las arritmias subletales, que este efecto es mediado por la proteincinasa C (PKC) y la activación de los canales de potasio sensibles al ATP (K<sub>ATP</sub>) (Figura 1)<sup>(15,16)</sup>. En un modelo en cisnes la estimulación de los receptores opiáceos delta en el corazón, produce una reducción en el tamaño del infarto que se puede bloquear con un antagonista selectivo de los receptores opiáceos delta<sup>(17)</sup>. Existe evidencia de que los receptores opiáceos kappa están relacionados en la cardioprotección en un modelo de ratas, y que puede ser a través de la proteincinasa C<sup>(18)</sup>. Wang y col, observaron en ratas que la estimulación de receptores  $\kappa$  produce el efecto de pre-acondicionamiento, disminuye el ta-

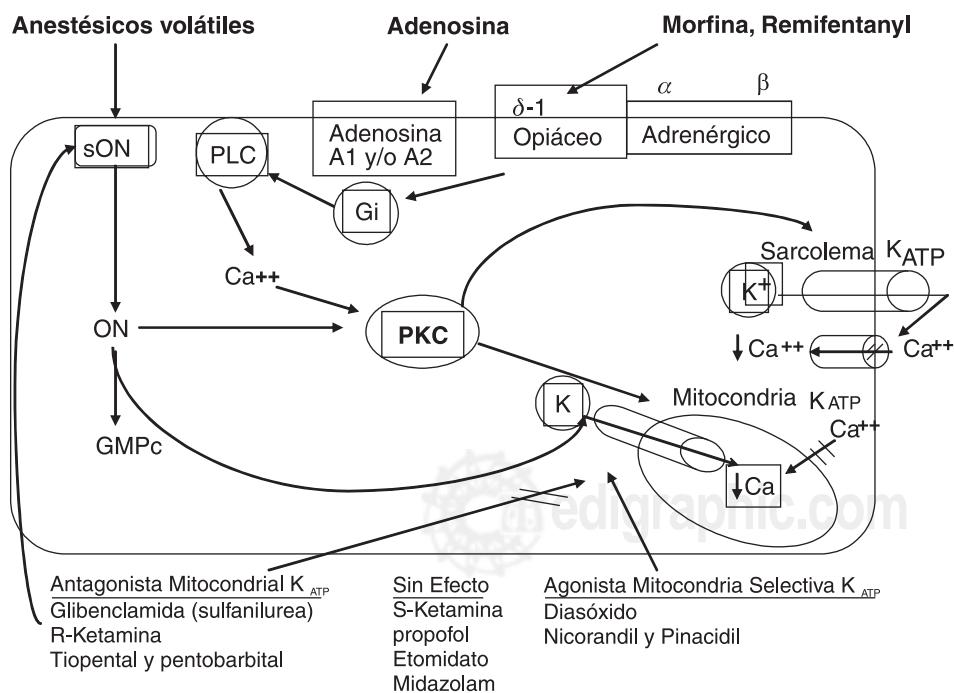


Figura 1. Efecto cardioprotector de los anestésicos.

maño del infarto y las arritmias, mientras que los receptores  $\delta$  sólo disminuyen el área del infarto<sup>(19)</sup>. En contraste, usando un modelo en cisnes, la activación de los receptores  $\kappa$  durante el pre-acondicionamiento farmacológico isquémico fue pro-arrítmico<sup>(20)</sup>, lo que demuestra los diferentes comportamientos en las diversas especies. En un modelo de músculo aislado de corazón humano, la estimulación de los receptores delta tiene efecto cardioprotector y el antagonista de este receptor bloquea tal efecto<sup>(21)</sup>.

Aunque la morfina y el fentanyl son agonistas  $\mu$  selectivos, también se unen a los receptores  $\delta$  por lo tanto producen cardioprotección. El efecto benéfico de los opiáceos puede ser bloqueado por un inhibidor de PKC, y con un bloqueador de los canales de Katp selectivo en la mitocondria<sup>(22)</sup>. Además de existir en el corazón los receptores opiáceos se encuentran en órganos y tejidos periféricos, como se puede ver en el cuadro I.

### PÉPTIDOS OPIÁCEOS EN EL CORAZÓN

Igual que los receptores, los péptidos opiáceos se han encontrado en órganos cardiovasculares periféricos, como el corazón, nervios simpáticos, y la médula suprarrenal. La capacidad del corazón para sintetizar los tres tipos de péptidos opiáceos (encefalinas, endorfinas, y dinorfinas) ha sido verificado por la demostración de que los precursores, proencefalina, prodinorfina, y promelanocortina se expresan en los cardiomiositos en la aurícula y los ventrículos. Además, se ha demostrado que el RNA mensajero de la proencefalina se ha encontrado en tejido ventricular de ratas. Es bien conocido que los niveles de péptidos opiáceos aumentan y se liberan en la circulación periférica durante situaciones de estrés. En el corazón, los péptidos opiáceos (leu y meta-encefalina) junto con sus mensajeros, aumentan con la edad, así como en estados patológicos. La isquemia miocárdica induce la síntesis y liberación de péptidos opiáceos. De hecho varios estudios en humanos han demostrado que

**Cuadro I.** Topografía de los receptores opioidérgicos periféricos.

- Miocardio ventricular y auricular
- Arterias
- Pulmón
- Riñón
- Cápsulas sinoviales
- Receptores sensoriales al dolor
- Aparato digestivo
- Hígado
- Trompas de Falopio
- Células hematológicas (linfocitos macrófagos, monocitos)

los niveles de beta-endorfina circulantes son más altos en pacientes con isquemia miocárdica aguda o en los sometidos a angioplastia coronaria. Se ha especulado que el aumento en los niveles de encefalinas en el tejido ventricular infartado puede ser parte de una retroalimentación negativa para contrarrestar la alta cantidad de catecolaminas circulantes durante la isquemia y puede ser un mecanismo compensatorio para disminuir el tamaño del área infartada, y esta inhibición puede ser otro mecanismo potencial de cardioprotección<sup>(23,24)</sup>.

### EFFECTO CARDIOVASCULAR DE LOS OPIÁCEOS

A dosis terapéuticas usadas en la clínica, los opiáceos no producen depresión miocárdica importante y no predisponen al corazón a las arritmias, pero pueden producir vasodilatación periférica, dar disminución de las resistencias sistémicas, e inhibir los reflejos barorreceptores, por lo tanto pueden finalmente dar hipotensión ortostática. La dilatación venosa y arteriolar periférica producida por los opiáceos tiene varios mecanismos, producen liberación de histamina, que algunas veces juega un papel importante en la hipotensión arterial, sin embargo, la vasodilatación se puede bloquear sólo parcialmente con los antagonistas  $H_1$  y se puede revertir efectivamente con la naloxona.

En los enfermos coronarios, 8 ó 15 mg de morfina administrados intravenosamente producen una disminución en el consumo de oxígeno, de la presión diastólica final del ventrículo izquierdo y del trabajo cardíaco, pero el efecto sobre el índice cardíaco es poco significativo. La morfina ejerce un efecto terapéutico bien conocido en el tratamiento de angina de pecho y en el infarto agudo del miocardio, disminuyendo la precarga, el inotropismo, el cronotropismo y alterando favorablemente las determinantes del consumo de oxígeno miocárdico y disminuyendo la isquemia<sup>(25)</sup>. No está muy claro si las propiedades analgésicas de la morfina, en esta situación se deben a que revierte la acidosis que puede estimular los canales iónicos locales sensibles a los ácidos, o a efecto analgésico directo sobre los receptores en el corazón. La morfina, ha demostrado que tiene efecto cardioprotector y puede producir el fenómeno de pre-acondicionamiento isquémico, este efecto parece ser mediado a través de los receptores  $\delta$  y a su acción en los canales de potasio sensibles al ATP en las mitocondrias de los miocitos cardíacos; el efecto también es ocasionado por otros receptores acoplados a la proteína G<sup>(26)</sup>. También recientemente se ha sugerido que los opiáceos actuando sobre los receptores  $\delta$  y  $\kappa$  pueden ser antiarrítmicos y antifibrilatorios, durante y después de períodos de isquemia. Se ha demostrado que grandes dosis de opiáceos, administrados como principal anestésico producen estabilidad hemodinámica, pero la elección del opiáceo puede afectar el perfil hemodinámico perioperatorio. Por ejemplo,

el alfentanil es menos seguro que el fentanyl y que el sufentanil para bloquear los aumentos en la frecuencia cardíaca y de la presión arterial que se producen durante la intubación traqueal, la esternotomía, la apertura del esternón, y la aortotomía, en enfermos con cardiopatía isquémica sometidos a cirugía cardíaca de revascularización coronaria (CRVC)<sup>(27,28)</sup>.

### MECANISMO NEUROLÓGICO

Las principales áreas del tallo cerebral que integran la respuesta cardiovascular y mantienen la homeostasis cardiovascular son: los núcleos: solitarios, vagal dorsal, ambiguo y el parabraquial, las neuronas que contienen encefalina, y los receptores opiáceos están distribuidos en estas regiones. La administración de agonistas  $\mu$  en el sistema nervioso central de animales produce hipotensión y bradicardia<sup>(29)</sup>. La mayoría de los opiáceos disminuyen el tono simpático y aumentan el vagal y parasimpático, los sujetos que están hipovolémicos o que dependen de un tono simpático alto o de catecolaminas exógenas para mantener la función cardiovascular, están predispuestos a la hipotensión cuando se les administran opiáceos. Ocasionalmente, los opiáceos pueden producir efecto paradójico, con respuesta cardiovascular hiperdinámica durante la inducción de la anestesia cuando se usan dosis altas de fentanyl lo que se puede observar en el 10% de ellos y se atribuye a estímulo simpático<sup>(30)</sup>.

### CONTRACTILIDAD

Algunos investigadores sugieren que los opiáceos producen un efecto inotrópico positivo sobre el corazón<sup>(31)</sup>. Sin embargo, se ha reportado acción inotrópica negativa con la meperidina y ningún efecto con la morfina. La morfina disminuye el calcio transitorio, pero no la contractilidad y aumenta la sensibilidad a este ion por los miofilamentos a través de una acción sobre los receptores opiáceos delta 1 en el corazón<sup>(32)</sup>. La mayoría de los hechos indican que el fentanyl produce muy poco o ningún cambio en la contractilidad miocárdica<sup>(33)</sup>. También se ha documentado que el fentanyl tiene efecto inotrópico positivo. Los posibles mecanismos de estos efectos del fentanyl y del sufentanil incluyen la liberación de catecolaminas o la activación adrenérgica directa sobre el miocardio. Duman y cols encontraron que el remifentanil no modifica las propiedades inotrópicas, ni las lusitrópicas de la aurícula humana en corazón suficiente<sup>(34)</sup>. Ogletree y col, estudiaron el efecto del remifentanil en las trabéculas de la aurícula y del ventrículo de corazón insuficiente en receptores de trasplante de corazón, usando diferentes concentraciones supraterapéuticas y concluyeron que el remifentanil no tiene efecto inotrópico negativo en el músculo cardíaco insuficiente, ni en la aurícula ni en el ventrículo<sup>(35)</sup> (Cuadro II).

### FRECUENCIA CARDÍACA Y RITMO

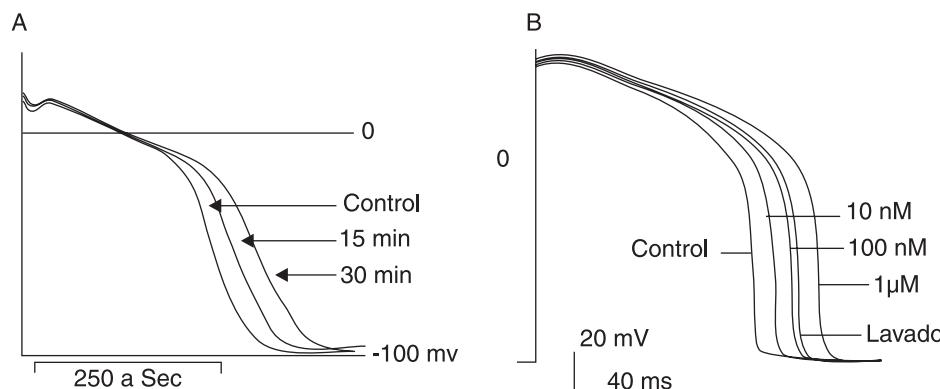
Los opiáceos producen principalmente bradicardia por estimulación del núcleo vagal central. Sin embargo, existen reportes de efecto directo de los opiáceos sobre las células del marcapasos cardíaco. Excepto la meperidina, todos los analgésicos opiáceos que estimulan el receptor  $\mu$  suelen producir bradicardia, en cambio la inducida por fentanyl es más marcada en hombres anestesiados que en los conscientes. La segunda dosis de fentanyl y las posteriores producen menos bradicardia que las dosis iniciales, en donde la velocidad de inyección puede ser un factor importante. La vagotomía bilateral o el bloqueo vagal farmacológico con atropina o glicopirrolato evitan la bradicardia. El fentanyl prolonga el intervalo PR, la conducción en el nodo AV, y el período refractario del nodo AV. Los opiáceos prolongaron el intervalo Qt, en un grupo de pacientes que recibieron sufentanil para la inducción y mantenimiento de la anestesia, ésta se observó 10 minutos después de la inducción, donde el Qtc (Qt corregido por la frecuencia cardíaca) fue más largo significativamente que antes de la inducción y permaneció prolongado por 90 minutos. En el Departamento de Farmacología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" hemos estado investigando el efecto del remifentanil 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 digital, 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 el remifentanil.

### EFFECTOS ELECTROFISIOLÓGICOS

Los opiáceos deprimen la conducción cardíaca mediante la prolongación de la duración del potencial de acción en las fibras de Purkinje (Figura 2). Los cambios electrofisiológicos causados por el fentanyl y el sufentanil en electrocar-

**Cuadro II.** Efectos cardiovasculares de la estimulación de los receptores opioidérgicos.

- Efecto inotrópico variable
- Efecto cronotrópico negativo
- Efecto dromotrópico negativo
- Hipotensión arterial
- Acciones antiarrítmicas
- Pre-acondicionamiento
- Post-acondicionamiento
- Hibernación miocárdica



**Figura 2.** A) Efecto del sufentanil sobre el potencial de acción en fibras de Purkinje. B) Efecto de la morfina sobre el potencial de acción en miocito ventricular.

diagramas se parecen a los que ocasionan los antiarrítmicos Clase III. Observación que hace la posibilidad de que los opiáceos tengan efecto antiarrítmico. El meptazinol, un agonista parcial de receptores opiáceos, reduce la frecuencia de las extrasístoles ventriculares así como la de la fibrilación ventricular y la mortalidad que se produce por la oclusión coronaria aguda en el animal de experimentación. Durante la isquemia-reperfusión miocárdica, la actividad del corazón y la respuesta cardíaca a la influencia del simpático están aumentadas. Aumenta el calcio intracelular ( $Ca_{2+}$ ) y también produce oscilaciones del ion, lo que ha sido demostrado que contribuye a la génesis de las arritmias, además está bien establecido que la estimulación adrenérgica produce sobrecarga de calcio que también induce oscilaciones del ion y arritmias<sup>(36)</sup> por medio de aumentar la producción de adenosin-monofosfato cíclico (AMPc) y el influxo de calcio vía los canales de calcio tipo L<sup>(37)</sup>. Se ha demostrado recientemente que la estimulación del receptor  $\kappa$  con un agonista selectivo (UO.488H) inhibe el efecto de la estimulación adrenérgica inducida eléctricamente en el miocito ventricular aislado<sup>(38,39)</sup>.

Pepe y col. en 1997, consiguieron que un agonista de los receptores opiáceos  $\sigma$ , la leucina-encefalina inhibe la estimulación adrenérgica beta1 y que tiene un efecto cruzado con el receptor opiáceo a través de la proteína G sensible a la toxina pertussis<sup>(40)</sup>. Como la producción de AMPc es un factor importante que contribuye a las arritmias, esto puede sugerir que la estimulación del receptor opiáceo  $\sigma$  es antiarrítmico<sup>(41)</sup>. Sin embargo, otros investigadores han manifestado que los agonistas de los receptores opiáceos o los péptidos opiáceos pueden aumentar el número de arritmias que se producen con la isquemia miocárdica<sup>(42)</sup>. El papel que juegan los canales de potasio sensible al ATP (K<sub>ATP</sub>) en la cardioprotección inducida por opiáceos, ha sido previamente demostrado con la glibenclamida un inhibidor no selectivo de los canales de potasio en la mitocondria y el sarcolema<sup>(43)</sup>. Pero con el advenimiento de los inhibidores selectivos de los canales de potasio en la mitocondria o en

el sarcolema han venido a ser de gran utilidad para diferenciar el lugar de acción de los inhibidores de los canales de potasio. El efecto proarrítmico de los abridores de los canales de potasio durante la isquemia miocárdica pueden producir fibrilación ventricular y muerte cardíaca súbita, esto se debe al acortamiento del potencial de acción por la salida rápida del potasio a través del sarcolema<sup>(44)</sup>. Por lo tanto, todo parece indicar que la inhibición de estos canales con HMR1098, produce una disminución en la frecuencia de fibrilación ventricular.

La estimulación del receptor kappa con  $10^{-6}$  mol/l de U50, 488H, puede abolir las arritmias inducidas por activación de los receptores adrenérgicos beta y las oscilaciones en el calcio intracelular. Sin embargo, estudios del mismo laboratorio, también han hecho ver que el U50, 488H (80, 400, 800 nMol) resulta proarrítmico dependiendo de la dosis. Parece ser que las concentraciones nanomolares pueden ser proarrítmicas, mientras que las micromolares resultan antiarrítmicas. Lishmanov y col. en 1999<sup>(45)</sup>, también han informado que el agonista  $\kappa$  1 y 2 el U-62066 es antiarrítmico contra las arritmias inducidas por adrenalina<sup>(46)</sup>.

## CARDIOPROTECCIÓN INDUCIDA POR OPIÁCEOS

Recientes investigaciones sugieren que los agonistas de los receptores opiáceos producen protección miocárdica. Esta observación fue hecha en un modelo de infarto del miocardio en ratas<sup>(47)</sup>, donde se determinó que este evento estaba mediado por los receptores  $\delta 1$ <sup>(48)</sup>. También se manifestó que los opiáceos a través del mecanismo de la proteína G produce cardioprotección, y que se puede bloquear con los inhibidores de los canales de potasio sensibles al ATP (K<sub>ATP</sub>). En forma similar Miki y col. encontraron que la cardioprotección inducida por morfina en el miocardio de conejo es mediada por la proteína cinasa C (PKC)<sup>(49)</sup>. Además los cardiomiositos constantemente liberan opiáceos a la circulación, particularmente durante los períodos de estímulos dolorosos y por lo tanto funcionan como órgano endocrino

aunque los receptores opiáceos  $\delta$  son los principales en la cardioprotección, es posible además que algún papel tengan también los receptores  $\kappa$ , particularmente en la protección contra la fibrilación ventricular. La contribución de los péptidos opiáceos endógenos en la adaptación a la hipoxia ha sido sugerida desde 1994<sup>(50)</sup>, cuando se encontró que el D - Pen 2 - D - Pen 5 - encefalina (DPDPE), un agonista opiáceo  $\delta$  puede aumentar el tiempo de sobrevida de ratones sometidos a hipoxia severa<sup>(51)</sup>. También otro agonista de receptor  $\delta$ , D - Ala 2 - D - Leu- 5 encefalina (DADLE), el cual ha sido identificado que es el disparador natural para producir la hibernación, ha demostrado efecto protector en preparaciones de varios órganos, incluyendo el corazón preservado para trasplante<sup>(52)</sup>. La morfina a dosis de 300 microgramos kilo, administrada antes de la ligadura de la coronaria descendente anterior izquierda por 30 minutos en las ratas, disminuyó el área en riesgo del infarto de un 54 a un 12%. El efecto de disminuir el tamaño del infarto ha sido asentado en corazón *in situ*, corazón aislado y en cardiomocitos<sup>(53)</sup>, además se ha notado que la morfina también mejora la contractilidad post-isquémica<sup>(54)</sup>. Kato y col. han demostrado que el fentanyl mejora la función mecánica post-isquémica en corazón aislado de ratas<sup>(55,56)</sup>. Existen algunas discrepancias debidas a las diferencias en especies, rata o conejo y a la concentración del fentanyl. La pentazocina y la buprenorfina mejoran la contractilidad post-isquémica en conejos<sup>(57)</sup>. Los opiáceos a la vez producen efecto protector en el corazón preservado a cuatro ó 10°C por cuatro a 18 horas y ésta puede ser una indicación de los opiáceos en el trasplante cardíaco. El sistema de opiáceos endógenos está relacionado con muchos estados fisiopatológicos, incluyendo la hipotensión, la arritmogénesis<sup>(58)</sup> y en la insuficiencia cardíaca congestiva<sup>(59)</sup>. La morfina que es agonista del receptor opiáceo  $\mu$  produce cardioprotección por pre-acondicionamiento isquémico y este efecto es completamente bloqueado por la naloxona, un antagonista opiáceo no selectivo, indicando que el mecanismo es mediado por el receptor opiáceo. La cardioprotección producida por morfina puede ser bloqueada por la glibenclamida, lo que sugiere que también están involucrados los canales de potasio sensibles al ATP (K<sub>ATP</sub>). Esto tiene importancia en la clínica porque la morfina se usa en el pre y post-operatorio de la CRVC y del infarto agudo del miocardio.

### PRE-ACONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO

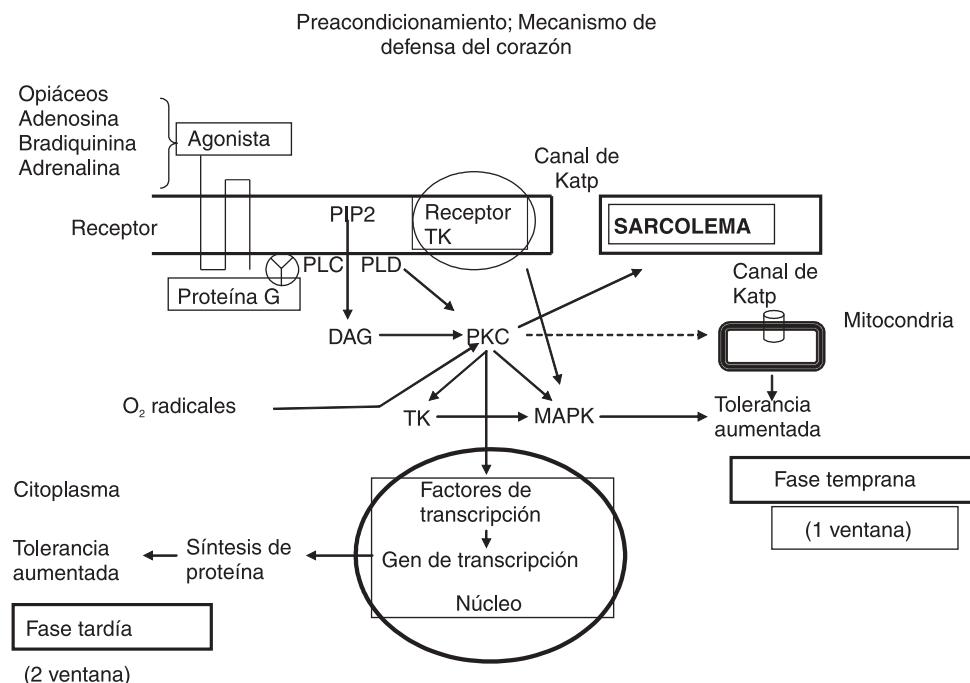
Murry y col. introdujeron este concepto cuando encontraron en un modelo en perros, que cuatro ciclos de 5 minutos de oclusión de la arteria coronaria circunfleja izquierda, antes de 40 minutos de oclusión, disminuye el tamaño del infarto en un 75%. Ellos llamaron a este efecto protector pre-acondicionamiento isquémico<sup>(60)</sup>. Esto se ha observado en una

gran variedad de preparaciones, desde el cardiomocito aislado, en células del endotelio vascular, hasta el corazón *in situ* de varias especies<sup>(61)</sup>. En humanos el pre-acondicionamiento isquémico mejora la contracción post-isquémica en el músculo trabecular del ventrículo y la sobrevida del cardiomocito aislado. Muchos investigadores han estudiado el mecanismo del pre-acondicionamiento isquémico. El estímulo isquémico produce la liberación de mediadores del estrés que incluyen: adenosina, bradiquinina, opiáceos, noradrenalina y radicales libres de oxígeno<sup>(62)</sup>. Ellos contribuyen como iniciadores que pasan la señal al componente intracelular, como la proteína G inhibitoria (G<sub>i</sub>) y a la protein cinasa C (PKC)<sup>(63)</sup>, lo que activa los canales de potasio sensibles al ATP (K<sub>ATP</sub>) en el sarcolema y en la mitocondria, más estudios recientes sugieren que los canales de potasio en la mitocondria juegan un papel mayor (Figura 3).

Los receptores opiáceos están relacionados con el pre-acondicionamiento isquémico, lo que ha sido demostrado en varias especies animales y en humanos<sup>(64)</sup>. Entre los subtipos de receptores opiáceos, los  $\delta$  son los responsables del pre-acondicionamiento isquémico en humanos<sup>(65,66)</sup>. Aunque los receptores opiáceos son más abundantes en el sistema nervioso central, ellos también se encuentran en el corazón. La distribución de los receptores opiáceos en el corazón parece que difiere entre las especies, por ejemplo en el corazón de rata existen los  $\delta$  y los  $\kappa$ , pero no los  $\mu$ . En la aurícula del humano los delta y los  $\mu$  son los que dominan en relación con los  $\kappa$ . La morfina y el fentanyl se unen a los receptores  $\delta$  y  $\kappa$ , aunque son preferencialmente agonistas  $\mu$ . Los agonistas  $\delta 1$  han demostrado efecto cardioprotector y la protección producida por morfina o fentanyl se puede inhibir con antagonistas  $\mu$ . El efecto del pre-acondicionamiento isquémico "clásico" o "temprano" es pasajero y dura aproximadamente 30 minutos a dos horas, pero esta protección es bifásica y regresa a las 24 ó 72 horas. Esta protección se ha llamado "tardía" o "retardada" o "segunda ventana de pre-acondicionamiento", el TAN-67 que es un agonista selectivo de los receptores  $\delta 1$ , también produce pre-acondicionamiento "tardío", lo mismo que la morfina y el remifentanyl.

### PRE-ACONDICIONAMIENTO FARMACOLÓGICO CON REMIFENTANYL

El efecto cardioprotector del pre-acondicionamiento con remifentanyl (PAR) puede ser abolido por la administración sistémica de antagonistas de receptores opiáceos  $\kappa$ ,  $\delta$  y  $\mu$ , lo que indica que los tres tipos de receptores están involucrados en el mecanismo de la cardioprotección del pre-acondicionamiento que da el remifentanyl. El remifentanyl disminuye el tamaño del infarto dependiendo de la dosis, el cual como porcentaje del área en riesgo disminuyó significativamente después de remifentanyl de un 51.9% a un 36.2%



**Figura 3.** Preacondicionamiento farmacológico.

usando 100 ng/ml de remifentanil en ratas anestesiadas a tórax abierto. Este efecto puede ser abolido por el pre-tratamiento con naltrindol un  $\delta$  antagonista y con nor-binaltorfimine un antagonista de receptor  $\kappa$ , pero no con el CTOP antagonista del receptor  $\mu$ . Más interesante es el hecho que el efecto protector miocárdico del remifentanil puede ser inhibido por los tres tipos de antagonistas, (Figura 4) pero como en el corazón de rata no hay receptores  $\mu$ , es posible que los receptores  $\mu$  localizados fuera del miocardio puedan también mediar el efecto del remifentanil. El cheleritrine y el GF109203X, ambos inhibidores de la proteincinasa C pueden abolir el efecto del remifentanil. El 5-hidroxidecanoato (5HDT) que es un bloqueador selectivo de los canales de potasio en la mitocondria, también puede abolir la cardioprotección producida por remifentanil.

### POSTACONDICIONAMIENTO FARMACOLÓGICO CON OPIÁCEOS

El postacondicionamiento isquémico es una estrategia terapéutica efectiva para lograr protección miocárdica contra la lesión que aparece en la isquemia-reperfusión. El post-acondicionamiento se produce por episodios breves de isquemia al inicio de la perfusión, lo que modifica la reperfusión, logrando una reperfusión controlada. El post-acondicionamiento farmacológico con anestésicos volátiles (isoflurano, sevoflurano) o post-acondicionamiento anestésico ha sido demostrado con isoflurano y sevoflurano administrado

inmediatamente antes o al inicio de la reperfusión después de oclusión arterial coronaria prolongada, lo que disminuye el tamaño del infarto de manera marcada. Este post-acondicionamiento anestésico es mediado por la activación de fosfatidil-inositol-3-kinasa (PI3K)-Akt, y por la prevención de la apertura de los poros de transición en la permeabilidad de la mitocondria (PTPM) a través de la inhibición de la glicógeno sintetasa cinasa 3 beta (GSK3 Beta). Pero también ha sido consignado que la morfina a 0.1 mg/kg y el isoflurano a 1 MAC (concentración alveolar mínima), disminuyen el tamaño del infarto y reducen la muerte celular apoptótica, lo que contribuye a la preservación final de la integridad miocárdica.

### PAPEL DE LOS OPIÁCEOS EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA

El sistema de opiáceos endógenos juega un papel primordial en el desarrollo de la hipertensión arterial sistémica. Zamir y col<sup>(67)</sup> sugirieron el papel potencial de los opiáceos en la hipertensión y demostraron una respuesta disminuida al dolor en las ratas hipertensas comparadas con las normotensas. Esta nocicepción alterada se puede revertir con naloxona. En humanos, con hipertensión arterial se ha demostrado una disminución a la sensibilidad al dolor, y la presencia de opiáceos y receptores opiáceos en núcleos específicos del cerebro se sabe, regulan la actividad cardiovascular, la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Las

ratas hipertensas genéticamente, tienen niveles alterados de opioides endógenos y de receptores en el sistema nervioso central, y se han encontrado niveles altos de opiáceos en varios sitios incluyendo el hipotálamo y la médula espinal, al compararse con ratas normotensas. La relación de la hipertensión arterial y la percepción al dolor es un tema de gran interés y varios estudios han consignado en humanos hipertensos la hipoalgesia al estímulo doloroso. Regiones específicas del cerebro han sido implicadas en la modulación del dolor y de la presión arterial. Estudios farmacológicos sugieren una interacción entre el sistema regulador del dolor y la presión arterial<sup>(68)</sup>.

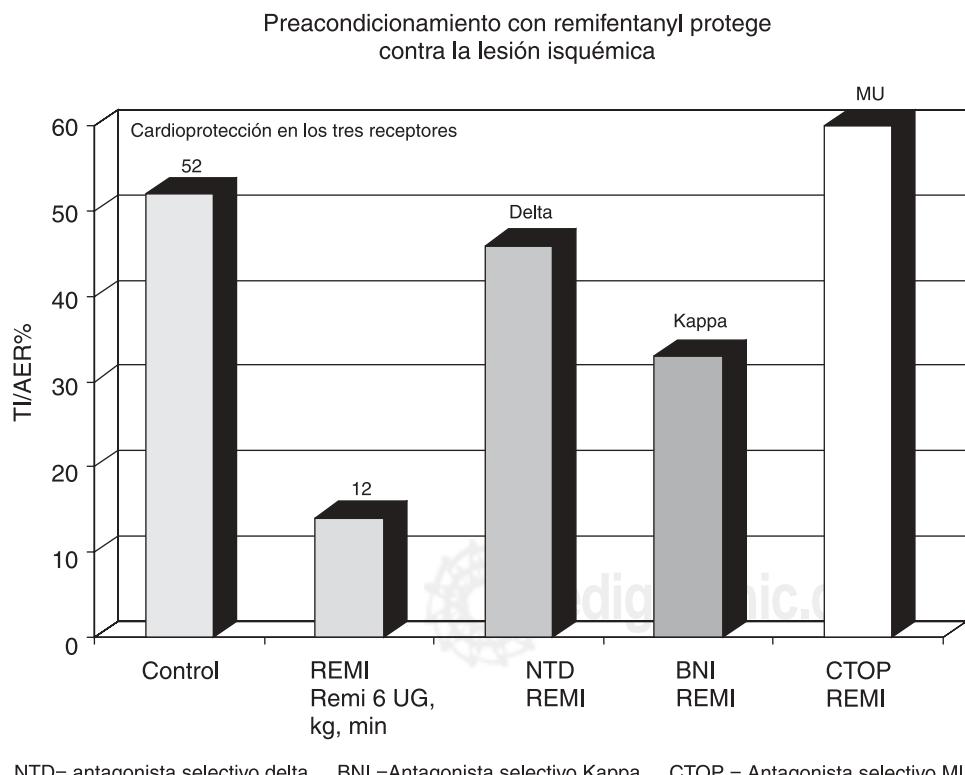
### EL MIOCARDIO HIBERNANTE

El término de miocardio hibernante fue primero utilizado por Diamond en 1978<sup>(69)</sup>, y lo popularizó Rahimtoola<sup>(70)</sup> en 1989 y describe al músculo cardíaco isquémico crónico disfuncionante y viable, pero con capacidad de reversibilidad para recuperar el inotropismo después de la reperfusión. Esto se refiere a una reducción adaptativa de la función contráctil del miocardio en respuesta a una reducción crónica del flujo sanguíneo del miocardio. Un concepto fascinante es que el mecanismo biológico de la hibernación puede ser duplicado en humanos, produciendo un estado profundo de

conservación de energía en todo el organismo o a nivel de órganos. Las posibles aplicaciones de la “hibernación inducida” serían en el trasplante cardíaco y en la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.

La hibernación sólo ocurre en ciertos animales como el oso, las ardillas y las marmotas en respuesta a ciertas condiciones climáticas. Durante este proceso el metabolismo corporal se disminuye dramáticamente, de hecho, los animales en hibernación usan sólo el 10% de su gasto de energía normal. La hibernación es un proceso mediado por variaciones cíclicas de compuestos opiáceos endógenos. También es cierto, que la hibernación es producida por opiáceos y que el receptor delta en particular es el responsable<sup>(71)</sup>. Además cuando se inyecta el plasma de animales en hibernación a los activos en el verano, se produce el comportamiento y la fisiología de la hibernación. Por el contrario la hibernación puede ser revertida por antagonistas opiáceos. Dado que la hibernación es un estado de conservación de energía y es reproducible con la administración de antagonistas opiáceos, esto tiene una gran aplicación clínica en la preservación de órganos para el trasplante, lo que ya se ha hecho en animales<sup>(72,73)</sup> y que incluye la protección miocárdica<sup>(74,75)</sup>.

Se ha demostrado que la hibernación animal se debe en gran parte a variaciones circa-anuales de compuestos opiá-



**Figura 4.** Preacondicionamiento con remifentanyl.

ceos endógenos del plasma<sup>(76,77)</sup>, específicamente el opiáceo endógeno agonista del receptor o conocido como HIT (Hibernation-Induction-Trigger) o iniciador de la hibernación y los compuestos sintéticos que se parecen al HIT por su afinidad con los receptores. También han anotado la eficacia en producir hibernación con igual comportamiento y estado fisiológico. Se ha atribuido mejoría en la conservación de energía y en la preservación de órganos con el pre-tratamiento con HIT y con análogos sintéticos. Específicamente los corazones expuestos a isquemia global parecen estar relativamente protegidos contra la disfunción postisquémica, comparados con los que no recibieron compuestos opiáceos agonistas delta. La eficacia del iniciador de la hibernación inducida HIT y de los compuestos sintéticos D - Ala - 2 - Leu - 5 - encefalina (DADLE), demuestran que la protección miocárdica producida es superior a la solución cardiopléjica. Los animales conocidos como hibernadores usan este proceso para conservar mucha de su energía cuando la temperatura es congelante y la comida es escasa. Los principales cambios metabólicos son: hipotermia, bradicardia, depresión respiratoria, hipofagia y cambios en comportamiento que se parecen a la anestesia y al sueño profundo<sup>(78)</sup>. Dawe y Spurrier fueron los primeros en demostrar que un "iniciador" endógeno era el responsable de la hibernación<sup>(79)</sup>. Bolling y col. produjeron protección miocárdica en un modelo de corazón de conejo aislado, usando el HIT y el DADLE. Es interesante y tal vez fortuito que los opiáceos son el principal componente de la anestesia en cirugía cardíaca y dado el hecho de que los opiáceos δ gobiernan la conservación de energía relacionada a la hibernación y que la mayoría de los opiáceos poseen actividad δ, su utilidad puede ser muy grande además de dar estabilidad en los pacientes de cirugía cardíaca. Es factible que los opiáceos puedan algún día formar parte de las soluciones cardiopléjicas comunes, pero su uso no está libre de complicaciones. Los efectos indeseables de los opiáceos son bien conocidos

y ellos incluyen: depresión respiratoria, náusea, prurito y sedación. Pero parece ser que las concentraciones necesarias para lograr efecto protector están muy por debajo de las que se usan para lograr efecto analgésico. Otros estudios indican que la morfina tiene actividad en los receptores δ lo que implica efecto benéfico con respecto a la protección miocárdica y también usar fármacos agonistas/antagonistas para lograr la protección miocárdica puede antagonizar el efecto analgésico de los opiáceos μ como el fentanyl y la morfina<sup>(80)</sup>.

## EFFECTO ANTI-INFLAMATORIO DE LOS OPIÁCEOS

Los analgésicos opiáceos ejercen su efecto fisiológico a través de tres distintos subtipos de receptores opiáceos: μ, δ y κ en el sistema nervioso central y en la periferia. Además de la analgesia cada subtipo de receptor tiene una respuesta adicional específica. Por ejemplo, la euforia, la dependencia física, y la depresión respiratoria son principalmente asociadas a los receptores μ y δ. Los receptores μ espinales, supraespinales y en la periferia también inhiben el tránsito gastrointestinal y dan constipación. En contraste los opiáceos que actúan a través de los receptores κ producen disforia más que efecto eufórico, además los agonistas κ no inhiben el tránsito intestinal, ni producen constipación, ni depresión respiratoria. Así los opiáceos agonistas κ ofrecen ventajas en comparación con los μ, pero tienen muchos efectos adversos colaterales que se están tratando de eliminar. Estudios clínicos han demostrado que la morfina intra-articular alivia el dolor agudo postoperatorio, así como el crónico de la artritis, el efecto es prolongado y puede durar hasta siete días, y esto no sólo se explica por la inhibición al dolor sino que por su efecto anti-inflamatorio local. Existen dos nuevos agonistas κ que actúan en la periferia con potentes propiedades analgésicas y anti-inflamatorias, que son el FE200665 y el FE200666 con alta selectividad por la periferia<sup>(81)</sup>.

## REFERENCIAS

1. Krumins SA, Faden AL, Feuerstein G. Diprenorphine binding in rat heart. *Biochem Biophys Res Commun* 1985;127:120-8.
2. Hahnauer IGD, Kelly GD, Saiani L. Metenkephalin-like peptides of the adrenal medulla. *Peptides* 1982;3:469-73.
3. Holaday JW. Cardiovascular effects endogenous opiate systems. *Annu Rev Pharmacol* 1983;23:541-594.
4. Lang RE, Bruckner UB, Kempf B, et al. Opioid peptides and blood pressure regulation. *Clin Exp Hypertens* 1982;A4:249-69.
5. Bolme P, Fuxé K, Agnati LF, Bradley R, Smythies J. Cardiovascular effects of morphine and opioid peptides following intracis-ternal administration. *Eur J Pharmacol* 1978;48:319-24.
6. Lee AYS. Endogenous opioid peptides and cardiac arrhythmias. *Int J Cardiol* 1990;27:145-51.
7. Lee AYS, Zhan CY, Wong TM. Effects of B-endorphin on the contraction and electrical activity of the isolated perfused rat heart. *Int J Pept Prot Res* 1984;24:525-8.
8. Lee AYS, Wong TM. Effects of dynorphin 1-13 cardiac rhythm and cyclic adenosine monophosphate levels in the isolated perfused rat heart. *Neurosci Lett* 1987;80:289-92.
9. Faden AI, Holaday JW. Opiate antagonists: a role in the treatment of hypovolemic shock. *Science* 1979;205:317-8.
10. Fagbemi O, Lepran I, Parrat JR. Naloxone inhibits early arrhythmias resulting from acute coronary ligation. *Br J Pharmacol* 1982;76:504-6.
11. Dirksen R. Naloxone in shock. *Lancet* 1980;20/27:1360-1.
12. Zhan CY, Lee AYS, Wong TM. Naloxone blocks the cardiac effects of myocardial ischemia and reperfusion in the isolated rat heart. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1985;52:373-78.
13. Huang XD, Lee AYS, Wong TM. Naloxone inhibits arrhythmias induced by coronary artery occlusion and reperfusion in anesthetized dogs. *Br J Pharmacol* 1988;87:475.

14. Hug J, Gross GJ, Nagase H, Lian BT. Protection of cardiac myocytes via delta 1 opioid receptors, protein kinase C, and mitochondrial K<sub>ATP</sub> channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:H377-H39.
15. Liang BT, Gross GJ. Direct preconditioning of cardiac myocytes via opioid receptors and K<sub>ATP</sub> channels. *Circ Res* 1999;84:1396-99.
16. Sigg DC, Coles JA Jr, Oeltgen PR, Iaizzo PA. Role of delta receptor agonist on infarct size reduction in swine. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282:H1953-H1957.
17. Wu S, Li HY, Wong TM. Cardioprotection of preconditioning by metabolic inhibition in the rat ventricular myocyte. Involvement of kappa-opioid receptor. *Circ Res* 1999;84:1388-1392.
18. Coles JA Jr, Sigg DC, Iaizzo PA. The role of kappa-opioid receptor activation in pharmacological preconditioning of swine. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* (in press).
19. Wang GY, Wu S, Pei JM, et al. Kappa but not delta-opioid receptors mediate effects of ischemic preconditioning on both infarct and arrhythmia in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:H384-H386.
20. Bell SP, Sack MN, Patel A, et al. Delta opioid receptor stimulation mimics ischemic preconditioning in human heart muscle. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2296-2298.
21. Kato R, Foex P. Myocardial protection by anesthetic agents against ischemia-reperfusion injury: an update for anesthesiologist. *Can J Anaesth* 2002;49:777-782.
22. Benson CJ, Eckert SP, Mc Cleskey EW. Acid-evoked current in cardiac sensory neurons: a possible mediator of myocardial ischemic sensation. *Circ Res* 1999;84:921-928.
23. Villemagne PSR, Dannals RF, Ravert HT, Frost J. PET imaging of human cardiac opioid receptors. *Eur J Nucl Med* 2002;29:1385-1388.
24. Barron BA. Opioid peptides and the heart. *Cardiovasc Res* 1999;43:13-16.
25. Fryer RM, Hsu AK, Nagase H, Gross GJ. Opioid-induced cardioprotection against myocardial infarction and arrhythmias. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;294:451-457.
26. Robbins GR, Wynands JE, Whalley DG, et al. Pharmacokinetics of alfentanil and clinical responses during cardiac surgery. *Can J Anesth* 1990;37:52-57.
27. Hug CC Jr, Hall RI, Angert KC, et al. Alfentanil plasma concentration vs effect relationships in cardiac surgical patients. *Br J Anesth* 1988;61:435-440.
28. Feldman PD, Parveen N, Sezen S. Cardiovascular effects of leu-enkephalin in the nucleus tractus solitarius of the rat. *Brain Res* 1996;709:331-333.
29. Thompson IR, Putnins CL, Friesen RM. Hyperdynamic cardiovascular responses to anesthetic induction with high-dose fentanyl. *Anesth Analg* 1986;65:91-95.
30. Zhang CC, Su JY, Calkins D. Effects of alfentanil on isolated cardiac tissues of the rabbit. *Anesth Analg* 1990;71:268-274.
31. Nakae Y, Fujita S, Namiki A. Morphine enhances myofilament calcium sensitivity in intact guinea pig beating hearts. *Anesth Analg* 2001;92:602-608.
32. Mathews HM, Furness G, Carson IW, et al. Comparison of sufentanil-oxygen and fentanyl-oxygen anesthesia for coronary artery bypass grafting. *Br J Anesth* 1988;60:530-535.
33. Zaug M, Lucchinetti E, Spahn DR, et al. Differential effects of anesthetics on mitochondrial K<sub>ATP</sub> channel activity and cardiomyocyte protection. *Anesthesiology* 2002;97:15-23.
34. Duman A, Saide Sahin A, Esra Atalik K, et al. The *in vitro* effects of remifentanil and fentanyl on isolated human right atria. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003;17:465-469.
35. Ogletree ML, Sprung J, Moravec CS. Effects of remifentanil on the contractility of failing human heart muscle. *J Cardiothorac vasc anesth* 2005;19:763-767.
36. Lakata EG, Guanieri T. Spontaneous myocardial calcium oscillation: Are they linked to ventricular fibrillation? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993;4:473-489.
37. Hussain M, Orchard CH. Sarcoplasmic reticulum calcium content, L-type calcium current and the calcium transient in rat myocytes during adrenergic stimulation. *J Physiol* 1997;505:385-402.
38. Yu XC, Li HY, Wang HX, Wong TM. U50, 488H inhibits effects of norepinephrine in rat cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol* 1998;30:405-413.
39. Yu XC, Wang HX, Pei JM, Wong TM. Anti-arrhythmic effect of Kappa opioid receptor stimulation in the perfused rat heart: involvement of cAMP dependent pathway. *J Mol Cell Cardiol* 1999;31:1809-1809.
40. Pepe S, Xiao R, Hohl C, Altschuld R, Lakata E. Cross talk between opioid peptide and adrenergic receptor signaling in isolated rat heart. *Circulation* 1997;95:2122-2129.
41. Podzuweit T, Els D, McArthy J. Cyclic AMP mediated arrhythmias induced in the ischemic pig heart. *Basic Res Cardiol* 1981;76:443-448.
42. Wu J, Chen T, Lee A. Opioids in myocardial ischemia. *Eur Heart J* 1993;14:1273-1277.
43. Schultz J, Hsu A, Nagase H, Gross G. TAN 67, a delta 1 opioid receptor agonist, reduces infarct size via activation of G<sub>i/o</sub> proteins and K<sub>ATP</sub> channels. *Am J Physiol* 1998;274:H909-H914.
44. Wilde A. K<sub>ATP</sub> channel opening and arrhythmogenesis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;24:S35-S40.
45. Lishmanov Y, Maslov L, Ugdyzhevko D. Participation of central and peripheral opioid receptors in arrhythmogenesis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999;26:716-723.
46. Fryer RM, Hsu AK, Nagase H, Gross GJ. Opioid - induced cardioprotection against myocardial infarction and arrhythmias: Mitochondrial *versus* sarcolemmal ATP sensitive potassium channels. *J Pharmacol Exp Therap* 2000;294:451-45.
47. Schultz J, Rose E, Yao Z, Gross G. Evidence for involvement of opioid receptors in ischemic preconditioning in rat heart. *Am J Physiol* 1995;268:H2157-H2161.
48. Schultz J, Hsu A, Gross G. Ischemic preconditioning in the intact rat heart is mediated by delta 1 but not mu or kappa opioid receptors. *Circulation* 1998;97:1282-1289.
49. Miki T, Cohen M, Downey J. Opioid receptor contributes to ischemic preconditioning through protein kinase C activation in rabbits. *Mol Cell Biochem* 1998;186:3-12.
50. Mayfield KP, Daley LG. Role of endogenous opioid peptides in the acute adaptation to hypoxia. *Brain Res* 1992;582:226-231.
51. Mayfield KP, Daley LG. Delta 1 opioid agonist acutely increases hypoxic tolerance. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;268:683-688.
52. Chien S, Oeltgen PR, Diana JR, Salley RK, Su TP. Extension of tissue survival time in multiorgan block preparation with a delta opioid DADLE. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:964-967.
53. Takasaki Y, Wolff RA, Chien GL, Van Winkle DM. Met 5-enkephalin protects isolated adult rabbit cardiomyocytes via delta opioid receptors. *Am J Physiol* 1999;277:H2442-H2450.
54. Benedict PE, Benedict MB, Su TP, Bolling SF. Opiate drugs and delta receptor-mediated myocardial protection. *Circulation* 1999;100:357-360.
55. Kato R, Ross S, Foex P. Fentanyl protect the heart against ischaemic injury via opioid receptors. *Br J Anesth* 2000;84:204-214.
56. Kato R, Foex P. Fentanyl reduces infarction but not stunning via delta-opioid receptors and protein kinase C in rats. *Br J Anesth* 2000;84:608-614.
57. Schwartz CF, Georges AJ, Gallager MA, et al. Delta opioid receptors and low temperature myocardial protection. *Ann Thorac Surg* 1999;68:2089-2092.

58. Zhan ZY, Lee AYS, Wong TM. Naloxone blocks the cardiac effects of myocardial ischemia and reperfusion in the rat isolated heart. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1985;12:373-378.
59. Liang C, Imai N, Stone CK, Woolf PD. The role of endogenous opioids in congestive heart failure. *Circulation* 1987;75:443-451.
60. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124-36.
61. Tomai F, Crea F, Chiariello L, Gioffe PA. Ischemic preconditioning in humans. Models, mediators, and clinical relevance. *Circulation* 1999;100:559-563.
62. Rubino A, Yellon DM. Ischemic preconditioning of the vasculature: an overlooked phenomenon for protecting the heart? *Trends Pharmacol Sci* 2000;21:225-230.
63. Okubo S, Xi L, Bernardo NL, Yoshida K. Myocardial preconditioning: basic concepts and potential mechanism. *Mol Cell Biochem* 1999;196:3-12.
64. Liang BT, Gross GJ. Direct preconditioning of cardiac myocytes via opioid receptors and K<sub>ATP</sub> channels. *Cir Res* 1999;84:1396-1400.
65. Bell SP, Sack MN, Patel A, Opie LH. Delta opioid receptor stimulation mimics ischemic preconditioning in human heart muscle. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2296-2302.
66. Schultz JEJ, Gross GJ. Opioid and cardioprotection. *Pharmacol Ther* 2001;89:123-137.
67. Zamir N, Shuber E. Altered pain perception in hypertensive human. *Brain Res* 1980;201:471-474.
68. Feuerstein G, Siren AL. The opioid peptides: a role in hypertension. *Hypertension* 1987;9:561-565.
69. Diamond GA, Forrester JS, de Luz PL, et al. Post extrasystolic potentiation of ischemic myocardium by atrial stimulation. *Am Heart J* 1978;95:204-9.
70. Rahimtoola S. The Hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989;117:211-221.
71. Oeltgen PR, Welborn JR, Nuchols PA, Spurrier WA, Bruce DS. Opioid and hibernation. *Life Sci* 1987;41:2115-2120.
72. Oeltgen PR, Nilekani SP, Nuchols PA, Spurrier WA. Further studies on opioids and hibernation. *Life Sci* 1988;43:1565-1574.
73. Oeltgen PR, Horton ND, Bolling SF, Su TP. Extended lung preservation with the use of hibernation trigger factors. *Ann Thorac Surg* 1966;61:1488-1493.
74. Bolling SF, Su TP, Childs KF, Ning XH, Horton N, Kilgore K, Oeltgen PR. The use of hibernation induction triggers for cardiac transplant preservation. *Transplantation* 1997;63:326-329.
75. Bolling SF, Tramontini NL, Kilgore KS, Su TP, Oeltgen PR, Harlow HH. Use of "natural" hibernation induction triggers for myocardial protection. *Ann Thorac Surg* 1997;64:623-627.
76. Dawe AR, Spurrier WA. Hibernation induced in ground squirrels by blood transfusion. *Science*, 1969;163:298-299.
77. Oeltgen PR, Spurrier WA. Survival in the cold. In: Mussachia SJ, Jansky L, eds. *Hibernation and Other Adaptation*. New York: Elsevier North Holland; 1981:139-157.
78. Su TP, Oeltgen PR, Nuchols PA, Nilekani SP, Spurrier WA. Delta opioid receptor ligand selectively induced hibernation in summer active ground squirrels. *Fed Proc* 1988;2:1074-1076.
79. Dawe AR, Spurrier WA, Armour JA. Summer hibernation induced by a cryogenically preserved blood "trigger". *Science* 1970;168:497-498.
80. Bolling SF, Oeltgen PR, Horton ND, Kilgore K, Su TP. The use of hibernation induction for cardiac transplant preservation. *Transplantation*. 1997;63:326-329.
81. Binder W, Machelska H, Mousa S, Schmitt T, et al. Analgesic and antiinflammatory effects of two novel kappa- opioid peptides. *Anesthesiology* 2001;94:1034-1044.