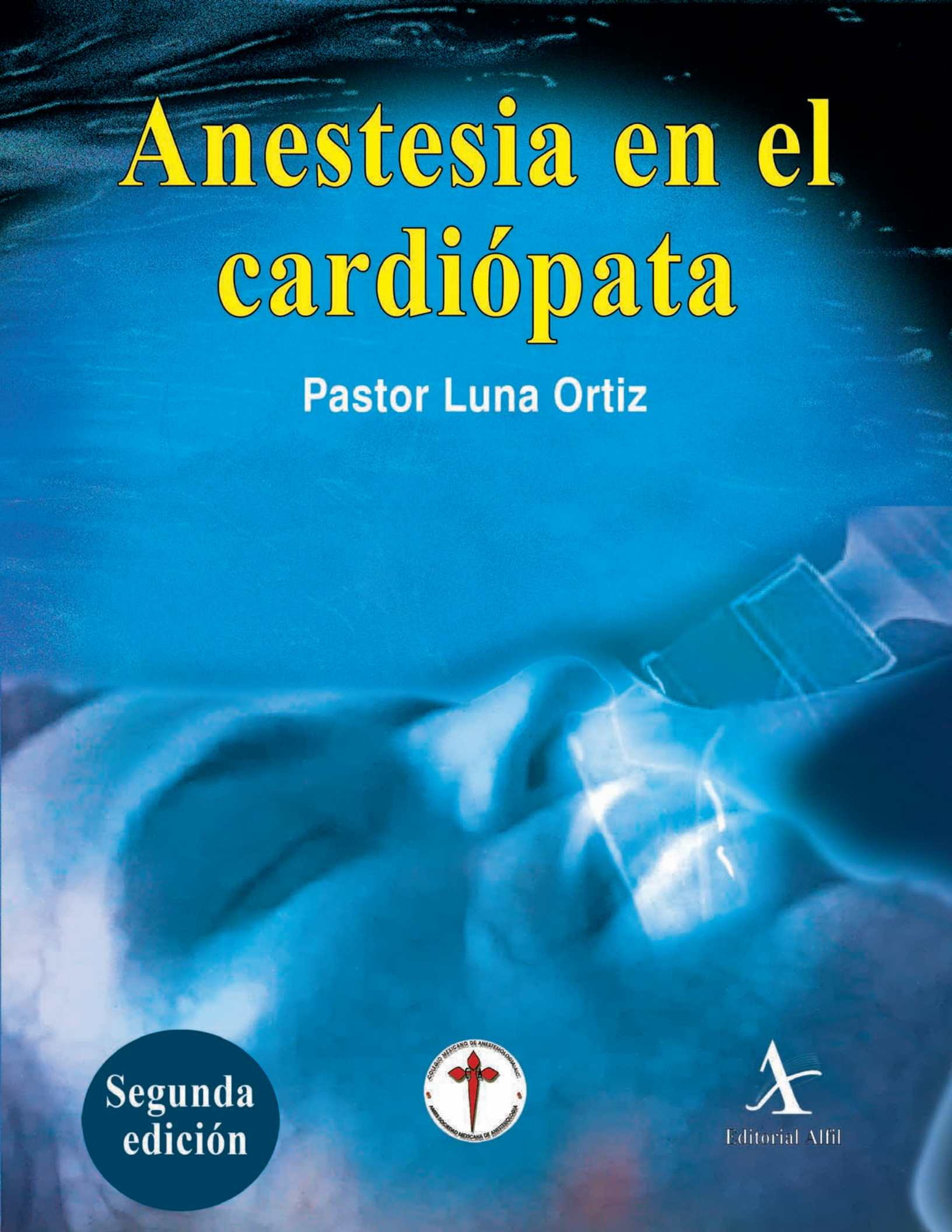
Anestesia en el cardiópata

Pastor Luna Ortiz



Segunda edición

Editorial Alfil

ANESTESIA EN EL CARDIÓPATA

www.medilibros.com

Anestesia en el cardiópata

Pastor Luna Ortiz

Jefe Honorario del Departamento de Anestesia,
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”;
Profesor Titular del Curso Universitario de Anestesiología,
Universidad Autónoma de México (UNAM),
The American British Cowdray Medical Center IAP;
Ex Presidente de la Sociedad Mexicana de Anestesiología,
hoy Colegio Mexicano de Anestesiología;
Miembro del Consejo Consultivo
del Colegio Mexicano de Anestesiología

Editorial
Alfil

Anestesia en el cardiópata
Todos los derechos reservados por:
© 2009 Editorial Alfil, S. A. de C. V.
Insurgentes Centro 51–A, Col. San Rafael
06470 México, D. F.
Tels. 55 66 96 76 / 57 05 48 45 / 55 46 93 57
e–mail: alfil@editalfil.com
www.editalfil.com

ISBN 978–607–7504–60–3

Segunda edición, 2009

Dirección editorial:
José Paiz Tejada

Editor:
Dr. Jorge Aldrete Velasco

Revisión editorial:
Irene Paiz, Berenice Flores

Diseño de portada:
Arturo Delgado

Dibujos:
Alejandro Rentería

Impreso por:
Solar, Servicios Editoriales, S. A. de C. V.
Calle 2 No. 21, Col. San Pedro de los Pinos
03800 México, D. F.
Julio 2009

Esta obra no puede ser reproducida total o parcialmente sin autorización por escrito de los editores.

Los autores y la Editorial de esta obra han tenido el cuidado de comprobar que las dosis y esquemas terapéuticos sean correctos y compatibles con los estándares de aceptación general de la fecha de la publicación. Sin embargo, es difícil estar por completo seguros de que toda la información proporcionada es totalmente adecuada en todas las circunstancias. Se aconseja al lector consultar cuidadosamente el material de instrucciones e información incluido en el inserto del empaque de cada agente o fármaco terapéutico antes de administrarlo. Es importante, en especial, cuando se utilizan medicamentos nuevos o de uso poco frecuente. La Editorial no se responsabiliza por cualquier alteración, pérdida o daño que pudiera ocurrir como consecuencia, directa o indirecta, por el uso y aplicación de cualquier parte del contenido de la presente obra.

Autor y colaboradores

AUTOR

Dr. Pastor Luna Ortiz
Jefe Honorario del Departamento de Anestesia, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". Profesor titular del Curso Universitario, UNAM. Hospital ABC. Miembro del Colegio Mexicano de Anestesiología y de la Sociedad Mexicana de Cardiología.
Capítulos 1, 5, 8, 10, 11, 13, 17, 20, 23, 26, 27, 30, 31, 35

COLABORADORES

Dra. Janet Aguirre Sánchez
Subjefe del Departamento de Medicina Crítica "Dr. Mario Shapiro", Centro Médico ABC, Campus Observatorio. Miembro de la *Society of Critical Care Medicine*. Miembro honorario de la Sociedad Mexicana de Cardiología. Miembro de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. Miembro de la *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ASPEN).
Capítulo 39

Dr. Erick Alexánderson Rosas
Departamento de Resonancia Magnética y Tomografía Computarizada, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".
Capítulos 24, 25

Dr. Alfredo Altamirano Castillo
Adscrito al Departamento de Urgencias y de Unidad Coronaria, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".
Capítulo 40

Dra. Amada Álvarez Sangabriel
Adscrita al Departamento de Urgencias y de Unidad Coronaria, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".
Capítulos 15, 40

Dr. Benito Antón
Laboratorio de Neurobiología Molecular y Neuroquímica de Adicciones, Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz".
Capítulo 13

Dra. Alexandra Arias Mendoza
Adscrita al Departamento de Urgencias y de Unidad Coronaria, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".
Capítulo 15

Dr. Eduardo A. Arias Sánchez
Residente de Cardiología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".
Capítulos 22, 32, 33, 34

Dra. Marcela Barrera Fuentes
Anestesióloga cardiovascular, Instituto Nacional de Pediatría. Departamento de Anestesiología, Fundación Clínica Médica Sur.
Capítulos 22, 32, 33, 34

Dr. Edgar Bautista Bautista
Jefe de Terapia Intensiva, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Adscrito a Terapia Intensiva, Hospital ABC, Campus Santa Fe.
Capítulo 3

Dra. Roxana Carbó Zavala
Investigadora en Ciencias Médicas "C", Departamento de Fisiología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".
Capítulos 10, 17

Dr. José Federico Carrillo Hernández
Departamento de Cabeza y Cuello, Instituto Nacional de Cancerología.
Capítulo 9

Dr. Edmundo Chávez Cosío
Subdirector de Investigación Básica y Tecnológica, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".
Capítulos 18, 20

Dr. Javier Cisneros Rivas
Anestesiólogo cardiovascular. Departamento de Anestesiología, Fundación Clínica Médica Sur.
Capítulos 22, 32, 33, 34

Dr. Alfredo de Micheli
Director ejecutivo de la revista *Archivos de Cardiología de México*. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".
Capítulo 18

Dr. Sergio Mario Férez Santander
Subdirector de Enseñanza y Presidente Coordinador del Comité de Bioética, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".
Capítulo 19

Dr. Bernardo Javier Fernández Rivera
Adscrito al Departamento de Anestesia, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".
Capítulos 11, 12, 29

Dra. Sandra M. C. García López
Cardióloga adscrita a la Unidad Coronaria y Terapia Posquirúrgica Cardiovascular, Fundación Clínica Médica Sur.
Capítulos 22, 32, 33, 34

Dra. Sandra García
Adscrita al Departamento de Urgencias y de Unidad Coronaria, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".
Capítulo 40

Dr. Octavio González Chon
Jefe de la Unidad Coronaria y Terapia Posquirúrgica Cardiovascular, Fundación Clínica Médica Sur.
Capítulos 22, 32, 33, 34

Dr. Héctor González Pacheco
Subjefe de la Unidad de Cuidados Coronarios, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".
Capítulo 16

Dra. Ulrike Holler
Departamento de Anestesia Hospital ABC. Anestesia en hipertensión arterial sistémica.
Capítulo 27

Dr. Oscar Infante Vázquez
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".
Capítulo 14

Dra. María del Carmen Lacy Niebla
Jefa del Departamento de Hospitalización, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".
Capítulo 21

Dr. Joel Lomelí González
Escuela Superior de Medicina del IPN, Sección de Posgrado e Investigación.
Capítulo 4

Verónica Luna Ordorica
Lic. en pedagogía, Universidad Panamericana. Posgrado en Recursos Humanos, Universidad Anáhuac del Norte.
Capítulo 42

Dr. Eulo Lupi Herrera
Subdirector de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".
Capítulos 19, 20

Dr. Alfonso de Jesús Martínez García
Departamento de Resonancia Magnética y Tomografía Computarizada, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".
Capítulo 24

Dr. Martín Martínez Rosas
Investigador en Ciencias Médicas "C", Departamento de Fisiología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".
Capítulos 10, 13, 17

Dr. Carlos Martínez Sánchez
Jefe del Departamento de Urgencias y de Unidad Coronaria, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". Profesor de posgrado y pregrado del Curso de Cardiología Clínica, UNAM. Miembro de la Academia Nacional de Medicina.
Capítulos 15, 39, 40

Dr. Gustavo A. Medrano
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".
Capítulo 18

Dr. Enrique Monares Zepeda
Medicina del Enfermo en Estado Crítico y Terapia Intensiva. Miembro del Subcomité del Trauma por México ACLS. Miembro del Comité Mexicano de Reanimación Cardiopulmonar. Coordinador de Terapia Intensiva, Hospital AMERIMED, Cabo San Lucas.
Capítulo 41

Dr. Juan Manuel Ochoa López
Departamento de Resonancia Magnética y Tomografía Computarizada, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".
Capítulo 25

Dr. Gustavo Pastelín Hernández
Jefe del Departamento de Farmacología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". Miembro de la Academia Nacional de Medicina.
Capítulo 20

Dra. Francisca Pérez Severiano
Investigadora en Ciencias Médicas, Departamento de Neuroquímica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez".
Capítulo 7

Dra. Margarita del Carmen Ramírez Ortega
Departamento de Farmacología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".
Capítulo 9

Dr. Eduardo Martín Rojas Pérez
Anestesiólogo Cardiovascular, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". Profesor titular del Curso Universitario en Anestesiología, Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", ISSSTE.
Capítulos 6, 36, 37

Dr. Gustavo Rojas Velasco
Adscrito al Departamento de Urgencias y de Unidad Coronaria, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".
Capítulo 15

Dr. Jorge Romero Borja
Anestesiólogo cardiovascular, Departamento de Anestesia, Hospital ABC.
Capítulo 28

Dra. María Alicia Sánchez Mendoza
Investigadora en Ciencias Médicas, Departamento de Farmacología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".
Capítulo 7

Dr. Gustavo Sánchez Torres
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".
Capítulo 14

Dr. Julio Sandoval
Jefe de Cardioneumología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". Miembro de la Academia Nacional de Medicina. Profesor de Cardiología y Fisiología, UNAM.
Capítulo 3

Dra. Xenia Serrano Valdés
Médico adscrito al Departamento de Anestesia, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".
Capítulo 35

Dr. Carlos Vargas Trujillo
Médico adscrito al Departamento de Anestesia, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".
Capítulo 2

Dr. José Alfredo Zavala Villeda
Médico adscrito al Departamento de Anestesia, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".
Capítulo 38

Contenido

	Prefacio ... *Pastor Luna Ortiz*	**XIII**
	Prólogo ... *Sergio M. Férez Santander*	**XV**
Capítulo 1.	**Valoración cardiovascular para cirugía no cardiaca** ... *Pastor Luna Ortiz*	**1**
Capítulo 2.	**Fisiología cardiovascular** ... *Carlos Vargas Trujillo*	**11**
Capítulo 3.	**Fisiología respiratoria** ... *Julio Sandoval Zárate, Edgar Bautista Bautista*	**23**
Capítulo 4.	**Fisiología del sistema nervioso** ... *Joel Lomelí González*	**35**
Capítulo 5.	**Anestésicos inhalados** ... *Pastor Luna Ortiz*	**55**
Capítulo 6.	**Efecto cardiovascular de los anestésicos** ... *Eduardo Martín Rojas Pérez*	**69**
Capítulo 7.	**Óxido nítrico** ... *María Alicia Sánchez Mendoza, Francisca Pérez Severiano*	**87**
Capítulo 8.	**Efecto cardiovascular de las estatinas** ... *Pastor Luna Ortiz*	**97**
Capítulo 9.	**Intoxicación digitálica** ... *Margarita del Carmen Ramírez Ortega, José Federico Carrillo Hernández*	**105**
Capítulo 10.	**Anestésicos y protección miocárdica** ... *Martín Martínez Rosas, Roxana Carbó Zabala, Pastor Luna Ortiz*	**115**
Capítulo 11.	**Electrocardiografía diagnóstica perioperatoria** ... *Bernardo Javier Fernández Rivera, Pastor Luna Ortiz*	**131**
Capítulo 12.	**Arritmias cardiacas y anestesia** ... *Bernardo Javier Fernández Rivera*	**149**
Capítulo 13.	**Los canales iónicos en los procesos anestésicos** ... *Martín Martínez Rosas, Benito Antón, Pastor Luna Ortiz*	**169**
Capítulo 14.	**Contractilidad miocárdica en la insuficiencia cardiaca** ... *Gustavo Sánchez Torres, Óscar Infante Vázquez*	**183**

Capítulo 15. Insuficiencia cardiaca **197**
Amada Álvarez Sangabriel, Alexandra Arias Mendoza, Gustavo Rojas Velasco, Carlos Martínez Sánchez

Capítulo 16. Choque cardiogénico **207**
Héctor González Pacheco

Capítulo 17. Metabolismo cardiaco **223**
Roxana Carbó Zabala, Martín Martínez Rosas, Pastor Luna Ortiz

Capítulo 18. Utilidad de la terapéutica metabólica con GIK **237**
Alfredo de Micheli, Gustavo A. Medrano, Edmundo Chávez Cosío

Capítulo 19. Los nuevos síndromes isquémicos coronarios agudos. Preacondicionamiento miocárdico **245**
Eulo Lupi Herrera, Sergio Mario Férez Santander

Capítulo 20. El posacondicionamiento del miocardio **265**
Eulo Lupi Herrera, Gustavo Pastelín Hernández, Edmundo Chávez Cosío, Pastor Luna Ortiz

Capítulo 21. Anestesia en el paciente con síndrome coronario sin y con elevación del segmento ST . . **287**
María del Carmen Lacy Niebla

Capítulo 22. Cardioprotección perioperatoria **321**
Octavio González Chon, Eduardo A. Arias Sánchez, Sandra M. C. García López, Marcela Barrera Fuentes, Javier Cisneros Rivas

Capítulo 23. Infarto del miocardio perioperatorio **329**
Pastor Luna Ortiz

Capítulo 24. Viabilidad miocárdica **339**
Erick Alexánderson Rosas, Alfonso de Jesús Martínez García

Capítulo 25. Evaluación de la perfusión miocárdica mediante medicina nuclear **345**
Erick Alexánderson Rosas, Juan Manuel Ochoa López

Capítulo 26. Monitoreo hemodinámico **355**
Pastor Luna Ortiz

Capítulo 27. Anestesia en hipertensión arterial sistémica **367**
Pastor Luna Ortiz, Ulrike Holler

Capítulo 28. Anestesia en paciente con estenosis mitral **379**
Jorge Romero Borja

Capítulo 29. Anestesia en paciente con insuficiencia mitral **389**
Bernardo Javier Fernández Rivera

Capítulo 30. Anestesia en paciente con prolapso de la válvula mitral **397**
Pastor Luna Ortiz

Capítulo 31. Anestesia en paciente con estenosis aórtica **403**
Pastor Luna Ortiz

Capítulo 32. Anestesia en paciente con insuficiencia aórtica **415**
Sandra M. C. García López, Octavio González Chon, Eduardo A. Arias Sánchez, Marcela Barrera Fuentes, Javier Cisneros Rivas

Capítulo 33. Anestesia en paciente con cardiopatía isquémica **423**
Octavio González Chon, Javier Cisneros Rivas, Marcela Barrera Fuentes, Sandra M. C. García López, Eduardo A. Arias Sánchez

Capítulo 34. Anestesia en paciente con stent coronario y cirugía no cardiaca **443**
Marcela Barrera Fuentes, Octavio González Chon, Sandra M. C. García López, Eduardo A. Arias Sánchez, Javier Cisneros Rivas

Capítulo 35. Anestesia en paciente con síndrome de Wolff–Parkinson–White **451**
Pastor Luna Ortiz, Xenia Serrano Valdés

Capítulo 36. Anestesia en paciente con defecto del tabique interventricular **459**
Eduardo Martín Rojas Pérez
Capítulo 37. Anestesia en paciente con síndrome de Eisenmenger **467**
Eduardo Martín Rojas Pérez
Capítulo 38. Anestesia para cirugía de carótida **473**
José Alfredo Zavala Villeda
Capítulo 39. Profilaxis antimicrobiana en cardiópatas para cirugía no cardiaca **485**
Janet Aguirre Sánchez, Carlos Martínez Sánchez
Capítulo 40. Manejo de antiagregantes y anticoagulantes en cirugía no cardiaca **503**
Alfredo Altamirano Castillo, Amada Álvarez Sangabriel, Sandra García
Carlos Martínez Sánchez
Capítulo 41. Reanimación cardiopulmonar **521**
Enrique Monarez Zepeda
Capítulo 42. Pedagogía médica **533**
Verónica Luna Ordorica
Índice alfabético **551**

Prefacio

Pastor Luna Ortiz

La segunda edición de *Anestesia en el cardiópata* se escribió para actualizar y mejorar el cuidado perioperatorio de los pacientes con patología cardiaca que son sometidos a cirugía no cardiaca.

Desde la publicación de la primera edición, en 2002, han aparecido en la literatura mundial numerosos artículos relacionados con los avances en la anestesia y el monitoreo de los pacientes con enfermedades cardiacas, lo cual obligó a la actualización de esta obra. Este libro está dirigido al anestesiólogo general que se enfrenta en la clínica diaria a pacientes con enfermedades cardiacas, que tienen que ser anestesiados para cualquier tipo de cirugía.

En esta segunda edición se agregaron varios capítulos nuevos y los ya existentes fueron sometidos a una actualización.

En la primera parte del libro se agregaron temas de fisiología básica, como la neurofisiología, la fisiología pulmonar y cardiovascular, la hipertensión pulmonar, las implicaciones anestésicas de los canales iónicos, el metabolismo cardiaco y la insuficiencia cardiaca.

En la segunda sección se introdujeron capítulos de farmacología básica, como los relacionados con los anestésicos inhalados, los anestésicos intravenosos, el óxido nítrico, el efecto cardiovascular de las estatinas, la intoxicación digitálica y la cardioprotección con anestésicos inhalados y opiáceos.

En la tercera sección se incluyen los nuevos síndromes isquémicos coronarios agudos, la isquemia y la reperfusión, el preacondicionamiento y el posacondicionamiento cardiacos, el corazón aturdido y la cardioprotección perioperatoria.

En la última sección de *Anestesia en el cardiópata* se trata la valoración preoperatoria, la anestesia en enfermedades cardiacas específicas —como las cardiopatías congénitas más frecuentes que requieren cirugía no cardiaca, con inclusión de las cianóticas y las no cianóticas—, la cardiopatía isquémica, los pacientes con *stent* coronario y la cirugía no cardiaca, y cada uno de los padecimientos valvulares, como la estenosis y las insuficiencias aórtica y mitral, el prolapso de la válvula mitral, la hipertensión arterial sistémica, la cirugía de carótida y el infarto del miocardio perioperatorio, así como las guías actualizadas de la Asociación Americana del Corazón *(American Heart Association)* para el tratamiento del paro cardiaco.

Algunos colaboradores de este libro son cardiólogos, fisiólogos, farmacólogos e intensivistas del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" y de otras instituciones, como el Centro Médico ABC y el Instituto Politécnico Nacional.

Quiero expresar aquí mi agradecimiento a las autoridades del Instituto, al Dr. Fause Attie, quien será recordado con aprecio por sus cualidades, pero sin duda alguna como el hombre leal a México y al Instituto Nacional de Cardiología; y al Dr. Marco Martínez Ríos, director general del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", que brindó su constante apoyo para la elaboración de esta obra, buscando siempre la formación y superación académica.

A mis dos grandes amigos, el Dr. Eulo Lupi Herrera y el Dr. Sergio Férez Santander, les externo un sincero testimonio de gratitud, por su apoyo y ejemplo para continuar en la academia. También quiero expresar mi profundo agradecimiento al Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", donde he laborado desde 1970 y ocupé la jefatura del Departamento de Anestesia de 1982 a 2004. Es motivo de gran satisfacción, un gran honor y

un orgullo para mí haber sido nombrado Jefe Honorario del Departamento de Anestesia después de mi jubilación, en el año 2004, fecha en la cual inicié una fase diferente en mi formación médica al lado del Dr. Gustavo Pastelín, jefe del Departamento de Farmacología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", quien me ha brindado todo su apoyo para participar en la investigación básica en farmacología; asimismo, deseo agradecer a los miembros de su departamento que me han acogido en su seno: el Dr. Alfredo de Michelle, con los experimentos en perros; Margarita Ramírez Ortega, Fermín Tenorio López y Leonardo del Valle Mondragón, con el estudio del receptor opiáceo mu en la mitocondria de corazón humano; Juan Carlos Torres, con los experimentos en corazón aislado y perfundido (Langerdorf); y María Alicia Sánchez Mendoza. Agradezco a los doctores Martín Martínez y Roxana Carbó, del Departamento de Fisiología, que me han enseñado la investigación con el *patch clamp* de los canales iónicos, principalmente el canal de potasio en el cardiomiocito de corazón humano, donde hemos estudiado el efecto del remifentanilo. Para escribir *Anestesia en el cardiópata* tuve la suerte de contar con el entusiasmo y la colaboración incondicional de los miembros del Departamento de Anestesia del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"; para todos ellos un profundo agradecimiento.

Por último un reconocimiento a la contribución de cada uno de los autores de los capítulos, ya que ellos son dedicados especialistas expertos en su campo. Quiero expresar aquí un agradecimiento muy especial a Cristina de la Luz Sánchez por la transcripción mecanográfica de los manuscritos, ya que gracias a su apoyo esta obra fue posible. Agradezco la valiosa colaboración de las personas que contribuyeron en la preparación de este libro, a los médicos residentes de anestesia que consulten estas páginas con el deseo de actualizar sus conocimientos y a Editorial Alfil, S. A. de C. V. y su director, el señor José Paiz Tejada, así como a sus colaboradores.

Prólogo

Dr. Sergio M. Férez Santander
Enseñanza, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". Miembro honorario emérito.
Profesor distinguido de la Sociedad Mexicana de Cardiología.

El Dr. Pastor Luna Ortiz me solicitó que prologara esta obra suya que hoy se presenta en su segunda edición, circunstancia y privilegio que agradezco como una distinción.

El Instituto Nacional de Cardiología de México "Ignacio Chávez" cumple 65 años y el Dr. Luna Ortiz y sus colaboradores escribieron esta obra para festejarlo. Lo hicieron con gran orgullo, ya que se trata de conmemorar muchas décadas de trabajo de centenares de médicos, enfermeras, trabajadores, técnicos, etc., que se han preocupado por mantener este legado con tanto prestigio y respeto académico de propios y extraños.

Este libro lo dedica el autor a la actualización de conocimientos, tanto básicos como de alta especialidad, en la preparación y los cuidados transoperatorios y posoperatorios de la anestesia en las enfermedades cardiovasculares. Para ello, el Dr. Luna Ortiz invitó a una pléyade de especialistas con gran experiencia en la investigación y un gran criterio clínico frente al enfermo, y omitió a teóricos que creen ser los poseedores de una única verdad. Ellos han logrado demostrar que la cirugía cardiovascular ha progresado gracias a la conciliación de conocimientos que han hecho grandes avances en la anestesiología aplicada a este tipo de enfermos. Sabemos que estos avances han ampliado el saber y enriquecido la experiencia en el cuidado respiratorio, metabólico, reológico y de circulación extracorpórea. Todo lo anterior ha permitido observar una disminución del daño miocárdico preoperatorio y, por ende, una menor morbimortalidad posterior a un evento quirúrgico exitoso.

El Dr. Pastor Luna Ortiz ha demostrado a través de los años su amplia experiencia y su capacidad de liderazgo en la anestesiología mexicana, en particular en la aplicada a las cardiopatías. Ello me permite hablar de su larga trayectoria como Jefe de Anestesiología de nuestro Instituto y como líder de importantes cursos nacionales e internacionales, pero sobre todo reconozco su entusiasmo por publicar un libro para difundir sus conocimientos. Prueba de ello son los múltiples libros y artículos sobre el tema.

En esta segunda edición de *Anestesia en el Cardiópata* el Dr. Pastor Luna Ortiz demuestra que sabe escuchar a sus coautores y colaboradores, ya que acepta que, además de su verdad científica, existen otras verdades. Él supo trabajar con todos sus colaboradores, que ante todo son sus amigos, para brindar un respetuoso homenaje al Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" en su 65 aniversario.

Capítulo 1

Valoración cardiovascular para cirugía no cardiaca

Pastor Luna Ortiz

INTRODUCCIÓN

La valoración preoperatoria y el tratamiento de los pacientes cardiópatas sometidos a cirugía no cardiaca requieren un trabajo en equipo y comunicación entre el paciente, el medico tratante, el anestesiólogo, el cardiólogo, el cirujano y el intensivista.

VALORACIÓN CLÍNICA

La historia y el examen físico con electrocardiograma deben enfocarse en identificar los trastornos cardiacos potencialmente serios, incluidas la cardiopatía isquémica (infarto del miocardio previo y angina de pecho), la insuficiencia cardiaca y la inestabilidad eléctrica (arritmias sintomáticas). Además de identificar la presencia de enfermedad cardiaca preexistente, es esencial definir la gravedad de la enfermedad, la estabilidad y el tratamiento previo. Otros factores que ayudan a determinar el riesgo incluyen:

- Capacidad funcional.
- Edad.
- Enfermedades comórbidas (diabetes mellitus, enfermedad vascular periférica, disfunción renal y enfermedad pulmonar crónica).
- Tipo de cirugía.

La cardiopatía isquémica es la causa más frecuente de morbimortalidad perioperatoria en la cirugía no cardiaca y con frecuencia uno se pregunta cuáles pacientes pueden beneficiarse con una valoración cardiovascular preoperatoria. La estrategia se basa en la valoración de marcadores clínicos, capacidad funcional y riesgo específico de la cirugía (cuadros 1–1 a 1–3).

FISIOPATOLOGÍA DE LAS COMPLICACIONES CARDIACAS

Las complicaciones cardiacas son la principal causa de morbilidad perioperatoria y pueden ocurrir entre 1 y 5%

Cuadro 1–1. Factores clínicos de predicción de riesgo cardiaco

Mayores
Síndromes coronarios inestables
Infarto del miocardio reciente (de 7 a 30 días)
Angina inestable (clases III y IV)
Insuficiencia cardiaca
Arritmias importantes
Enfermedad valvular
Intermedios
Angina moderada (clases I y II)
Infarto del miocardio previo
Insuficiencia cardiaca compensada
Diabetes mellitus
Menores
Edad avanzada
Electrocardiograma anormal
Capacidad funcional baja (< de 4 METs)
Antecedentes de evento vascular cerebral
Hipertensión arterial sistémica descontrolada

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 1–2. Requerimientos de energía para diferentes actividades

1 MET	4 METs
Puede hacer todo solo	Sube escaleras
Come, se viste, va al baño	Camina en plano a 4 mph
Camina dentro de la casa	Corre distancias cortas
Camina de 1 a 2 cuadras	Hace trabajo en el hogar
Hace trabajos domésticos	Juega golf, tenis, baila
4 METs	10 METs

de los pacientes sometidos a cirugía vascular mayor.[1,2] Hasta 28% de los pacientes sometidos a cirugía arterial por debajo de la línea inguinal y 36% de los casos de aneurisma de aorta abdominal tienen enfermedad arterial coronaria severa.[3]

Las complicaciones cardiacas son causadas por una isquemia miocárdica prolongada o por ruptura de una placa de ateroma con formación de trombo subsiguiente y oclusión de la arteria coronaria[4] (figura 1–1). La isquemia miocárdica prolongada en el perioperatorio puede ser producida por un aumento de las demandas de oxígeno miocárdico o por disminución de la oferta. El monitoreo electrocardiográfico continuo en 151 pacientes con cirugía vascular mayor mostró 85% de complicaciones cardiacas (infarto, angina e insuficiencia cardiaca) precedidas por depresión del segmento ST de larga duración; 5 de 6 infartos del miocardio fueron infartos no–Q.[5,6] Fleisher y col. también encontraron hallazgos similares en 145 cirugías no cardiacas de alto riesgo, monitoreadas con electrocardiografía ambulatoria, de las cuales nueve presentaron complicaciones cardiacas e isquemia miocárdica prolongada (más de 30 min).

Cuadro 1–3. Estratificación del riesgo de la cirugía

Alto (riesgo mayor de 5%)
Cirugía mayor de urgencia en pacientes de edad avanzada
Cirugía de aorta y vascular
Vascular periférico
Intermedio (riesgo < 5%)
Carótida
Cabeza y cuello
Abdomen y tórax
Ortopedia y próstata
Bajo (riesgo < 1%)
Procedimientos endoscópicos
Cataratas
Glándula mamaria

FUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA

Varios estudios han demostrado que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor de 35% aumenta el riesgo en la cirugía no cardiaca. Los pacientes con disfunción diastólica severa también tienen un riesgo elevado (PDFVI mayor de 12 mmHg). La historia o presencia de insuficiencia cardiaca es una indicación para la valoración de la función del ventrículo izquierdo.

Recomendaciones para la valoración no invasiva de la función ventricular izquierda preoperatoria:

1. Clase I: paciente con insuficiencia cardiaca.
2. Clase IIa: paciente con historia de insuficiencia cardiaca y disnea de causa desconocida.
3. Clase III: prueba de rutina en pacientes sin insuficiencia cardiaca.

Electrocardiograma de 12 derivaciones

El electrocardiograma de 12 derivaciones en reposo no identifica el riesgo perioperatorio aumentado en pacientes sometidos a cirugía de bajo riesgo, pero ciertas anormalidades electrocardiográficas son factores clínicos de predicción de aumento de riesgo cardiovascular en pacientes de riesgo intermedio y alto.

Recomendaciones para el electrocardiograma de 12 derivaciones preoperatorio:

1. Clase I: episodio reciente de dolor torácico o equivalente a isquemia en pacientes de riesgo intermedio y alto.
2. Clase IIa: paciente asintomático con diabetes.
3. Clase IIb: paciente con revascularización coronaria previa. Hombre asintomático de más de 45 años de edad o mujer de más de 55 años, con dos o más factores de riesgo coronario. Admisión previa por causa cardiaca.
4. Clase III: prueba de rutina en el paciente asintomático para procedimientos de bajo riesgo.

Prueba de esfuerzo

La prueba de esfuerzo con banda sin fin o con bicicleta con análisis del electrocardiograma con cardiología nuclear o con ecocardiografía, o sin ellas, para identificar isquemia, proporciona información importante sobre el riesgo perioperatorio de infarto del miocardio o de

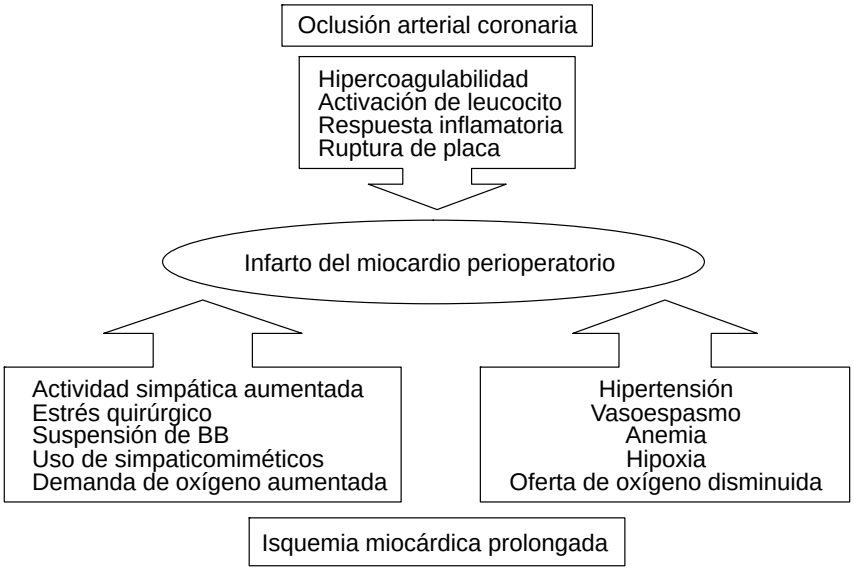


Figura 1–1. Oclusión arterial coronaria.

muerte cardiaca. La escasa capacidad funcional, particularmente la asociada con isquemia miocárdica, identifica a los pacientes con riesgo aumentado de tener resultados adversos.

Pacientes con sospecha de enfermedad coronaria

Riesgo alto

Incluye la isquemia inducida por ejercicio de bajo nivel (menos de 4 METs o frecuencia cardiaca menor de 100 por minuto o menos de 70% del valor predicho para la edad) manifestada por uno o más de los siguientes factores:

- Segmento ST horizontal o depresión mayor de 0.1 mV.
- Elevación del segmento ST mayor de 0.1 mV en derivación sin infarto.
- Cinco o más derivaciones anormales.
- Respuesta isquémica persistente durante más de tres minutos después del ejercicio.
- Angina típica.

Riesgo intermedio

Incluye la isquemia inducida por ejercicio moderado (de 4 a 6 METs o frecuencia cardiaca entre 100 y 130 latidos por minuto, y de 70 a 80% del valor predicho por edad) manifestada por uno o más de los siguientes factores:

- ST horizontal o depresión mayor de 1 mV.
- Angina típica.
- Respuesta isquémica persistente durante más de tres minutos después del ejercicio.
- Tres o más derivaciones anormales.

Riesgo bajo

No se presenta isquemia o isquemia inducida durante el ejercicio de alto nivel (más de 7 METs o frecuencia cardiaca mayor de 130 latidos por minuto, mayor de 85% de los valores predichos por edad) y se manifiesta por:

- ST horizontal o depresión mayor de 0.1 mV.
- Angina típica.
- Una o más derivaciones anormales.

Prueba de esfuerzo farmacológica

En los pacientes que no pueden hacer ejercicio, el uso de fármacos para producir estrés permite identificar los casos con riesgo de presentar eventos coronarios en el perioperatorio de la cirugía no cardiaca.

El dipiridamol o la adenosina con talio en imágenes de perfusión miocárdica parecen tener una alta sensibilidad y especificidad para eventos coronarios perioperatorios cuando se usan en pacientes con factores de predicción clínicos preexistentes, sobre todo angina de pecho, diabetes, infarto previo e insuficiencia cardiaca. La prueba de esfuerzo farmacológica con ecocardiografía es otro método efectivo para estratificar el riesgo coronario antes de una cirugía no cardiaca.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La ecocardiografía con dobutamina ofrece información similar. La oportunidad de valorar la función del ventrículo izquierdo y la disfunción valvular de manera simultánea ofrece ventajas en algunos pacientes.

Aunque tanto la prueba de esfuerzo con ejercicio como la prueba farmacológica ofrecen información muy útil para predecir el riesgo, ningún estudio prospectivo ha establecido firmemente su eficacia para mejorar los resultados perioperatorios o a largo plazo.

El uso de estas pruebas para ayudar a identificar a los pacientes con lesión del tronco de la coronaria izquierda o lesión de tres vasos está justificado. La capacidad de esfuerzo se reporta en METs de ejercicio; un MET es el consumo de oxígeno de 3.5 mL/kg/min.

Para que la prueba sea satisfactoria deberá ser limitada por síntomas o cubrir 85% de la frecuencia cardiaca efectiva máxima, que en términos prácticos puede obtenerse al restarle a 220 la edad del paciente.

Recomendaciones para la prueba de esfuerzo:

- Clase I:
  1. Para el diagnóstico de un paciente adulto con probabilidad de enfermedad arterial coronaria.
  2. Para el pronóstico de pacientes con sospecha o diagnóstico de enfermedad coronaria.
  3. Prueba de isquemia miocárdica antes de la revascularización coronaria.
  4. Valoración del tratamiento médico.
- Clase IIa: valoración de la capacidad física.
- Clase IIb:
  1. Diagnóstico de enfermedad coronaria. Depresión del segmento ST en reposo de menos de 1 mm, tratamiento con digital e hipertrofia ventricular izquierda.
  2. Detección de reestenosis un mes después de la angioplastia.
- Clase III: electrocardiograma normal. Enfermedades comórbidas severas.

Recomendaciones para la angiografía coronaria:

- Clase I:
  1. Pacientes con angina grados III y IV, con tratamiento antiisquémico.
  2. Pacientes con criterio de alto riesgo en estudios no invasivos.
  3. Supervivientes de muerte súbita, con taquicardia ventricular monomórfica sostenida o polimórfica.
- Clase IIa:
  1. Marcadores de riesgo clínico intermedios.
  2. Isquemia en pruebas no invasivas.
  3. Pruebas no invasivas no diagnósticas.
  4. Cirugía no cardiaca urgente.
- Clase IIb:
  1. Infarto perioperatorio.
  2. Clases III y IV de angina.
- Clase III:
  1. Cirugía no cardiaca de bajo riesgo.
  2. Buena capacidad física (más de 7 METs).
  3. Angina estable con buena función ventricular.

Angiografía coronaria

La angiografía coronaria es un procedimiento cruento que, aunque tiene una baja incidencia de complicaciones, debe realizarse con una cuidadosa selección de los pacientes con base en la historia clínica y las pruebas no invasivas. Este estudio es clave para establecer el grado de la enfermedad coronaria y útil en la toma de decisiones terapéuticas. La coronariografía sigue siendo en la actualidad la regla de oro en la valoración de la anatomía de las arterias coronarias.

Manejo de condiciones cardiovasculares específicas en el perioperatorio

Hipertensión arterial sistémica

La hipertensión severa (presión diastólica mayor de 110 mmHg) debe ser controlada antes de la cirugía. La decisión de posponer la cirugía depende de la urgencia del procedimiento. Se debe continuar con el tratamiento antihipertensivo, en especial con los β bloqueadores o la clonidina, para evitar la hipertensión posoperatoria.[7]

Enfermedad valvular cardiaca

La estenosis aórtica es un importante factor de riesgo de complicaciones posoperatorias,[8] con un riesgo relativo (RR) de 5.2 para gradientes de 25 a 50 mmHg.[9] Las lesiones estenóticas sintomáticas, como la estenosis aórtica y mitral, se asocian con un riesgo de insuficiencia cardiaca severa o de choque, y muchas veces necesitan una valvulotomía percutánea o un cambio valvular antes de la cirugía para disminuir el riesgo.

Por el contrario, las insuficiencias valvulares sintomáticas (como la insuficiencia aórtica y mitral) son usualmente mejor toleradas en el perioperatorio y deben ser estabilizadas antes de la cirugía con un tratamiento médico intensivo y monitoreo.

Miocardiopatía hipertrófica

Los pacientes con miocardiopatía hipertrófica o dilatada se asocian con una mayor frecuencia de insuficiencia

cardiaca; asimismo, tienen el riesgo de exacerbar la obstrucción dinámica al flujo del tracto de salida si se depletan de volumen con la anestesia (bloqueo o general), puesto que disminuyen el retorno venoso.[10]

Arritmias y anormalidades de la conducción

La presencia de arritmias o alteraciones en la conducción cardiaca ameritan una valoración cuidadosa de la enfermedad cardiaca subyacente, la toxicidad por fármacos (digital) o los trastornos metabólicos. Debe iniciarse el tratamiento para las arritmias sintomáticas o con reperfusión hemodinámica. Primero hay que tratar la causa y después hay que tratar la arritmia.

Las arritmias ventriculares y auriculares fueron inicialmente identificadas como factores de predicción de riesgo de complicaciones cardiacas, pero los datos subsecuentes indican que esto se explica por la gravedad de la cardiopatía de base.[11]

Tromboembolismo venoso

Se necesitan medidas profilácticas para pacientes en circunstancias clínicas asociadas con tromboembolismo venoso (cuadro 1–4):

- Edad avanzada.
- Inmovilización y parálisis.
- Tromboembolismo previo.
- Malignidad, cirugía mayor de abdomen, pelvis, extremidad inferior.
- Obesidad.
- Venas varicosas.
- Insuficiencia cardiaca.
- Infarto del miocardio.
- Fractura de cadera.
- Estado hipercoagulable.
- Altas dosis de estrógenos.

Revascularización coronaria preoperatoria

El estudio de cirugía de las arterias coronarias[12] demostró que los pacientes con revascularización coronaria antes de la cirugía no cardiaca sometidos a cirugía mayor tienen mejores resultados posoperatorios. La mortalidad perioperatoria es del doble en los pacientes con tratamiento médico, en comparación con los operados de cirugía coronaria (3.3 *vs.* 1.7%, $p < .05$). En los pacientes sometidos a procedimientos electivos no cardiacos y que tienen alto riesgo, los resultados a largo plazo pueden mejorar con la cirugía de revascularización preoperatoria. Recomendaciones para el tratamiento con bloqueador β adrenérgico:

- Clase I:
  1. Paciente con angina, arritmias sintomáticas e hipertensión.
  2. Pacientes con alto riesgo de isquemia.
- Clase IIa: hipertensión no tratada, factores de riesgo de enfermedad coronaria.
- Clase IIb: 1 α–2 agonistas para control de la hipertensión.
- Clase III: contraindicaciones de bloqueadores β y α2 agonistas.

Cuadro 1–4. Guías para profilaxis perioperatorias de tromboembolismo venoso

Tipo de paciente y cirugía	Recomendaciones
Cirugía menor en paciente menor de 40 años de edad sin riesgo de tromboembolia	Ambulación temprana
Riesgo moderado en paciente mayor de 40 años de edad, sin riesgo de tromboembolia	Medias elásticas Heparina subcutánea en dosis bajas (2 h antes y cada 12 h después Compresión neumática intermitente
Cirugía mayor en paciente menor de 40 años de edad, con riesgo de tromboembolismo	Heparina de bajo peso molecular cada 8 h o compresión neumática
Cirugía de alto riesgo, con riesgo de tromboembolismo	Heparina en dosis baja, heparina de bajo peso molecular, dextrán, warfarina INR 2–3 Los pacientes de bajo riesgo tienen una frecuencia de trombosis anual < 4% (p. ej., fibrilación auricular sin evento vascular cerebral, cardiomiopatía sin fibrilación auricular); los pacientes de riesgo moderado tienen entre 4 y 7% de probabilidad (p. ej., válvula mitral mecánica, fibrilación auricular con evento vascular cerebral previo) de riesgo anual de más de 7%

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Intervención coronaria percutánea

Varios estudios han demostrado un gran número de complicaciones en los pacientes operados de cirugía no cardiaca después de una angioplastia, incluida la cirugía de urgencia de revascularización. Por ello debe posponerse la cirugía una semana después de la angioplastia y entre cuatro y seis semanas después de la colocación de *stents* coronarios.

Tratamiento médico de cardiopatía isquémica

Los estudios actuales indican que la administración adecuada de bloqueadores β–adrenérgicos disminuye la isquemia perioperatoria y puede reducir el riesgo de infarto del miocardio y muerte súbita en los pacientes de alto riesgo. Se debe iniciar el tratamiento días o semanas antes de la cirugía electiva, con dosis que logren una frecuencia cardiaca de reposo de entre 50 y 60 latidos por minuto.

Consideraciones anestésicas y manejo transoperatorio

La elección de la anestesia y el monitoreo transoperatorio es mejor dejarlos a elección del equipo de anestesia. En una revisión de 141 estudios con 9 559 pacientes se encontró que la mortalidad total fue un tercio menor en los pacientes aleatorizados para anestesia neuroaxial.[13] Otro metaanálisis de 11 estudios señala que la analgesia continua con bloqueo peridural durante más de 24 h en el posoperatorio reduce la frecuencia de infarto del miocardio de 7.4 a 3.8%.[14] El manejo adecuado del dolor produce una disminución en la liberación de catecolaminas y en la hipercoagulabilidad.

Catéter en la arteria pulmonar

La Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA) recomienda tres variables que son importantes para valorar el riesgo–beneficio del uso del catéter en la arteria pulmonar.

Recomendaciones para nitroglicerina transoperatoria:

- Clase I: paciente de alto riesgo que está tomando nitroglicerina, con signos de isquemia y sin hipotensión arterial.
- Clase IIb: profilaxis para prevenir isquemia.
- Clase III: pacientes con hipovolemia e hipotensión arterial.
  1. Gravedad de la enfermedad.
  2. Magnitud del procedimiento quirúrgico.
  3. Experiencia con el uso de catéter.

Los pacientes que más se benefician son los que tienen infarto del miocardio reciente complicado con insuficiencia cardiaca, los que tienen cardiopatía isquémica sometidos a cirugía mayor y los que tienen disfunción ventricular izquierda, cardiomiopatías y valvulopatías.

Recomendaciones para catéter en arteria pulmonar:

- Clase IIa: riesgo de cambios hemodinámicos (aneurismas de aorta, pacientes con angina).
- Clase IIb: riesgo de cambios hemodinámicos.
- Clase III: sin riesgo de cambios hemodinámicos.

Monitoreo del segmento ST

Los cambios del segmento ST que indican isquemia miocárdica son fuertes predictores de infarto del miocardio perioperatorio en los pacientes de alto riesgo sometidos a cirugía no cardiaca. Las pruebas indican que el uso adecuado del análisis computarizado del segmento ST en los pacientes de alto riesgo de isquemia mejora la sensibilidad para detectar isquemia.

Recomendaciones para monitorear el segmento ST:

- Clase IIa: pacientes con cardiopatía isquémica.
- Clase IIb: pacientes con uno o varios factores de riesgo para enfermedad coronaria.
- Clase III: pacientes con bajo riesgo de enfermedad coronaria.

Estrategias para disminuir el riesgo cardiaco

El objetivo de las estrategias para disminuir el riesgo cardiaco consiste en tratar de evitar las complicaciones perioperatorias que pueden influir sobre los resultados, e incluyen:

- Tratamiento médico.
- Revascularización coronaria preoperatoria.
- Monitoreo perioperatorio.
- Manejo anestésico (cuadro 1–5).

TRATAMIENTO MÉDICO

Bloqueadores β–adrenérgicos

Varios estudios clínicos han demostrado que el uso de bloqueadores β puede reducir la frecuencia de isquemia

Cuadro 1–5. Estrategias para disminuir el riesgo cardiaco

Tratamiento médico
Bloqueadores β–adrenérgicos
Estatinas
Bloqueadores α–adrenérgicos
Nitroglicerina–diltiazem
Revascularización coronaria preoperatoria
Revascularización percutánea (angioplastia)
Cirugía de revascularización
Monitoreo perioperatorio
Catéter en la arteria pulmonar
Presión venosa central
Electrocardiograma de 12 derivaciones
Eco transesofágico
Manejo anestésico
Anestesia epidural
Normotermia

miocárdica, infarto del miocardio y mortalidad cardiaca. Polderman y col.[15] demostraron el efecto cardioprotector del uso perioperatorio de bloqueadores β en 112 pacientes sometidos a cirugía vascular mayor, todos con factores de riesgo clínicos y con prueba de dobutamina positiva. Se dividieron en dos grupos: uno de control y otro tratado con bisoprolol; la mortalidad a 30 días fue de 3.3% en el grupo con bisoprolol y de 34% en el grupo control. Con base en este y otros estudios, los bloqueadores β–adrenérgicos están recomendados por la Sociedad Americana del Corazón (AHA) y el Colegio Americano de Cardiólogos (ACC) en las guías de valoración cardiovascular para cirugía no cardiaca.[16]

Estatinas

Las estatinas han demostrado tener efecto benéfico sobre la aterosclerosis y otras propiedades, además de que disminuyen el colesterol. A esto se le ha llamado efecto pleiotrófico de las estatinas; pueden atenuar la inflamación en la placa de las arterias coronarias; asimismo, influyen en la estabilidad de la placa de ateroma y tienen un efecto antitrombótico, antiproliferativo y de inhibición de la adhesión de los leucocitos.[17]

Durazzo y col.[18] reportaron una disminución muy significativa en la frecuencia de eventos cardiacos a los seis meses después de cirugía vascular (atorvastatina 8.3 *vs.* 26% con placebo).

Lindenauer y col.[19] demostraron en 780 591 pacientes sometidos a cirugía no cardiaca que las estatinas se asocian con una reducción de 28% de riesgo de mortalidad.

Agonistas adrenérgicos α 2

La clonidina, la dexmedetomidina y el mivazerol dilatan los vasos coronarios posestenóticos y disminuyen los cambios hemodinámicos perioperatorios y la frecuencia de isquemia, por lo que pueden ser utilizados para disminuir las complicaciones en los pacientes de alto riesgo.

Normotermia transoperatoria

La hipotermia es muy común en el perioperatorio y puede producir hipertensión arterial mediada por el simpático con aumento en los niveles de norepinefrina circulante y vasoconstricción sistémica generalizada. Esta respuesta adrenérgica y metabólica producida por la hipotermia puede alterar el balance de oxígeno en el miocardio y producir isquemia. Los pacientes con una temperatura menor de 35 °C presentan cambios electrocardiográficos de isquemia, en comparación con un grupo normotérmico (36 *vs.* 13%). En otro estudio de 300 pacientes la normotermia se asoció con una menor frecuencia de eventos cardiacos (angina, paro cardiaco e infarto), en comparación con los pacientes hipotérmicos (1.4 *vs.* 6.3%).[20]

Las guías de valoración cardiovascular preoperatoria para cirugía no cardiaca fueron actualizadas en 2007 por un comité de la AHA y del ACC.[21,22] En general, los exámenes de laboratorio orientados a la función cardiaca sólo se deben efectuar si la información obtenida va a cambiar el manejo del paciente. El algoritmo se simplifica en cinco pasos (figura 1–2).

- **Paso 1:** si la cirugía no cardiaca es de emergencia, el paciente debe ser llevado a la sala de operaciones con una adecuada valoración intraoperatoria y posoperatoria de la función cardiovascular.
- **Paso 2:** si el paciente tiene una condición cardiaca activa, o predictores clínicos mayores, como síndromes coronarios inestables, insuficiencia cardiaca descompensada, estenosis valvulares severas o arritmias importantes (bloqueo auriculoventricular avanzado, bradicardia sintomática, taquicardia ventricular, fibrilación auricular con frecuencia ventricular no controlada), entonces la condición debe valorarse y tratarse antes de llevar al paciente a la sala de operaciones.
- **Paso 3:** si la cirugía es de bajo riesgo, generalmente asociada con menos de 1% de riesgo de evento cardiaco perioperatorio, se puede proceder con la cirugía planeada.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

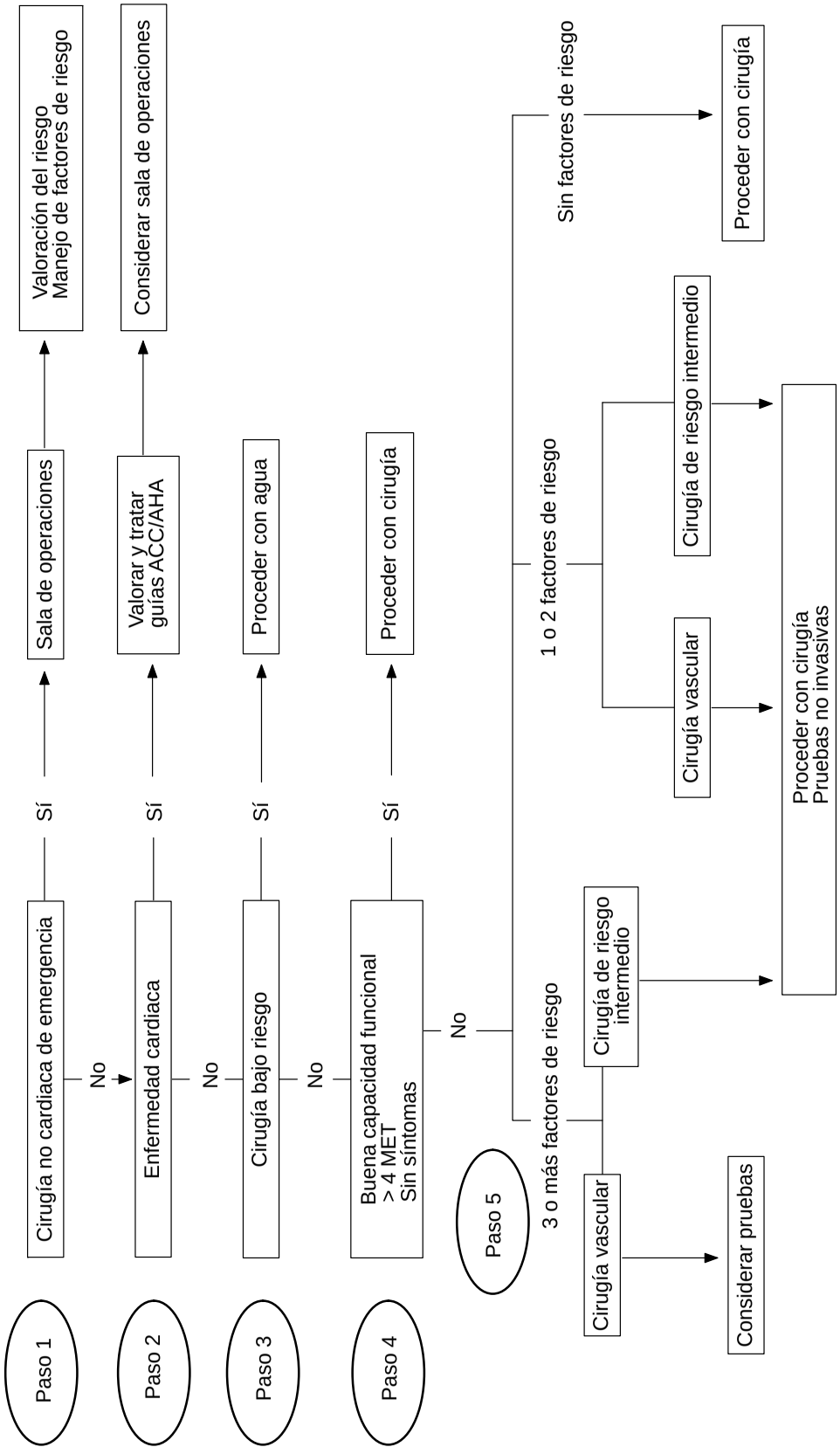

Paso 1
Cirugía no cardiaca de emergencia
Sí
Sala de operaciones
Valoración del riesgo
Manejo de factores de riesgo
No
Paso 2
Enfermedad cardiaca
Sí
Valorar y tratar
guías ACC/AHA
Considerar sala de operaciones
No
Paso 3
Cirugía bajo riesgo
Sí
Proceder con agua
No
Paso 4
Buena capacidad funcional
> 4 MET
Sin síntomas
Sí
Proceder con cirugía
No
Paso 5
3 o más factores de riesgo
Cirugía vascular
Cirugía de riesgo
intermedio
Considerar pruebas
1 o 2 factores de riesgo
Cirugía vascular
Cirugía de riesgo intermedio
Proceder con cirugía
Pruebas no invasivas
Sin factores de riesgo
Proceder con cirugía

Figura 1–2.

- **Paso 4:** si el paciente tiene buena capacidad funcional (> 4 METs), puede procederse con la cirugía planeada.
- **Paso 5:** si no tiene buena capacidad funcional, hay que considerar los factores de riesgo clínicos, predictores clínicos intermedios, que incluyen historia de infarto del miocardio de más de un mes u onda Q en el electrocardiograma, historia de insuficiencia cardiaca, diabetes mellitus, insuficiencia renal o historia de evento cerebral vascular.

Si el paciente tiene tres o más factores de riesgo clínico y está programado para cirugía vascular mayor, se pueden considerar más exámenes de laboratorio, si éstos van a cambiar el manejo.

La cirugía vascular es el único tipo de cirugía de alto riesgo o generalmente asociado con > 5% de riesgo de evento cardiaco perioperatorio.

Si el paciente tiene uno o dos factores de riesgo clínico y está programado para cirugía vascular, o si tiene un factor de riesgo y está programado para cirugía de riesgo intermedio generalmente asociado con 1 a 5% de riesgo de evento cardiaco perioperatorio, pueden considerarse más exámenes de laboratorio o proceder con la cirugía planeada con el uso de bloqueadores β.

Pacientes con angioplastia coronaria

Los pacientes con angioplastia coronaria tienen riesgo de trombosis en el sitio de la intervención y usualmente se les administra terapia antiplaquetaria dual, que consiste en Aspirina® y una tienopiridina, como el clopidogrel.

El periodo de riesgo y la terapia dual varían de dos a cuatro semanas para la angioplastia sin *stent*, de cuatro a cinco semanas para la angioplastia con *stent* de metal y un año o más para los *stents* que liberan fármacos. Si uno de estos pacientes se presenta para cirugía, el dilema será suspender la terapia antiplaquetaria, pues el paciente tendrá el riesgo de un infarto perioperatorio y fallecer, mientras que si la terapia continúa el paciente tiene el riesgo de un sangrado mayor y quizá la muerte. La recomendación de las guías indica que si la cirugía es electiva, deberá posponerse hasta que el periodo de riesgo haya pasado y hacer la cirugía con Aspirina®. Si el paciente ya no está tomando clopidogrel, se procederá con la cirugía, pero con la administración de Aspirina®.

Si el paciente requiere una cirugía urgente y también necesita una angioplastia, deberá considerarse el riesgo de sangrado de la cirugía y la urgencia de la misma.

Si el riesgo de sangrado es bajo, se puede poner un *stent* y hacer la cirugía con terapia dual. Si el riesgo de sangrado es alto, se recomienda nada más la angioplastia si la cirugía se requiere entre 14 y 29 días, y un *stent* con fármaco si la cirugía se puede hacer entre 30 y 365 días.

Bloqueadores β perioperatorios

Las pruebas disponibles indican que los bloqueadores β están indicados para:

a. Pacientes que están tomando bloqueadores β (indicación clase I).
b. En cirugía vascular mayor (clase IIa).
c. Pacientes con riesgo de cirugía intermedio. Cuando se usan los bloqueadores β deben iniciarse días o semanas antes de la cirugía electiva, con el objetivo de mantener entre 65 y 70 latidos por minuto.

REFERENCIAS

1. **Kertai MD, Klein J, Bax JJ, Polderman D:** Predicting perioperative cardiac risk. *Progress in Cardiovasc Dis* 2005;47: 240–257.
2. **Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM *et al.:*** Derivation and prospective validation of an ample index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999;100:1043–1049.
3. **Hertzer NR, Beven EG, Young JR *et al.:*** Coronary artery disease in peripheral vascular patients. A classification of 1 000 coronary angiograms and results of surgical management. *Ann Surg* 1984;199:223–233.
4. **Dawood MM, Gutpa DK, Southern J *et al.:*** Pathology and fatal perioperative myocardial infarction: implication regarding pathophysiology and prevention. *Int J Cardiol* 1996; 57:37–44.
5. **Landesberg G, Luria MH, Cotev S *et al.:*** Importance of long–duration postoperative ST–segment depression in cardiac morbidity after vascular surgery. *Lancet* 1993;341:715–719.
6. **Landesberg G, Mosseri M, Zahger D *et al.:*** Myocardial infarction after vascular surgery. *J Am Coll Cardiol* 2001;37: 1839–1845.
7. **Fleisher LA:** Risk indices: what is their value to the clinician and patient? *Anesthesiology* 2001;94:191–193.
8. **Kertai MD, Bountioukos M, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR *et al.:*** Aortic stenosis: an underestimated risk factor

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

for perioperative complications in patient undergoing noncardiac surgery. *Am J Med* 2004;116:8–13.

9. **Goldman L:** Aortic stenosis in noncardiac surgery: underappreciated in more ways than one? *Am J Med* 2004;116:60–62.
10. **Haering JM, Comunale ME, Parker RA, Lowenstein E:** Cardiac risk of non cardiac surgery in patients with asymmetric septal hypertrophy. *Anesthesiology* 1996; 85:254–259.
11. **Gilbert K, Larocque BJ, Patrick LT:** Prospective evaluation of cardiac risk indices for patients undergoing noncardiac surgery. *Ann Intern Med* 2000;133:356–359.
12. **Akhtar S, Silverman DG:** Assessment and management of patients with ischemic heart disease. *Crit Care Med* 2004;32: 126–136.
13. **Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H:** Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia. *Br Med J* 2000;321:1493–1495.
14. **Beattie WS, Badner NH, Choi P:** Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: a meta–analysis. *Anesth Analg* 2001;93:853–858.
15. **Poldermans D, Boersma E, Baxx JJ:** The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high–risk patients. *N Engl J Med* 1996;341:1789–1794.
16. **Eagle K, Berger PB, Calkins H:** ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. *Circulation* 2002;105:1257–1267.
17. **Takemoto M, Liao JK:** Pleiotropic effects of 3–hydroxi–3–methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1712–1719.
18. **Auerbach A, Goldman L:** Assessing and reducing the cardiac risk of noncardiac surgery. *Circulation* 2006;113:1361–1376.
19. **Frank SM, Fleisher LA, Breslow MJ *et al.:*** Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events: a randomized clinical trial. *JAMA* 1997; 277:1127–1134.
20. **Frank SM, Beattie C, Christopherson R *et al.:*** Unintentional hypothermia is associated with postoperative myocardial ischemia. *Anesthesiology* 1993;78:468–476.
21. **Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof E *et al.:*** ACC/AHA Guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1707–1732.
22. **Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof E *et al.:*** ACC/AHA Guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for non cardiac surgery: executive summary. *Circulation* 2007;116:1971–1996.

Capítulo 2

Fisiología cardiovascular

Carlos Vargas Trujillo

El corazón está constituido por dos bombas: una derecha, integrada por la aurícula y el ventrículo derecho (sistema de baja presión), donde el pulmón ofrece resistencia baja al flujo sanguíneo en condiciones normales; y otra izquierda, representada por la aurícula y el ventrículo izquierdo (VI), que constituyen un sistema de alta presión, necesario para vencer la resistencia al flujo sanguíneo. La contracción de las aurículas contribuye a 25% del llenado ventricular; en situaciones donde se pierde la contracción auricular (p. ej., fibrilación auricular, ritmo de la unión, bloqueo auriculoventricular), el corazón puede funcionar de forma eficaz, puesto que bombea entre 300 y 400 veces más sangre de la necesaria por el cuerpo. Sin embargo, en situaciones donde la demanda supere al aporte, como ocurre durante el ejercicio, el gasto cardiaco (GC) puede verse afectado y el paciente puede exhibir signos de falla cardiaca.[1–3]

La función primaria del corazón es aportar oxígeno suficiente para cubrir los requerimientos metabólicos; en condiciones normales, el corazón puede aumentar o disminuir su función de acuerdo con las necesidades tisulares, que pueden variar con el ejercicio, las enfermedades cardiacas, el trauma, la cirugía o los fármacos. El mecanismo de bomba está influido por determinantes primarios y secundarios; entre los primarios se encuentran el ritmo cardiaco, la precarga, la poscarga y la contractilidad, y entre los secundarios los que se relacionan con el aporte y consumo de oxígeno, el estado ácido–base y metabólico, el retorno venoso, el volumen sanguíneo total, la respiración y la posición del cuerpo.[4–6]

Los factores primarios son codependientes, por lo que si alguno de ellos se ve afectado, compromete la función de los otros. Cuando se combinan estos factores con las resistencias vasculares sistémicas (RVS), se determina la presión arterial y la perfusión orgánica; de una manera similar, el sistema arterial determina la poscarga ventricular, influida por los mecanorreceptores ubicados en las carótidas y el arco aórtico.

Desde estos sensores los impulsos se transportan hacia el centro vasomotor del tronco encefálico por los nervios glosofaríngeo y vago modulando el retorno venoso, el ritmo cardiaco, la contractilidad y la resistencia arterial. El ritmo cardiaco es dominado por la actividad cardioinhibidora del sistema nervioso parasimpático. Un aumento de presión arterial se traduce en un aumento de los impulsos que llegan al centro vasomotor, y esto ocasiona una inhibición del tono simpático con predominio del parasimpático, donde el efecto final es una reducción de la frecuencia cardiaca (FC) y de la presión arterial. Si la presión arterial disminuye, la frecuencia de los potenciales generados por los barorreceptores se atenúa y da como resultado una disminución de los impulsos que llegan al centro vasomotor, ocasionando una estimulación simpática con un efecto cronotrópico e inotrópico positivo. La estimulación simpática también causa una estimulación de la médula suprarrenal y libera adrenalina y noradrenalina a la circulación sistémica, ocasionando un aumento adicional de la FC y de la contractilidad miocárdica (figura 2–1).[2,5–7] Un aspecto importante de la actividad del vago sobre la función ventricular se puede observar en el paciente con infarto del miocardio, donde la restauración del tono vagal disminuye las arritmias y la isquemia inducida por la reperfusión, con una reducción del riesgo de muerte súbita después del infarto del miocardio.[8]

Los barorreceptores venosos se localizan en la aurícula derecha y en los grandes vasos venosos. El estiramiento de la fibra auricular por incremento del volumen

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

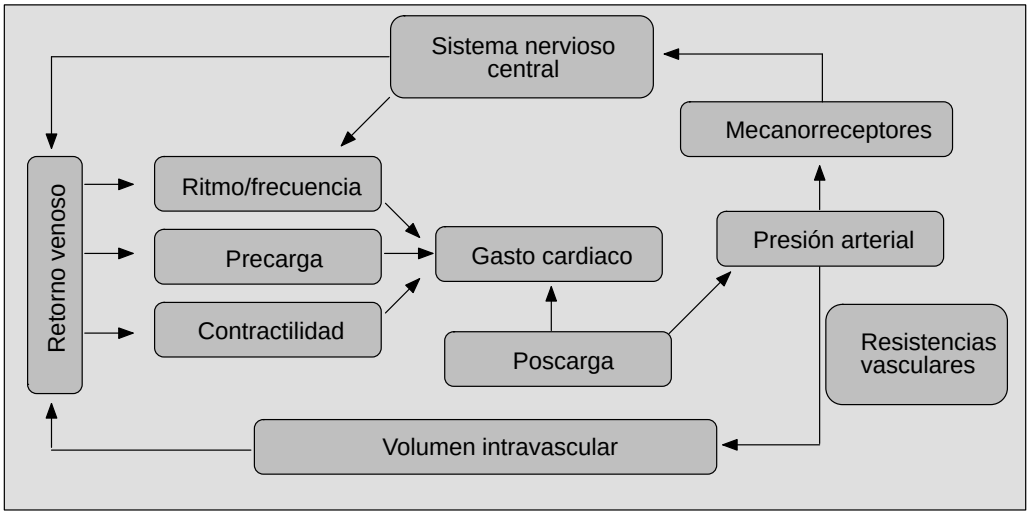


Figura 2–1. Determinantes que mantienen la integridad de la circulación.

en la cámara estimula los receptores (precarga) y activa la contracción; si existe un estímulo continuo, se genera taquicardia; por el contrario, una disminución de la presión auricular conlleva a bradicardia. A este reflejo se le conoce como Bainbridge.[2,9]

Los barorreceptores arteriales y venosos tienen respuestas opuestas al mismo estímulo, lo cual puede explicarse porque los barorreceptores venosos detectan la precarga y los arteriales la poscarga, con efectos opuestos en el GC. También se ha mencionado que los barorreceptores venosos son predominantes sobre los arteriales. Un ejemplo claro se observa durante la anestesia espinal o peridural, donde la bradicardia quizá está relacionada con la hipotensión más que con la altura del bloqueo; en teoría, la hipotensión arterial debería producir taquicardia refleja a través de los barorreceptores arteriales; sin embargo, la bradicardia es más común. Una reducción de la presión venosa disminuiría la FC y la hipotensión por otras causas llevaría a una taquicardia mediada por factores humorales y por los barorreceptores arteriales.[2,6,9]

CICLO CARDIACO

Consiste en una secuencia de eventos mecánicos que permite, a través de gradientes de presión, bombear el volumen sanguíneo a las diversas partes del cuerpo mediante varios mecanismos, que incluyen actividad eléctrica, presión y volumen dentro de las cámaras, apertura y cierre de las válvulas cardiacas y el flujo contenido en el sistema circulatorio, los cuales dibujan una serie de curvas relacionadas entre presión y volumen en las diversas fases del ciclo (figura 2–2).

Esta secuencia está estructurada por dos fases: sístole y diástole; la primera tiene la tarea de expulsar sangre hacia la periferia y la segunda permite el llenado del ventrículo. Tres fases comprenden la sístole: contracción isovolumétrica, eyección rápida y eyección lenta, la cual representa dos quintas partes del latido cardiaco; la diástole está constituida por la relajación isovolumétrica, el llenado rápido y el llenado lento ventricular, que durante la taquicardia del ciclo se acorta a expensas de la diástole.[4,7,9,10]

La sístole es representada por un rápido incremento en la presión y está acompañada de una disminución en el volumen; la diástole se caracteriza por una disminución en la presión seguida de un incremento en el volumen.[11]

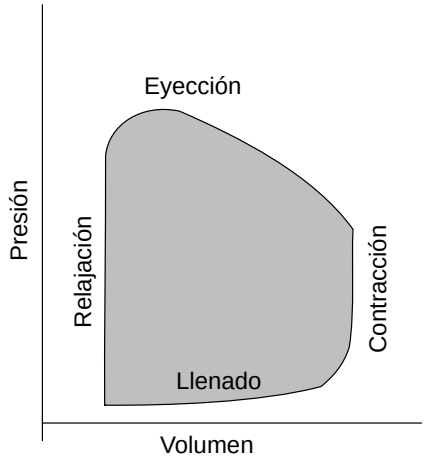


Figura 2–2. Diagrama presión–volumen del ciclo cardiaco.

Fases del ciclo cardiaco

1. **Sístole auricular.** Representada por la despolarización de las aurículas a partir del nodo sinoauricular (NSA), que permite un acoplamiento de excitación–contracción en la aurícula (sístole auricular), consintiendo que en la fase tardía de la diástole ventricular otorgue entre 25 y 30% del volumen de llenado ventricular. La contracción auricular corresponde al pico de la onda p en el electrocardiograma (ECG), mientras que en la curva de presión venosa forma la onda a antes del cierre de las válvulas auriculoventriculares (VAV). Durante esta fase puede escucharse de forma anormal un cuarto ruido (S_4), conocido también como galope auricular, que ocurre al final del vaciado auricular después de la contracción. Se presenta en falla cardiaca congestiva hipertrófica, embolismo pulmonar masivo, incompetencia tricuspídea o *cor pulmonale*.[1,2,4]
2. **Contracción isovolumétrica.** Esta fase representa el inicio de la contracción ventricular, que tiene lugar con la despolarización ventricular con el impulso eléctrico desde el nodo AV, con incremento de la presión dentro de la cámara ventricular que excede la presión auricular y fuerza el cierre de las VAV, mientras las semilunares permanecen cerradas. En este momento no hay entrada ni salida de volumen (volumen constante), pero la presión dentro de la cámara se incrementa hasta acercarse a las presiones de apertura de las válvulas aórtica y pulmonar: el punto mínimo de presión (presión diastólica). El incremento de presión condiciona una protrusión de las VAV hacia las aurículas, generando la onda c en la curva venosa. En el ECG, la propagación del impulso eléctrico del nodo AV hacia el haz de His y las fibras de Purkinje da paso a la despolarización ventricular y está representado con el complejo QRS. Al cerrarse las VAV se produce un cambio abrupto del flujo de sangre con turbulencia, que genera el primer sonido cardiaco (S_1).
3. **Eyección rápida.** El incremento de presión en la cámara ventricular excede la presión de reposo de la arteria pulmonar y de la aorta, se abren las válvulas semilunares y se inicia la fase de eyección, permitiendo el paso del volumen sanguíneo a través de las valvas, debido al gradiente de presión, lo cual logra un pico máximo (presión sistólica). Esta fase de eyección permite disminuir el volumen ventricular, logrando el máximo flujo aórtico.
4. **Eyección lenta.** Una vez terminada la contracción del ventrículo, el flujo aórtico disminuye en compañía de la caída de volumen. El volumen mínimo ventricular al final de esta fase se conoce como volumen diastólico final (VDF); la diferencia entre éste y el volumen sistólico final (VSF) es el volumen latido o sistólico (VL), y la proporción que representa es la fracción de eyección (FE).

$$VL = VDF–VSF$$
$$\text{Para la FE} = (VDF–VSF)/VDF \text{ o } FE = VL/VDF$$

   Durante ese tiempo las aurículas se siguen llenando por flujo continuo de las venas cavas y pulmonares, produciendo un incremento en las presiones auriculares, que forman la onda v. En el ECG aparece la onda T como parte de la repolarización ventricular; el final de la onda T marca el final de la sístole ventricular eléctrica.[5,6] Al igualarse el gradiente de presión entre el VI y la aorta llega el final de la fase de eyección, que permite el cierre de las válvulas semilunares.
5. **Relajación isovolumétrica.** Las VAV están cerradas y hay una rápida caída de la presión intraventricular, sin cambios en el volumen. Desde el inicio de la contracción isovolumétrica no hay entrada de flujo en la cámara ventricular, lo cual provoca un gradiente adverso de presión de la aorta hacia el VI produciendo un reflujo limitado por el cierre de las válvulas semilunares; el rebote contra estas últimas genera una pequeña muesca en la curva de presión arterial de dos picos, llamada onda dícrota. En este momento se ausculta el segundo ruido (S_2), debido al cierre de la válvulas semilunares.[5,6,9] La rápida y completa relajación ventricular es un prerrequisito necesario para la adaptación del GC en precarga, estímulo inotrópico y cambios en el ritmo cardiaco. Entre el cierre de la válvula aórtica y la apertura de la válvula mitral ocurre la mayor caída de presión en el VI, permitiendo un llenado rápido diastólico coronario, principalmente de la coronaria izquierda. De esta forma, la relajación del VI contribuye a una adecuada perfusión coronaria.[12]
6. **Llenado ventricular rápido.** Se abren las VAV y la sangre acumulada en las aurículas fluye rápidamente hacia los ventrículos. Se describe un efecto de aspiradora del ventrículo al relajarse, pues genera un vacío funcional con efecto de succión hacia el ventrículo, lo cual acelera el llenado y aporta 50% del llenado ventricular. En este punto puede auscultarse un tercer ruido (S_3) en los pacientes con ventrículos dilatados o volúmenes residuales

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

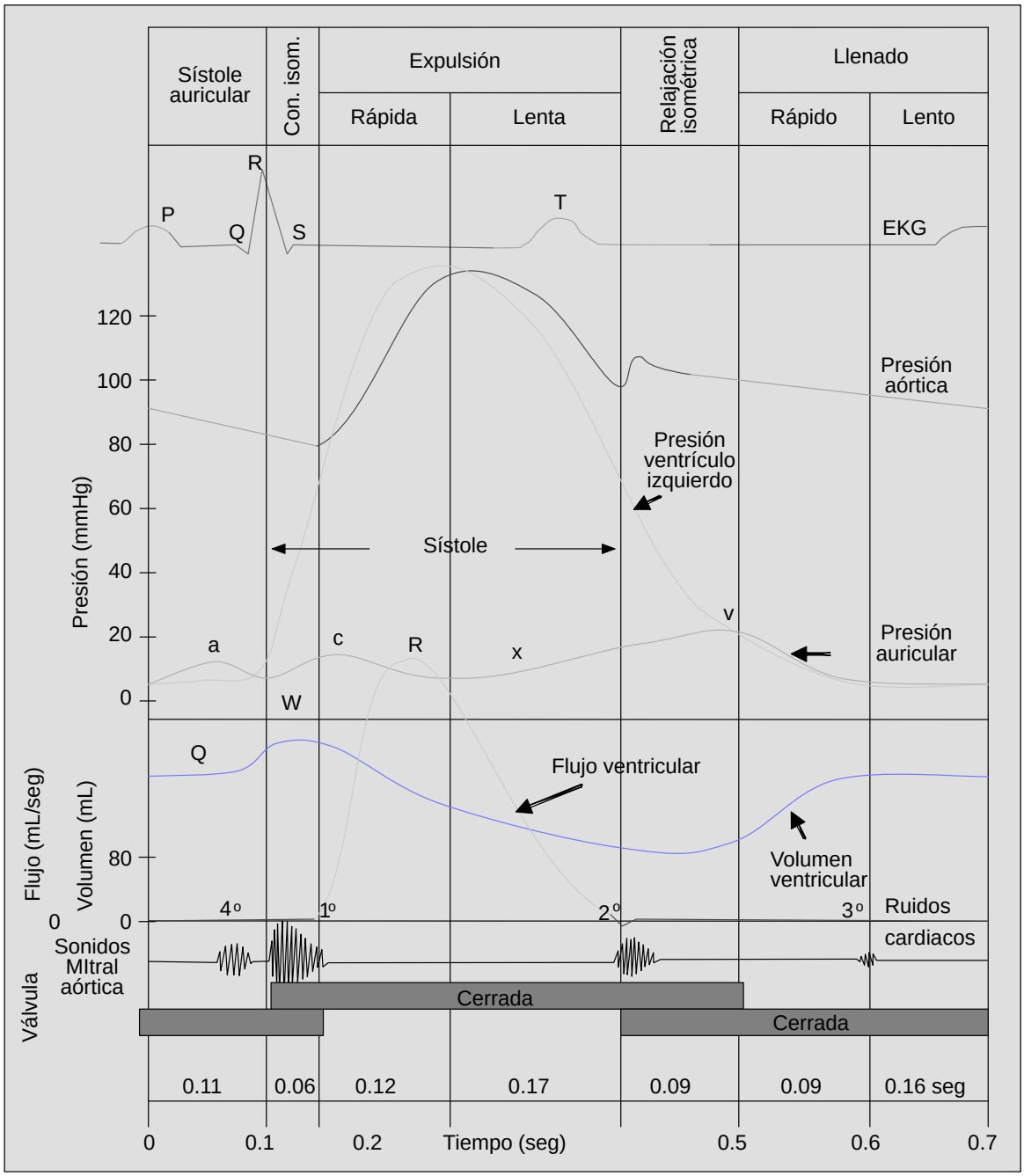


Figura 2–3. Fases del ciclo cardiaco. Con. isom.: contracción isométrica.

elevados cuando se produce turbulencia al estrellarse la sangre proveniente de la aurícula con el remanente, conocido como galope.

7. **Llenado ventricular lento.** Se inicia la diástasis (llenado lento) y se aporta 20% del volumen ventricular, quedando el 30% restante a la contracción auricular. Esta fase termina con la nueva despolarización del NSA, dando origen a la onda P (figura 2–3).[11]

GASTO CARDIACO

Es la cantidad de sangre que fluye dentro de la circulación por minuto. No sólo depende de la función contráctil del corazón, sino también del sistema vascular y de los mecanismos reguladores anteriormente señalados. La ecuación que determina el GC está dada por el VL y la FC.

$$GC = VL \times FC$$

Un adulto de 70 kg en condiciones normales tiene un GC de entre 5 y 6 L/min, que puede incrementarse incluso hasta 30 L/min en condiciones de alta demanda metabólica. El índice cardiaco (IC) es más específico si se considera el área de superficie corporal, con valores normales para un adulto de 2.5 a 3.5 L/min/m^2.

$$IC = (VL \times FC)/ASC \text{ o } IC = GC/ASC$$

El VL es la cantidad de sangre eyectada por los ventrículos en cada contracción, cuyas determinantes son las involucradas en las mediciones de fuerza–velocidad–longitud (precarga, poscarga y contractilidad).

La velocidad de flujo sanguíneo hace referencia al desplazamiento que sufre el volumen sanguíneo dentro de un vaso en orden de tiempo, y se expresa de la siguiente manera:

$$V = Q/A \text{ cm/seg}$$

Donde

V = velocidad (cm/seg).
Q = flujo sanguíneo (cm^3/seg).
A = área de desplazamiento (cm^2).[5]

Precarga

Se conoce también como el estrés de la pared al final de la diástole, determinada por el volumen diastólico final ventricular, la presión diastólica final y el grosor de la pared. En un adulto de 70 kg el volumen diastólico final del ventrículo izquierdo (VDFVI) se estima de 70 a 100 mL/m^2, con la generación de una presión diastólica final de 12 mmHg, siempre que la distensibilidad del VI sea normal. En general, la precarga del VI se estima con el valor de la presión de la aurícula izquierda (PAI), la presión de oclusión de la arteria pulmonar o cuña (PCP), y la presión diastólica de la arteria pulmonar. En el lado derecho, el valor se estima con la presión venosa central (PVC). La precisión de estas mediciones está determinada por la distensibilidad y funcionalidad de los ventrículos, las condiciones pulmonares normales y la integridad de las válvulas semilunares y de las VAV.

Los factores que pueden afectar la precarga incluyen el volumen sanguíneo, la presión intratorácica, la presión intrapericárdica, el tono venoso, la contractilidad y la contribución auricular al llenado ventricular (patada auricular).

El volumen sanguíneo circulante en los hombres adultos se calcula de 65 mL/kg, mientras en la mujer es de 63 mL/kg. El total de este volumen se distribuye de la siguiente manera: 16% en el sistema arterial, 64% en el venoso y 5% en los capilares; el 15% restante se distribuye en las cámaras ventriculares y el sistema pulmonar. La mayoría del volumen sanguíneo se encuentra en el sistema venoso, debido a que la distensibilidad de estos vasos es 20 veces mayor que en el sistema arterial. La distensibilidad es definida por la relación de los cambios de volumen (dV) sobre los cambios de la presión (dP), de tal forma que la presión venosa puede ser aumentada por la administración de fluido dentro del sistema venoso o por una disminución en la distensibilidad venosa.

El gradiente de presión entre el sistema venoso periférico y el sistema venoso central permite el retorno de la sangre hacia el corazón derecho, permitiendo el llenado de la cámara ventricular derecha; el sistema pulmonar es un sistema de baja presión con alta distensibilidad, donde la presión venosa pulmonar está determinada por el flujo sanguíneo, el tono poscapilar, la presión intrapulmonar y la impedancia de la aurícula izquierda/VI.[5,6,9] Los incrementos en la FC permiten una disminución de la precarga al disminuir la duración de la diástole, situación que debe considerarse en pacientes que presentan disfunción ventricular, principalmente derecha. La ventilación mecánica con presión positiva al final de la espiración (PEEP) disminuye la precarga del VI, que constituye una medida de tratamiento durante la falla ventricular izquierda.[13]

Poscarga

Se considera como la fuerza que se opone a la pared ventricular durante la sístole o como la impedancia arterial a la eyección del VL, definida como el estrés de la pared ventricular en la sístole; es la carga que la pared ventricular tiene que soportar para la eyección del VL. Debido a que el VI se asocia con la circulación sistémica a través del paso por la válvula aórtica, el volumen sistólico y la presión generada por el VI pueden verse influidos por la distensibilidad y la resistencia del sistema arterial. La RVS se obtiene de la siguiente forma:

$$RVS = (PAM–PVC)/GC \times 80$$

Los incrementos en la RVS se acompañan de una disminución del GC y una disminución de las RVS con incrementos del GC. En la falla ventricular izquierda y derecha, la reducción de la poscarga es una alternativa de tratamiento; por ejemplo, si un paciente tiene una PAM con PVC de 8 y una RVS de 1 088, alcanzará un GC de 5; si se incrementan las RVS a 1 813, el GC disminuye hasta 3 L/min (figura 2–4).[2,6,9]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

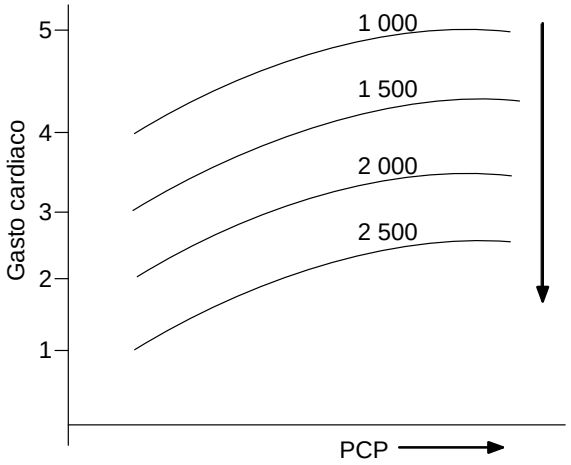


Figura 2–4. Relación entre el GC y las RVS.

RVS = (PAM–PVC)/GC x 80.
Despejando: RVS x GC = (PAM–PVC) x 80.
Finalmente: GC = (PAM–PVC) x 80/RVS.

De acuerdo con la ley de Ohm, la presión generada durante la eyección a través de la arteria es proporcional al flujo y a la resistencia:

$$P = Q/R$$

Donde,

Q = flujo.
R = resistencia que se opone al flujo.

Existe una relación inversa entre el VL y la presión en el VI. Cuando se incrementa de manera brusca la presión arterial sistólica, el VL disminuye con un incremento del VDFVI (autorregulación heterométrica) y posteriormente el incremento del VDFVI es seguido de una mayor fuerza de contracción con más estrés en la pared mientras se normaliza la PDFVI y el VDFVI, lo cual se conoce como fenómeno de Anrep.[14] En él, el VL_1 por incremento de la presión pasa a VL_2 (menor volumen) y posteriormente se ajusta con un aumento del VDFVI (VL_3)[2,9] (figura 2–5).

El volumen y la curva del pulso arterial están determinados por la combinación de factores, como el volumen eyectado del ventrículo izquierdo, la velocidad de eyección, la distensibilidad y la capacidad del sistema arterial y de la onda de presión que resulta del flujo anterógrado y de la presión de pulso que retorna desde la circulación periférica; esta última es la diferencial entre las presiones sistólica y diastólica, determinada por el volumen sistólico y la distensibilidad arterial. La presión arterial se incrementa con la edad, debido a la disminución de la distensibilidad.[2]

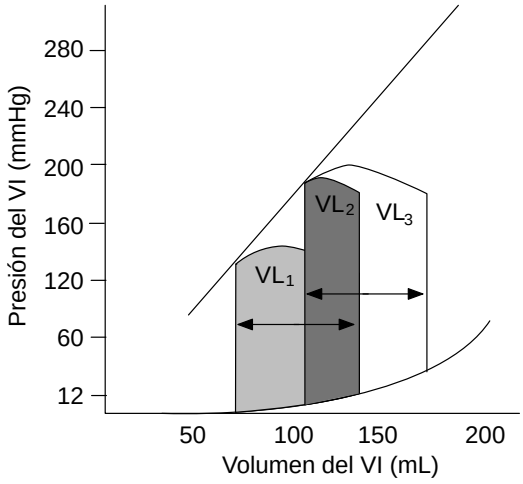


Figura 2–5. Relación entre el volumen–presión del VI y los efectos sobre el VL.

Contractilidad

Propiedad intrínseca de la célula cardiaca que define la cantidad de trabajo que el corazón puede efectuar; está determinada por la disponibilidad de calcio (Ca^{2+}) intracelular. El proceso de excitación–contracción en la célula cardiaca empieza con el potencial de acción; la despolarización inicial (debida principalmente a las corrientes de Na^{+}) activa los canales tipo L–Ca^{2+}, permitiendo la liberación de Ca^{2+} desde los depósitos en el retículo sarcoplásmico (RS) mediante uno de los canales iónicos más complejos que liberan Ca^{2+} intracelular, conocido como receptor de radiodin (RR),[15–17] que eleva la concentración de Ca^{2+} y provoca la unión de éste con la fracción C de la troponina, para activar el sitio activo de unión de actina–miosina y permitir así la contracción. Para la relajación es necesario disminuir la concentración de Ca^{2+} en el citosol, liberando troponina C, lo cual ocurre al activarse la bomba Ca^{2+}/ATPasa en el RS y en el sarcolema —al activarse la bomba Na^{+}/Ca^{2+} en el sarcolema—, y mediante los canales de Ca^{2+} mitocondriales (figura 2–6). En condiciones normales, cerca de 70% del Ca^{2+} ingresa en el RS por la vía Ca^{2+}/ATPasa y casi 30% es enviado al espacio extracelular por la bomba Na^{+}/Ca^{2+}.[16–19] En la falla cardiaca existe un efecto de "regulación baja" en la bomba Ca^{2+}/ATPasa y de "regulación alta" en la función de la bomba Na^{+}/Ca^{2+}, que declinan la concentración de Ca^{2+} en el citosol y evitan que durante la contracción exista menos liberación de Ca^{2+} desde el RS, ocasionando disfunción diastólica.[13,18,20–22] El empleo de inotrópicos favorece la liberación o el incremento de Ca^{2+} intracelular.

Aunque la actividad contráctil está influida por mecanismos hormonales, nerviosos y electrofisiológicos,

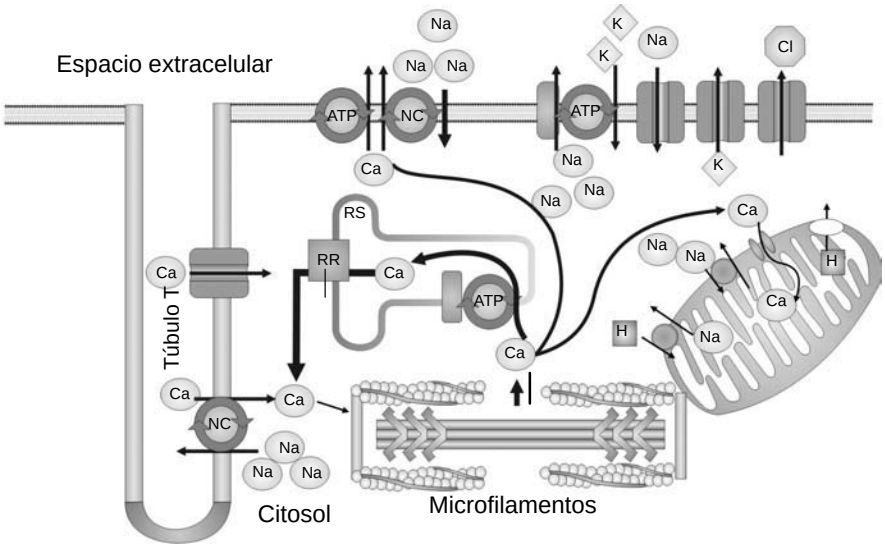


Figura 2–6. Transporte de Ca^{2+} en el miocito. ATP = bomba Ca^{2+}/ATPasa; NC = bomba Na^{+}/Ca^{2+}.

el corazón posee mecanismos intrínsecos mediante los cuales puede adaptar el GC a los cambios hemodinámicos. Un incremento en el VDFVI provocado por un aumento en la poscarga o en el retorno venoso produce una contracción más enérgica —fenómeno conocido como mecanismo de Frank–Starling—, que permite que el corazón incremente su producto en respuesta a una mayor interacción entre los puentes cruzados con actina, con una reducción en los espacios laterales de los miofilamentos, permitiendo una mayor fuerza de contracción con mejor disposición de Ca^{2+} (figura 2–7).[14,22–24]

Las células cardiacas tienen poca o nula capacidad de proliferación, de modo que la hipertrofia es consecuencia de un incremento en el tamaño del miocito. En la hipertrofia compensadora existe un mecanismo adaptativo que permite que el GC normalice el estrés de la pared.

El principio de Laplace establece que el estrés de la pared (considerada como el final de la sístole ventricular o poscarga) es determinado por la presión intraluminal, el tamaño de la cámara y el grosor de la pared:

$$\alpha = pr/2\,h$$

Donde

α = estrés de la pared.
p = presión intracavitaria.
r = radio interno de la cámara.
h = grosor de la pared.

Cuando se padece hipertensión arterial, un incremento en la presión resulta en un incremento del estrés en la pared, con un incremento reactivo del grosor, que normaliza el estrés y preserva la función sistólica. La remodelación hipertrófica a largo plazo se asocia con dilatación ventricular progresiva (figura 2–8).[25]

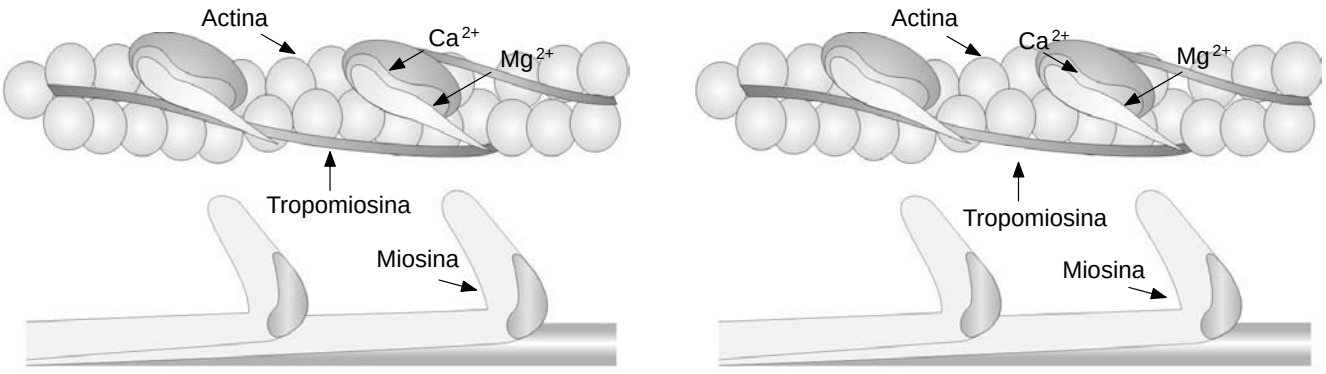


Figura 2–7. El diagrama demuestra la disminución del espacio entre los filamentos de actina y miosina, aumentando la probabilidad de interacción de los puentes cruzados.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

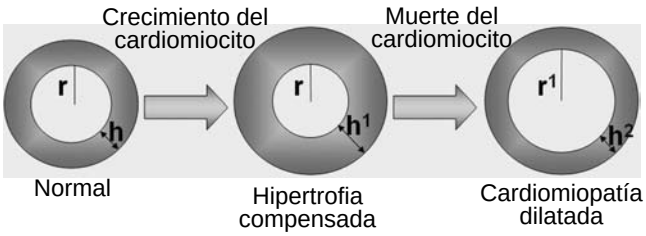


Figura 2–8. Desarrollo y progresión de la hipertrofia.

Ritmo cardiaco

Es uno de los factores determinantes del GC con mayor variación, controlada por múltiples sistemas como el de conducción, el sistema nervioso central y el sistema nervioso autónomo, que responden a diversos estímulos internos y externos. El sistema de conducción se encarga de generar el ritmo cardiaco y opera de forma independiente al sistema neurológico, aunque éste puede modular la frecuencia; por ejemplo, los estímulos del sistema nervioso simpático incrementan la FC, mientras que la respuesta a través del vago la disminuye. En condiciones normales, la FC se encuentra en un rango de 60 a 80 latidos por minuto y es controlada sobre todo por el tono vagal.

METABOLISMO ENERGÉTICO

La glucosa y los ácidos grasos son los sustratos metabólicos primarios del corazón. La glucosa es degradada parcialmente en el citosol hasta formar ácido pirúvico, lo cual produce una pequeña cantidad de ATP; más tarde, el ácido pirúvico entra en la mitocondria, donde se transforma en acetil–CoA.

Los ácidos grasos pasan directamente al interior de la mitocondria, donde también se transforman en acetil–CoA mediante una serie de pasos oxidativos; a partir de aquí se incorporan al ciclo de Krebs, donde se realizan los efectos de reducción de nicotinamida–adenina–dinucleótido (NAD) y flavina–adenina–dinucleótido (FAD).

Los sustratos producidos en los diferentes pasos del ciclo de Krebs sufren la acción de las deshidrogenasas, transportando electrones hasta el oxígeno intracelular en las crestas mitocondriales, donde se combinan con el hidrógeno para formar agua. El paso de un eslabón a otro produce energía que se almacena en los enlaces de ATP mediante el proceso de fosforilación oxidativa, donde el magnesio es necesario y está favorecido por la insulina.[9,26]

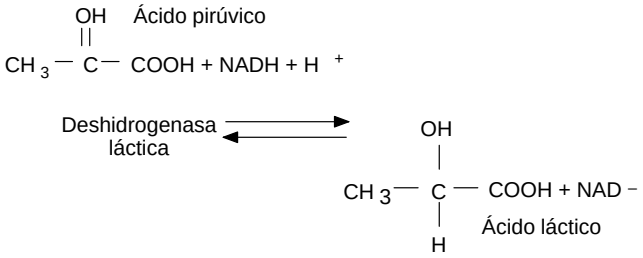
El ATP se forma a partir del ADP y el fosfato inorgánico activado en los pasos de la cadena respiratoria NAD, FAD, citocromo Q, "b" y "a". Cada molécula de glucosa produce 38 ATPs, que ofrecen 35% del consumo en el miocardio; el resto se obtiene principalmente de los ácidos grasos.

El proceso de β–oxidación de los ácidos grasos es exclusivamente aeróbico y su activación es catalizada por la acetil–CoA sintetasa, que forma un compuesto conocido como acetil–CoA–carnitina, para poder atravesar la membrana mitocondrial.

El metabolismo de una molécula de un ácido graso de 16 átomos de carbono da lugar a la síntesis de 131 moléculas ATP.

La utilización de ácidos grasos está limitada por la oxidación de acetil–CoA, que al aumentar el trabajo miocárdico incrementa notablemente el consumo de oxígeno. Las coenzimas NAD/NADH regulan la integración de la glucólisis anaerobia en el metabolismo oxidativo. En condiciones normales predomina la NAD, pero en la isquemia se acumulan NADH y iones de hidrógeno, produciendo un ácido intracelular que inhibe la producción anaeróbica de las ATP.[3,9,26]

La ley de acción de masas establece que, a medida que se acumulan los productos finales de una reacción química en un medio de reacción, la velocidad de la reacción disminuye y se aproxima a cero. Los productos finales de la reacción glucolítica son la formación de ácido pirúvico y los átomos de hidrógeno combinados con el NAD para formar NADH y H^+; la acumulación de cualquiera de ellos, o de ambos, detendría el proceso glucolítico y evitaría la formación posterior de ATP. Cuando sus cantidades comienzan a resultar excesivas, estos dos productos finales reaccionan entre sí para formar ácido láctico:



En condiciones anaeróbicas, la mayor parte del ácido pirúvico se convierte en ácido láctico y se difunde fuera del miocito. Cuando se recupera el metabolismo aeróbico, el ácido láctico se convierte rápidamente en ácido pirúvico y NADH más H^+, generando nuevamente grandes cantidades de ATP (figura 2–9).[3,9,26,27]

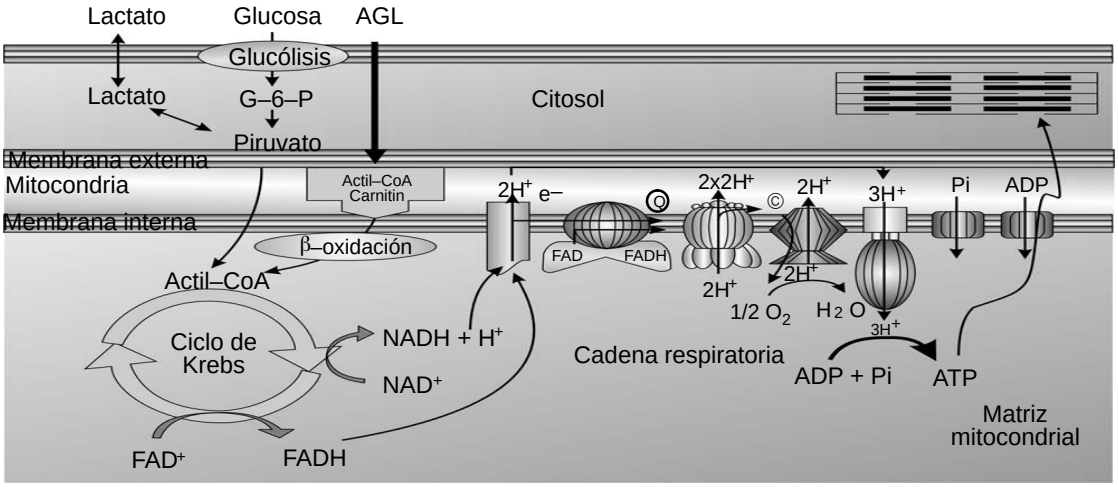


Figura 2–9. Metabolismo energético del miocardio.

FUNCIÓN MECÁNICA DEL CORAZÓN

Las miofibrillas están compuestas por sarcómeras, repetidas en forma longitudinal y separadas por dos líneas oscuras denominadas líneas Z. Las miofibrillas contienen filamentos gruesos y delgados formados por proteínas contráctiles: los gruesos se encuentran en el centro de la sarcómera (miosina) y de ellos salen proyecciones llamadas puentes cruzados, que son fundamentales para la contracción muscular. Los filamentos delgados contienen actina, tropomiosina y troponina, y están unidos a la línea Z.

Las fibras miocárdicas tienen dos tipos de redes de túbulos: los T, formados por invaginaciones de la superficie de la membrana muscular localizados en la línea Z, y el RS, sistema tubular que se encuentra entre las miofibrillas y se comunica con los túbulos T por medio de cisternas terminales. El evento de contracción–excitación involucra dos proteínas: la del receptor de dihidropiridina y la del RR, ambos canales de Ca^{2+}; los músculos cardiaco y esquelético tienen diferentes isoformas de estos receptores, pero en el último el receptor de dihidropiridina está compuesto por cuatro subunidades: α_{1S}, α_2-δ, β y γ, mientras que el músculo cardiaco contienen sólo tres: $\alpha_{1C,}$ α_2-δ y β. La subunidad α_1 forma el poro y contiene el sitio específico de unión con los fármacos. El mecanismo de estos receptores en el músculo cardiaco involucra la liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+}, que funciona como un canal voltaje dependiente de Ca^{2+} que permite la entrada de Ca^{2+} del extracelular e incrementa la concentración en el intracelular estimulando la apertura del RR y la liberación de Ca^{2+} desde el RS. La calmodulina es una proteína que también se ha relacionado con la liberación de Ca^{2+}, pues se une a los receptores de dihidropiridina y RR regula su actividad (figura 2–10).[27–29]

ACTIVIDAD ELÉCTRICA DEL CORAZÓN

Después de que se inicia la conducción eléctrica, ésta se extiende de manera coordinada a través de una red de células especializadas, que permiten la contracción cronometrada. La función de marcapaso y la conducción

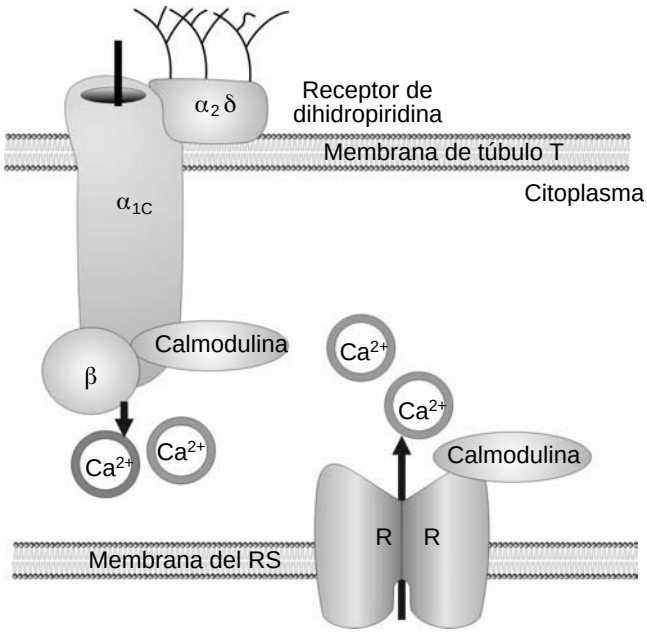


Figura 2–10. Receptores involucrados en el mecanismo de contracción–excitación.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

dependen de movimientos iónicos que ocurren en uno y otro lado de la membrana celular.

El potencial de acción de la célula miocárdica se clasifica de acuerdo con su respuesta, sea rápida o lenta. La respuesta rápida ocurre en los miocitos de las aurículas y los ventrículos mediante fibras de conducción especializadas (fibras de Purkinje). Las de respuesta lenta se encuentran en el NSA y el nodo AV.[30,31]

A continuación se describe el potencial de acción de las aurículas, los ventrículos y las fibras de Purkinje. Durante la fase de reposo, la célula cardiaca tiene un potencial negativo al compararlo con el exterior y describe diversas fases:

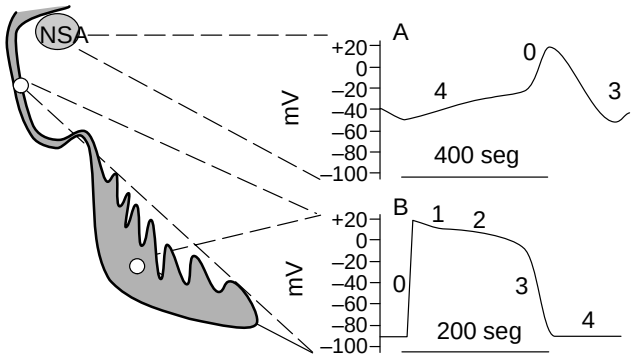


Figura 2–11. Potencial de acción.

- **Fase 0.** Durante el reposo, el potencial de membrana es de aproximadamente –90 mV. Cuando la célula es estimulada de manera apropiada, ocurren diversos cambios iónicos que modifican el potencial de membrana; primero ocurre un aumento rápido que va de –90 mV a +20 mV, causado por el incremento transitorio en la conductancia del Na^+.
- **Fase 1.** Periodo de estancamiento donde se inicia la repolarización causada por el movimiento del ion K^+ fuera de la célula y por la disminución de la conductancia al Na^+.
- **Fase 2.** Se conoce como meseta y es donde se abren los canales de Ca^{2+} , para provocar un incremento significativo de este electrólito dentro de la célula miocárdica.
- **Fase 3.** Repolarización causada por la mayor salida de K^+ con hiperpolarización de la membrana, acompañada de inactivación de los canales de Ca^{2+}.
- **Fase 4.** Momento en que la membrana se encuentra en reposo; el potencial de membrana está cerca del potencial de equilibrio del K^+ (figura 2–11A).

Las células del NSA y del nodo AV se caracterizan por una despolarización progresiva durante la fase 4, conocida como "potencial de marcapaso." Las fases que comprende son:

- **Fase 0.** Inicia el potencial de acción causado por un incremento en la corriente de Ca^{2+} al interior de la célula; esta fase también ocurre en el nodo AV y las fases 1 y 2 no están presentes.
- **Fase 3.** Denota la repolarización causada por incrementos en la conductancia al K^+ con mayor salida de K^+.
- **Fase 4.** Despolarización lenta causada por la conductancia al Na^+, que resulta en una mayor entrada de Na^+ a la célula (figura 2–11B).

La membrana celular de las células cardiacas está formada por una bicapa de fosfolípidos que no son permeables a los cationes hidrofílicos de K^+, Na^+ y Ca^{2+}. Dichos cationes se mueven al otro lado de la membrana a través de varias proteínas de membrana que sirven de canales para cada catión en particular y no pueden atra-

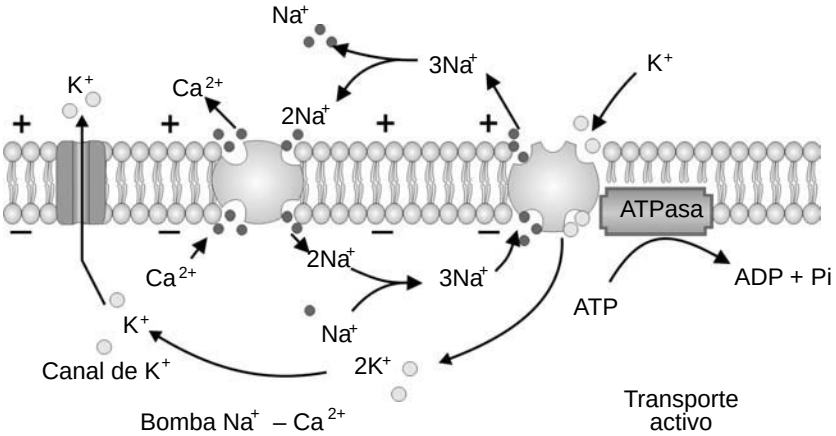


Figura 2–12. Intercambio iónico.

vesar la barrera si no se cuenta con estos canales iónicos. El movimiento de estos cationes obedece a las leyes de difusión simple.

Algunos de estos canales son abiertos o cerrados por los cambios en el potencial de membrana, como ocurre con los canales rápidos de Na^+, responsables de la fase 0 del potencial de acción (canales dependientes de voltaje).

También hay canales que responden a cambios en la concentración de neurotransmisores, hormonas o fármacos (canales dependientes de descarga); por ejemplo, los encontrados en el músculo liso de los vasos sanguíneos, que responden a la norepinefrina y permiten la entrada de Ca^{2+}.

Otros cationes se unen a proteínas y se intercambian de un lugar a otro de la membrana, obedeciendo a un gradiente eléctrico o de concentración, donde el transporte es por difusión facilitada, como ocurre con el intercambio de Na^+ con Ca^{2+}. Por último, cuando el transporte se realiza en contra de sus gradientes eléctricos o de concentración, se requiere energía para realizar los movimientos; el ejemplo más claro de esto es la bomba ATPasa, una proteína que extrae tres moléculas de Na^+ e introduce dos moléculas de K^+, mediante energía obtenida por ATP (figura 2–12).[5,6,32,33]

Los gradientes de Na^+, K^+ y Ca^{2+} están equilibrados mediante las proteínas de membrana; si el suministro de energía en la célula está disminuido por un mal aporte de oxígeno, el transporte activo se ve afectado y origina una reducción en los gradientes de concentración, que afectan la actividad eléctrica del corazón. El transporte activo se encarga de mantener las concentraciones de K^+ altas en el interior de la célula y las de Ca^{2+} y Na^+ bajas; estos cationes tienden a difundirse a través de la membrana por sus gradientes eléctricos. Las vías de escape para el K^+ en la membrana están abiertas y la permeabilidad es mucho más alta que para el Na^+ y el Ca^{2+}. Cuando el K^+ se difunde desde la célula, deja a la célula menos permeable a los aniones, creando en el interior de la célula un ambiente electronegativo.[34]

La actividad del NSA se lleva a cabo principalmente por conducción de célula–célula, además de las vías especializadas dentro de la aurícula (tractos internodales);

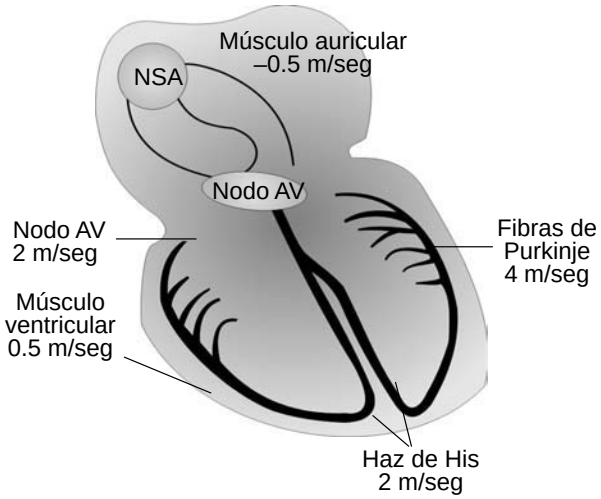


Figura 2–13. Vías de conducción.

el impulso cardiaco se difunde desde el NSA por toda la aurícula derecha a lo largo de las fibras miocárdicas auriculares normales, además de una vía especial (fascículo de Bachmann) que conduce el impulso desde el NSA a la aurícula izquierda a una velocidad cercana a 0.5 m/seg.

En general, la conducción se realiza por una vía disponible de la aurícula al ventrículo a través de células especializadas del nodo AV, localizado en la región posteroinferior del *septum* interauricular, que disminuye considerablemente el impulso de conducción (cerca de 0.05 m/seg), permitiendo así una completa despolarización auricular y contracción (figura 2–13).[4,9,35]

Los impulsos se transmiten del nodo AV hacia el haz de His y de ahí se desplazan a lo largo de la rama derecha e izquierda por el *septum* ventricular a una velocidad estimada de 2 m/seg hacia las fibras de Purkinje con una velocidad de conducción de 4 m/seg.

El sistema de conducción permite una rápida despolarización organizada del ventrículo, necesaria para generar una presión eficaz durante la sístole. Las alteraciones en el sistema de conducción pueden condicionar una disminución en la efectividad de la presión generada por los ventrículos y precipitar taquiarritmias por mecanismos de reentrada.[4,9,36]

REFERENCIAS

1. **Gavaghan M:** Cardiac anatomy and physiology: a review. *AORN* 1998;67(4):802–822.
2. **Johnson B, Adi A, Licina M, Hillel Z, Thys D *et al.*:** Cardiac physiology. En: Kaplan J: *Kaplan's cardiac anesthesia.* 5ª ed. Filadelfia, Elsevier, 1006:71–89.
3. **O'Rourke B, Cortassa S, Aon M:** Mitochondrial ion channels: gatekeepers of life and death. *Physiology* 2005;20:303–315.
4. **Vargas T:** Fisiología cardiovascular. En: Luna P: *Anestesia cardiovascular.* 3ª ed. México, McGraw–Hill, 2005:13–24.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

5. **Harvey V:** *Essential of cardiovascular physiology.* University of Minnesota. 1987:43–80.
6. **Ashley E:** Cardiovascular examination. En: Ashley E: *Cardiology explained.* California, Remedica, 2003:5–15.
7. **Mendelowitz D:** Heart rate and cardiac function. *News Physiol Sci* 1999;14:155–161.
8. **Townsend J, Littler W:** Cardiac vagal activity: a target for intervention in heart disease. *Lancet* 1995;345:937–938.
9. **Guyton C:** Regulación nerviosa de la circulación y control rápido de la presión arterial. En: Guyton H: *Tratado de fisiología médica.* 11ª ed. España, Elsevier, 2007:204–225.
10. **Romano S, Pistolesi M:** Assessment of cardiac output from systemic arterial pressure in humans. *Crit Care Med* 2002;30 (8):1834–1841.
11. **Torrent GF, Kocica M, Corno A, Komeda M, Cox J *et al.:*** Systolic ventricular filling. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25:376–386.
12. **Chemla D, Coirault C, Hébert J, Lecarpentier Y:** Mechanics or relaxation of human heart. *News Physiol Sci* 2000;15: 78–83.
13. **Pirrachio R, Cholley B, De Hert S, Cohen A, Mebazaa A:** Diastolic heart failure in anesthesia and critical care. *Br J Anaesth* 2007;98:707–721.
14. **Cingolani H, Pérez N, Camilion C:** An autocrine/paracrine mechanism triggered by myocardial stretch induces changes in contractility. *News Physiol Sci* 2001;16:88–93.
15. **Mohler P, Wehrens X:** Mechanisms of human arrhythmia syndromes: abnormal cardiac macromolecular interactions. *Physiology* 2007;22:342–350.
16. **Keurs H, Boyden P:** Calcium and arrhythmogenesis. *Physiol Rev* 2007;87:457–506.
17. **MacIntosh B:** Role of calcium sensitivity modulation in skeletal muscle performance. *News Physiol Sci* 2003;18:222–225.
18. **Bers D:** Altered cardiac myocyte Ca^{2+} regulation in heart failure. *Physiology* 2006;21:380–387.
19. **Brette F, Orchard C:** Resurgence of cardiac t–tubule research. *Physiology* 2007;22:167–173.
20. **McDonald K:** Regulation of cardiac muscle contraction: how paramount are the sarcomeres? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;293:R961–R962.
21. **Visser F, Lytton J:** K dependent Na^+/Ca^{2+} exchangers; key contributors to Ca^{2+} signaling. Physiology 2007;22:185–192.
22. **Hinken A, Solano J:** A dominant role of cardiac molecular motors in the intrinsic regulation of ventricular ejection and relaxation. *Physiology* 2007;22:73–80.
23. **Fuchs F, Smith S:** Calcium, cross–bridges, and the Frank–Starling relationship. *News Physiol Sci* 2001;16:5–10.
24. **Moss R, Fitzsimons D:** Frank–Starling relationship, long on importance, short on mechanism. *Circ Res* 2002;90:11–13.
25. **Diwan A, Dorn G:** Decompensation of cardiac hypertrophy: cellular mechanisms and novel therapeutic targets. *Physiology* 2007;22:56–64.
26. **Jadraque J:** Fisiopatología de la circulación coronaria. En: Jadraque: *Cardiopatía isquémica: angina de pecho, infarto de miocardio.* 2ª ed. España, Ediciones Norma, 1988:65–67.
27. **Gordon A, Regnier M, Homsher:** Skeletal and cardiac muscle contractile activation: tropomyosin "rocks and rolls". *News Phisiol Sci* 2001;16:49:55.
28. **Hamilton S, Serysheva I, Strasburg G:** Calmodulin and excitation–contraction coupling. *News Physiol Sci* 2000;15: 281–284.
29. **Yang D, Song L, Zhu W, Chakir K, Wang W *et al.:*** Calmodulin regulation of excitation–contraction coupling in cardiac myocytes. *Circ Res* 2003;92:659–667.
30. **Goaillard J, Marder E:** Dynamic clamp analyses of cardiac, endocrine and neural function. *Physiology* 2006;21: 197–207.
31. **Salama G, Chon B:** Images of action potential propagation in heart. *News Physiol Sci* 2000;15:33–41.
32. **Mathias R, Cohen J, Gao J, Wang Y:** Isoform–specific regulation of the Na^+–K^+ pump in heart. *News Physiol Sci* 2000; 15:176–180.
33. **Noble D:** Modeling the heart. *Physiology* 2004;19:191–197.
34. **Mason T, Wikman–Coffelt J, Amsterdam E, DeMaria A:** Mecanismos de la contracción cardiaca: relaciones estructurales, bioquímicas y funcionales en el corazón sano y en el corazón enfermo. En: Sodeman W: *Fisiopatología clínica.* 6ª ed. México, Interamericana, 1984:250–290.
35. **Gimbrone MA Jr, Topper JN, Nagel T, Anderson KR, García CG:** Endothelial dysfunction, hemodynamic forces and atherogenesis. *Ann NY Acad Sci* 2000;902:230–240.
36. **Hamilton WF, Moore JW, Kinsman JM *et al.:*** Studies on the circulation: IV. Further analysis of the injection method, and of changes in hemodynamics under physiological and pathological conditions. *Am J Physiol* 1932;99:534–551.

Capítulo 3

Fisiología respiratoria

Julio Sandoval Zárate, Edgar Bautista Bautista

INTRODUCCIÓN

El aparato respiratorio tiene la función primordial de efectuar el intercambio gaseoso necesario para llevar oxígeno (O_2) a los tejidos y remover el bióxido de carbono (CO_2), producto final del metabolismo celular aeróbico.

Sin embargo, esta función depende de la integridad e interacción del propio aparato respiratorio, la sangre, el sistema cardiovascular y los sistemas nerviosos central y periférico.

Para que la respiración se lleve a cabo se requieren varios procesos que se podrían subdividir en:

1. Ventilación: implica el mecanismo a través del cual se toma el oxígeno de la atmósfera y se lleva hasta el alveolo.
2. Intercambio de gases alveolocapilar.
3. Transporte de oxígeno DO_2 de la sangre a los tejidos y el siguiente paso, que consiste en permitir el uso de oxígeno a un nivel celular necesario para mantener el metabolismo aeróbico de los tejidos.
4. Consumo de oxígeno basal, que permita el uso del oxígeno en el nivel celular para mantener el metabolismo aeróbico de las células.

Comprender la fisiología respiratoria normal es un prerrequisito para alcanzar el entendimiento de los mecanismos de alteración del intercambio gaseoso como causa de hipoxemia durante cualquier tipo de anestesia y cirugía.

MECÁNICA DE LA VENTILACIÓN

Músculos respiratorios[1]

La fisiología del sistema respiratorio no puede considerarse independiente de su estructura, sobre todo la de características que afectan la función mecánica de los pulmones. Los músculos respiratorios (MR) se encargan de efectuar a través de su contracción los cambios de presión intratorácica. Es este gradiente de presión entre la vía aérea y los alveolos el que genera un flujo de aire inspiratorio y espiratorio, conocido en el área de la fisiología como ventilación (figura 3–1). En condiciones normales sólo la inspiración es la parte del ciclo ventilatorio que consume energía, mientras que la espiración es normalmente pasiva, gracias a la elastancia de los pulmones y de la caja torácica, los cuales permiten generar un gradiente de presión que permite el flujo espiratorio. La espiración se convierte en un proceso activo sólo cuando existe insuficiencia respiratoria.

Los músculos de la inspiración incluyen al diafragma, que es el principal músculo respiratorio, y los músculos auxiliares (intercostales externos, escalenos y esternocleidomastoideos). Por su parte, los músculos espiratorios abarcan los abdominales (oblicuos internos y externos, abdominales transversos, recto abdominal, músculos glóticos, diafragma) e intercostales internos.

Diafragma[1,2]

Es el músculo inspiratorio más importante y el único que tiene a su cargo la inspiración durante la ventilación

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

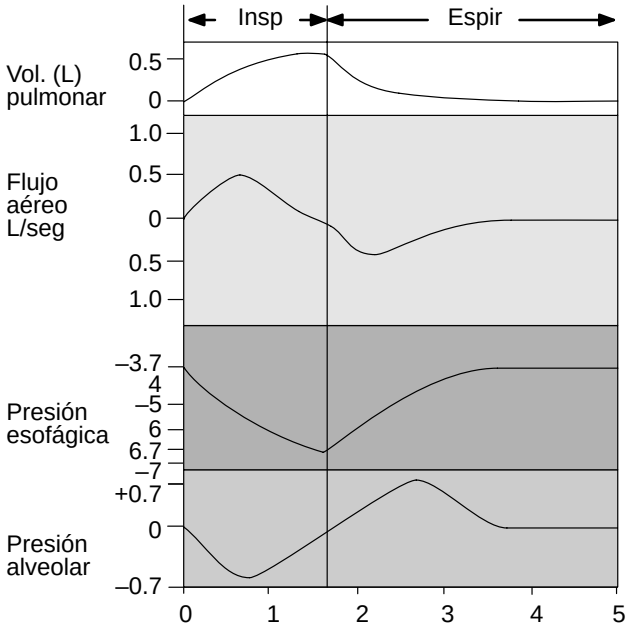


Figura 3–1. Presión, flujo aéreo y cambios de volumen pulmonar durante la inspiración y la espiración. Tomado de: Berne RM, Levy MN: *Principles of physiology.* 2ª ed. St. Louis, Mosby, 1996.

en reposo. Está inervado por los nervios frénicos desde el tercer, cuarto y quinto segmentos cervicales. La porción central del diafragma (tendón central) se compone de una ancha extensión de fibras musculares decusadas, en forma muy similar a un boomerang, con el vértice dirigido hacia el esternón y la concavidad hacia la columna vertebral.

Las fibras musculares con inserciones costales se elevan en sentido anterior de la apófisis xifoides y alrededor de la convexidad del tórax de las costillas séptima a duodécima. Luego, las fibras crurales se levantan de los márgenes laterales de L1–L3 en el lado derecho y de L1–L2 en el lado izquierdo. Estas fibras convergen hacia el tendón central

El diafragma se compone de tres tipos de fibras musculares:

- Tipo 1: oxidativas, de contracción lenta y resistentes a la fatiga.
- Tipo 2a: oxidativas–glucolíticas, de contracción rápida y resistentes a la fatiga.
- Tipo 2b: glucolíticas, de contracción rápida y no resistentes a la fatiga.

Normalmente las fibras tipo 1 representan 50% de las fibras musculares, las de tipo 2a representan 20% y las de tipo 2b representan 30%.

El diafragma recibe su irrigación de las arterias frénica e intercostal, y de las ramas de la mamaria interna. En contraste con el resto de los músculos esqueléticos, no hay indicios en el diafragma de limitación del flujo sanguíneo al contraerse el músculo. De hecho, el incremento en la demanda de O_2 por el trabajo diafragmático es apoyado en gran medida por el gran incremento en el flujo sanguíneo más que por la extracción tisular de O_2. El diafragma genera su fuerza pico a 130% de su longitud basal en reposo, a diferencia del músculo de las extremidades.

Los MR se caracterizan por sus relaciones longitud–tensión, fuerza–frecuencia y fuerza–velocidad. El diafragma tiene forma de domo y la relación entre presión y el radio de la curvatura debe considerarse particularmente en enfermedades que generan atrapamiento aéreo y, por ende, aplanan el diafragma, disminuyendo su capacidad de producir fuerza, para ponerlo en desventaja. La presión generada por el diafragma se calcula con la ley de Laplace, la cual describe la relación entre presión (P), tensión (T) y radio (r) de la curvatura.

$$P = 2 \times T/r$$

MÚSCULOS RESPIRATORIOS ACCESORIOS

Los escalenos y esternocleidomastoideos funcionan poco o nada durante la ventilación en reposo, pero durante el ejercicio y en la insuficiencia respiratoria —condiciones en las que se incrementan las demandas ventilatorias— se contraen con energía.

Espiración

La espiración se cumple de manera pasiva durante la ventilación en reposo. Dado que el pulmón y la pared torácica son elásticos, tienden a recuperar su posición de equilibrio después de cumplirse su expansión activa durante la inspiración. La espiración se vuelve activa durante el ejercicio, la hiperventilación voluntaria y la insuficiencia respiratoria. Los músculos más importantes durante la espiración son los de la pared abdominal, que al contraerse se incrementa la presión intraabdominal y el diafragma es llevado hacia arriba.

TRABAJO RESPIRATORIO

Los MR normalmente desarrollan el trabajo respiratorio (WOB) durante la inspiración, que es la fase activa

del ciclo ventilatorio (Ti/Tot). En condiciones de reposo la espiración es un proceso pasivo.

La ventilación espontánea sólo consume entre 1 y 2% del consumo de O_2 basal (VO_2) (0.25 a 0.5 mL/min/L o aproximadamente 0.4 J/L con un rango de 0.3 a 0.6 J/L); sin embargo, durante la ventilación con resistencia inspiratoria el gasto energético de los MR es mucho mayor y es proporcional al trabajo inspiratorio.

El WOB total desarrollado por un paciente intubado y bajo AMV en un ciclo ventilatorio incluye el WOB fisiológico y el impuesto, entendiendo por este último el necesario para ventilar a través del tubo endotraqueal (TET), el circuito del ventilador y el que implica el propio ventilador, el cual se considera también un trabajo de resistencia al flujo. La ecuación de movimiento en el pulmón expresa la presión total generada a través del sistema respiratorio (P_{TOT}) por los músculos respiratorios necesaria para convertir la elasticidad (medida como elastancia: E) del sistema respiratorio (pulmón y pared del tórax), para inflarlo a un determinado volumen.

$$P_{TOT} = (E*V) + (R*V) + (I*V)$$

Donde

E = elastancia.
V = volumen torácico.
R = resistencia.
V = flujo.
I = inercia.
V = aceleración de flujo.

(R*V) es el término de resistencia; indica el componente de P_{TOT} necesario para convertir la resistencia de las vías aéreas, el parénquima pulmonar y la pared torácica para producir un flujo a una determinada velocidad.

(I*V) es el término de inercia; indica el componente necesario para convertir la tendencia del gas en el sistema respiratorio, para resistirse a ser puesto en movimiento (I); incluye la tasa de aceleración del flujo (V). La inercia depende de la densidad del gas, porque la densidad del aire dentro de un cuarto es muy baja. Este último componente de la ecuación es tan bajo que el último componente de la ecuación puede ser considerado como intrascendente.

PRESIÓN Y GRADIENTES DE PRESIÓN

Durante la ventilación normal el descenso del diafragma origina que la porción baja de la caja torácica incremente su diámetro transversal y anteroposterior conforme la caja torácica se agranda; la presión intratorácica (generalmente medida como presión pleural: P_{pl}) cae y crea un gradiente de presión que permite que el aire entre en la cavidad torácica y expanda el pulmón. Al caer la presión intratorácica el desplazamiento hacia abajo de los contenidos abdominales se incrementa la presión infraabdominal: P_{ab} (figura 3–2). La relación entre estas dos presiones se conoce como presión transdiafragmática: P_{di}.

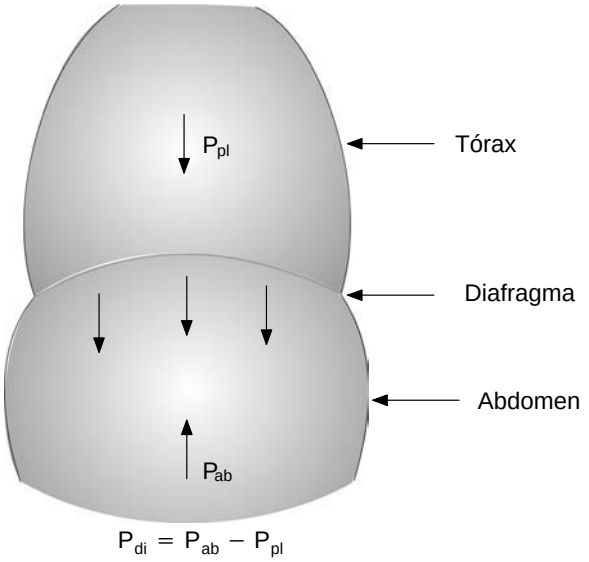


Figura 3–2. Concepto de presión transdiafragmática. Tomado de: Grippi MA: *Pulmonary pathophysiology.* Filadelfia, Lippincott Williams & Wilkins, 1995:16.

$$P_{di} = P_{ab} - P_{pl}$$

La presión transdiafragmática positiva indica contracción del diafragma activa. Cuando se paraliza o se fatiga el diafragma, se mueve hacia arriba. Para generar flujo aéreo inspiratorio y espiratorio debe crearse un gradiente de presión entre la apertura de la vía aérea y los alveolos. Este gradiente representa la presión a través del sistema respiratorio entero, llamada presión transtorácica, la cual es igual a la suma de la presión a través de la pared torácica más la presión a través del pulmón; presión transpulmonar.

La presión dentro de las vías aéreas pequeñas y los alveolos se conoce como presión alveolar (P_A). En reposo con la glotis abierta la P_A se aproxima a la presión atmosférica. La diferencia entre la P_{boca} y la P_A durante un ciclo ventilatorio se conoce como presión a través de la vía aérea (P_{TA}).

$$P_{TA} = P_{boca} - P_A$$

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

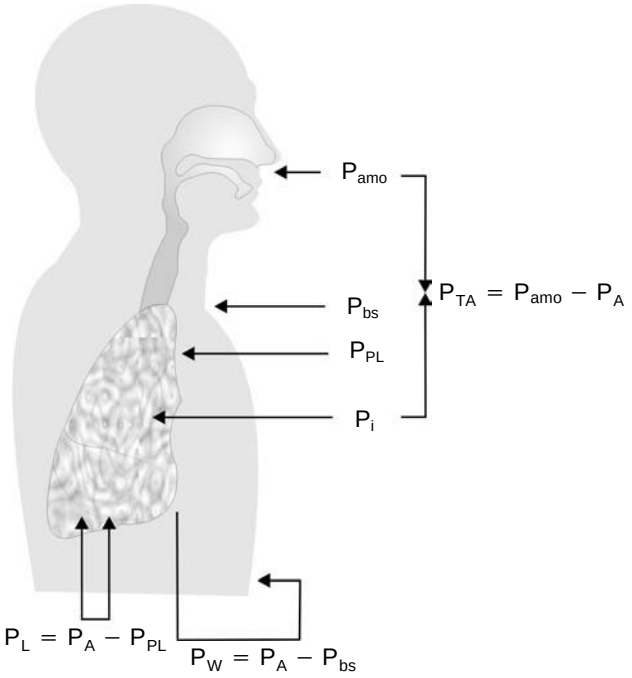


Figura 3–3. Representación esquemática de las presiones y gradientes de presión responsables del flujo aéreo. P_{amo}: P_{boca}; P_{bs}: presión en la superficie corporal; P_{pl}: presión pleural; P_A: presión alveolar; P_{TA}: presión total del sistema respiratorio *P_{amo} – PA; PL: presión transpulmonar = PA – PPL; P: presión transtorácica = PA – Pbs. Tomado de: Pilbean SP: *Mechanical ventilation. Physiological and clinical applications.* 3ª ed. Mosby, 1998.

La presión dentro de la caja torácica, entre la pleura parietal y la visceral, se conoce como presión pleural (P_{pl}); sus cifras promedio son de –5 cmH_2O con una diferencia de aproximadamente –6 a –7 cmH_2O entre la base y el ápex. La diferencia entre la presión alveolar y la presión pleural se llama presión transpulmonar o presión transmural (figura 3–3).

$$PT = P_A - P_{pl}$$

Determinantes de la presión alveolar

La presión alveolar P_A es la suma de la presión secundaria a la retracción elástica o presión elástica P_{EL} y de la presión pleural P_{pl}.

$$P_A = P_{EL} + P_{pl}$$

La P_A es positiva, negativa o de cero dependiendo de la fase del ciclo respiratorio. La P_{EL} es siempre positiva.

La P_{pl} es negativa durante la inspiración y la espiración relajadas, y es positiva durante la espiración forzada o bajo AMV.

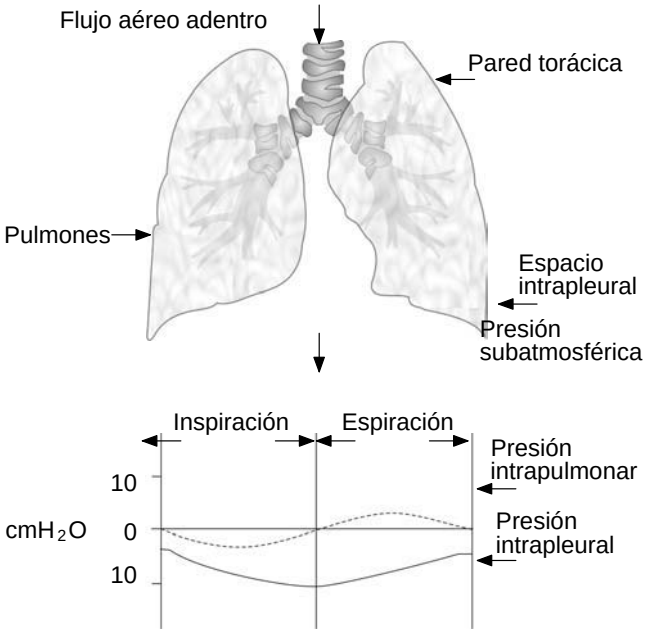


Figura 3–4. Cambios de presión en la vía aérea y presión pleural durante la ventilación espontánea.

Durante la inspiración la presión pleural negativa creada por la contracción de los músculos inspiratorios excede (en su valor absoluto) la presión elástica positiva, generando así una presión negativa alveolar. En el momento en que la presión alveolar se vuelve negativa en relación con la presión atmosférica (que es la presión a la apertura de la vía aérea) ocurre el flujo de aire inspiratorio.

Durante la espiración la relajación de los músculos inspiratorios disminuye la presión pleural a un valor menos negativo. La presión elástica excede a la presión pleural y la presión alveolar es positiva en relación con la presión atmosférica, permitiendo que se establezca un flujo aéreo espiratorio (figura 3–4).

PROPIEDADES FÍSICAS DEL SISTEMA

Relación presión–volumen

Si se toma el pulmón de un perro y se aísla, se canula la tráquea y se coloca dentro de un frasco, en el cual esta presión pueda ser reducida hasta –40 cmH_2O. Cuando la presión dentro del frasco disminuye por debajo de la presión atmosférica el pulmón se dilata e incrementa su volumen; esto se puede medir con un espirómetro, para trazar la curva presión–volumen del pulmón, que es equivalente a la obtenida con un balón intraesofágico

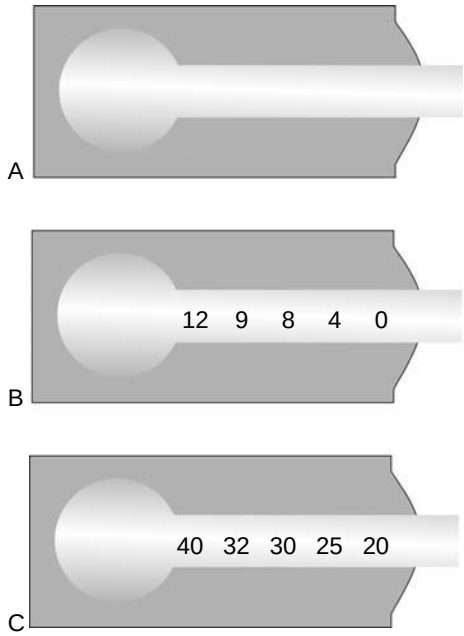


Figura 3–5. Modelo simplificado para el análisis de las relaciones de presión, flujo y volumen pulmonar. El parénquima pulmonar se representa por una esfera conectada a un tubo rígido —el árbol traqueobronquial—, el cual se abre a la atmósfera. La esfera y los porcentajes proximales del tubo se encuentran encerrados en una caja expansible (la caja torácica). ***A.*** Sistema al final de la inspiración. La presión generada por la elastancia es contrabalanceada por la presión pleural (P_{pl} de –20 cmH_2O); por lo tanto, la presión alveolar (PA) es de cero. Dado que la P_A iguala a la presión atmosférica (o presión de la boca de apertura de la vía aérea), bajo estas condiciones no existe un gradiente de presión para que exista flujo aéreo. ***B.*** Sistema durante la espiración pasiva. La relajación de los músculos inspiratorios permita que la presión obtenida de la elastancia convierta la P_{pl}. El resultado neto es una P_A de +15 cmH_2O ($P_A = P_{p1}$ + PP1 (+20) + (–5) ± 15) y un gradiente de + 15 cmH_2O para flujo espiratorio. ***C.*** Sistema durante una espiración forzada. La contracción activa de los músculos aspiratorios crea una presión pleural positiva P_{pl} (+ 25 cmH_2O) sumada a la presión elástica (+ 20 cmH_2O). El gradiente de presión para establecer el flujo espiratorio es de *45 cmH_2O. Tomado de: Grippi MA: *Pulmonary pathophysiology.* Filadelfia, Lippincott Williams & Wilkins, 1995:32.

midiendo la presión esofágica e indirectamente la presión pleural en un individuo conectado a un espirómetro y en inspiración profunda. Las curvas que sigue el pulmón durante el inflado y el desinflado son diferentes; este comportamiento se conoce como histéresis (figura 3–2).

Hay que observar que durante el desinflado el volumen pulmonar es mayor que durante el inflado para cualquier presión en particular; asimismo, debe señalarse que, aun en ausencia de toda presión que tienda a dilatar el pulmón, éste siempre contiene cierta cantidad de aire en su interior. En efecto, aunque la presión alrededor del pulmón se eleve por encima de la atmosférica llega a salir poco aire adicional, porque las pequeñas vías aéreas se cierran y atrapan el gas que se halla en los alveolos. Este cierre de la vía aérea ocurre con volúmenes cada vez más grandes a medida que avanza la edad y también en determinadas enfermedades pulmonares.[16–17]

Distensibilidad y elastancia

La inclinación de la curva de presión–volumen, es decir, el cambio volumétrico por unidad de cambio de presión, se conoce como distensibilidad. Con valores normales (presiones expansivas de –2 a –10 cmH_2O) el pulmón es muy distensible. La distensibilidad del pulmón humano es de unos 200 mL/cmH_2O; sin embargo, a presiones expansivas altas el pulmón es más rígido y su distensibilidad disminuye, lo cual se comprueba en una inclinación mucho menor de la curva.

La distensibilidad del pulmón depende de su tamaño. La presión que rodea al pulmón es menor que la presión atmosférica debido a la tracción elástica del pulmón. ¿A qué se debe el comportamiento elástico del pulmón (elastancia o retracción elástica), es decir, su tendencia a recuperar su volumen de reposo después de haber sido distendido? Uno de los factores es el tejido elástico que se ve en los cortes histológicos, donde las fibras elásticas y colágenas se hallan distribuidas en las paredes alveolares y alrededor de los vasos y bronquios. Es probable que el comportamiento elástico del pulmón se relacione más con la elongación simple de estas fibras que con su disposición geométrica.

Aunque la distensibilidad del pulmón normalmente se mide durante las maniobras estáticas, la distensibilidad dinámica puede ser medida durante la ventilación espontánea como cambio de volumen dividido por los cambios en la presión transpulmonar en punto de flujo cero.[18,19]

La línea curva describe las propiedades elásticas del pulmón; su desnivel representa la distensibilidad pulmonar, la cual disminuye conforme el volumen pulmonar se incrementa y pierde su distensibilidad. El área trapezoide entre la curva y el eje de las ordenadas define el trabajo elástico requerido por el pulmón para expandirlo a un nuevo volumen corriente por encima de la capacidad residual funcional (CRF) (figura 3–3).

Para que exista un flujo aéreo al interior de los pulmones debe existir un gradiente de presión que convierta la resistencia elástica de los pulmones y de la pared torácica a la expansión. La relación entre el gradiente de

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

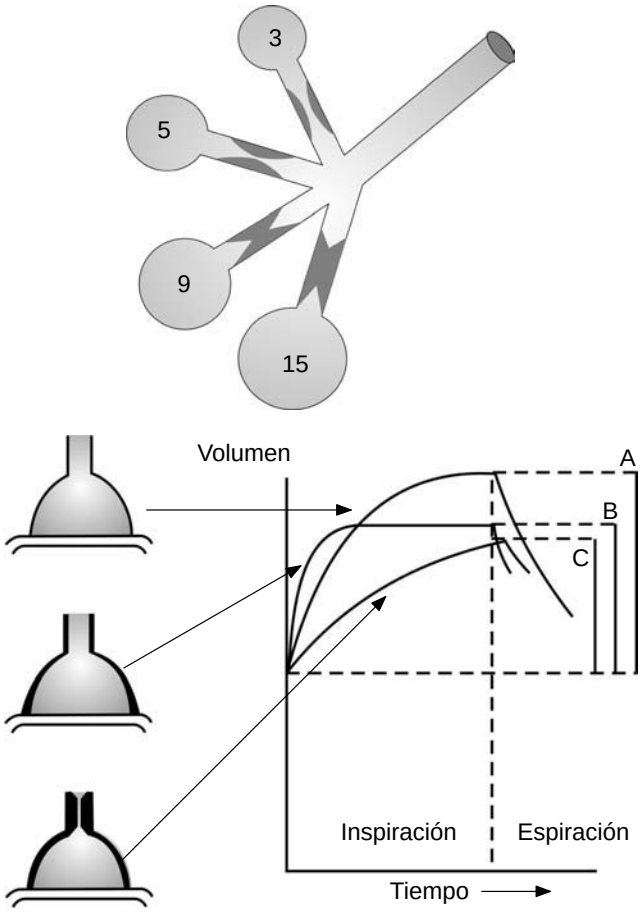


Figura 3–6. Constantes de tiempo. Efectos de los cambios en la resistencia y la distensibilidad sobre las constantes de tiempo pulmonar, inflados con iguales presiones. ***A.*** Normal; resistencia y distensibilidades. Se llena y se vacía normalmente. ***B.*** Resistencia normal, pero distensibilidad disminuida. Se llena y se vacía más rápido de lo normal (constante de tiempo disminuida), pero a menor volumen pulmonar. ***C.*** Distensibilidad normal con incremento en la resistencia. Se llena y se vacía más lentamente que lo normal (constante de tiempo incrementada) y a un volumen menor. Tomado de: West JB: *Respiratory physiology: the essentials.* 4ª ed. Baltimore, Williams and Wilkins, 1990.

presión (ΔP) resultante del cambio de volumen (ΔV) pulmonar y del tórax es independiente del tiempo y es conocido como distensibilidad total (C_T).

$$C_T\ (L/cmH_2O) = \Delta V\ (L)/\Delta P\ (cmH_2O)$$

El cálculo de la distensibilidad puede hacerse como distensibilidad dinámica (C_{dyn}), cambio de volumen dividido entre la presión pico de la vía aérea menos la presión positiva al final de la espiración PEEP o como distensibilidad estática (C_{st}), cambio de volumen dividido por la presión de *plateau* o de flujo cero menos PEEP; la diferencia es que la presión pico siempre será mayor que la presión de distensión al final de la inspiración porque incluye un componente necesario para convertir la resistencia de la vía aérea durante el flujo.

$$C_{dyn}\ (L/cmH_2O) = \Delta V\ (L)/\text{presión pico} - \text{PEEP}\ (cmH_2O)$$
$$C_{st}\ (L/cmH_2O) = \Delta V\ (L)/\text{presión plateau} - \text{PEEP}\ (cmH_2O)$$

Tensión superficial

Es la fuerza que actúa a través de 1 cm de largo en la superficie de un líquido. Éste es otro factor del comportamiento de presión–volumen y es precisamente la tensión superficial de la película de líquido la que tapiza los alveolos. Esta tensión se debe a que las fuerzas entre las moléculas del líquido son mucho más intensas que las que se ejercen entre el líquido y el gas, con el resultado de que la superficie del líquido se torna lo más pequeña posible. Este comportamiento se observa con facilidad en una burbuja del jabón soplada en el extremo de un tubo. Las superficies interna y externa de la burbuja se contraen todo lo posible para formar una esfera (superficie mínima para un volumen dado) y generar una presión que se puede predecir por la ley de Laplace:

$$\text{Presión} = (4 \times \text{tensión superficial})/\text{radio}$$

Cuando se trata de una sola superficie, como en un alveolo esférico tapizado por líquido, el numerador es 2 y no 4.

RESISTENCIA DE LAS VÍAS AÉREAS

La integridad estructural de las vías aéreas permite la expansión de las vías aéreas durante la inspiración y la retracción elástica pasiva sin que exista colapso durante la espiración.

La resistencia de las vías aéreas (RVA) es la diferencia de presión entre los alveolos y la boca, dividida por la velocidad del flujo aéreo; es inversa a la conductancia de la vía aérea. El flujo aéreo en el árbol transbronquial varía directamente con la presión de conducción e inversamente con la RVA. Supongamos que se miden las presiones de los espacios intrapleural y alveolar durante la ventilación normal. Antes de iniciarse la inspiración la presión intrapleural es de –5 cmH_2O a causa de la retracción elástica del pulmón. La presión alveolar es de cero (atmosférica) porque al no haber flujo aéreo tampoco hay caída de presión a lo largo de las vías aéreas. Sin embargo, se explica por la presión coloidosmótica

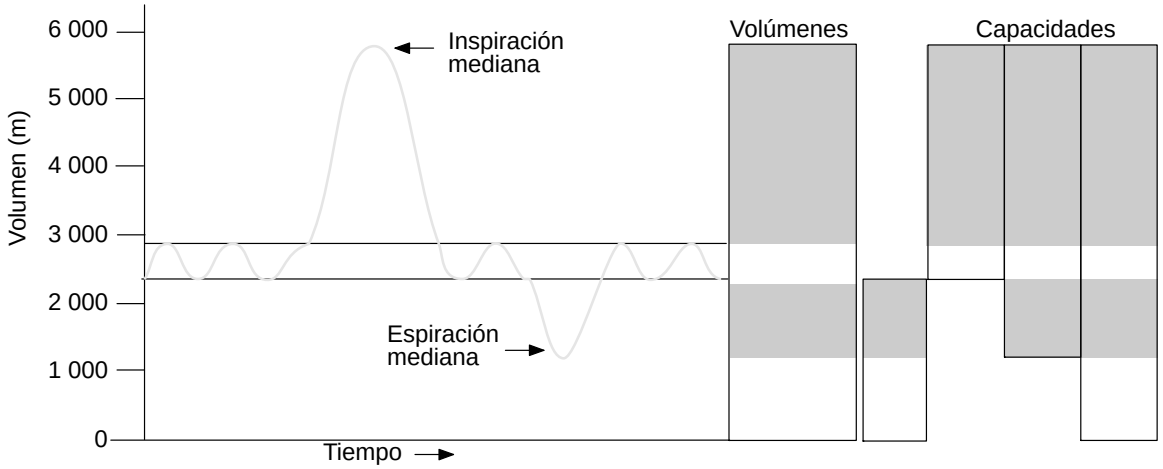


Figura 3–7. Volúmenes y capacidades pulmonares.

exterior, la cual es de 8 mmHg, y en parte por la presión hidrostática negativa exterior (8 mmHg). La presión del espacio intersticial negativa (subatmosférica) promueve por succión una pérdida lenta de fluido a través de los poros endoteliales.

INTERCAMBIO GASEOSO ANORMAL Y MECANISMOS DE HIPOXEMIA

El pequeño desequilibrio que normalmente se encuentra presente en la ventilación y la perfusión y la relación necesaria para el intercambio gaseoso que de ambos deriva se encuentra exagerado durante algunas enfermedades respiratorias. El mayor efecto de un radio V/Q disminuido es la hipoxemia y, aunque también tiene un efecto sobre la eliminación de CO_2, la repercusión sobre la oxigenación debe ser considerada como la principal alteración. La hipoxemia se define como la presión de oxígeno anormalmente baja en sangre y debe distinguirse de la hipoxia, que implica una oxigenación tisular inadecuada y es independiente de la presión o concentración de O_2 en sangre, la cual incluso puede ser normal (p. ej., anemia severa e intoxicación por monóxido de carbono).

La hipoxemia se gobierna por la presión barométrica reducida y se describe por la ecuación alveolar del aire.

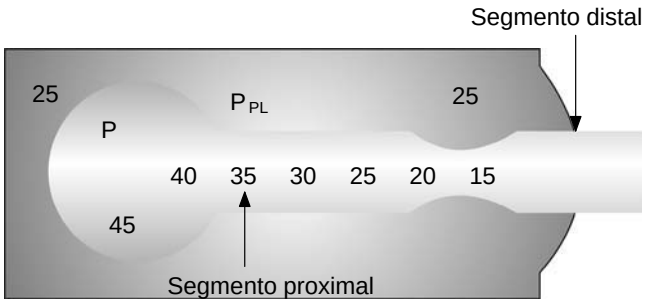


Figura 3–8. Teoría del punto de igual presión. Modelo usado para el análisis de la limitación al flujo espiratorio. En este modelo el tubo contiene una región colapsable que lo divide en proximal y distal. Durante la espiración forzada la creación de presiones transmurales negativas resulta en un estrechamiento del tubo y formación de un resistor de Starling. El flujo aéreo se vuelve limitado. Tomado de: Grippi MA: *Pulmonary pathophysiology.* Filadelfia, Lippincott Williams & Wilkins, 1995:35.

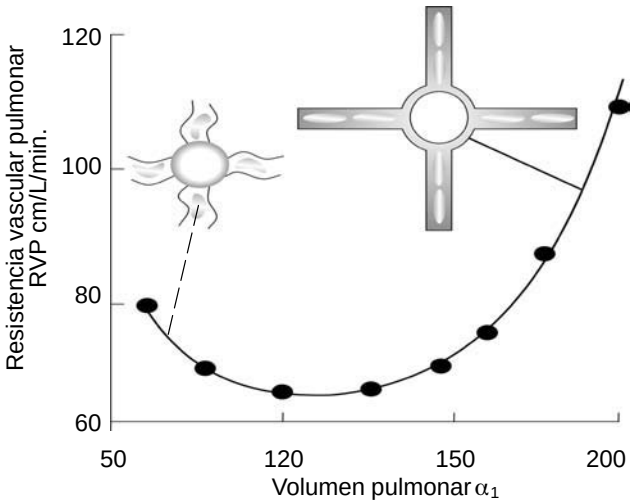


Figura 3–9. Diagrama que demuestra el efecto del volumen pulmonar sobre la resistencia vascular pulmonar. Tomado de: West JB: *Respiratory physiology: the essentials.* 4ª ed. Baltimore, Williams and Wilkins, 1990:62.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los principales mecanismos que causan hipoxemia o un importante desequilibrio de la relación V/Q incluyen:

1. Hipoventilación alveolar.
2. *Shunt* o cortocircuito.
3. Desequilibrio V/Q; disminución del radio V/Q.
4. Trastorno de la difusión.
5. Disminución de la PiO_2.
6. Disminución de la PvO_2.
7. Disminución del gasto cardiaco.

ECUACIÓN ALVEOLAR DEL AIRE

Describe la relación recíproca de la presión de oxígeno y de CO_2 en el gas alveolar.

Presiones parciales y contenido de CO_2 en las mezclas de gases

En una mezcla de gases la presión parcial de un gas por sí solo es proporcional al número de moléculas del gas presente en la mezcla. Más aún, la suma de las presiones parciales de los gases individuales iguala la presión total ejercida por la mezcla.

La concentración de un gas disuelto en un líquido es proporcional a la presión parcial del gas; esto se conoce como ley de Henry.

El aire se compone de oxígeno (O_2), con una concentración de 21%, y de nitrógeno (N_2), con una concentración de 79%. Las presiones parciales de O_2 (160 mmHg) y N_2 (600 mmHg) constituyen la presión total ejercida por el aire (760 mmHg) al nivel del mar.

Para la mayoría de los gases en solución, el contenido de gas es la cantidad de gas por unidad de volumen, como se determina por la solubilidad del gas. Por ejemplo, la cantidad de CO_2 unida a la hemoglobina en sangre es insignificante en comparación con la cantidad disuelta.

Ecuación alveolar del aire

La presión parcial de oxígeno en el alveolo (PAO_2) determina el contenido de oxígeno máximo potencial en la sangre. Los gases inhalados son humidificados por el tracto respiratorio superior; en el alveolo la presión parcial del vapor de agua es de 47 mmHg. La presión parcial de CO_2 es la misma en el alveolo y en la sangre arterial. La relación entre la PAO_2 y la $PaCO_2$ se define a través de la ecuación alveolar del aire.

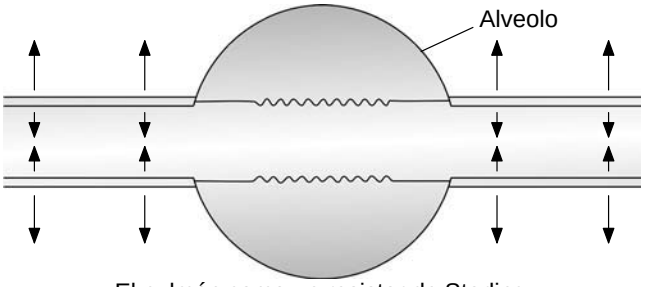


Figura 3–10. Diagrama que muestra los vasos alveolares y extraalveolares. Los vasos alveolares está expuestos a la presión alveolar mientras que los vasos extraalveolares son sensibles a los cambios en el volumen pulmonar dentro del parénquima pulmonar. Tomado de: Hughes JMB, Glazier JB, Maloney JE, West JB: Effect of lung volume on the distribution of pulmonary blood flow in man. *Resp Physiol* 1968;14:58–72.

$$PAO_2 = (PB - PH_2O) \times (FiO_2) - (PaCO_2/R)$$

Donde

PB = presión barométrica.
FiO_2 = fracción inspirada de oxígeno.
R = cociente respiratorio.

R es el radio obtenido de la relación entre la producción de CO_2 y el O_2 consumido por los tejidos (VCO_2/VO_2), y tiene un valor normal de 0.8. Por lo tanto, a nivel del mar, donde PB es de 760 mmHg y se asume una $PaCO_2$ normal de 40 mmHg, la PAO_2 se calcula como:

$$(760 - 47) \times (0.21) - (40/0.8) = 150 - 50 = 100 \text{ mmHg}$$

La diferencia entre la PAO_2 y la PaO_2 define el gradiente alveoloarterial de oxígeno, una medida útil de la efectividad pulmonar en la oxigenación.

Normalmente no debe ser mayor de 20 mmHg y siempre que este valor sea rebasado se podrá hablar de la existencia de un desequilibrio en la relación ventilación–perfusión.

Espacio muerto

La ventilación minuto es el volumen de aire exhalado en un minuto (V_E); tiene dos componentes: espacio muerto fisiológico (V_{DS}), que es ventilación desperdiciada, y ventilación alveolar (V_A), la cual participa directamente en el intercambio gaseoso. Normalmente el V_{DS} es alrededor de una tercera parte de la V_E. El radio del espacio

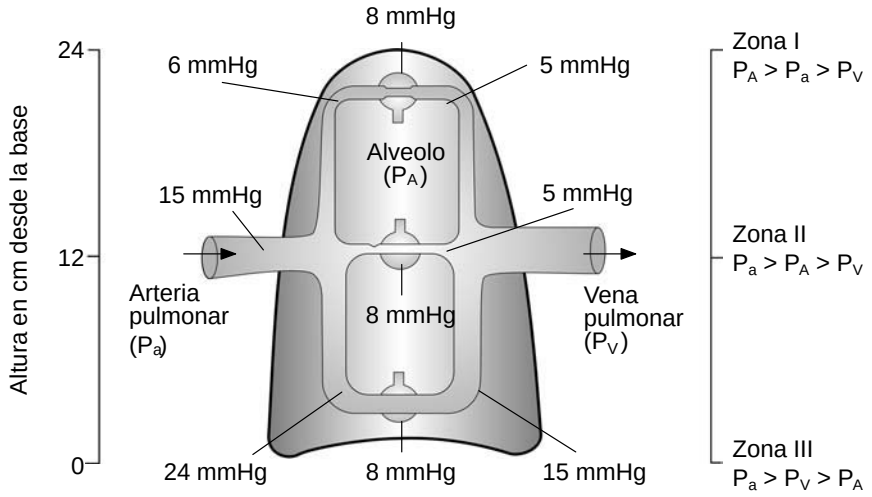


Figura 3–11. Zonas de West.

muerto al volumen corriente o tidal (V_D/V_T**)** puede ser calculado directamente usando la ecuación de Bohr:

$$V_D/V_T = PACO_2 - PECO_2/PACO_2$$

Dado que el espacio muerto no está perfundido, tiene una relación V/Q infinita. Los incrementos en el espacio muerto tienen un impacto muy pequeño sobre la oxigenación. En algunas enfermedades del parénquima pulmonar con incrementos considerables del espacio muerto éste es un mecanismo de desequilibrio VIQ que podría contribuir al desarrollo de hipercapnia.

Hipoventilación alveolar

La hipoventilación alveolar causa un incremento en las concentraciones arteriales de bióxido de carbono (CO_2). En consecuencia, la PaO_2 disminuye de manera recíproca. Esta hipoxemia no representa un problema directo de oxigenación, sino que más bien sucede como una consecuencia de la disminución de la PAO_2 y un incremento en la $PaCO_2$, de tal manera que, si la ventilación se restaura a la normalidad, la hipoxemia se corrige a través de la corrección de las otras presiones PAO_2 y $PaCO_2$. La integridad del gradiente alveoloarterial garantiza que otros mecanismos no participen como mecanismos de hipoxemia.

Este mecanismo de hipoxemia es muy interesante, puesto que puede ser el resultado de alteración no sólo de la función pulmonar, sino de otros sistemas, como el SNC, y de enfermedades neuromusculares, intoxicaciones por sedantes y narcóticos, etc.

Shunt o cortocircuito

Ocurre cuando la sangre no oxigenada (venosa mixta) se mezcla directamente con sangre oxigenada proveniente de la sangre arterial en contacto con zonas bien ventiladas. El *shunt* intrapulmonar ocurre cuando la sangre venosa mezclada fluye a través de capilares que están en contacto con alveolos no ventilados (colapsados), por lo que esta sangre no puede tomar oxígeno ni deshacerse del bióxido de carbono. Incrementar la FiO_2 hasta 100% en estos pacientes no mejora la PaO_2 o mejora muy poco, porque el problema es la ausencia de

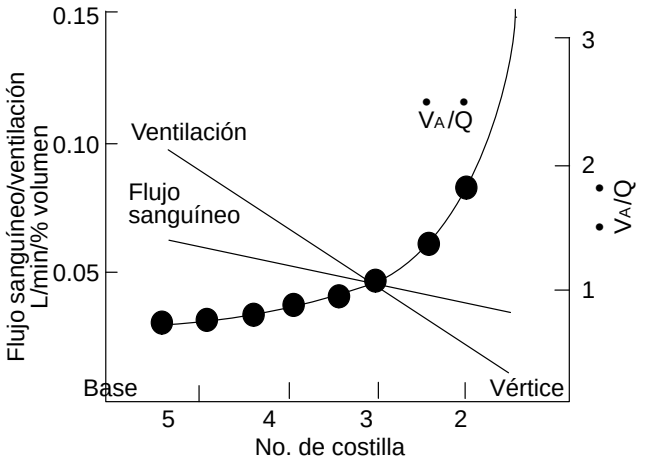


Figura 3–12. Variación regional de la relación entre la ventilación y la perfusión (V/Q) en diferentes zonas del pulmón de la base al ápice. La ventilación y la perfusión son mayores en la base; sin embargo, la relación V/Q es más baja en la base. Tomado de: West JB: *Ventilation/blood flow and gas exchange.* Oxford, Blackwell, 1977:30.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

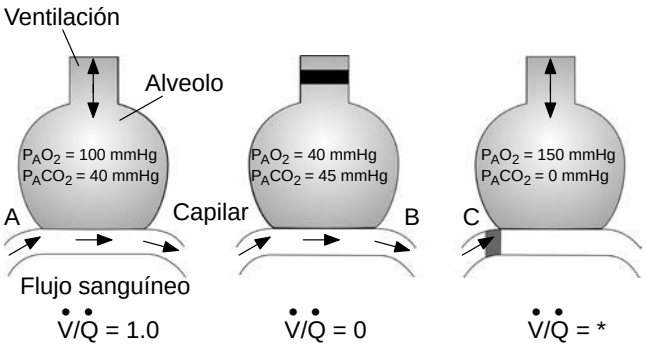


Figura 3–13. Modelo de tres compartimientos para el análisis de los efectos de diferentes relaciones V/Q sobre la presión alveolar de oxígeno PAO_2 y la presión alveolar de CO_2 $PACCO_2$. Se asume una presión inspirada de O_2 de 150 mmHg, una presión de oxígeno de sangre venosa mixta de 40 mmHg y una presión de CO_2 de 40 mmHg. ***A.*** V/Q = 1.0. La ventilación y la perfusión son perfectamente equilibradas entre sí. La PAO_2 es de 100 mmHg y la $PACO_2$ es de 40 mmHg, según predice la ecuación del gas alveolar. ***B.*** V/Q = 0. La unidad es perfundida, pero no ventilada. Las tensiones de gas alveolar igualan a las de la sangre venosa mixta. ***C.*** V/Q = 8. La unidad es ventilada, pero no perfundida. Las presiones de gas alveolar igualan a las del gas inspirado. Modificado de: Criner GJ, D'Alonzo GE: *Pulmonary pathophysiology.* 1ª ed. Connecticut, Blackwell Science, 1989.

contacto de la sangre con el aire alveolar. Se llama *shunt* absoluto o *shunt* de izquierda a derecha cuando la sangre se mueve de una cámara venosa o proviene de la circulación derecha al lado izquierdo, o de la circulación arterial sistémica, sin tener contacto con el gas alveolar.

La detección y cuantificación del *shunt* se efectúa a través de la siguiente fórmula:

$$CCO_2 - CaO_2/CCO_2 - CvO_2$$

Desequilibrio ventilación–perfusión. Valores bajos de la relación V/Q; $V_A/Q_C < 1$ y > 0

Es la causa más común de hipoxemia. Los radios V/Q con valores < 1 son llamados en algunas ocasiones *shunt* relativo, ya que producen hipoxemia e incremento en el gradiente alveoloarterial $P(A–a)O_2$. Contrario al *shunt* intrapulmonar, la sangre que perfunde estas unidades está expuesta a algo de ventilación, produciendo un incremento en la PCO_2 arterial y una disminución en la PaO_2; por suerte ésta es regional y no generalizada como en la hipoventilación, por lo que generalmente no causa una retención de CO_2 (figuras 3–13 y 3–14).

CONCLUSIONES

Los mecanismos normales de intercambio gaseoso se alteran en la mayoría de los pacientes durante la anestesia, sea que se encuentren ventilados espontáneamente o bien bajo asistencia mecánica ventilatoria.

En los pacientes previamente sanos se acepta que este trastorno en la oxigenación durante la anestesia es

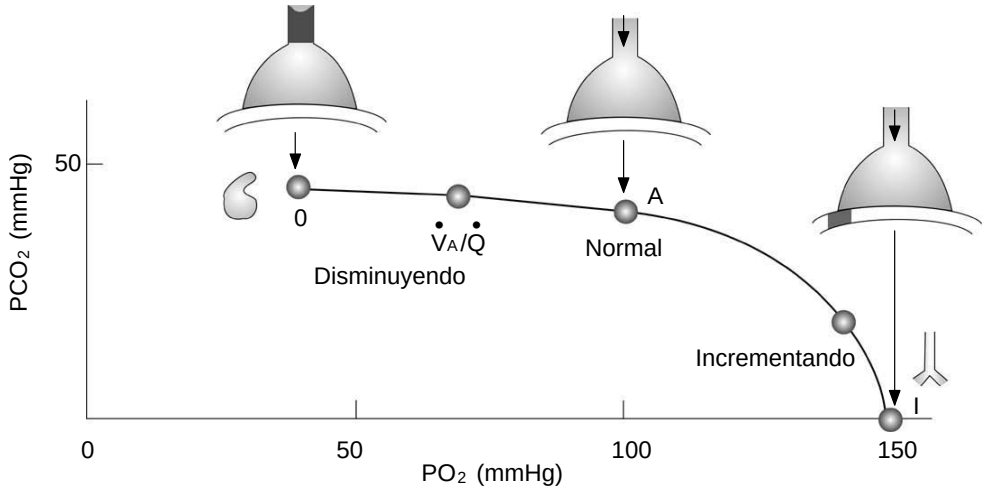


Figura 3–14. Efectos de la desigualdad de la relación ventilación–perfusión sobre el intercambio gaseoso. Las regiones con relaciones V/Q bajas en el pulmón ocasionan hipoxemia; cuando el flujo es 0 se denomina *shunt*. El espacio muerto compromete regiones en el pulmón con V/Q altos, las cuales contribuyen a hipercapnia, pero rara vez condicionan hipoxemia, La administración de oxígeno contrario a los casos de *shunt* mejora o corrige la hipoxemia de estos pacientes. Tomado de: West JB: *Ventilation/blood flow and gas exchange.* Oxford, Blackwell, 1977:37.

más grave en los pacientes obesos, de edad avanzada y fumadores. En varios estudios de pacientes sanos (jóvenes de mediana edad) el promedio de sangre venosa mixta *(shunt)* es de 10%, mientras que el porcentaje de desequilibrio V/Q va de pequeño a moderado. En pacientes con función pulmonar preoperatoria más deteriorada la anestesia general puede causar un considerable incremento del desequilibrio V/Q y grandes incrementos en regiones con *shunt* y con relaciones V/Q < 0.1 (infraventiladas).

Asimismo, existen cambios importantes en la frecuencia, el patrón respiratorio, el volumen minuto, el volumen pulmonar y, por ende, en la resistencia vascular pulmonar que deben ser considerados; es por ello que un conocimiento de la fisiología pulmonar durante condiciones normales resulta de mucha ayuda para la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de alteración ventilatoria y del intercambio gaseoso durante la anestesia.

REFERENCIAS

1. **Benumof J:** *Anesthesia for thoracic surgery.* 2ª ed. Filadelfia, W. B. Saunders, 1995.
2. **Grippi MA, Litzky LA, Manaker S:** *Pulmonary science and medicine; a review of fundamental principles.* 1ª ed. Filadelfia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
3. **Lumb A:** *Nunn's applied respiratory physiology.* 5ª ed. Oxford, Butterworth–Heinemann, 2000.
4. **Albert R, Spiro S, Jett J:** *Comprehensive respiratory medicine.* 1ª ed. Londres, Mosby, 1999.
5. **Beachey:** *Respiratory care, anatomy and physiology. Foundations for clinical practice.* 1ª ed. St. Louis, 1998.
6. **Culver BH (ed.):** *The respiratory system.* Seattle, ASUW Publications, 1997.
7. **Weibel ER:** *Morphometry of the human lung.* Berlín, Springer–Verlag, 1963.
8. **Hoppin FG Jr, Hildebrandt:** Mechanical properties of the lung. En: West JB (ed.): *Bioengineering aspects of the lung.* Vol. 3. Nueva York, Marcel Decker, 1977.
9. **Pappenheimer JR, Comroe JH, Cournand A** *et al.:* Standardization of definitions and symbols in respiratory physiology. *Fed Proc* 1950;9:602–615.
10. **Fenn WO:** Mechanics of respiration. *Am J Med* 1951;10:77–90.
11. **Mead J, Turner JM, Macklem PT, Little JB:** Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory flow. *J Appl Physiol* 1967;22:95–108.
12. **Pride NB, Permutt S, Riley RL, Bromberg BB:** Determinants of maximum expiratory flow. *J Appl Physiol* 1967;23: 646–662.
13. **Anthonisen NR, Fleetham JA:** Ventilation total, alveolar and dead space. En: Fahri LE, Tenney SM (eds.): *The respiratory system.* Vol. 4. Bethesda, American Physiologic Society, 1987:147–172.
14. **Comroe JH:** *Physiology of respiration.* 2ª ed. Chicago, Year Book Medical, 1974.
15. **Berne RM, Levy MN:** *Physiology.* 3ª ed. St. Louis, Mosby, 1993.
16. **Murray JF:** *The normal lung.* 2ª ed. Filadelfia, W. B. Saunders, 1986.
17. **West JB:** *Respiratory physiology.* 4ª ed. Baltimore, Williams and Wilkins, 1990.
18. **Fishman AP:** Pulmonary circulation. En: Fishman AP (ed.): *The respiratory system.* Vol. 1. Bethesda, American Physiological Society, 1985.
19. **Martin L:** Abbreviating the alveolar gas equation: an argument for simplicity. *Respir Care* 1985;30:964.
20. **Malley WJ:** *Clinical blood gases: applications and noninvasive alternatives.* Filadelfia, W. B. Saunders, 1990.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 4

Fisiología del sistema nervioso

Joel Lomelí González

El sistema nervioso de los seres humanos es el resultado de cientos de millones de años de evolución. En los inicios de la vida, cuando las células interaccionaban con el medio ambiente, generaban respuestas químicas a factores irritativos; no obstante, con el paso del tiempo las respuestas químicas se transformaron en movimiento, lo cual representa un camino hacia la evolución. La unión de células entre sí para formar organismos multicelulares requiere un sistema especializado que coordine las diversas respuestas de cada una de las células que integran estos organismos; para ello está el sistema nervioso, que es una herramienta indispensable que les brinda a los seres vivos la ventaja de evolucionar más rápidamente. Hoy en día el sistema nervioso de los mamíferos —y especialmente el de los seres humanos— es mucho más evolucionado, en comparación con el de cualquier otro ser vivo.

NEURONAS: PIEZAS DE UN ROMPECABEZAS HIPERCOMPLEJO Y DINÁMICO

La unidad fisiológica funcional del sistema nervioso es la neurona. Cada neurona del sistema nervioso central (SNC) integra una gran cantidad de información; por ejemplo, las α–motoneuronas de la médula espinal reciben en promedio 10 000 contactos sinápticos inhibitorios y excitatorios, y las células de Purkinje del cerebelo reciben hasta 100 000 de esos contactos;[10] en ciertas situaciones estas neuronas deben integrar toda la información que proveen ese número de sinapsis y dar respuesta o no con la generación de un potencial de acción que se conduce a través del axón. A su vez, las ramas terminales de los axones de cada neurona en el SNC relevan información a otras neuronas, pero la transferencia de la información mediante sus terminales se lleva a cabo de manera selectiva, lo cual indica que éstas no son sólo elementos conductores pasivos que actúan liberando neurotransmisor a la neurona blanco, sino que en realidad cada rama actúa como elemento dinámico disminuyendo o incluso inhibiendo totalmente la liberación del neurotransmisor mediante mecanismos que incluyen la inhibición presináptica.[16]

Recientemente se estudian de manera exhaustiva las neuronas espejo, que se activan cuando una persona observa a otra realizar una actividad motora y corresponden a las mismas que se activan en la persona que realiza el movimiento. Ya se demostró que estas neuronas sirven para imitar y aprender habilidades sociales.[20] Para algunos investigadores, el deterioro de la actividad de estas neuronas explica en parte los problemas de las personas que sufren autismo,[12] aunque es necesario obtener más información para sustentar por completo esta hipótesis.[28] El sistema nervioso de los seres humanos se divide en sistema nervioso central y sistema nervioso periférico.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Puede considerarse que el sistema nervioso central está formado por cinco componentes principales: telencéfalo, diencéfalo, cerebelo, tallo cerebral y médula espinal. A su vez, el tallo cerebral contiene el bulbo raquídeo, la

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

protuberancia anular y el cerebro medio, o mesencéfalo. El diencéfalo está constituido por el tálamo y el hipotálamo. En el telencéfalo se incluyen los hemisferios cerebrales — formados por la corteza cerebral—, la sustancia blanca subyacente y tres estructuras profundas: los ganglios basales, el núcleo amigdalino y el hipocampo. En la corteza cerebral se procesa toda la información sensorial y motora. El tálamo se encuentra en el centro del encéfalo, debajo de la corteza cerebral y arriba del hipotálamo. Las neuronas que componen el tálamo están organizadas por núcleos que actúan como relevos para la información sensorial que llega a la corteza cerebral, al hipotálamo y a los ganglios basales, distribuyendo armónicamente el total de información somatosensorial y visceral. El hipotálamo es la estructura más importante para mantener la homeostasis; así, un animal decorticado que mantenga intacto el hipotálamo podrá sobrevivir fácilmente, mientras que a otro al que se le destruya esta estructura sobrevivirá siempre y cuando se le brinden cuidados extremos. El tallo cerebral contiene la mayoría de los núcleos de los pares craneales y el sistema reticular activador ascendente que se encarga de regular el sueño y la vigilia. El cerebelo tiene la función de mantener la postura del cuerpo y en parte el control motor.

HEMISFERIOS CEREBRALES

El cerebro se divide en dos hemisferios: el izquierdo y el derecho. Cada hemisferio está especializado en diferentes funciones; por ejemplo, el hemisferio derecho se encarga de la creatividad y el izquierdo de las habilidades matemáticas y del habla. Como especie, el ser humano tiene muchas otras habilidades que se ejecutan al utilizar de manera simultánea o secuencial los hemisferios. Inmediatamente por debajo de la superficie de los hemisferios cerebrales se ubica la corteza cerebral que, sin duda, es la parte más evolucionada del cerebro. La neocorteza aparece hasta las últimas etapas de la evolución de los mamíferos y ocurrió en respuesta a que el medio ambiente hostil en que vivían obligaba a los animales de esas épocas a resolver problemas nuevos; el resultado fue que el cerebro aumentó su volumen y la corteza cerebral se plegó para formar estructuras llamadas circunvoluciones separadas por surcos. Este diseño permitió obtener más cantidad de corteza cerebral en el mismo volumen; entonces, la morfología del cerebro es *sui generis*.

Como se mencionó, algunas habilidades de la especie humana están circunscritas a uno de los hemisferios; por ejemplo, el habla se integra en 96% de la población en estructuras del hemisferio cerebral izquierdo. Hay dos áreas principales para ejecutar el habla: el área de Broca y el área de Wernicke, y ambas están conectadas por una vía bidireccional que se denomina fascículo longitudinal superior del cerebro.[7]

El lóbulo frontal del cerebro está involucrado en funciones cognoscitivas muy evolucionadas y se encarga de casi todas las funciones de la vida de relación, de tal manera que si esta sección del cerebro se dañara, es posible que las personas experimentaran un cambio radical en su comportamiento, debido a que el lóbulo frontal está implicado en la inhibición y el control del comportamiento.[13] A este respecto, un caso bien documentado es el de Phineas Gage, quien sufrió un accidente al insertársele una barra de acero por el pómulo izquierdo que le salió por el cráneo, destruyéndole gran parte del lóbulo frontal izquierdo; esto no le produjo deficiencias neurofisiológicas detectables importantes, pero sí le ocasionó un cambio profundo en la personalidad con alteraciones radicales en su conducta social.[17]

Anatomía funcional de la corteza cerebral

Desde el punto de vista anatómico, la corteza cerebral se divide en cuatro lóbulos: frontal, parietal, temporal y occipital, que corresponden a las áreas de los huesos del cráneo. No obstante, de acuerdo con su función, se divide en corteza somatosensorial, motora, visual, auditiva, olfatoria y de asociación. En general, la corteza cerebral tiene un espesor de 2 a 4 mm y seis capas —donde están ordenadas las neuronas— que van de las más superficiales a las más profundas en el siguiente orden:

- Capa I. Estrato molecular: no contiene somas de neuronas, sino dendritas de células ubicadas en la zona más profunda.
- Capa II. Estrato granuloso externo: contiene pequeñas células esféricas, denominadas gránulos.
- Capa III. Estrato piramidal externo: contiene varios tipos de células, muchas de las cuales son neuronas piramidales pequeñas; sin embargo, en la parte más profunda de esta capa se encuentran células piramidales grandes.
- Capa IV. Estrato granuloso interno: contiene también gránulos.
- Capa V. Estrato piramidal interno: contiene células piramidales que en general son de mayor diámetro que las células de la capa piramidal externa.

- Capa VI. Estrato multiforme: contiene axones que llevan información desde la corteza y hacia ella, que se mezcla con la sustancia blanca subyacente.[1]

El grosor de cada capa no es homogéneo y varía de acuerdo con la región de la corteza, de tal manera que las áreas motoras tienen más gruesa la capa V que contiene las grandes células de Betz, que son neuronas motoras piramidales. Las dendritas de las neuronas pueden estar contenidas en diferentes capas que no corresponden al lugar donde se encuentran los somas. Además de esta distribución en capas, las neuronas de la corteza están agrupadas entre sí en columnas funcionales ubicadas perpendiculares a la superficie de las circunvoluciones; estas columnas tienen un diámetro de entre 300 y 600 μm. En estas columnas, la neuronas integran globalmente la información de una modalidad en sí y las interconexiones entre las neuronas que componen cada columna son muy estrechas (Mountcastle, 1997).

Distribución topográfica de la corteza cerebral

Cada sección de la corteza somatosensorial recibe información de una región específica de la periferia de la parte contralateral del cuerpo, pero no todas las partes de la periferia están representadas de la misma manera en la corteza somatosensorial. Hay áreas que tienen mayor representación, mientras que otras tienen una representación muy pequeña, lo cual se debe a la cantidad de receptores sensoriales ubicados en la piel —a esta representación en la corteza somatosensorial se le denomina homúnculo sensorial—;[22] asimismo, hay un homúnculo motor ubicado en la circunvolución precentral y su representación también es asimétrica de acuerdo con la cantidad de unidades motoras que hay que comandar.[22]

El cuerpo calloso: unión entre hemisferios

Es un puente formado por axones que comunican un hemisferio con el otro y está constituido por más de 200 millones de axones que interconectan los sistemas neocorticales; el cuerpo calloso no transfiere actividad de aprendizaje o registros de memoria consolidados.[3] Por otro lado, la función de esta estructura consiste en intercambiar información entre los hemisferios para llevar a efecto funciones complementarias. Los datos clínicos de pacientes sometidos a incisión del cuerpo calloso (para el tratamiento de la epilepsia) indican que cuando el hemisferio que no integra el habla ve un objeto, la persona puede describirlo pero no puede llamarlo correctamente por su nombre.[29]

La memoria

Una de las capacidades mejor empleadas en los mamíferos, sobre todo en los primates, es su habilidad para generar recuerdos que permitan aprender nuevos conocimientos y predecir así el futuro con base en los acontecimientos actuales. Sin memoria no existiría una secuencia lógica en la continuidad de nuestra vida y esta habilidad quizá sea uno de los pilares de nuestra conciencia como especie, así que la memoria es básica para el aprendizaje.

Memoria a corto plazo

Es una herramienta que sirve para almacenar información que se olvida con facilidad; la información manejada como memoria a corto plazo tiene una duración que va de segundos a horas. Hay un tipo de memoria a corto plazo que se denomina memoria de trabajo, la cual dura solamente unos segundos. Un ejemplo de memoria de trabajo ocurre cuando nos indican verbalmente cual es el número telefónico de una persona, lo marcamos y segundos después de marcarlo lo olvidamos.[9] Se postula que en la memoria a corto plazo está implicada la activación de circuitos reverberantes; esta teoría tiene como alternativa la potenciación postetánica; por ejemplo, la estimulación tetánica de la neurona presináptica durante unos pocos segundos causa un incremento en la liberación del neurotransmisor y, por lo tanto, se produce un mayor efecto en la neurona postsináptica durante 60 seg.

Memoria a largo plazo

La memoria a largo plazo tiene su base en el hipocampo, donde están presentes los mecanismos moleculares necesarios para producir lo que se denomina potenciación a largo plazo. Las neuronas involucradas en este tipo de memoria expresan canales glutamatérgicos, N– metil d–aspartato (NMDA) y AMPA en sus membranas. Para que los canales NMDA se abran, es preciso que primero se produzca una pequeña despolarización, la cual se genera cuando los canales AMPA que conducen Na^+ son activados; con esa pequeña despolarización se retira una molécula de Mg^{2+} que en el estado basal se encuentra bloqueando el canal iónico. Cuando los canales

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

NMDA se abren, entra Ca^{2+} y el incremento de Ca^{2+} intracelular activa la calmodulina, que a su vez activa a la cinasa II, la cual fosforila a los receptores AMPA que aumentan su conductancia; además, la cinasa II moviliza más receptores AMPA hacia la membrana sináptica. Por otro lado, se ha propuesto que se libera un neurotransmisor retrógrado que va a la neurona presináptica para incrementar la liberación de más neurotransmisor a largo plazo. Curiosamente, para activar los canales NMDA se requiere una molécula de glicina, además del glutamato.

Este efecto potenciado de respuesta en la neurona postsináptica dura entre minutos y horas, e incluso días en los animales en libre movimiento.[4,5]

Para mantener la memoria a largo plazo, cuando ya está consolidada, no es necesaria la activación continua del sistema nervioso, incluso la total inactivación del cerebro por anestesia o hipotermia no produce una pérdida detectable de la misma. No obstante, algunas disfunciones cognoscitivas (como pérdida de la memoria) persisten más allá de tres meses después de una cirugía, como se ha descrito en 10% de los pacientes ancianos que recibieron anestesia general sin datos de hipoxia o de hipotensión arterial sistémica.[18] En general, el despertar de la anestesia es semejante al despertar de un sueño, sólo que es más profundo. La reactivación de los circuitos neuronales permite recobrar poco a poco la memoria y las funciones normales.

Tractos piramidales y extrapiramidales

La mayor parte de la salida de la corteza motora se distribuye en estructuras encefálicas por debajo de la corteza cerebral y sólo 5% de esta vía motora se proyecta directamente a la médula espinal, donde termina en la vía final común, que consiste en las α–motoneuronas ubicadas en las astas anteriores de la médula espinal. Sorprendentemente, 95% de las neuronas motoras piramidales se encargan de armonizar la actividad de otras neuronas en el encéfalo para realizar una tarea motora. Los axones de la vía piramidal discurren en sentido ipsilateral hasta el tallo cerebral, donde cruzan la línea media para controlar los movimientos de la parte contralateral del cuerpo; en esta parte el cruzamiento de estos axones forma las pirámides del bulbo raquídeo. Alrededor de 10% de las fibras no cruzan la línea media y descienden para formar parte del tracto corticoespinal ventral. En adición a estas fibras piramidales hay un gran número de colaterales que pasan a través de los ganglios basales para formar el tracto extrapiramidal. Por definición, los tractos extrapiramidales son todos los que transmiten información motora de la corteza cerebral a la médula espinal y que no forman parte de la vía piramidal. Los tractos piramidales y extrapiramidales tienen efectos opuestos en el tono del músculo esquelético. Así, los tractos piramidales causan una continua facilitación del tono muscular esquelético, mientras que los tractos extrapiramidales a través de los ganglios basales producen una inhibición de este mismo tono. Un daño selectivo a uno de los dos tractos puede producir espasticidad o flacidez.

Evaluación de la integridad de la vía piramidal

Una manera de evaluar clínicamente la vía piramidal consiste en la exploración del signo de Babinski, que se produce cuando el paso de un objeto por la planta del pie hace que se extiendan los dedos, cuando la respuesta normal sería una flexión.[30] El signo de Babinski positivo indica que la vía piramidal está dañada, mientras que el daño de tractos extrapiramidales no causa un signo de Babinski positivo.

Sistema talamocortical

Es un tracto que lleva casi todos los impulsos aferentes que provienen del cerebelo y de los ganglios basales, así como los impulsos visuales, auditivos, del gusto y del dolor. La única excepción de este camino lo constituye la información sensorial proveniente del olfato, ya que esta información pasa directamente hacia la corteza. El sistema talamocortical controla en gran medida el nivel de actividad de la corteza cerebral.

En fechas recientes se inició el estudio del núcleo reticular del tálamo (NRT) con un nuevo enfoque; se sabe que este núcleo forma parte de un circuito que enlaza el tálamo con la corteza cerebral y está implicado en mecanismos de atención,[6,31] además modula todas las comunicaciones talamocorticales y corticotalámicas.[31] El NRT subyace como un escudo entre el tálamo y la corteza cerebral, y funciona más bien como un filtro que permite modular la información. Para ello, este núcleo se divide en varios sectores sensoriales y motores, cada uno de lo cuales se encarga de diferentes funciones. Cada sector se conecta con más de un núcleo talámico y más de un área cortical, y cada uno tiene a su vez mapeadas las regiones del tálamo y de la corteza cerebral.[11] Por otro lado, hay cambios muy importantes de actividad neuronal en este núcleo durante el ciclo sueño–despertar, que desplazan la actividad inhibidora talamocor-

tical a actividad de espigas individuales durante la alerta, lo cual implica al núcleo reticular del tálamo en la atención. Se ha sugerido que este núcleo es un reflector atencional del cerebro[6] y un componente importante en el proceso de cognición.

TALLO CEREBRAL

Los núcleos neuronales contenidos en el tallo cerebral controlan funciones vitales para el organismo, como la presión arterial, el latido cardiaco, la frecuencia respiratoria, la temperatura y la conmutación de los estados de sueño y vigilia.

Sistema límbico

Se encarga de integrar las emociones y tiene que ver con las respuestas instintivas. Las estructuras que forman el sistema límbico pueden dividirse como elementos corticales, conformados por el hipocampo, el giro parahipocampal, el giro cingulado, los elementos antiguos del cerebro olfatorio, la corteza insular y partes de la corteza temporal. Los componentes subcorticales incluyen la amígdala, el núcleo septal y el núcleo talámico anterior. Algunos autores también incluyen la región preóptica del hipotálamo y los cuerpos mamilares. Los cambios fisiológicos que acompañan a las emociones son mediados en parte por el hipotálamo. Además, el hipotálamo controla indirectamente la función cerebral y el comportamiento por activación o inhibición del sistema reticular ascendente.

Ganglios basales

Son estructuras que están directamente vinculadas con movimientos estereotipados y con el inicio del movimiento, de tal manera que los pacientes que sufren enfermedad de Parkinson avanzado experimentan un signo llamado acinesia, que se caracteriza por que el paciente no puede iniciar el movimiento voluntario. Los ganglios basales incluyen el globo pálido, la sustancia *nigra*, el ganglio del subtálamo y el cuerpo estriado —formado a su vez por el núcleo caudado y el putamen. Los impulsos inhibitorios de los ganglios basales están mediados por dopamina y GABA. Un daño al núcleo caudado y el putamen, que normalmente secretan GABA, resulta en un síndrome denominado corea, caracterizado por movimientos continuos incontrolados y al azar. La degeneración de la sustancia gris en su parte compacta disminuye la dopamina, lo cual genera la enfermedad de Parkinson (parálisis agitante). El control de la musculatura esquelética radica en el balance entre inhibición y excitación, por lo que cuando este control se rompe por algún problema en los ganglios basales se producen básicamente los problemas motores mencionados.

Sistema reticular activador ascendente

El sistema reticular tiene, junto con otras neuronas, la función de conmutar la etapa del sueño y de la vigilia. La activación de algunas neuronas de este núcleo origina la desconexión de la médula espinal, de tal manera que los comandos motores descendentes que en el estado de vigilia producirían movimientos no ocurren durante el sueño. Las neuronas de este sistema tienen una estrecha relación con la actividad eléctrica de la corteza cerebral. Los anestésicos inhalados o inyectados tienen en esta estructura su principal órgano blanco.

Sueño

El sueño es un estado de inconsciencia, del cual una persona puede salir por estimulación sensorial. La inconsciencia producida por depresión del sistema reticular ascendente por anestésicos, o como se presenta en pacientes comatosos, no puede ser definida como sueño. Las personas hipertensas que toman medicamento que produce depleción de los almacenes de catecolaminas en el SNC necesitan menos dosis de anestésicos inhalados.

Sueño paradójico

Durante el sueño se producen periodos con una alta actividad cerebral no sincronizada, con registros de ondas beta de bajo voltaje semejantes a las que suceden durante la vigilia por la característica mencionada; estas etapas se denominan sueño paradójico. Al mismo tiempo, las α–motoneuronas de la médula espinal se encuentran inhibidas y los ojos producen movimientos rápidos, lo cual se denomina sueño de movimientos oculares rápidos (REM). Estas etapas se repiten cada 90 min y duran de 5 a 20 min. Estos periodos tienden a acortarse cuando la persona está extremadamente cansada. Una higiene normal del sueño incluye varios periodos REM de manera cíclica. Romper estos ciclos hace que el sueño reparador no se logre adecuadamente y que las personas fallen en sus trabajos, sobre todo cuando se trata de habilidades intelectuales o motoras, y es precisamente

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cuando los accidentes de trabajo se producen con mayor frecuencia; estos ciclos normales de sueño se deben considerar en algunos trabajos, donde los empleados deben rotar por turnos matutinos, vespertinos y nocturnos. Hay evidencias suficientes que indican que los accidentes de trabajo se producen en los tiempos durante los cuales los trabajadores deben descansar.[8]

CEREBELO

Aunque el cerebelo constituye sólo alrededor de 10% del volumen total del cerebro, contiene más de la mitad de todas sus neuronas.[10] El cerebelo influye en los sistemas motores mediante la evaluación de las disparidades existentes entre la intención y la acción, y el ajuste de las operaciones de los centros motores de la corteza cerebral y el tronco encefálico durante el desarrollo de un movimiento,[24] así como durante las repeticiones de dicho movimiento. Las actividades rápidas del músculo esquelético, como escribir a máquina, tocar instrumentos musicales, correr y bailar, requieren una perfecta función del cerebelo. Los movimientos finos donde intervienen los músculos esqueléticos de la musculatura distal también son gobernados por el cerebelo. Además, el cerebelo es importante para mantener el equilibrio y ajustar la postura del cuerpo, para lo cual recibe información del sistema vestibular, además de los órganos sensoriales que proveen información propioceptiva, en especial de órganos tendinosos del Golgi, de husos musculares y de las cápsulas articulares. La extirpación del cerebelo no altera los umbrales sensitivos ni la intensidad de la contracción muscular,[10] así que, al parecer, el cerebelo no es importante para los elementos básicos de la percepción o el movimiento, pero su lesión destruye la precisión espacial y la coordinación temporal del movimiento, altera el equilibrio y reduce el tono muscular, y también trastorna el aprendizaje motor y algunas funciones cognoscitivas.[10]

Disfunción del cerebelo

Cuando la función del cerebelo está alterada se producen movimientos que no tienen un adecuado control, como una mano que al dirigirse a un blanco va más allá de él —lo cual se denomina dismetría— y los movimientos que hace el sujeto para llevar la mano al punto requerido —denominados ataxia. También se puede producir una alteración temporal de la función del cerebelo; por ejemplo, durante una intoxicación etílica se produce una marcha característica que lleva al sujeto a caminar en "zigzag", la cual se denomina marcha cerebelosa.

MÉDULA ESPINAL

La médula espinal constituye un puente para llevar información desde el encéfalo hasta la periferia y transmite información desde la periferia hasta el encéfalo. No obstante, mucha de la información sensorial de la médula espinal se integra y puede generar una respuesta rápida localizada, como son los reflejos de bloqueo que permiten proteger una extremidad afectada y también el reflejo de estiramiento o miotático. Algunos autores descubrieron que algunos núcleos neuronales en la médula espinal pueden integrar espacialmente la información sensorial percibida; por ejemplo, las columnas de Clarke. Dicha integración es factible gracias a que las neuronas del tipo C que conforman este núcleo pueden producir potenciales de acción con frecuencias de hasta 1 000 Hz, que al modificar las frecuencias de disparo en decenas de milisegundos producen patrones de respuesta específicos dependiendo del tipo de estímulo. La modificación del patrón de respuesta codifica la modalidad sensorial.[21]

La información sensorial entra en la médula espinal a través de grandes troncos de axones, denominados en conjunto raíces nerviosas posteriores, y la información sale por otra serie de troncos de axones, denominados raíces nerviosas anteriores, así que, en general, la información que llevan las raíces posteriores es información sensorial y la información que llevan las raíces anteriores es información motora.

Al igual que la columna vertebral, la médula espinal se divide en segmentos cervicales, torácicos, lumbares, sacros y coccígeos, y termina en una serie de raíces anteriores y posteriores llamada cola de caballo; no obstante, los segmentos espinales no coinciden con los segmentos de la columna vertebral, por lo que la médula espinal se extiende solamente desde la base del cráneo hasta la primera vértebra lumbar. La médula espinal no es homogénea en su circunferencia externa y a lo largo de su extensión tiene dos ensanchamientos o plexos: uno a nivel torácico y otro a nivel lumbar, donde se encuentran los grandes núcleos de neuronas motoras que se encargan de controlar los músculos que mueven las extremidades.

En un corte transversal de la médula espinal se observa que se encuentra divida en sustancia gris y sustancia blanca.

Sustancia gris

En la sustancia gris se encuentran contenidos los cuerpos neuronales de las motoneuronas, las interneuronas, los axones sin mielina y la glía. En un corte transversal de la médula, la sustancia gris se observa distribuida como una H formando las astas anteriores y las astas posteriores; además, desde el primer segmento torácico hasta el tercero o cuarto lumbar se encuentran las astas intermediolaterales, que contienen los somas de las neuronas del sistema nervioso autónomo. Las astas posteriores contienen neuronas que integran y relevan información sensorial, la cual es llevada a la médula espinal mediante fibras aferentes contenidas en las raíces posteriores; en este sitio se puede modular la transferencia de la información nociceptiva hacia el encéfalo mediante encefalinas, las cuales pueden producir analgesia al bloquear la transferencia de las señales dolorosas.[23] Las astas anteriores contienen los somas neuronales de las α–motoneuronas y las γ–motoneuronas, así como interneuronas y terminales de fibras nerviosas aferentes que proyectan y hacen contacto sináptico con las motoneuronas.

Sustancia blanca

Rodea a la sustancia gris y está formada por axones mielinizados que corren en sentido longitudinal a la médula espinal. En un corte transversal, dichos axones se pueden agrupar en cordones posteriores, laterales y anteriores.

Imagenología del sistema nervioso

Hoy en día es posible observar el SNC con más detalle. Desde hace algún tiempo las herramientas modernas son cada vez más sofisticadas y poderosas. La tomografía por emisión de positrones y la resonancia magnética funcional permiten "ver" el SNC, incluso durante el funcionamiento. El estudio de elección para observar el SNC en las situaciones en las que el paciente sufrió un trauma es la tomografía computarizada, debido a que puede ser utilizada en los pacientes que no pueden mantenerse quietos.

Nervios espinales

De la médula espinal salen 31 pares de nervios espinales que se forman por la fusión de las raíces nerviosas anteriores y posteriores. En términos de inervación cutánea, el cuerpo humano se divide en segmentos denominados dermatomas, cada una de las cuales está inervada principalmente por un nervio espinal, aunque muchas veces se traslapan varios nervios espinales en una sola dermatoma. Los nervios espinales son parte del sistema nervioso periférico somático y autónomo.

Meninges

Todo el sistema nervioso central está rodeado de tres capas que de afuera hacia adentro se denominan duramadre, aracnoides y piamadre. Estas capas tienen la función de proteger el sistema nervioso central.

VÍAS SENSORIALES

Una vez que los axones que transmiten información sensorial entran en la médula espinal a través de las raíces posteriores, hacen relevo sináptico con neuronas localizadas en las astas posteriores, que proyectan sus axones hacia el encéfalo mediante dos vías: el sistema de columna dorsal lemnisco–interno, que transmite la sensibilidad táctil y la propiocepción de las extremidades, y el sistema anteroexterno, que transmite la sensibilidad dolorosa y térmica.

VÍAS MOTORAS

En cada nivel del SNC se puede integrar la información sensorial. En la médula espinal se constituye dicha información en respuestas motoras sencillas, como reflejos, y las respuestas motoras más complejas se pueden llevar a efecto en el tallo cerebral; no obstante, las máximas respuestas en cuanto a complejidad motora se producen en la corteza cerebral. Algunos impulsos motores viajan de manera tónica desde el encéfalo hasta la médula espinal. Las lesiones de la corteza motora contralateral producidas por una enfermedad vascular cerebral (evento vascular cerebral) pueden facilitar los reflejos de estiramiento, produciendo respuestas motrices exageradas, que constituyen la denominada hiperreflexia. En ocasiones esta facilitación de los reflejos es aún más alta, de tal manera que al activarse el reflejo se produce una oscilación de la extremidad afectada, lo cual se denomina clono. Durante la recuperación de la anestesia general en ocasiones puede disparase el clono mediante una abrupta dorsiflexión del pie, que puede eliminarse al flexionar las rodillas del paciente.[2]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

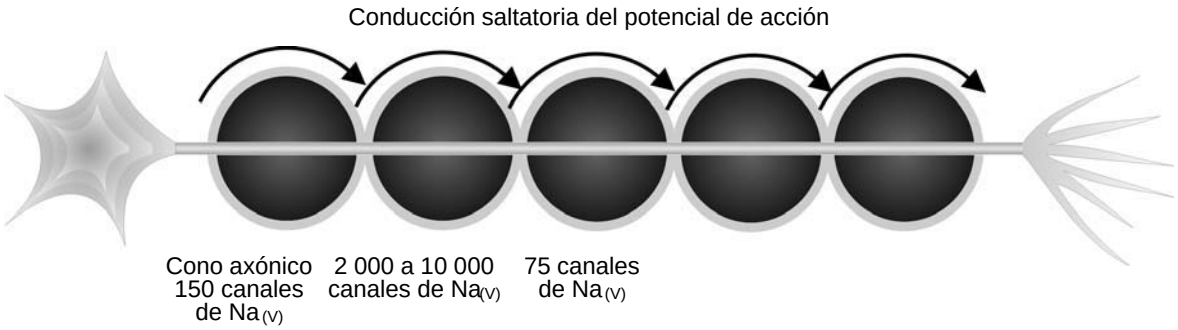


Figura 4–1. La cantidad de canales iónicos en los nodos de Ranvier facilita la producción de potenciales de acción.

Si se produce una lesión a nivel de la protuberancia, se presenta una rigidez de descerebración y en esas condiciones la médula espinal queda aislada del resto del cerebro. Esta rigidez refleja una facilitación difusa de los reflejos de estiramiento. Las motoneuronas del SNC se pueden dividir en motoneuronas superiores e inferiores, Las motoneuronas inferiores incluyen a las ubicadas en la médula espinal, que inervan directamente a los músculos esqueléticos; la lesión de estas neuronas genera una parálisis flácida, además de atrofia muscular y ausencia de reflejos de estiramiento. La parálisis espástica con un acentuado reflejo de estiramiento se debe a la destrucción de neuronas motoras superiores.

Por otra parte, cuando se presenta una fractura, se produce espasticidad por la activación de receptores nociceptivos por los bordes cortantes del hueso, lo cual produce el reflejo polisináptico de bloqueo. La infiltración con anestesia local disminuye el dolor y la espasticidad. En ocasiones es necesaria la aplicación de anestesia general para la liberación de la espasticidad y en esas condiciones es posible alinear los dos fragmentos del hueso roto. En el síndrome de abdomen agudo se produce espasticidad de los músculos abdominales por irritación del peritoneo, y es posible observar un efecto similar en cirugías de abdomen que incluyen el manejo del peritoneo. La espasticidad generada por estas cirugías se puede disminuir mediante anestésicos volátiles o fármacos bloqueadores neuromusculares.

ANATOMÍA DE LAS FIBRAS NERVIOSAS

Neuronas

En la estructura básica de una neurona se incluyen un cuerpo o soma, desde donde nacen prolongaciones a manera de pequeñas raíces, llamadas dendritas; además, las neuronas tienen un axón que regularmente es la salida de la información de cada neurona (figura 4–1). Las dendritas generalmente reciben 80% de contactos sinápticos y el 20% restante se reciben en el soma; la activación de las sinapsis produce pequeños impulsos llamados potenciales electrotónicos, los cuales se suman algebraicamente y en el cono axónico (una estructura especializada del axón), y pueden producir potenciales de acción que viajan sin decremento a través de todo el axón hasta el órgano blanco, donde se producirá la respuesta final a la información de entrada de la neurona. Al axón también se le denomina fibra nerviosa, la cual tiene propiedades muy específicas de acuerdo con su estructura morfológica.

Clasificación de las fibras nerviosas aferentes

La clasificación típica de las fibras aferentes corresponde a la clasificación de Gasser y Langer, que las agrupa en orden alfabético, donde las fibras A son las más rápidas y las fibras C de raíz dorsal sin mielina son las más lentas (cuadro 4–1). Hay otra clasificación que ubica las fibras nerviosas de manera más selectiva en cuanto a sus propiedades de velocidad de conducción y las agrupa numéricamente (cuadro 4–1). De acuerdo con el cuadro 4–1, las fibras de mayor diámetro tienen una velocidad de conducción mayor, debido en parte a que el mayor diámetro de las fibras presenta una menor resistencia al movimiento iónico en el axoplasma.

Los axones del sistema nervioso periférico que son mielinizados están envueltos por células de Schwann. La membrana de estas células contiene esfingomielina, que es un excelente dieléctrico (aislante eléctrico) subyacente; entonces a la célula se forma una vaina de mielina que cada 1 o 3 mm desaparece dejando el axón desnudo en 2 o 3 μm; estas regiones se denominan nodos de Ranvier y en ellos hay una gran concentración de ca-

Cuadro 4–1.

	Clasificación		Función	Diámetro del axón (μm)	Velocidad de conducción (m/s)	Susceptibilidad a		
	Erlanger y Gasser	Numérica				Anestesia local	Hipoxia	Presión
Mielinizada	Aα	Ia	Mecanorreceptor Propiocepción Huso muscular					
		Ib	Mecanorreceptor Propiocepción Órgano tendinoso de Golgi	12 a 20	71 a 120			
	β	II	Tacto, presión	6 a 12	36 a 72	< susceptibilidad	Susceptibilidad intermedia	> susceptibilidad
	γ		Motora de husos musculares	3 a 6	15 a 30			
	δ	III	Nocicepción, tacto, frío	2 a 5	12 a 30			
	B		Autónoma preganglionar	< 3	3 a 15	Susceptibilidad intermedia	> susceptibilidad	Susceptibilidad intermedia
Amielínica	C raíz dorsal	IV	Dolor y temperatura, mecanorreceptores, respuestas reflejas	0.4 a 1.2	0.5 a 2	> susceptibilidad	< susceptibilidad	< susceptibilidad
	Simpática		Simpáticas posganglionares	0.3 a 1.3	0.7 a 2.3			

Tomado de: Ganong, 2002, y Kandel, 2000.

nales de Na^+ voltaje dependientes, que es donde se regeneran los potenciales de acción. El efecto neto consiste en que, una vez generados, los potenciales de acción viajan por el axón mielinizado de nodo en nodo en una conducción saltatoria (figura 4–1).

La mielinización tiene el efecto adicional de disminuir la capacitancia eléctrica de la membrana del axón, lo cual redunda en una mayor facilidad para que se produzcan cambios en el potencial basal de membrana en las regiones adyacentes donde se produce un potencial de acción; el resultado neto de lo anterior es una velocidad de conducción de hasta 100 veces más a lo largo del axón.

En el cuadro 4–1 también se compara la diferente susceptibilidad de las fibras nerviosas a la hipoxia, la presión y los anestésicos locales. La susceptibilidad más alta a los anestésicos locales se presenta en las fibras C, las cuales conducen información dolorosa.

Evaluación de la función de los nervios periféricos

La evaluación de la funcionalidad de los nervios periféricos es importante para determinar o concluir si hay algunas patologías que incluyan alteraciones de las fibras nerviosas; por ejemplo, en la neuropatía diabética se incluye una disminución de la velocidad de conducción, porque la *vasa nervorum* de los nervios se encuentra afectada.

NEUROTRANSMISORES

Para que una sustancia sea considerada como un neurotransmisor se deben cumplir cuatro requisitos:

1. Que se sintetice en la neurona presináptica.
2. Que esté presente en la terminal presináptica y que se libere por estimulación de esta neurona.
3. Que los efectos se puedan mimetizar por la misma sustancia cuando se aplica de manera exógena.
4. Que en la sinapsis se cuente con la maquinaria bioquímica para eliminarla una vez que haya hecho su efecto.

A la fecha se tiene conocimiento de una gran cantidad de neurotransmisores que producen efectos muy selectivos desde el punto de vista funcional y temporal.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tipos de neurotransmisores

En términos generales se cuenta con dos tipos de neurotransmisores: los de molécula pequeña y los de molécula grande. Comúnmente los neurotransmisores de molécula pequeña ejercen un efecto que temporalmente es más fugaz (en el orden de milisegundos) que los de molécula grande, los cuales pueden tener efectos que duran desde segundos hasta minutos. Con frecuencia los neurotransmisores de molécula pequeña se pueden sintetizar de manera relativamente fácil; en contraste, los neurotransmisores de molécula grande —en particular los péptidos— requieren la maquinaria genética para su síntesis en el soma de la neurona y posteriormente debe transportarse a través del axón para su posterior liberación en las terminales sinápticas; esto incluye una mayor cantidad de pasos fisiológicos; sin embargo, los efectos que se producen por la liberación de estas sustancias son más duraderos.

Considerando los efectos que los neurotransmisores tienen sobre la neurona postsináptica, se dividen en neurotransmisores excitatorios e inhibitorios. Algunos neurotransmisores son los siguientes:

Glutamato

Es el neurotransmisor excitatorio más común en el encéfalo y se trata de un aminoácido de bajo peso molecular. Los receptores a glutamato están ampliamente distribuidos en el SNC, en especial en el hipocampo, la corteza cerebral y la sustancia gelatinosa de la médula espinal. El glutamato ejerce sus efectos a través de dos tipos de receptores: los ionotrópicos y los metabotrópicos. Los ionotrópicos son receptores que están acoplados a canales iónicos, de tal manera que cuando llega el agonista al receptor se produce un cambio conformacional de la proteína para dejar pasar iones de sodio o calcio, por lo que se produce una despolarización que cuando llega al potencial umbral genera un potencial de acción. Los receptores metabotrópicos son receptores transmembranales que están acoplados a proteínas G que modulan segundos mensajeros intracelulares, como el inositol, los fosfatos y los ácidos nucleicos.

Ácido gamma–aminobutírico

Se puede considerar que es el neurotransmisor inhibitorio más común del SNC y está presente en la corteza cerebral, el cerebelo, los ganglios basales y la médula espinal. Se estima que una tercera parte de las sinapsis en el cerebro son GABAérgicas. El GABA puede ejercer sus efectos a través de tres tipos de receptores: los $GABA_A$ y $_C$ —que son ionotrópicos— y los $GABA_B$ —que son receptores metabotrópicos. Cuando los receptores $GABA_A$ y $_C$ se activan se produce un aumento de la permeabilidad al cloro, lo cual genera una hiperpolarización de la neurona con la consecuente disminución de la excitabilidad de esta neurona (inhibición); los receptores $GABA_C$ únicamente se han localizado en la retina. Por otra parte, la activación de los receptores $GABA_B$ produce un bloqueo de las corrientes entrantes de calcio y un aumento en la apertura de canales de potasio, lo cual también produce inhibición. Cuando en el EEG se registra un patrón de ondas lentas significa que hay un incremento en la liberación de GABA en el encéfalo. Las benzodiazepinas actúan sobre los receptores $GABA_A$ facilitando la entrada de cloro al aumentar la permeabilidad del canal, por lo que producen una mayor inhibición de actividad de las neuronas.

Acetilcolina

Es un neurotransmisor excitador que interacciona con receptores nicotínicos y muscarínicos. La activación de receptores nicotínicos por parte del sistema nervioso somático en la placa motora del músculo esquelético produce potenciales de placa que, si llevan al potencial umbral, ocasionan potenciales de acción que se propagan a través de la membrana de la fibra muscular y finalmente llevan a la contracción del músculo.

Catecolaminas

Son sintetizadas a partir del aminoácido tirosina. La vía de síntesis de catecolaminas se muestra en la figura 4–2. El primer paso en la síntesis es la hidroxilación de la tirosina mediante la tirosina hidroxilasa para sintetizar DOPA.

Dopamina

De las catecolaminas que se encuentra en el SNC la dopamina representa más de 50% y la más alta concentración se encuentra en los ganglios basales. La dopamina ejerce sus efectos a través de cinco tipos de receptores $D_{1–5}$ y se producen modificando los niveles de AMPc.

Noradrenalina

Está presente en una gran cantidad en el sistema reticular activador ascendente y el hipotálamo.

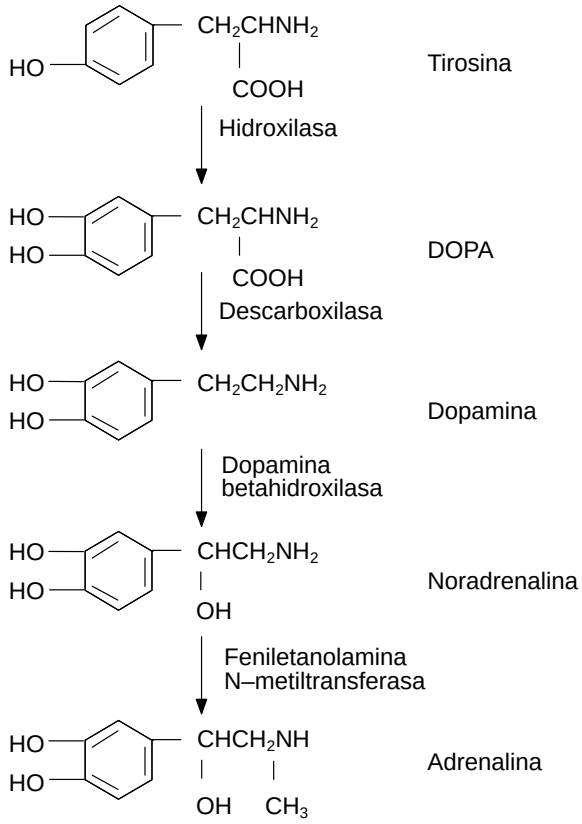


Figura 4–2. Síntesis de catecolaminas.

Adrenalina

Las neuronas que contienen adrenalina están presentes en el sistema reticular activador ascendente, donde es probable que produzcan efectos inhibitorios.

Glicina

Es el neurotransmisor inhibitorio más común en la médula espinal que actúa produciendo un aumento en las conductancias al cloro a través de receptores ionotrópicos. Parece que la glicina tiene un efecto bifásico, ya que —junto con el glutamato— en el hipocampo puede activar los receptores NMDA, los cuales están directamente implicados en la memoria. Se requiere una molécula de glutamato y una de glicina para producir la apertura de estos canales.

Sustancia P

Es un neuropéptido que originalmente se encontró en el intestino, pero actualmente es el principal neurotransmisor que liberan los aferentes nociceptivos Aδ y C. Las células de la sustancia gelatinosa en la médula espinal son activadas sobre todo por señales aferentes provenientes de fibras C.

Endorfinas

Las endorfinas se liberan en situaciones de estrés agudo y son secretadas por terminales nerviosas ubicadas en el tálamo, el hipotálamo, el tallo cerebral y las astas posteriores de la médula espinal. Las endorfinas producen analgesia al inhibir la transferencia de información dolorosa.

Serotonina

La serotonina tiene efectos sobre el estado de ánimo de las personas y actúa como un neurotransmisor inhibidor. El LSD es un antagonista de serotonina. La ketamina produce efectos semejantes a los del LSD, lo cual sugiere que los efectos son mediados a través de una vía común.

Histamina

Está presente en una gran cantidad en el hipotálamo y en el sistema reticular activador ascendente; al parecer puede actuar como neurotransmisor inhibidor. El AMPc puede servir como mediador de los efectos de histamina.

ELECTROFISIOLOGÍA

El potencial de membrana de las neuronas del sistema nervioso central se encuentra en valores de alrededor de –70 mV. Cuando el potencial de membrana de las neuronas se hace más negativo (hiperpolariza), se produce un estado de hipoexcitabilidad, y cuando el valor se hace ligeramente menos negativo (despolariza) se produce un estado de hiperexcitabilidad. Esto se debe a que los valores menos negativos se aproximan al valor de potencial umbral para que la neurona dispare un potencial de acción. El potencial de acción es la respuesta activa especializada del sistema nervioso.

Sinapsis

La transferencia de la información entre neuronas se hace a través de la unión entre ellas, denominada sinapsis. Desde el punto de vista estructural y funcional, hay

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

dos tipos de sinapsis: las eléctricas y las químicas, y en ambas hay una neurona presináptica y otra postsináptica. En las sinapsis eléctricas la neurona presináptica comparte su citoplasma con la neurona postsináptica a través de canales formados por proteínas llamadas conexones. En el sistema nervioso la mayoría de sinapsis son químicas e incluyen la liberación de un neurotransmisor desde la neurona presináptica hasta un espacio llamado hendidura sináptica —ubicada entre las dos neuronas—; el neurotransmisor se une a receptores de membrana localizados en la neurona postsináptica, lo cual modifica la permeabilidad a los iones y se produce difusión iónica alterando el potencial de membrana de la neurona postsináptica. En las sinapsis inhibitorias los neurotransmisores activan receptores que aumentan la permeabilidad de la membrana para la entrada de iones de cloro o salida de iones de potasio, produciendo un aumento en la negatividad del potencial de membrana basal; lo contrario sucede en las sinapsis excitatorias, donde otros neurotransmisores aumentan la permeabilidad para la entrada de iones de sodio o calcio y disminuye entonces la negatividad de la membrana, por lo que puede producirse más fácilmente un potencial de acción.

En términos generales se puede decir que el glutamato es el neurotransmisor excitador que prevalece en el SNC, mientras que el GABA es el neurotransmisor inhibitorio que prevalece en el encéfalo y la glicina en la médula espinal. Considerando la estructura fina de la sinapsis, las terminales presinápticas se ensanchan antes de hacer contacto con la neurona postsináptica para formar el botón sináptico; si el contacto postsnáptico se ubica en la dendrita, entonces la estructura se denomina espina dendrítica. Las espinas dendríticas pueden presentar plasticidad, de tal manera que el número de espinas dendríticas varía de acuerdo con la estimulación a la que se expone el cerebro; la densidad de espinas dendríticas es menor que la normal en algunas enfermedades, por ejemplo en el síndrome de Down o la trisomía 21, lo cual se correlaciona con problemas de aprendizaje.

Fenómenos que ocurren en la sinapsis

Retardo sináptico en las sinapsis químicas

El retardo sináptico corresponde al tiempo necesario para producir una respuesta en la neurona postsináptica, después de la invasión de un potencial de acción en la neurona presináptica, lo cual libera neurotransmisores, cuyo efecto sobre los receptores ubicados en la membrana postsináptica resulta en el consecuente cambio de permeabilidad a diferentes iones. El retardo sináptico es del orden de 0.3 a 0.5 ms. Cuando la sinapsis se ubica en el SNC —por ejemplo, entre una fibra nerviosa aferente y una α–motoneurona— se dice que el retraso sináptico es un retraso central. A diferencia de las sinapsis químicas, las sinapsis eléctricas virtualmente no presentan retardo sináptico.

Fatiga sináptica

Cuando se produce una estimulación repetitiva supraumbral a la neurona presináptica llega un momento en el que ya no se libera más neurotransmisor hacia la sinapsis —a pesar de que haya un potencial de acción invadiendo la terminal presináptica—, por lo que hay una pérdida de efecto en la neurona postsináptica. Las terminales presinápticas almacenan una cantidad finita de neurotransmisor que producen también una cantidad finita de potenciales postsinápticos; después de ello el neurotransmisor se agota y es necesario que pase un cierto tiempo para que se sintetice nuevo neurotransmisor.

Facilitación postetánica

En un protocolo experimental se puede demostrar que después de aplicar un tren de estímulos a una neurona presináptica ésta produce una mayor liberación de neurotransmisor hacia la sinapsis cuando se aplica un estímulo único. Esta facilitación postetánica se explica porque durante la estimulación repetitiva con el tren cada potencial de acción produce entrada de calcio en la terminal presináptica; en dichas condiciones este ion no puede ser bombeado del todo hacia los compartimientos del retículo endoplásmico, por lo que cuando se aplica el estímulo único después del tren de estímulos hay una mayor disposición de calcio en la terminal presináptica. El calcio es necesario para que las vesículas se fijen a la cara interna de la terminal presináptica en un área especial conocida como zona activa. Como consecuencia de este hecho se produce una mayor liberación de neurotransmisor y, por ende, una mayor respuesta de las neuronas postsinápticas. La potenciación postetánica dura alrededor de 60 seg y puede ser parte de un mecanismo de memoria a corto plazo.

Factores que pueden modificar la actividad neuronal

Las neuronas son particularmente sensibles a cambios en el pH de los líquidos que las rodean. Por ejemplo, la alcalosis aumenta la excitabilidad y una hiperventilación puede causar una convulsión en personas propensas a padecer epilepsia; por el contrario, la acidosis dis-

minuye la excitabilidad de las neuronas y cuando el pH disminuye por debajo de 7.0 se puede producir el coma. La disminución de oxígeno puede causar la total inactividad de la neurona. Generalmente los anestésicos inhalados elevan el umbral para la excitación disminuyendo la actividad neuronal y, dado que estos fármacos son liposolubles, pueden fácilmente atravesar la membrana y disminuir la permeabilidad a los iones haciendo a la neurona menos susceptible a la activación por acción de los neurotransmisores excitatorios.

Riego sanguíneo cerebral

El aporte sanguíneo al cerebro es una de las fracciones del gasto cardiaco que prevalece constante. El flujo sanguíneo cerebral es en promedio de 50 mL/100 g/min, lo cual equivale a 750 mL/min o cerca de 15% del gasto cardiaco a pesar de que el cerebro constituye solamente 2% del peso corporal. No obstante, este riego sanguíneo se distribuye de manera asimétrica, ya que la sustancia gris recibe sangre a una tasa de 80 mL/100 g/min mientras que la sustancia blanca tiene un gasto de 20 mL/100 g/min; esto es lógico, puesto que el mayor consumo de energía está donde se encuentra la maquinaria bioquímica, la cual consume ATP. Los cambios de presión arterial sistémica en los rangos fisiológicos en realidad no modifican el riego sanguíneo cerebral, el cual puede ser autorregulado.

ELECTROENCEFALOGRAMA

Denota la actividad eléctrica del encéfalo y la ausencia de registro eléctrico es diagnóstico de muerte desde el punto de vista legal. La actividad neuronal de las neuronas del encéfalo es arrítmica, por lo que se pueden registrar ondas que no están sincronizadas. El EEG de un adulto normal despierto relajado muestra un patrón de actividad de una frecuencia de 20 a 30 Hz y de bajo voltaje en todas las regiones del cuero cabelludo. Con los ojos cerrados el ritmo se convierte en ritmo alfa con 8 a 13 Hz. Si la persona está somnolienta pueden aparecer husos de sueño de 14 a 16 Hz, con breves lapsos de conciencia.

Clasificación de las ondas cerebrales

De acuerdo con su amplitud y la frecuencia de aparición en el electroencefalograma, las ondas de dividen en:

- Ondas alfa: ocurren con una frecuencia de 8 a 12 ciclos por segundo, con voltajes de aproximadamente 50 μV. Estas ondas son típicas de una persona despierta en reposo y con los ojos cerrados. Para que las ondas alfa ocurran, es necesario que la corteza cerebral esté conectada al tálamo, de tal manera que se cree que estas ondas ocurren por la actividad espontánea del sistema talamocortical.
- Ondas beta: se presentan con una frecuencia de 13 a 30 ciclos por segundo con un voltaje menor de 50 μV. Estas ondas aparecen en el estado de estimulación visual o actividad mental incrementada.
- Ondas teta: están presentes durante el sueño en niños saludables y se presentan con una frecuencia de 4 a 7 ciclos por segundo.
- Ondas delta: incluye todas las ondas con una frecuencia menor de cuatro ciclos por segundo. Estas ondas ocurren durante el sueño profundo, la anestesia general y en presencia de daño orgánico cerebral.

Usos clínicos

El EEG puede utilizarse en el diagnóstico de diferentes tipos de epilepsia y para determinar el foco de actividad espontánea paroxística. La presencia de tumores que por compresión pueden producir actividad eléctrica anormal se puede localizar con ayuda del EEG.

Epilepsia

Durante la epilepsia de gran mal muchas estructuras encefálicas se sincronizan y producen ondas grandes en el EEG que se correlacionan con actividad tónico–clónica de la musculatura esquelética, que puede asociarse con micción y defecación. Después de unos segundos o varios minutos se produce una gran depresión de la actividad eléctrica del cerebro, denominada etapa posictal, debido quizá a la fatiga sináptica.

La epilepsia puede ser desencadenada por células dañadas que se activan espontáneamente y logran reclutar en su actividad a una gran cantidad de estructuras encefálicas. En algunos pacientes una convulsión tónico clónica es seguida por varias de ellas en repetición; a este estado se le conoce como *estatus epilepticus* y puede resolverse mediante la administración de diazepam intravenoso.

En raros casos, donde el *estatus epilepticus* no cede, se recomienda la administración de anestésicos volátiles, como el halotano o el isoflurano,[14] y siempre mantener la presión sanguínea mediante la administración de soluciones intravenosas.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

POTENCIALES EVOCADOS

La estimulación de vías sensoriales mediante los estímulos adecuados para cada modalidad sensorial produce potenciales característicos en el encéfalo. Los potenciales así evocados pueden servir para saber si las vías que llevan la modalidad sensorial están intactas; por ejemplo, la estimulación de nervios periféricos de los miembros monitorearía la integridad de la médula espinal durante una cirugía de médula espinal o cerca de ella. De igual manera, la estimulación de la vía visual serviría para monitorear esta vía mientras se hace una cirugía para la extracción de un tumor ubicado cerca del quiasma óptico.

Potenciales evocados somatosensoriales

La estimulación de los nervios periféricos con corrientes eléctricas de bajo voltaje produce potenciales somatosensoriales evocados. La obtención de respuesta en la corteza cerebral indica la integridad de las vías que llevan la información sensorial hasta la corteza somatosensorial.

Potenciales evocados motores

La estimulación de la corteza motora o de la médula espinal en sitios específicos produce potenciales motores evocados. Los potenciales motores son extremadamente sensibles a la anestesia y, por supuesto, no es posible obtener potenciales motores evocados durante el bloqueo neuromuscular. En una cirugía de escoliosis o en cirugías que conllevan un riesgo para la médula espinal se requiere que durante las pruebas motoras efectuadas el paciente esté despierto.

Potenciales evocados auditivos

Se obtienen por la aplicación de sonidos con el uso de audífonos y se utilizan frecuencias establecidas a voluntad por el explorador. Los anestésicos volátiles producen una depresión que depende de las dosis de estos potenciales.

Potenciales evocados visuales

Para obtener los potenciales evocados visuales, sobre los ojos se proyectan patrones de luces con diodos que encienden de manera intermitente y que están ensamblados en gafas que forman parte del equipo para el registro de estos potenciales.

Líquido cefalorraquídeo

Origen del líquido cefalorraquídeo

El volumen normal del líquido cefalorraquídeo (LCR) es de 150 mL, pero el ritmo de producción es de 500 mL por día, lo cual representa tres veces la cantidad de líquido circulante. El LCR se produce en el plexo coroideo de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo, fluye después a través del acueducto de Silvio al cuarto ventrículo, pasa a través del agujero de Magendie y los dos orificios laterales de Luschka, y en seguida penetra en la cisterna magna, para seguir hacia el espacio subaracnoideo que rodea todo el encéfalo y la médula espinal; finalmente se reabsorbe en las vellosidades aracnoideas que se proyectan al gran seno venoso sagital y a otros senos venosos del cerebro.

Hidrocefalia

Hay dos tipos de hidrocefalia: la comunicante y la no comunicante. En la comunicante el LCR puede circular sin problemas a través de los diferentes compartimientos y agujeros mencionados, pero hay una incapacidad de las vellosidades para absorber el LCR al mismo ritmo que se produce, por lo que se aumenta la presión que este líquido produce dentro del encéfalo. El otro tipo de hidrocefalia, la no comunicante, puede deberse a un bloqueo —por ejemplo la atresia congénita del acueducto de Silvio— o a la presencia de un tumor cerebral. La hidrocefalia no tratada cursa con un aumento del volumen encefálico y, a la larga, lesión progresiva y permanente del cerebro.

Presión intracraneana

Esta presión se encuentra alrededor de 5 a 20 cmH_2O y debe mantenerse en estos niveles. Cuando la presión intracraneana sobrepasa estos niveles, en el ojo se produce una compresión de la vena retiniana que impide la circulación sanguínea y ocasiona edema de la papila, el cual se puede observar en el examen de fondo de ojo; este signo es muy útil y ayuda a los neurólogos a determinar el nivel de presión del LCR al observar la prominencia del disco óptico en el globo ocular.

Barrera hematoencefálica

La importancia de la barrera hematoencefálica radica en que permite el aislamiento del encéfalo de gérmenes patógenos. La barrera hematoencefálica se debe a que las células endoteliales de los capilares en el encéfalo poseen uniones más estrechas y a que la glía envuelve de manera hermética a los vasos, lo cual en conjunto le da una gran impermeabilidad a los capilares.

TEMPERATURA CORPORAL

El control de la temperatura es importante para que en el organismo se realicen las diferentes funciones de manera óptima. La temperatura corporal normal está controlada en un estrecho margen de 36 a 37.5 °C y puede fluctuar entre estos valores durante el día; los valores más bajos de temperatura se leen durante la madrugada y los más altos durante la tarde. A lo largo del día cambia constantemente el metabolismo y con él la generación de calor. La actividad muscular también produce calor y la inactividad durante el sueño disminuye el calor. Al parecer, 55% de la energía que proviene de los nutrientes se convierte en calor durante la formación de ATP. La unidad de energía que se libera por el metabolismo de nutrientes es la caloría y el organismo requiere unas 2 000 de ellas por día para su adecuado funcionamiento.

Control de la temperatura corporal

Es muy importante mantenerla en los límites mencionados, ya que un aumento podría producir desnaturalización de proteínas si se llega a valores mayores de 42 °C. Por otro lado, si la temperatura corporal desciende a menos de 28 °C, puede producir muerte por fibrilación.

El termostato del organismo encargado de la regulación de la temperatura corporal se encuentra en el área preóptica del hipotálamo, donde están las células que hacen la función de órganos sensoriales y que continuamente están sensando la temperatura corporal, de tal manera que durante un aumento de la temperatura por acción del medio ambiente el termostato del hipotálamo inhibe centros de control simpáticos que finalmente producen una vasodilatación con pérdida de calor corporal. Lo inverso sucede cuando esa misma área envía señales de estimulación, ya que produce finalmente una vasoconstricción que evita la pérdida de calor por convección y el efecto final es un aumento de la temperatura corporal. Hay otros centros que se encargan también del control normal de la temperatura corporal ubicados en el mesencéfalo, el tallo cerebral, la médula espinal, los músculos esqueléticos y los órganos abdominales.

Causas del incremento en la temperatura corporal

En ocasiones no es posible controlar la temperatura corporal y aumenta. Algunas causas de este problema son la excesiva generación de calor por el metabolismo acelerado —como ocurre en las personas que sufren hipertiroidismo—, el exceso de calor en el medio ambiente o un daño en los sistemas que disipan el calor. Al aumento de la temperatura por estas razones se le llama hipertermia, mientras que el aumento de temperatura que resulta de una respuesta normal de homeostasis del organismo se denomina fiebre. Una causa de fiebre son los pirógenos producidos por la ruptura de proteínas y polisacáridos de toxinas que son secretados por bacterias; dichos pirógenos alteran el termostato del hipotálamo produciendo un incremento de la temperatura. Al parecer, los pirógenos actúan al interactuar con leucocitos polimorfonucleares para producir interleucinas que trabajan como pirógenos endógenos, lo cual produce a su vez liberación de prostaglandinas que estimulan las neuronas sensibles al calor en el hipotálamo.

Escalofrío

Cuando se cambia súbitamente el termostato del hipotálamo a un valor más alto se produce un punto de referencia diferente al considerado previamente y la persona experimenta un escalofrío con temblor muscular, lo cual aumenta la temperatura corporal hasta el nuevo valor referido por el termostato hipotalámico.

Flujo sanguíneo cutáneo

La irrigación cutánea constituye el más variable aporte sanguíneo en el cuerpo humano; debido a esta capacidad de modificar drásticamente la sangre que fluye por la piel, la principal función del flujo sanguíneo cutáneo es la de regular la temperatura corporal; de hecho, a temperatura ambiente el aporte sanguíneo cutáneo sobrepasa nueve veces la cantidad de sangre necesaria para proveer de nutrientes a la piel. En los adultos el flujo cutáneo es de 400 mL/min, pero puede decrecer hasta 50 mL/min cuando la temperatura en el medio ambiente desciende mucho, o se puede incrementar hasta 2 800 mL/min cuando la temperatura en el medio ambiente aumenta mucho.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Color de la piel

El color de la piel indica el estado del flujo sanguíneo, de modo que una piel que palidece indica que existe una vasoconstricción; una piel con coloración cianótica indica que la circulación cutánea es lenta y que la sangre contiene más bióxido de carbono, a lo cual se debe el color azulado; finalmente, una piel rosada indica que la circulación sanguínea se lleva a efecto en óptimas condiciones.

Cambios de la temperatura durante la operación quirúrgica y después de ella

Normalmente la temperatura se mantiene en una banda de oscilación de 2 a 4 °C, pero la anestesia general disminuye el umbral para la vasoconstricción a un nivel más bajo que la temperatura basal y entonces se abren cortos arteriovenosos. La redistribución del calor corporal hace que la temperatura en la periferia descienda de 1 a 5 °C durante la primera hora de la anestesia. La temperatura del medio ambiente contribuye poco a la pérdida del calor corporal.[27] La hipotermia puede predisponer a complicaciones, como lentificación del metabolismo de algunos fármacos, escalofrío, alteraciones en la coagulación, lenta recuperación de la anestesia y reducción de la resistencia a infecciones posquirúrgicas.[27] Un efecto colateral desagradable de la anestesia es el escalofrío y puede ocurrir en 40% de los pacientes.

Prevención de la hipotermia durante y después de la operación

Al parecer, menos de 10% del calor se pierde por vía aérea, así que humidificar el ambiente resulta en un escaso control en el mantenimiento de la temperatura corporal.[27] Cada litro de soluciones o unidades de sangre que se perfunden intravenosamente a temperatura ambiente disminuye la temperatura de los pacientes 0.25 °C, así que la infusión de estas soluciones puede disminuir drásticamente la temperatura corporal. Calentar las soluciones a 37 °C antes de perfundirlas es una manera adecuada de evitar la disminución de la temperatura corporal, en especial cuando se va a administrar una gran cantidad de líquidos. Dado que la piel es la principal vía de la pérdida de calor, mantener una temperatura ambiente no fría sería adecuado para el paciente. La pérdida de calor por vía cutánea puede disminuirse con el uso de un cobertor. Una simple frazada u otro material termoaislante delgado disminuye la pérdida de calor hasta 30%, pero utilizar capas adicionales no ayudaría mucho.[25,26] La combinación de métodos puede ayudar en gran medida al control de la temperatura del paciente.

SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Este sistema se encarga de controlar todas las funciones vitales y autónomas que segundo a segundo se llevan a efecto en la economía: la frecuencia respiratoria, el latido cardiaco, el control de la temperatura, la peristalsis, la sudoración, el enfoque de la vista, etc. En resumen, el sistema nervioso autónomo (SNA), en conjunto con el sistema endocrino, se encarga de la homeostasis del organismo.

Estructura del SNA

El SNA está integrado por otros dos subsistemas: el sistema nervioso simpático y el parasimpático, cuya acción casi siempre es de antagonismo fisiológico; sin embargo, al final ambos sistemas convergen para lograr el estado de equilibrio u homeostasis. Los nervios eferentes del SNA inervan todo el organismo con excepción de la masa muscular, la cual es inervada por el sistema somático. En el SNA pueden integrarse reflejos a nivel periférico en los ganglios de este sistema; en contraste, en el sistema somático sólo puede ocurrir esta integración en el interior del sistema nervioso central, sea en el encéfalo o en la médula espinal. El SNA está integrado en su parte periférica por fibras nerviosas preganglionares, neuronas posganglionares y ganglios. En la parte central se encuentran núcleos neuronales que integran la información de las aferentes y producen una respuesta.

SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO

Las neuronas que integran el sistema nervioso simpático salen de la médula espinal a través de las raíces ventrales desde el primer segmento torácico hasta el tercero o cuarto segmento lumbar, y por esta razón el sistema simpático se puede denominar subdivisión toracolumbar. Después de recorrer un pequeño tramo, las fibras nerviosas del simpático se separan de la raíz en una estructura llamada rama comunicante blanca. Las fibras pasan en seguida a los ganglios paravertebrales del sim-

pático, donde la mayoría de las fibras hacen sinapsis con neuronas posganglionares. Los axones de las neuronas posganglionares salen de los ganglios para inervar los órganos blanco; otras fibras nerviosas simpáticas regresan a las raíces ventrales a través de las ramas comunicantes grises.

En los ganglios paravertebrales superior, medio y estrellado se encuentran los somas de las neuronas posganglionares que inervan la cabeza.

Sistema nervioso parasimpático

La salida eferente de los nervios parasimpáticos que inervan la cabeza se lleva a efecto mediante los pares craneales oculomotor, facial y glosofaríngeo, y para los órganos del tronco la salida se hace a través del nervio vago.

La inervación de las vísceras pélvicas se lleva a efecto a través de neuronas ubicadas en los segmentos sacros II a IV de la médula espinal y las fibras nerviosas preganglionares salen de la médula en los respectivos nervios espinales, por lo que el sistema parasimpático se puede denominar subdivisión craneosacra. En todos los casos las fibras nerviosas preganglionares terminan en neuronas posganglionares cortas que se localizan dentro del órgano blanco o cerca de él.

Fisiología del SNA

Un rasgo común de las fibras nerviosas preganglionares, sean del sistema simpático o del parasimpático, es que secretan acetilcolina como neurotransmisor. Las fibras posganglionares del sistema simpático secretan noradrenalina como neurotransmisor y se denominan neuronas adrenérgicas, mientras que las fibras posganglionares del sistema parasimpático liberan acetilcolina como neurotransmisor, por lo que se denominan fibras colinérgicas. Las fibras posganglionares simpáticas que inervan las glándulas sudoríparas y algunos vasos sanguíneos son colinérgicas y excepcionales, puesto que el resto de las fibras nerviosas posganglionares son adrenérgicas.

Neurotransmisores liberados por el SNA

Noradrenalina

Ya se conoce la vía que sigue este neurotransmisor para sintetizarse. Una vez que la noradrenalina produce su efecto, es removida de la hendidura sináptica mediante:

- Recaptura de ella hacia la terminal presináptica que la libera.
- Dilución del neurotransmisor por parte del líquido extracelular.
- Catabolismo mediante la catecol–o–metiltransferasa (COMT) ubicada en la hendidura sináptica o mediante la monoaminooxidasa (MAO), las cuales son enzimas que producen metabolitos inactivos.

Al parecer, la recaptura del neurotransmisor de vuelta a la terminal presináptica es el principal mecanismo mediante el cual se termina la acción de la noradrenalina sobre los receptores.

Acetilcolina

La síntesis de acetilcolina se lleva a cabo en el citoplasma de las terminales de células preganglionares y posganglionares. La enzima acetiltransferasa es la responsable de catalizar la unión de colina con acetilcoenzima A. La síntesis de la acetilcolina conlleva gasto de energía, por lo que en las terminales posganglionares parasimpáticas hay muchas mitocondrias. La acetilcolina se almacena en vesículas sinápticas, en la terminal presináptica, para su liberación durante la invasión de un potencial de acción. Un solo potencial de acción libera alrededor de 100 o más vesículas de acetilcolina y se estima que una terminal contiene un promedio de 300 000 vesículas. Para la liberación de las vesículas es necesaria la entrada de calcio a la terminal presináptica, de manera que si no hay calcio en el exterior no se produce la liberación de acetilcolina. Por el contrario, el magnesio tiene como efecto el bloqueo de la liberación de neurotransmisor. La acetilcolina tiene un breve efecto sobre los receptores, < 1 ms, debido a la rapidez con que es hidrolizado por la acetilcolinesterasa, una enzima que se encuentra en la hendidura sináptica y descompone la acetilcolina en colina y acetato.

RECEPTORES

Los neurotransmisores del SNA ejercen su efecto a través de receptores ubicados en las membranas de los órganos blanco.

Finalmente los efectos de los neurotransmisores se traducen en cambios metabólicos o de permeabilidad de la membrana a diferentes iones. La distribución de receptores con sus efectos en los diferentes órganos blanco se ilustran en el cuadro 4–2.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 4–2.

Órgano blanco	Impulsos adrenérgicos		Impulsos colinérgicos
	Receptor activado	**Respuesta**	**Respuesta**
Ojos			
Músculo radial iris	α_1	Contracción (midriasis) ++	–
Músculo esfinteriano, iris	–	–	Contracción (miosis) +++
Músculo ciliar	β_2	Relajación para visión lejana +	Contracción visión cercana +++
Corazón			
Nodo S–A	β_1, β_2	Aumenta frecuencia cardiaca ++	Disminución de la frecuencia cardiaca; paro vagal +++
Aurículas	β_1, β_2	Aumentan la contractilidad y la velocidad de conducción ++	Disminución de la contractilidad y aumento de la velocidad de conducción ++
Nodo AV	β_1, β_2	Aumentan la automaticidad y la velocidad de conducción ++	Disminución de la velocidad de conducción; bloqueo AV +++
Sistema de His–Purkinje	β_1, β_2	Aumentan la automaticidad y la velocidad de conducción +++	Poco efecto
Ventrículos	β_1, β_2	Aumentan la contractilidad y la velocidad de conducción, la automaticidad y el ritmo de los marcapasos idioventriculares +++	Poca disminución de la contractilidad
Arteriolas			
Coronarias	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_2$	Constricción +, dilatación ++	Dilatación +
Piel y mucosas	$\alpha_1, \alpha_2,$	Constricción +++	Dilatación
Músculo esquelético	α_1, β_2	Constricción ++, dilatación ++	Dilatación +
Cerebrales	α_1	Constricción (leve)	Dilatación
Pulmonares	α_1, β_2	Constricción +, dilatación	Dilatación
Vísceras abdominales	α_1, β_2	Constricción +++, dilatación +	–
Glándulas salivales	α_1, α_2	Constricción +++	Dilatación++
Renales	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$	Constricción +++, dilatación +	–
Venas (generales)	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_2$	Constricción ++, dilatación ++	–
Pulmón			
Músculo traqueal y bronquial	β_2	Relajación +	Contracción ++
Glándulas bronquiales	α_1, β_2	Disminución de la secreción, aumento de la secreción.	Estimulación +++
Estómago			
Motilidad y tono	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_2$	Disminución +	Incremento +++
Esfínteres	α_1	Contracción +	Relajación +
Secreción		Inhibición	Estimulación +++
Intestino			
Motilidad y tono	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1 \beta_2$	Disminución +	Incremento +++
Esfínteres	α_1	Contracción +	Relajación +
Secreción	α_2	Inhibición	Estimulación ++
Vesículas y conductos biliares	β_2	Relajación +	Contracción +
Riñón			
Secreción de renina	α_1, β_1	Disminución +, incremento ++	–
Vejiga urinaria			
Músculo detrusor	β_2	Relajación +	Contracción +++
Trígono y esfínter	α_1	Contracción ++	Relajación ++
Uréter			
Motilidad y tono	α_1	Incremento	Incremento
Útero	α_1, β_2	Embarazada: contracción (α_1) relajación (β_2). No embarazada: relajación (β_2)	Variable

Cuadro 4–2. (continuación)

Órgano blanco	Impulsos adrenérgicos		Impulsos colinérgicos
	Receptor activado	Respuesta	Respuesta
Órganos sexuales masculinos	α_1	Eyaculación ++	Erección +++
Piel			
Músculos pilomotores	α_1	Contracción ++	–
Glándulas sudoríparas	α_1	Secreción localizada +	Secreción generalizada +++
Cápsula esplénica	α_1, β_2	Contracción+++, relajación +	–
Médula suprarrenal		–	Secreción de adrenalina y noradrenalina
Músculo estriado	β_2	Aumento de la contractilidad, glucogenólisis, captación de K^+	–
Hígado	α_1, β_2	Glucogenólisis y gluconeogénesis +++	–
Páncreas			
Acinos	α	Disminución de la secreción +	Secreción ++
Islotes (células β)	α_2	Disminución de la secreción +++	–
	β_2	Incremento de la secreción +	–
Células grasas	α_2, β_1 (β_3)	Lipólisis +++ (termogénesis)	–
Glándulas salivales	α_1	Secreción de K^+ y agua +	Secreción de K^+ y agua +++
	B	Secreción de amilasa +	
Glándulas lagrimales	α	Secreción +	Secreción +++
Glándulas nasofaríngeas		–	Secreción ++
Glándula pineal	B	Síntesis de melatonina	–
Hipófisis posterior	β_1	Secreción de HAD	–

Tomado de la referencia 15.

Receptores adrenérgicos

Son receptores en serpentina que atraviesan la membrana plasmática. Hay dos tipos de receptores adrenérgicos: los receptores α y β, y cada uno de ellos tiene subtipos. Los receptores α son activados en mayor cantidad por la noradrenalina, mientras que los β son activados por la adrenalina. La activación de receptores adrenérgicos β_1 y β_2 en el corazón produce efectos positivos en cuanto a cronotropismo, inotropismo y badmotropismo, mientras que la activación de receptores colinérgicos tiende a disminuir las funciones cardiacas.

Receptores colinérgicos

La acetilcolina produce sus efectos a través de dos tipos de receptores: los nicotínicos (N) y los muscarínicos (M), los cuales tienen subtipos ($N_{1–2}$ y $M_{1–5}$). Los receptores nicotínicos son receptores ionotrópicos y los muscarínicos son metabotrópicos.

Los receptores N_1 se encuentran en los ganglios autonómicos y los N_2 en la placa motora de los músculos esqueléticos. Por otra parte, los receptores M_1 se localizan en los ganglios autonómicos y los receptores M_2 en el corazón.

REFERENCIAS

1. **Amaral DG:** Organización anatómica del sistema nervioso central. En: Kandel E, Schwartz JH, Jesse MT: *Principios de neurociencia*. España, McGraw–Hill, 2000:317–336.
2. **Azzam FJ:** A simple and effective method for stopping post–anesthesia clonus. *Anesthesiology* 1987;66:98.
3. **Best, Taylor:** Funciones nerviosas superiores. En: *Bases fisiológicas de la práctica médica.* 12ª ed. Médica Panamericana, 1999:1311–1327.
4. **Bliss TVP:** A synaptic model of memory: long–term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993; 361:31–39.
5. **Bliss TV, Lomo T:** Long–lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 1973;232 (2):331–356.
6. **Crick F:** Function of the thalamic reticular complex: the searchlight hypothesis. *Proc Acad National Sci USA* 1984; 81:4586–4590.
7. **Dronkers N, Pink S, Damasio A:** Lenguaje y afasia. En: Kandel E, Schwartz JH, Jesse MT: *Principios de neurociencia.* McGraw–Hill, 2000:1169–1187.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

8. **Folkard S, Tucker P:** Shift work, safety and productivity. *Occupational Medicine* 2003;53:95–101.
9. **Ganong WF:** Funciones superiores del sistema nervioso: reflejos condicionados aprendizaje y fenómenos relacionados. En: *Fisiología médica.* 20ª ed. México, El Manual Moderno, 2002.
10. **Ghez C, Thach WT:** El cerebelo. En: Kandel E, Schwartz JH, Jesse MT: *Principios de neurociencia.* España, McGraw–Hill, 2001:882–852.
11. **Guillery RW, Feig SL, Lozsádi DA:** Paying attention to the thalamic reticular nucleus. *TINS* 1998;21(1):28–32.
12. **Iacoboni M, Dapretto M:** The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction. *Nat Rev Neurosci* 2006;7 (12):942–951.
13. **Jódar VM:** Funciones cognitivas del lóbulo frontal. *Rev Neurol* 2004;39(2):178–182.
14. **Kofke WA, Young, RSK, Davis P *et al.:*** Isoflurano for refractory status epilepticus: a clinical series. *Anesthesiology* 1989;71:653–659.
15. **Lefkowitz RJ, Hoffman BB, Taylor P:** Neurotransmisión: sistema nervioso autónomo y motor somático. En: Goodman, Gilman: *Las bases farmacológicas de la terapéutica.* 9ª ed. McGraw–Hill, 1996:113–148.
16. **Lomelí J, Quevedo JN, Linares P, Rudomin P:** Local control of information flow in segmental and ascending collaterals of single afferents. *Nature* 1998;395:600–604.
17. **MacMillan MB:** A wonderful journey through skulls and brains: the travels of Mr. Cage's tamping iron. *Brain Cogn* 1986;5:67–107.
18. **Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H *et al.:*** Long–term postoperative cognitive dysfunction in the elderly. ISPOCD1 study. *Lancet* 1998;351(9106):857–861.
19. **Mountcastle VB:** The columnar organization of the neocortex. *Brain* 1997;120:701–722.
20. **Oberman, LM, Pineda JA, Ramachandran VS:** The human mirror neuron system: a link between action observation and social skills. *SCAN* 2007;2:62–66.
21. **Osborn CE, Poppele RE:** Sensory integration by the dorsal spinocerebellar tract circuitry. *Neuroscience* 1993;54(4): 945–956.
22. **Penfield W, Boldrey E:** Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of the man as studied by electrical stimulation. *Brain* 1937;60:389–343.
23. **Ruda MA:** Opiate and pain pathways: demonstration on enkephalin synapses and dorsal horn projection neurons. *Science* 1982;215:1523–1524.
24. **Schmidt RF, Wisendanger M:** Motor systems. En: Schmidt RF, Thews G: *Human physiology.* 2ª ed. Springer–Verlag, 1989.
25. **Sessler DI, McGuire J, Sessler AM:** Perioperative thermal insulation. *Anesthesiology* 1991;74:875–879.
26. **Sessler DI:** Complications and treatment of mild hypothermia. *Anesthesiology* 2001;95:531–543.
27. **Sessler DI:** Mild perioperative hypothermia. *N Engl J Med* 1997;336:1630–1637.
28. **Southgate V, Hamilton AF:** Unbroken mirrors: challenging a theory of autism. *Trends Cogn Sci* 2008;12(6):225–229.
29. **Sperry RW:** Mental unity following surgical disconnection of the cerebral hemispheres. *Harvey Lect* 1968;62:293–323.
30. **Surós J:** *Semiología médica y técnica exploratoria.* 6ª ed. Salvat, 1980.
31. **Zikopoulos B, Barbas H:** Prefrontal projections to the thalamic reticular nucleus form a unique circuit for attentional mechanisms. *J Neurosci* 2006;26(28):7348–7361.

Capítulo 5

Anestésicos inhalados

Pastor Luna Ortiz

INTRODUCCIÓN

El efecto hemodinámico de los anestésicos inhalados depende de sus efectos sobre el miocardio, los vasos sanguíneos periféricos, el sistema nervioso autónomo, los barorreflejos y la interacción de éstos, pero también de factores metabólicos locales y neurohumorales a nivel tisular.

Además, a medida que la anestesia progresa en el tiempo, los pacientes pueden hacer cambios adaptativos, así que la duración de la anestesia puede influir sobre el efecto hemodinámico de los anestésicos inhalados.[1]

EFECTO CIRCULATORIO

Los anestésicos inhalados producen efectos dependientes de la dosis. El desflurano y el sevoflurano tienen efectos característicos de los viejos anestésicos inhalados, pero el desflurano se parece más al isoflurano, mientras que el sevoflurano tiene características parecidas a las del isoflurano y el halotano.[2] Este efecto circulatorio se manifiesta en la presión arterial sistémica, la frecuencia cardiaca, el gasto cardiaco, el volumen latido, la presión de la aurícula derecha, la resistencia vascular sistémica, el ritmo cardiaco y el flujo sanguíneo coronario. El efecto de los anestésicos inhalados puede ser diferente en presencia de:

a. Ventilación controlada en comparación con la ventilación espontánea.
b. Enfermedad cardiaca preexistente.
c. Fármacos que actúen directa o indirectamente sobre el corazón.

PRESIÓN ARTERIAL MEDIA

El halotano, el isoflurano, el desflurano y el sevoflurano producen una disminución similar y dependiente de la concentración sobre la presión arterial media, cuando se administran a voluntarios humanos sanos[3] (figura 5–1). La disminución de la presión arterial media en los voluntarios es mayor que la que ocurre en la presencia de estímulo quirúrgico.

La disminución de la presión arterial producida por el halotano es una consecuencia de la disminución de la contractilidad y el gasto cardiaco, mientras que con el isoflurano, el desflurano y el sevoflurano la disminución en la presión arterial sistémica se debe principalmente al decremento de la resistencia vascular periférica.

FRECUENCIA CARDIACA

El isoflurano, el desflurano y el sevoflurano —pero no el halotano— aumentan la frecuencia cardiaca cuando se administran a voluntarios humanos sanos (figura 5–2).

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

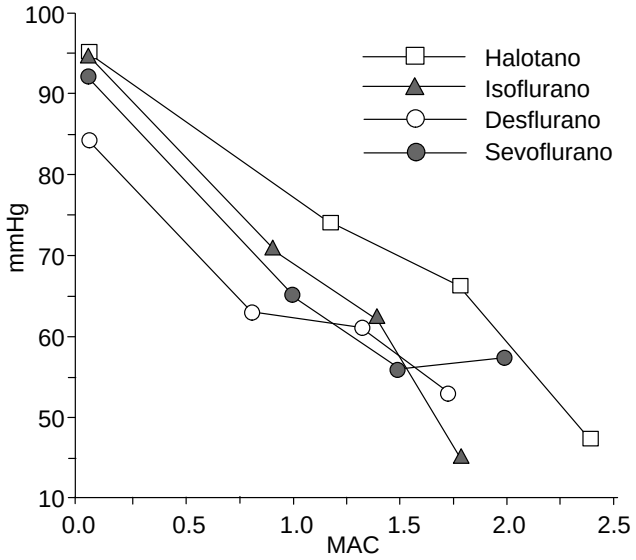


Figura 5–1. Efecto de los anestésicos inhalados sobre la presión arterial media (PAM).

El sevoflurano aumenta la frecuencia cardiaca sólo en concentraciones mayores de 1.5 MAC, mientras que el isoflurano y el desflurano tienden a aumentar la frecuencia cardiaca en bajas concentraciones. El efecto sobre la frecuencia cardiaca que se observa en los pacientes sometidos a cirugía puede ser muy diferente al que se observa en voluntarios sanos debido a muchas variables diferentes que pueden confundir, porque influyen sobre la frecuencia cardiaca; por ejemplo, una pequeña dosis de opiáceo puede prevenir el aumento en la frecuencia cardiaca que se ve con el isoflurano y tal vez con otros anestésicos volátiles.[4]

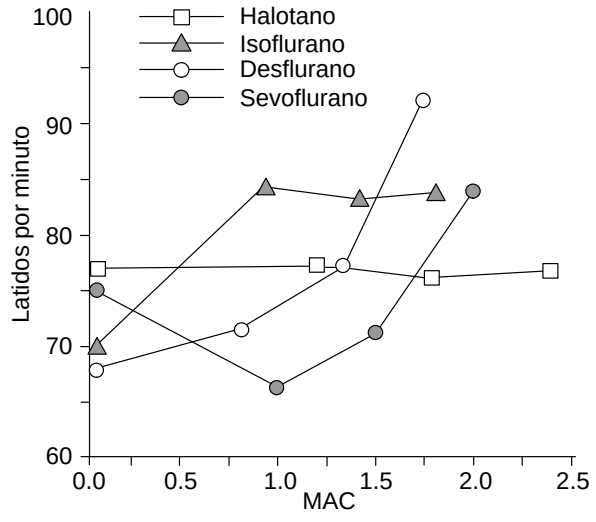


Figura 5–2. Efecto de los anestésicos inhalados sobre la frecuencia cardiaca.

La actividad del sistema nervioso simpático aumentada puede aumentar la frecuencia cardiaca.

La observación común de que no cambie la frecuencia cardiaca a pesar de que disminuya la presión arterial durante la administración del halotano puede reflejar depresión del seno carotídeo (respuesta al reflejo barorreceptor) por el halotano. El ritmo de la unión y la disminución de la presión arterial sistémica asociada refleja más probablemente supresión de la actividad del nodo sinusal por el halotano y también disminuye la velocidad de conducción de los impulsos cardiacos a través del nodo atrioventricular y el sistema de His–Purkinje.

El desflurano a una concentración de 0.5 MAC disminuye la presión arterial sistémica de modo similar a como lo hace el isoflurano, pero no aumenta la frecuencia cardiaca como lo hace éste. Esta diferencia no se explica por un efecto diferente de estos anestésicos sobre los reflejos barorreceptores.[5]

En los neonatos, la administración de isoflurano se asocia con una disminución de la respuesta refleja del seno carotídeo, como se ve por la disminución de la presión arterial inducida por el anestésico que no se acompaña de un aumento en la frecuencia cardiaca.[6]

La respuesta sobre la frecuencia cardiaca durante la administración de isoflurano también parece estar disminuida en los pacientes ancianos, mientras que el isoflurano ocasiona taquicardia con mayor frecuencia en los pacientes jóvenes y puede acentuarse por la presencia de otros fármacos (atropina o pancuronio) con efecto vagolítico.[7]

El óxido nitroso también deprime el seno carotídeo, pero medir este efecto es muy difícil debido a su potencia limitada y su frecuente administración simultánea con otros anestésicos intravenosos o inhalados.

GASTO CARDIACO Y VOLUMEN LATIDO

El halotano disminuye el gasto cardiaco, dependiendo de la concentración, cuando se administra en voluntarios sanos (figura 5–3).

El sevoflurano disminuye el gasto cardiaco a 1 y 1.5 MAC, pero a 2 MAC el gasto cardiaco se recupera cerca de los valores de control despierto. El sevoflurano produce una menor disminución del gasto cardiaco que el halotano cuando se administra en niños.[8] El gasto cardiaco se aumenta modestamente con el óxido nitroso, quizá por su efecto simpaticomimético. Los anestésicos volátiles, incluido el isoflurano, producen una depresión similar de la contractilidad miocárdica cuando se estudian en preparación de músculo papilar aislado.[9]

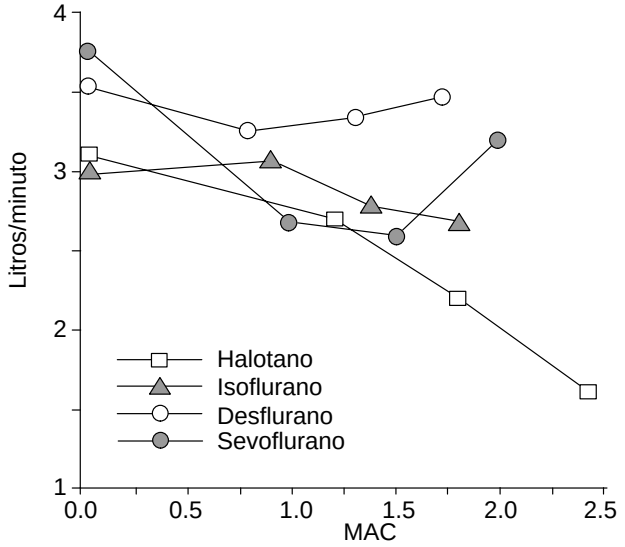


Figura 5–3. Efecto de los anestésicos inhalados sobre el gasto cardiaco.

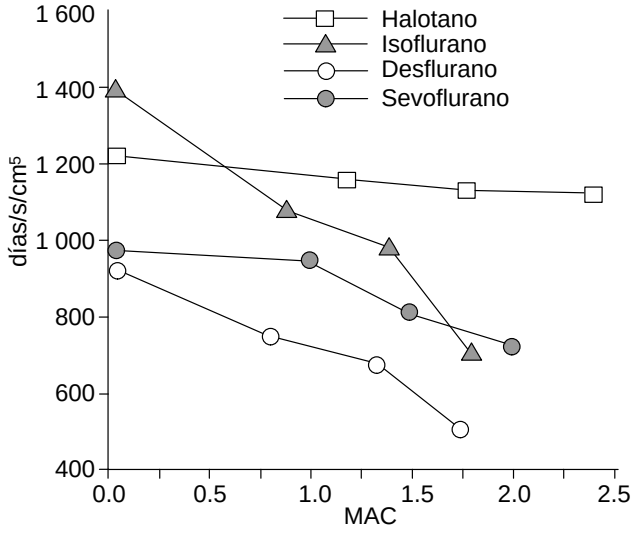


Figura 5–5. Efecto de los anestésicos inhalados sobre la resistencia vascular sistémica.

PRESIÓN VENOSA CENTRAL

El halotano, el isoflurano y el desflurano —pero no el sevoflurano— aumentan la presión venosa central (PVC) cuando se administran en voluntarios sanos (figura 5–4).

El efecto vasodilatador periférico de los anestésicos volátiles tiende a disminuir el efecto de la depresión directa sobre el miocardio y sobre la presión venosa central. Es posible que los aumentos en la presión venosa central que se observan durante la administración de óxido nitroso reflejen un aumento en la resistencia vascular pulmonar, debido al efecto simpaticomimético de este fármaco.[10]

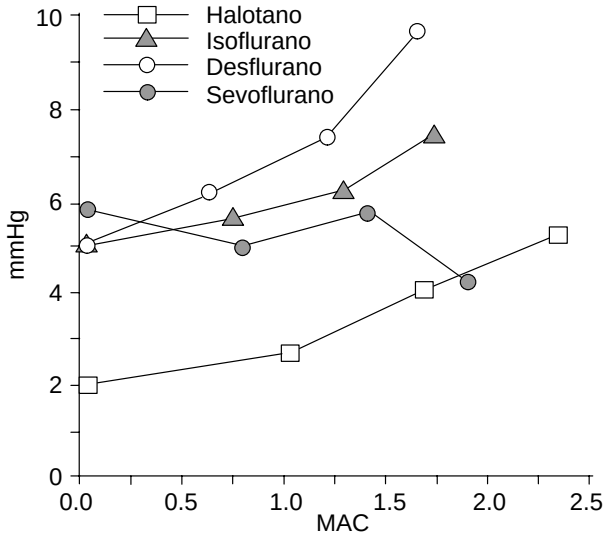


Figura 5–4. Efecto de los anestésicos inhalados sobre la presión venosa central.

RESISTENCIA VASCULAR SISTÉMICA

El isoflurano, el desflurano y el sevoflurano —pero no el halotano— disminuyen la resistencia vascular sistémica cuando se administran a voluntarios sanos (figura 5–5). Así, aunque estos cuatro anestésicos volátiles disminuyen la presión arterial sistémica en forma más o menos igual, sólo el halotano lo hace principalmente por disminución del gasto cardiaco. Por ejemplo, la ausencia de cambios en la resistencia vascular sistémica (RVS) durante la anestesia con halotano enfatiza que la disminución en la presión arterial sistémica producida por este anestésico paralelamente disminuye la contractilidad miocárdica. Los otros anestésicos volátiles disminuyen la presión arterial, sobre todo por una reducción en la resistencia vascular sistémica.

La disminución de la RVS que se produce durante la anestesia con isoflurano refleja un aumento sustancial (de hasta cuatro veces) en el flujo sanguíneo del músculo esquelético.[11] El flujo sanguíneo cutáneo también se incrementa con el isoflurano. Las implicaciones de estas alteraciones en el flujo sanguíneo pueden incluir:

a. Exceso de perfusión en relación con las necesidades de oxígeno.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

b. Pérdida de calor corporal debida al aumento en el flujo sanguíneo cutáneo.
c. Aumento en la entrega de fármacos, como los relajantes musculares a la unión neuromuscular.

El hecho de que el halotano no disminuya la resistencia vascular sistémica no quiere decir que este anestésico no tenga un efecto vasodilatador en algunos órganos, pues queda claro que el halotano es un potente vasodilatador cerebral y un prominente vasodilatador cutáneo.

El aumento del flujo sanguíneo cutáneo producido por todos los anestésicos inhalados arterializa la sangre venosa periférica, brindando una alternativa para tomar muestras venosas y evaluar el pH y el $PaCO_2$ (figura 5–6).[12] Estos anestésicos inducen un aumento en el flujo sanguíneo cutáneo y esto refleja una acción inhibitoria central sobre los mecanismos reguladores de la temperatura; en contraste con los anestésicos volátiles, el óxido nitroso puede producir constricción de los vasos sanguíneos cutáneos.[13]

RESISTENCIA VASCULAR PULMONAR

Parece ser que los anestésicos inhalados ejercen muy poco o ningún efecto sobre el músculo liso vascular pulmonar. Por el contrario, el óxido nitroso puede aumentar la resistencia vascular pulmonar, que es más exagerada en los pacientes con hipertensión pulmonar preexistente[14,15] (figura 5–7). El neonato con hipertensión pulmonar preexistente o sin ella puede también ser muy vulnerable al efecto de vasoconstricción pulmonar vascular del óxido nitroso.[16] En los pacientes con cardiopatías congénitas, este aumento en la resistencia vascular pulmonar (RVP) puede incrementar el cortocircuito intracardiaco de derecha a izquierda y poner en peligro la oxigenación arterial.

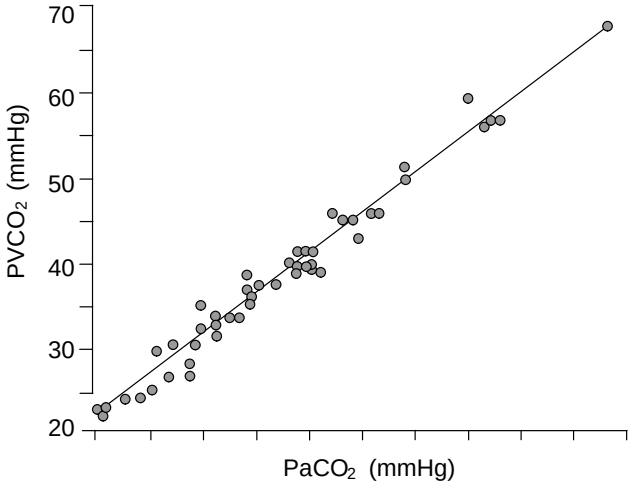


Figura 5–6. Relación lineal entre la PCO_2 medida en la sangre venosa periférica "arterializada" y la Pa CO_2.

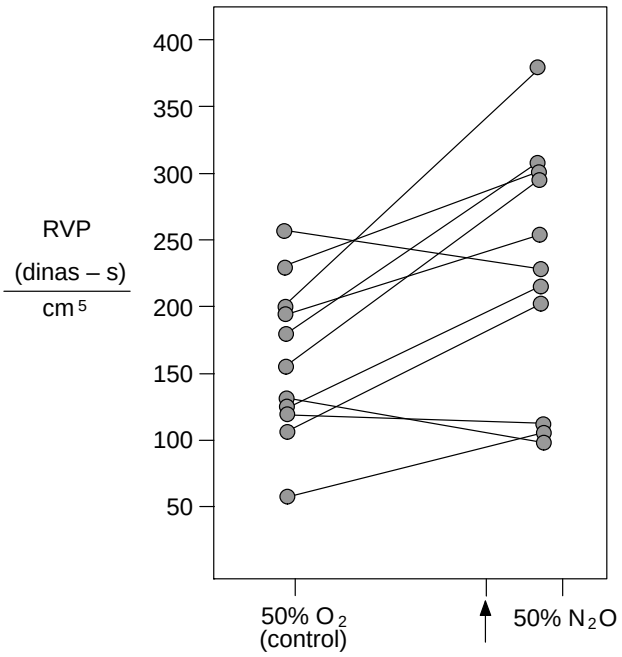


Figura 5–7. Efecto del óxido nitroso de 50% sobre la resistencia vascular pulmonar.

EFECTO DE LA DURACIÓN DE LA ANESTESIA

La administración de los anestésicos inhalados durante cinco horas o más se acompaña de una recuperación del efecto depresor del fármaco. Por ejemplo, al comparar las mediciones a una hora de la misma concentración después de cinco horas se asocia con un regreso del gasto cardiaco hacia los niveles de control.[17,18] Después de cinco horas la frecuencia cardiaca también aumenta, pero la presión arterial sistémica no cambia, porque el aumento en el gasto cardiaco es abolido por la disminución en la resistencia vascular sistémica.

Las evidencias de recuperación con el tiempo son más aparentes con el halotano y son mínimas con el isoflurano.

El regreso del gasto cardiaco hacia los niveles de control con el tiempo y la asociación con aumento en la frecuencia cardiaca y vasodilatación periférica se ase-

meja a una respuesta agonista betaadrenérgica; por lo tanto, el pretratamiento con propranolol previene la evidencia de recuperación con el tiempo del efecto circulatorio de los anestésicos volátiles.[19]

ARRITMIAS CARDIACAS

La capacidad de los anestésicos inhalados para disminuir la dosis de epinefrina necesaria para producir arritmias cardiacas es mayor con el halotano y mínima o nula con el isoflurano, el desflurano y el sevoflurano.[20–22] En comparación con los adultos, los niños toleran mayores dosis de epinefrina subcutánea (de 7.8 a 10.0 μg/k) inyectadas con o sin lidocaína durante la anestesia con halotano.[23,24]

Cuando se agrega lidocaína a 0.5% a la solución con epinefrina que se inyecta por vía subcutánea, se duplica la dosis de epinefrina necesaria para provocar arritmias.

Una respuesta similar se observa cuando se combina lidocaína con epinefrina y se inyectan por vía submucosa durante la anestesia con enflurano.[25] La explicación de las diferencias entre los anestésicos inhalados y la posibilidad de provocar arritmias se debe al efecto de estos anestésicos sobre la transmisión del impulso cardiaco a través del sistema de conducción. Sin embargo, el halotano y el isoflurano disminuyen la velocidad de descarga del nodo sinoatrial y prolongan el tiempo de conducción en el sistema de His–Purkinje y ventricular.[26]

La conducción lenta de los impulsos a través del sistema de His–Purkinje durante la administración de halotano puede aumentar la probabilidad de arritmias cardiacas debidas al mecanismo de reentrada. Se ha sugerido algún papel de los receptores adrenérgicos alfa y beta en el corazón, debido al aumento en las dosis requeridas para producir arritmias cardiacas en perros anestesiados con halotano y pretratados con droperidol, metoprolol o prazocin.[27,28]

VENTILACIÓN ESPONTÁNEA

El efecto circulatorio producido por los anestésicos inhalados durante la ventilación espontánea es diferente al que se observa durante la normocapnia y la ventilación controlada de los pulmones. Esta diferencia se debe al impacto del sistema nervioso simpático estimulado por la acumulación de bióxido de carbono (acidosis respiratoria) y a un mejor retorno venoso durante la ventilación espontánea. Además, el bióxido de carbono puede tener un efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular periférico.[29]

ENFERMEDADES PREEXISTENTES

Las enfermedades cardiacas preexistentes pueden influir en los efectos circulatorios producidos por los anestésicos inhalados; por ejemplo, todos ellos disminuyen la contractilidad miocárdica del músculo cardiaco normal e insuficiente de igual manera, pero es mayor en el músculo cardiaco enfermo, debido a que la contractilidad ya está disminuida antes de administrar el anestésico.[30] La respuesta neurocirculatoria producida por aumentos bruscos en la concentración de desflurano puede ser indeseable en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias. La administración de 40% de óxido nitroso en los pacientes coronarios ocasiona depresión miocárdica, que no se observa en los pacientes sin enfermedad cardiaca.[31] Las enfermedades de las válvulas cardiacas pueden influir sobre el efecto circulatorio inducido por los anestésicos. Por ejemplo, la vasodilatación periférica producida por el isoflurano, el desflurano y el sevoflurano es indeseable en los pacientes con estenosis aórtica, pero puede ser benéfica en los pacientes con insuficiencia mitral o aórtica.

La hipoxemia arterial puede aumentar el efecto depresor cardiaco de los anestésicos inhalados.[32] Por el contrario, la anemia no altera el efecto circulatorio de los anestésicos, en comparación con las mediciones en animales sanos.[33]

El tratamiento concomitante con algunos medicamentos que alteran la actividad del sistema nervioso simpático (antihipertensivos y bloqueadores betaadrenérgicos) puede influir en la magnitud del efecto circulatorio producido por los anestésicos inhalados. Los bloqueadores de la entrada de calcio disminuyen la contractilidad miocárdica y hacen al corazón más vulnerable al efecto depresor directo de los anestésicos.

MECANISMO DEL EFECTO CIRCULATORIO

No existe un mecanismo único que explique el efecto depresor de los anestésicos inhalados en todas las situa-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 5–1. Mecanismos del efecto circulatorio de los anestésicos inhalados

Depresión miocárdica directa
Inhibición del sistema nervioso central
Bloqueo ganglionar autónomo periférico
Disminución de la actividad refleja del seno carotídeo
Decremento de la formación de AMP cíclico (AMPc)
Reducción de la secreción de catecolaminas
Decremento de la entrada de iones de calcio en la célula

ciones (cuadro 5–1). Así, el efecto inotrópico negativo, la vasodilatación y el efecto depresor del nodo sinusal producidos por los anestésicos volátiles son similares a los efectos producidos por los fármacos bloqueadores de calcio.[34]

Las concentraciones de catecolaminas en plasma rara vez aumentan durante la administración de anestésicos inhalados, lo cual es una prueba de que estos fármacos no estimulan la actividad del sistema nervioso simpático central y periférico, aunque sí pueden disminuirla.

El isoflurano puede ser el único anestésico que posee propiedades agonistas betaadrenérgicas. Este efecto es consistente con el mantenimiento del gasto cardiaco, el aumento en la frecuencia cardiaca y la disminución de la resistencia vascular sistémica.

EFECTO SOBRE LA CIRCULACIÓN CORONARIA

Halotano

Los estudios en animales anestesiados con halotano han demostrado poco efecto sobre el tono vascular coronario o la autorregulación.[35]

Las investigaciones más recientes en animales con una función intacta del sistema nervioso autónomo o con bloqueo del sistema nervioso autónomo han documentado que los cambios en el flujo sanguíneo coronario (FSC) son proporcionales a las alteraciones en el consumo de oxígeno por parte del miocardio (MVO_2).[36] Esto confirma la falta de efecto directo vascular coronario del halotano.

Los estudios en modelos caninos con estenosis coronaria crítica[37] han documentado una disminución mal proporcionada del flujo sanguíneo coronario y una disfunción regional asociada con una presión arterial sistémica baja en el territorio de la arteria coronaria estrechada; el flujo sanguíneo coronario en las regiones perfundidas por arterias coronarias normales sigue siendo proporcional a los requerimientos de consumo de oxígeno miocárdico (MVO_2). La isquemia parece ser un fenómeno hidráulico causado por una disminución de la presión de perfusión distal a la estenosis, más que por un efecto de autorregulación coronaria alterada. Los trabajos de Buffington confirmaron que las anormalidades en la función regional se deben a una disminución de la presión de perfusión más que a un efecto específico del halotano.[38]

En un estudio clínico aleatorizado se comparó el efecto sobre la circulación coronaria del halotano (de 0.2 a 1%) con la morfina (2 mg/kg) en pacientes sometidos a cirugía de las coronarias.[39] Las dos técnicas ocasionaron 20% de disminución en el consumo de oxígeno miocárdico, el cual parece estar relacionado con la disminución de la presión arterial sistémica. El flujo sanguíneo coronario disminuyó menos de 10% en ambos grupos y la extracción de oxígeno miocárdico disminuyó más con el halotano que con la morfina. Estos hallazgos son compatibles con una vasodilatación coronaria muy moderada.

Todos los eventos isquémicos que se observan en pacientes que reciben halotano están asociados con cambios hemodinámicos, como taquicardia, hipotensión y falla ventricular izquierda, y no se puede demostrar ninguna relación entre la vasodilatación coronaria y la isquemia miocárdica en los pacientes a los que se les administra halotano.[40]

Enflurano

En experimentos con perros instrumentados de manera aguda o crónica, el enflurano se asocia con una vasodilatación coronaria, que parece ser mayor que la del halotano (figura 5–8).

En los pacientes para cirugía vascular con enfermedad coronaria y en los pacientes para cirugía de coronarias que se les administró enflurano con óxido nitroso o sin él también se observó una vasodilatación coronaria.[41]

Isoflurano

Muchos experimentos en animales han demostrado que el isoflurano es un vasodilatador coronario que interfiere con la autorregulación coronaria.[42] Esta propiedad parece ser considerablemente mayor que en el halotano y el enflurano, pero menor que en la adenosina. Debido a que el diámetro de las arterias coronarias epicárdicas no cambia con el isoflurano, el sitio de vasodilatación puede ser arteriolar.[43]

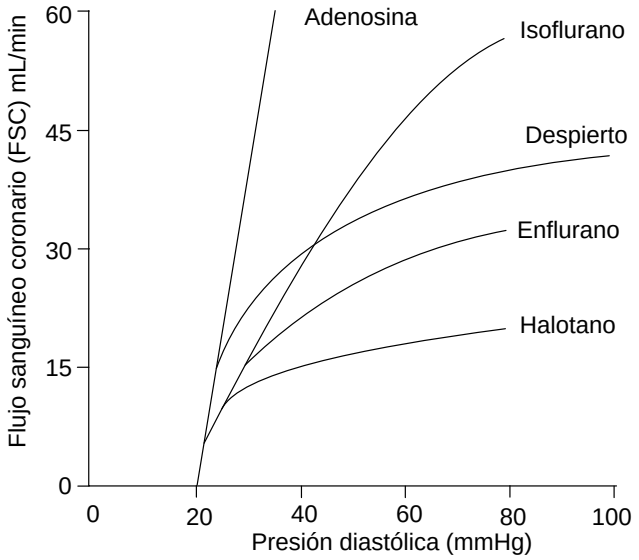


Figura 5–8. Efecto de los anestésicos inhalados sobre el flujo sanguíneo coronario.

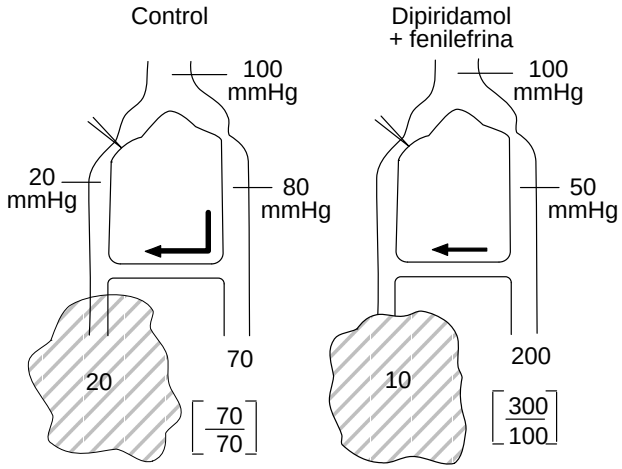


Figura 5–9. Mecanismo del "robo coronario".

Se ha propuesto que la vasodilatación coronaria inducida por el isoflurano sea mediada por el endotelio vascular o que sea el producto de la liberación de óxido nítrico.[44]

Los estudios en seres humanos afectados por enfermedad coronaria han demostrado que la vasodilatación coronaria asociada con el isoflurano depende de la concentración y puede estar presente en la presión coronaria normal.

El estudio original que describió el efecto vasodilatador coronario del isoflurano[45] en los pacientes coronarios mostró indicios de vasodilatación cuando la hemodinámica sistémica se dejaba cambiar libremente durante 1 MAC de isoflurano, usando mezcla de aire–oxígeno (FiO_2 = 0.3).

En este momento, cuando la presión de perfusión coronaria disminuyó 35% de los niveles de control, sin cambios en la frecuencia cardiaca o presiones de llenado, se presentaron cambios electrocardiográficos y metabólicos de isquemia en 5 de 11 pacientes.

Varios estudios experimentales han sido planeados específicamente para tratar de responder si el isoflurano se asocia con una redistribución del flujo sanguíneo coronario, sea regional o transmural, y si es así, saber si esto causa isquemia miocárdica.

Además, se han hecho muchos esfuerzos para determinar si la anestesia con isoflurano se asocia con una mayor incidencia de isquemia perioperatoria y complicaciones cardiacas mayores que las que se presentan con otros anestésicos.

Anatomía que predispone a mala distribución del flujo sanguíneo miocárdico producida por un vasodilatador coronario

En el reporte original del fenómeno de "robo coronario" (mala distribución del flujo regional) durante la infusión de dipiridamol se aplicó un constrictor de la arteria coronaria para producir una oclusión gradual en esta arteria durante un periodo de tres a cuatro semanas.[46] Durante ese tiempo se desarrollaron colaterales para suplir y perfundir el territorio distal a la oclusión. Después, los investigadores estenosaron los vasos colaterales, disminuyendo la presión coronaria de 100 a 80 mmHg, y se administró dipiridamol intravenoso para mantener la presión coronaria constante y la frecuencia cardiaca. El vasodilatador redujo la presión de perfusión posestenótica de 80 a 50 mmHg. Así, en este modelo experimental el dipiridamol produjo una mala distribución del flujo sanguíneo miocárdico[47] (figura 5–9).

Las angiografías coronarias han revelado un patrón anatómico similar al producido en el modelo experimental y en aproximadamente 23% de los pacientes del estudio CASS.[48]

Mecanismo de la mala distribución del flujo sanguíneo coronario producido por el isoflurano

Los estudios acerca de que el isoflurano produce robo coronario con base en la vasodilatación farmacológica son conflictivos. Algunos demuestran la mala distribución y otros, que usan modelos distintos, no la docu-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

mentan.[49] Varios estudios con diferentes modelos anatómicos han fallado al demostrar la redistribución del flujo sanguíneo miocárdico por el isoflurano cuando la hemodinámica sistémica se controla adecuadamente.[50]

En seres humanos se ha documentado que se requieren niveles de isoflurano mayores de 1 MAC para producir vasodilatación coronaria en la clínica.[51]

Mala distribución del flujo e isquemia

El uso del isoflurano en pacientes coronarios es controversial después de que se indicó que más de 1 MAC de este agente puede causar isquemia en presencia de una hemodinámica normal.

En la clínica esto no es cierto, porque una minoría de pacientes tienen la anatomía predispuesta para robo coronario y el isoflurano se usa en concentraciones bajas.

Desflurano y sevoflurano

En perros instrumentados crónicamente el desflurano produce cambios hemodinámicos coronarios, iguales a los producidos por dosis equipotentes de isoflurano.[52] Lo mismo se ha documentado con el sevoflurano.[53,54]

Efectos colaterales de los anestésicos inhalados

Todos los anestésicos inhalados producen efectos colaterales, algunos favorables y otros indeseables (figura 5–10).

SISTEMA CARDIOVASCULAR

Presión arterial. Todos los anestésicos inhalados, con excepción del óxido nitroso, disminuyen la presión arterial dependiendo de la dosis. El óxido nitroso no produce cambios o aumenta ligeramente la presión arterial.

La disminución de la presión arterial producida por el halotano y el enflurano se debe principalmente a un efecto inotrópico negativo (disminuye la contractilidad miocárdica), mientras que la hipotensión producida por el desflurano, el isoflurano y el sevoflurano se debe principalmente a una reducción de las resistencias vasculares sistémicas (RVS).

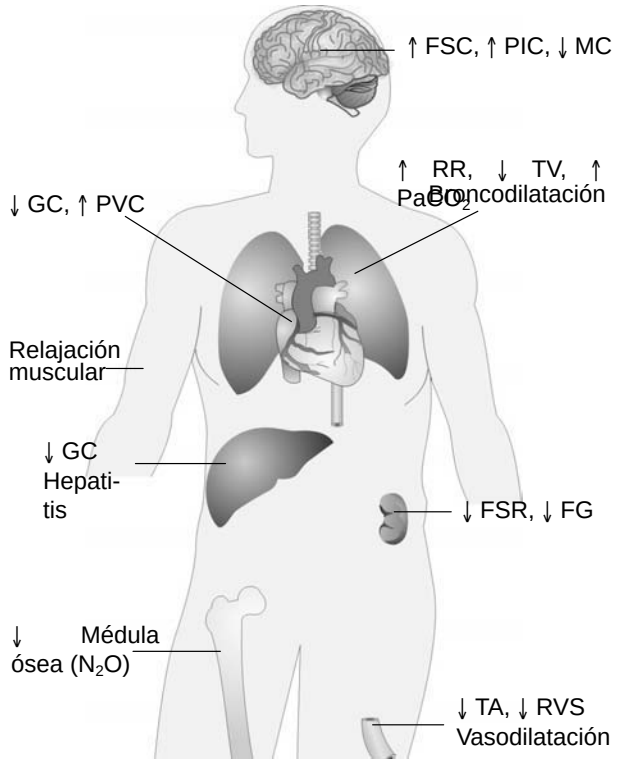


Figura 5–10. Efectos colaterales de los anestésicos inhalados.

Frecuencia cardiaca. El isoflurano y el desflurano aumentan la frecuencia cardiaca en forma dependiente de la dosis. Este aumento ocurre con bajas dosis de isoflurano o con altas dosis de desflurano, y se puede evitar con el uso simultáneo de opiáceos durante la anestesia balanceada. El óxido nitroso, el halotano y el sevoflurano no se asocian con cambios importantes en la frecuencia cardiaca.

Función cardiaca. El halotano y el enflurano disminuyen el gasto cardiaco dependiendo de la dosis, debido a la reducción de la contractilidad. La administración de óxido nitroso aumenta ligeramente el gasto cardiaco debido a su efecto simpaticomimético y las dosis altas pueden causar depresión miocárdica. El isoflurano, el desflurano y el sevoflurano no cambian el gasto cardiaco en forma significativa.

Resistencias vasculares sistémicas. El isoflurano, el desflurano y el sevoflurano disminuyen las resistencias vasculares sistémicas de acuerdo con la dosis.

Resistencias vasculares pulmonares. El óxido nitroso aumenta las resistencias vasculares pulmonares, sobre todo en los pacientes con hipertensión pulmonar preexistente. Todos los otros anestésicos inhalados disminuyen las resistencias vasculares pulmonares y bloquean la vasoconstricción pulmonar hipóxica refleja (VPH).[55]

Flujo coronario. El isoflurano es un potente vasodilatador coronario y puede originar el síndrome de robo coronario, que es una redistribución del flujo sanguíneo coronario desde las áreas con patología hasta las zonas con respuesta normal de las arterias coronarias.

El desflurano y el sevoflurano son vasodilatadores coronarios débiles, pero el sevoflurano lo es más.

Arritmias cardiacas. Los anestésicos inhalados alteran la actividad eléctrica del corazón y su efecto incluye una disminución de la descarga sinoatrial y de la duración del potencial de acción de las fibras musculares ventriculares.[56]

El óxido nitroso aumenta la frecuencia de disociación auriculoventricular en respuesta a la administración de epinefrina.[57] La producción de extrasístoles ventriculares en respuesta a la epinefrina es mayor con el halotano, en comparación con otros agentes inhalados; asimismo, es mayor en los adultos que en los niños y se incrementa en presencia de hipercapnia.[58]

SISTEMA RESPIRATORIO

Frecuencia respiratoria. Todos los anestésicos inhalados aumentan la frecuencia respiratoria según la dosis administrada, lo cual se asocia con una disminución en el volumen corriente; el resultado es una disminución del volumen minuto y, por lo tanto, un aumento de la presión arterial de CO_2 ($PaCO_2$).

La respuesta central a los niveles altos de CO_2 está disminuida durante la administración de los anestésicos inhalados, lo cual se debe a un efecto depresor directo de estos fármacos sobre el centro ventilatorio en la médula. Además, todos los anestésicos inhalados deprimen la respuesta ventilatoria a la hipoxemia, que constituye un reflejo mediado por los senos carotídeos.

EFECTO DEL SEGUNDO GAS

Los factores que determinan el efecto de la concentración influyen también en la concentración de cualquier gas administrado de forma concomitante. Este efecto del segundo gas es aplicable al inhalado cuando se administra junto con óxido nitroso. La pérdida de volumen se asocia con la captación del óxido nitroso. El reemplazo del gas extraído por un aumento de la ventilación inspirada aumentará la cantidad de la sustancia inhalada presente en el pulmón.

El efecto del segundo gas se demostró con los experimentos siguientes. A unos perros se les administró halotano a 0.5% en óxido nitroso a 10% o a 70%. La relación FA/FI para el óxido nitroso aumentó más rápidamente cuando se respiraba óxido nitroso a 70% que cuando se inspiraba a 10% (efecto de la concentración). De forma parecida, la relación FA/FI para el halotano aumentó más rápidamente cuando se respiraba óxido nitroso a 70% que cuando se inspiraba óxido nitroso a 10% (efecto del segundo gas).

HIPOXIA POR DIFUSIÓN

La captación de grandes volúmenes de óxido nitroso durante la inducción de la anestesia da lugar a los efectos de la concentración y del segundo gas. Durante la recuperación de la anestesia, la salida de grandes volúmenes de óxido nitroso puede producir lo que Fink denominó anoxia por difusión. Dichos volúmenes pueden provocar hipoxia de dos maneras: en primer lugar, pueden afectar directamente la oxigenación por desplazamiento del oxígeno y, en segundo lugar, al diluir el anhídrido carbónico alveolar, pueden reducir el estímulo respiratorio y, por tanto, la respiración. Estos dos efectos precisan la liberación de grandes volúmenes de óxido nitroso en el alveolo. Debido a que los grandes volúmenes de óxido nitroso se liberan únicamente durante los primeros 5 a 10 min de recuperación, éste es el periodo de mayor preocupación, dado que en este lapso puede ocurrir una mayor depresión respiratoria. Es por estos motivos que muchos anestesiólogos administran oxígeno a 100% durante los primeros 5 a 10 min de recuperación. Esta medida puede indicarse particularmente en los pacientes con enfermedad pulmonar previa o cuando se prevé la existencia de una depresión respiratoria en el posoperatorio (p. ej., tras una anestesia mediante óxido nitroso y opiáceos).

MECANISMO DE LA CONTRACCIÓN CARDIACA

Una célula muscular cardiaca está rodeada por una membrana denominada sarcolema o membrana plasmática, cuyas invaginaciones se denominan túbulos

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

transversos (túbulos T). El sistema membranoso intracelular se denomina retículo sarcoplásmico (RS) y puede aislarse mediante centrifugación diferencial. El RS aislado consiste en las cisternas terminales (uniones entre el túbulo T y la red sarcotubular, sobre todo en la fracción pesada del RS aislado) y la red sarcotubular (RS longitudinal, que se encuentra en su mayor parte en la fracción ligera del RS aislado). Las proteínas contráctiles consisten en la miosina (en el filamento grueso) y la actina (en los filamentos finos y gruesos), y las proteínas reguladoras (que contienen troponina y tropomiosina). La troponina se compone de tres subunidades: troponina C, troponina T y troponina I.

Cuando la membrana muscular es despolarizada hasta el nivel umbral se genera un potencial de acción, el cual viaja a través del sarcolema y del túbulo T, disparando la liberación de calcio a partir de las cisternas terminales del RS y su entrada a través de los canales del calcio hacia el interior del sarcolema, resultando ambas en un aumento del calcio libre citoplásmico. Este calcio libre aumentado se fija a la troponina —determinando cambios en su conformación— y provoca la interacción de la miosina y de la actina. Esta interacción de las proteínas contráctiles (interacción de puentes cruzados) puede demostrarse si se mide la generación de fuerza (contracción isométrica) o el acortamiento muscular (contracción isotónica).

Ha sido mediante la medida de esta fuerza como se han podido demostrar los efectos depresores de los anestésicos inhalatorios.

Mecanismos de depresión cardiaca por parte de los anestésicos inhalatorios

Así pues, los anestésicos inhalatorios podrían deprimir la contracción por:

1. La reducción de la concentración de calcio libre, mediante los siguientes efectos:
   - **a.** La interferencia en el movimiento de Ca^{++} a través del sarcolema.
   - **b.** La reducción de la disponibilidad o liberación de Ca^{++} a partir del retículo sarcoplásmico.
2. La alteración de la sensibilidad de las proteínas reguladoras y contráctiles frente al Ca^{++} disponible.

Ciertas técnicas experimentales relativamente nuevas han proporcionado información definitiva referente a los efectos de los anestésicos inhalatorios sobre la función.

Mecanismos de acción de los anestésicos inhalados

Los anestésicos inhalados en diferentes concentraciones producen una variedad de efectos reversibles importantes en la clínica. En concentraciones bajas inducen amnesia, euforia, analgesia, hipnosis, excitación e hiperreflexia. En concentraciones altas producen sedación profunda, relajación muscular y disminución de la respuesta motora y autonómica al estímulo doloroso, lo cual se conoce como efecto llamado anestesia quirúrgica.

Algunos anestésicos inhalados también protegen al miocardio contra los efectos de la isquemia, un componente importante de la acción de los anestésicos para muchos pacientes.[59]

La escala para valorar la potencia de los anestésicos inhalados se basa en la concentración anestésica alveolar; la más usada es la concentración alveolar mínima (CAM), que es la que suprime los movimientos en respuesta a un estímulo doloroso (CAM–inmovilidad), aunque actualmente el acrónimo CAM se usa con más frecuencia para referirse a la concentración alveolar media.[60]

Las escalas análogas de potencia definen al CAM que previene la respuesta voluntaria a un estímulo verbal (CAM del despertar)[61] y al CAM que bloquea la respuesta adrenérgica al estímulo doloroso (CAM–BRA).[62]

EFECTO SOBRE LA MÉDULA ESPINAL

Los anestésicos inhalados originan una disminución de los movimientos en respuesta al dolor por efecto mediado en la médula espinal.[63] Los experimentos en animales han demostrado que la acción de los anestésicos en el cerebro no se requiere para inhibir la respuesta motora al dolor. En ratas anestesiadas, la transacción cervical de la médula espinal no altera el CAM de un anestésico para la estimulación en los miembros. En contraste, la hipnosis y la amnesia constituyen efectos supraespinales.[64] Los anestésicos generales disminuyen la transmisión de la información dolorosa ascendiendo de la médula espinal al cerebro.

EFECTO SOBRE EL CEREBRO

Por arriba de la médula espinal, los anestésicos inhalados disminuyen el flujo sanguíneo y el metabolismo de

la glucosa, y deprimen de manera selectiva varias regiones supraespinales.

Aunque no hay pruebas definitivas de las regiones específicas del cerebro que son blanco de los anestésicos inhalados, la atención se ha enfocado en las estructuras con desempeño en funciones sensibles a los anestésicos, como el sistema reticular activador, el tálamo, el puente, la amígdala y el hipocampo.

PROTEÍNAS

Los anestésicos generales actúan en pequeñas cavidades en la mayoría de las proteínas, pero con considerable selectividad.

También los anestésicos alteran la función en una variedad de proteínas de señalamiento en el citoplasma, incluida la proteincinasa C.[65]

Las proteínas consideradas como los más probables objetivos moleculares de los anestésicos son los canales iónicos.

EFECTO DE LOS ANESTÉSICOS SOBRE LOS CANALES IÓNICOS

Los canales iónicos son proteínas que regulan el flujo de iones a través de la membrana citoplasmática. Una variedad de canales iónicos que modulan la actividad eléctrica de la célula están relacionados con el comportamiento o acciones fisiológicas de los anestésicos y algunos de ellos son sensibles a varios de los mencionados anestésicos inhalados. Los canales iónicos que son sensibles a los anestésicos volátiles a concentraciones clínicas efectivas incluyen los receptores de neurotransmisores, los nicotínicos, la acetilcolina, la serotonina, los GABA y los receptores de glicina y glutamato, que son activados por N–metil D–aspartato (NMDA) o alfa–amino–3–hidroxi–5–metil–4–isoxazole propiónico (AMPA).[66]

En la sinapsis, los canales iónicos pueden influir la liberación presináptica de neurotransmisores y alterar la excitabilidad postsináptica en respuesta a la liberación de neurotransmisores. Los canales iónicos regulados por voltaje para el sodio, el potasio y el calcio son también sensibles a algunos anestésicos inhalados.

Una hipótesis incluye que los anestésicos inhalados aumentan la actividad postsináptica de los GABA y receptores de glicina, e inhiben la actividad excitatoria de serotonina y glutamato.

RECEPTORES GABA

Los receptores GABA son los más abundantes en el cerebro y cada uno de ellos es una proteína heterométrica transmembrana que se abre en poros permeables al cloro en respuesta a la unión con GABA (ácido gamma–aminobutírico). Existen al menos 18 distintos receptores GABA en el genoma humano. En concentraciones efectivas en la clínica, los anestésicos generales aumentan la sensibilidad del receptor GABA y prolongan la corriente inhibitoria mediada en el receptor después de la liberación de GABA. LA potencia a la que los anestésicos volátiles aumentan la función del receptor GABA *in vitro* es paralela al CAM–inmovilidad.[67]

REFERENCIAS

1. **Cahalan MK, Yasuda N *et al.:*** Duration of anesthesia influences the cardiovascular actions of desflurane [1–653]. *Anesth Analg* 1990;70:S427.
2. **Eger EL:** New inhaled anesthetics. *Anesthesiology* 1994;80: 906–922.
3. **Cahalan MK:** *Hemodynamic effects of inhaled anesthetics —review courses.* International Anesthesia Research Society 1996:14–18.
4. **Cahalan MK, Lurz FW, Eger EI *et al.:*** Narcotics decrease heart rate during inhalational anesthesia. *Anesth Analg* 1987; 66:166–170.
5. **Muzi M, Ebert TJ:** A comparison of baroreflex sensitivity during isoflurane and desflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1995;82:919–925.
6. **Murat I, Lapeyre G, Saint–Maurice C:** Isoflurane attenuates baroreflex control of heart rate in human neonates. *Anesthesiology* 1989;70:395–400.
7. **Mallow JE, White RD, Cucchiara RF *et al.:*** Hemodynamic effects of isoflurane and halothane in patients with coronary artery disease. *Anesth Analg* 1976;55:135–138.
8. **Wodey E, Pladys P, Copin C *et al.:*** Comparative hemodynamic depression study sevoflurane versus halothane in infants; an echocardiographic study. *Anesthesiology* 1997;87: 795–800.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

9. **Kemmotsu O, Hashimoto Y, Shimosato S:** Inotropic effects of isoflurane on mechanics of contraction in isolated cat papillary muscles from normal and failing hearts. *Anesthesiology* 1973;39:470–477.
10. **Smith NT, Eger EI, Stoelting RK *et al.:*** The cardiovascular and sympathomimetic responses to the addition of nitrous oxide to halothane in man. *Anesthesiology* 1970;32:410–421.
11. **Stevens WC, Cromwell TH, Halsey MJ *et al.:*** The cardiovascular effects of a new inhalation anesthetic, forane, in human volunteers at constant arterial carbon dioxide tension. *Anesthesiology* 1971;35:8–16.
12. **Williamson DC, Munson ES:** Correlation of peripheral venous and arterial blood gas values during general anesthesia. *Anesth Analg* 1982;61:950–952.
13. **Smith NT, Calverley RK, Prys–Roberts C *et al.:*** Impact of nitrous oxide on the circulation during enflurane anesthesia in man. *Anesthesiology* 1978;48:345–349.
14. **Hilgenberg JC, McCammon RL, Stoelting RK:** Pulmonary and systemic vascular responses to nitrous oxide in patients with mitral stenosis and pulmonary hypertension. *Anesth Analg* 1980;59:323–326.
15. **Schulte–Sasse U, Hesse W, Tarnow J:** Pulmonary vascular responses to nitrous oxide in patients with normal and high pulmonary vascular resistance. *Anesthesiology* 1982;57:9–13.
16. **Eisele JH, Milstein JM, Goetzman BW:** Pulmonary vascular responses to nitrous oxide in newborn lambs. *Anesth Analg* 1986;65:62–64.
17. **Bahlman SH, Eger EI, Halsey MJ *et al.:*** The cardiovascular effects of halothane in man during spontaneous ventilation. *Anesthesiology* 1972;36:494–502.
18. **Calverley RK. Smith NT, Prys–Roberts C *et al.:*** Cardiovascular effects of enflurane anesthesia during controlled ventilation in man. *Anesth Analg* 1978;57:619–628.
19. **Price HL, Skovsted P, Pauca AW *et al.:*** Evidence for a receptor activation produced by halothane in normal man. *Anesthesiology* 1970;32:389–395.
20. **Johnston RR, Eger ET, Wilson C:** A comparative interaction of epinephrine with enflurane, isoflurane and halothane in man. *Anesth Analg* 1976;55:709–712.
21. **Moore MA, Weiskopf RB, Eger EI *et al.:*** Arrhythmogenic doses of epinephrine are similar during desflurane or isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1993;79:943–947.
22. **Navarro R, Weiskopf RB, Moore MA *et al.:***. Human anesthetized with sevoflurane or isoflurane has similar arrhythmic response to epinephrine. *Anesthesiology* 1994;80:545–549.
23. **Kart HW, Swedlow DB, Lee KW *et al.:*** Epinephrine–halothane interactions in children. *Anesthesiology* 1983;58:142–145.
24. **Ueda W, Hirakawa M, Mae O:** Appraisal of epinephrine administration to patients under halothane anesthesia for closure of cleft palate. *Anesthesiology* 1983;58:574–576.
25. **Horrigan RW, Eger EI, Wilson EI *et al.:*** Epinephrine–induced arrhythmias during enflurane anesthesia in man: a non–linear dose response relationship and dose–dependent protection from lidocaine. *Anesth Analg* 1978;57:547–550.
26. **Atlee JL, Bosnjak ZJ:** Mechanisms for cardiac dysrhythmias during anesthesia. *Anesthesiology* 1990;72:347–374.
27. **Maze M, Smith CM:** Identification of receptor mechanisms mediating epinephrine–induced arrhythmias during halothane anesthesia in the dog. *Anesthesiology* 1983;59:322–326.
28. **Mazze RI:** Fertility reproduction. and postnatal survival in mice chronically exposed to isoflurane. *Anesthesiology* 1985;63:663–667.
29. **Cromwell TH, Stevens WC, Eger EI *et al.:*** The cardiovascular effects of compound 469 (Forane) during spontaneous ventilation and CO_2 challenge in man. *Anesthesiology* 1971; 35:17–25.
30. **Shimosato S, Yasuda I, Kemmotsu O *et al.:*** Effect of halothane on altered contractility of isolated heart muscle obtained from cats with experimentally produced ventricular hypertrophy and failure. *Br J Anaesth* 1973;45:2–9.
31. **Eisele JH, Smith NT:** Cardiovascular effects of 40 percent nitrous oxide in man. *Anesth Analg* 1972;51:956–963.
32. **Cuellen BF, Margolis AJ, Eger EI:** The effects of anesthesia and pulmonary ventilation on blood loss during elective therapeutic abortion. *Anesthesiology* 1970;32:108–113.
33. **Loarie DJ, Wilkinson P, Tyberg J *et al.:*** The hemodynamic effects of halothane in anemic dogs. *Anesth Analg* 1979;58: 195–200.
34. **Lynch C, Vogel S, Sperelakis N:** Halothane depression of myocardial slow action potentials. *Anesthesiology* 1981;55: 360–368.
35. **Hickey RF, Sybert PE, Cason BA:** Effects of halothane, enflurane and isoflurane on coronary blood flow autoregulation and coronary vascular reserve in the canine heart. *Anesthesiology* 1988;68:21.
36. **Domenech RJ, Macho P, Valdés J *et al.:*** Coronary vascular resistance during halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1977;46:236.
37. **Francis CM, Foex P, Lowenstein E *et al.:*** The interaction between regional myocardial ischaemia and left ventricular performance under halothane anaesthesia. *Br J Anaesth* 1982;34:965.
38. **Buffington CW:** Impaired systolic thickening associated with halothane in the presence of a coronary stenosis is mediated by changes in hemodynamics. *Anesthesiology* 1986; 64:632.
39. **Wiljinson FL, Hamilton WK, Slovers JR *et al.:*** Halothane and morphine–nitrous oxide anesthesia in patients undergoing coronary artery bypass operations–patterns of intraoperative ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;82:372.
40. **Hohner P, Nancarrow C, Backamn C *et al.:*** Anaesthesia for abdominal vascular surgery in patients with coronary artery disease (CAD). Part I: Isoflurane produces dose–dependent coronary vasodilation. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38:780.
41. **Rydvall A, Haggmark S, Nyhman H *et al.:*** Effects of enflurane on coronary haemodynamics in patients with ischaemic heart disease. *Acta Anaesth Scand* 1984;28:690.
42. **Lundeen G, Manohar M, Parks C:** Systemic distribution of blood isoflurane anesthesia with or without 50% nitrous oxide. *Anesth Analg* 1983;62:499.
43. **Sill JC, Bove AA, Nugent M *et al.:*** Effects of isoflurane on coronary arteries and coronary arterioles in the intact dog. *Anesthesiology* 1987;66:273.
44. **Sill JC, Bove AA, Nugent M *et al.:*** Effects of isoflurane on coronary arteries and coronary arterioles in the intact dog. *Anesthesiology* 1987;66:273.
45. **Blaise G, Sill JC, Nugent M *et al.:*** Isoflurane causes endothelium–dependent inhibition of contractile responses of canine coronary arteries. *Anesthesiology* 1987;67:513.

46. **Reis S, Balfors E, Sorensen MB *et al.:*** Isoflurane: a powerful coronary vasodilatador in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology* 1983;59:91.
47. **Becker LC:** Conditions for vasodilator–induced coronary steal in experimental myocardial ischemia. *Circulation* 1978;57:1103.
48. **Becker LC:** Is isoflurane dangerous for the patient with coronary artery disease? *Anesthesiology* 1987;66:259.
49. **Buffinton CW, Davis KB, Guillispies S, Pettinger M:** The prevalence of steal–prone coronary anatomy in patients with coronary artery disease: an analysis of Coronary Artery Surgery Study Registry. *Anesthesiology* 1988;69:721.
50. **Cason BA, Verrier ED, London MJ *et al.:*** Effects of isoflurane and halothane on coronary vascular resistance and collateral myocardial blood flow: their capacity to induce coronary steal. *Anesthesiology* 1987;67:665.
51. **Hartman JC, Kampine JP, Schmeling WT, Warltier DC:** Volatile anesthetics and regional myocardial perfusion in chronically instrumented dog: halothane versus isoflurane in a single vessel disease model with enhanced collateral development. *J Cardiothorac Anesth* 1990;4:588.
52. **Hohner P, Backman S, Diamond G *et al.:*** Anaesthesia for abdominal aortic surgery in patients with coronary artery disease. Part II: Effects of nitrous oxide on systemic and coronary haemodynamics, regional ventricular function and incidence of myocardial ischaemia. *Acta Anaesth Scand* 1994; 38:793.
53. **Pagel PS, Hampine JP, Schmeling WT, Wartier DC:** Comparison of the systemic and coronary hemodynamic actions of desflurane, isoflurane, halothane, and enflurane in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology* 1991;74:539.
54. **Bernard J–M, Wouters PF, Doursour MF *et al.:*** Effects of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 1990; 72:659.
55. **Benumof JL, Augustine SD, Gibbons JA:** Halothane and isoflurane only slightly impair arterial oxygenation during one lung ventilation in patients undergoing thoracotomy. *Anesthesiology* 1987;67:910.
56. **Atlee JL III, Bosnjak ZJ:** Mechanisms for cardiac dysrhythmias during anesthesia. *Anesthesiology* 1990;72:47.
57. **Lampe GL, Donegan JH, Rupp SM:** Nitrous oxide and epinephrine–induced arrhythmias. *Anesth Analg* 1990;71:602.
58. **Rolf N, Coté CJ:** Persistent cardiac arrhythmias in pediatric patients: effects of age, expired carbon dioxide values, depth of anesthesia, and airway management. *Anesth Analg* 1991; 73:720.
59. **Cope DK, Impastato WK, Cohen MV, Downey JM:** Volatile anesthetics protect the ischemic rabbit myocardium from infarction. *Anesthesiology* 1997;86:699–709.
60. **Eger EI II, Saldman LJ, Brandstater B:** Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology* 1965;26:756–763.
61. **Dwyer R, Bennett HL, Eger EI II, Heilbron D:** Effects of isoflurane and nitrous oxide in subanesthetic concentrations on memory and responsiveness in volunteers. *Anesthesiology* 1992;77:888–898.
62. **Roizen MF, Horrigan RW, Frazer BM:** Anesthetic doses blocking adrenergic (stress) and cardiovascular responses to incision–MAC BAR. *Anesthesiology* 1981;54:390–398.
63. **Antognini JF, Carstens E:** *In vivo* characterization of clinical anaesthesia and its components. *Br J Anaesth* 2002;89: 156–166.
64. **Eger EI II, Kiblin DD, Harris RA:** Hypothesis: inhaled anesthetics produce immobility and amnesia by different mechanisms at different sites. *Anesth Analg* 1997;84:915–918.
65. **Slater SJ, Cox KJ, Lombardi JV:** Inhibition of protein kinase C by alcohols and anaesthetics. *Nature* 1993;364:82–84.
66. **Franks NP, Lieb WR:** Wich molecular targets are most relevant to general anaesthesia? *Toxicol Lett* 1998;100(101):1–8.
67. **Franks NP, Lieb WR:** Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. *Nature* 1994;367:607–614.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 6

Efecto cardiovascular de los anestésicos

Eduardo Martín Rojas Pérez

El que no conoce la historia cree que todo es nuevo.
Eduardo Rojas

La propiedad de los anestésicos para disminuir la función cardiaca se ha llamado depresión cardiaca por anestésicos, y puede ser tan profunda, que es capaz de llevar al colapso cardiovascular, o ser tan superficial, que durante la inducción, la intubación o la cirugía se puede presentar inestabilidad hemodinámica. Lo anterior depende de la dosis, la velocidad de administración, la concentración plasmática del fármaco, la edad del paciente —como los ancianos—, las embarazadas o los neonatos, y la gravedad de las enfermedades coexistentes en los pacientes críticos, obesos mórbidos, cardiópatas y nefrópatas. En la actualidad los anestésicos intravenosos, inhalatorios y locales tienden a ser menos cardiotóxicos en comparación con el halotano o la bupivacaína, y la depresión cardiovascular es menos marcada; por el contrario, se les atribuyen propiedades protectoras de las células del miocardio contra la isquemia en la reperfusión, como el preacondicionamiento y el posacondicionamiento cardiaco isquémico. No obstante, aún hay controversias acerca de si los anestésicos aceleran la apoptosis. Por lo tanto, en esta época, la anestesia ha adquirido un papel de protección cardiovascular, aunque falte por mostrar una evidencia científica que lo confirme. Mientras tanto, es función del anestesiólogo lograr la estabilidad cardiovascular del paciente durante todos los momentos de la anestesia.

La función cardiaca está determinada por la contractilidad, el volumen sanguíneo —o precarga— y las resistencias vasculares periféricas —o poscarga. La precarga no es más que la capacidad que tiene la fibra del corazón para contraer, relajar y manejar un volumen, mientras que la poscarga es todo lo que se opone al vaciamiento del ventrículo izquierdo y está determinada por las arteriolas y las metaarteriolas. La depresión de estas funciones se debe a que hay un efecto primario en la fibra del corazón, como cambios en el potencial de acción, cambios en la elasticidad de la fibra cardiaca —como el entumecimiento de la fibra miocárdica— y menor contracción, así como cambios en la fuerza de contracción que se manifiesta por depresión de las curvas de presión tiempo dP/dt, alteraciones de la movilidad segmentaria del miocardio y cambios en el flujo sanguíneo coronario y regional del miocardio. Todos estos cambios en las diferentes estructuras, cámaras cardiacas, volúmenes y resistencias se manifiestan o se traducen finalmente en cambios en el gasto cardiaco y perfusión tisular que clínicamente se observa en cambios en la presión arterial sistémica, la presión arterial pulmonar y la frecuencia cardiaca, como parte de una respuesta refleja o compensación cardiovascular a un efecto intrínseco del anestésico.

Al anestesiólogo no sólo debe preocuparle el despertar rápido de los pacientes, sino que debe ofrecer estabilidad cardiovascular durante el procedimiento anestésico, porque la estabilidad en la hemodinámica del paciente es parte de la protección neurovegetativa y conduce a un despertar seguro.

En la premedicación anestésica se deben seleccionar los fármacos para cumplir los objetivos de la premedicación, reducir la ansiedad y el miedo, y brindar protección neurovegetativa. Hay pacientes con muy mala función ventricular izquierda o derecha, que no toleran los medicamentos para reducir la ansiedad y el miedo, y es preferible valorar, de acuerdo con las condiciones clíni-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cas del paciente, si se necesita administrar ansiolíticos, que se sabe que producen cambios en la función del miocardio y en la hemodinámica. A pesar de sus condiciones clínicas graves, otros pacientes se beneficiarían de la reducción de la ansiedad y el miedo. En ambos casos, reciba o no premedicación, las condiciones clínicas del paciente deben monitorearse siempre, pues son las que determinan si se debe administrar un medicamento para estos fines.

La inducción de la anestesia en el paciente cardiópata no consiste simplemente en utilizar una técnica anestésica que cambie el estado de vigilia a un estado anestésico, sino que se necesita el conocimiento de la cardiopatía para seleccionar un medicamento que no modifique de forma importante la hemodinámica y que se logre la estabilidad cardiovascular y una evolución perioperatoria satisfactoria. En unas ocasiones se debe aprovechar el tono simpático y en otras el parasimpático, pero siempre debe mantenerse un equilibrio, porque inhibir el tono simpático por completo y dejar que el parasimpático prevalezca puede conducir al paciente a la inestabilidad hemodinámica. Un ejemplo del desequilibrio del sistema nervioso central que pueden provocar las técnicas anestésicas en un corazón sano es lo que ocurre con el bloqueo neuroaxial con altura que involucre las fibras cardioaceleradoras o cardioinhibidoras de T1 y T4, lo cual conduce a hipotensión con bradicardia y sin tratamiento evoluciona a paro cardiaco, pero esto no es más que una insuficiencia cardiocirculatoria en un corazón sano, provocada por un desequilibrio entre el tono simpático y el tono parasimpático. La hipotensión con bradicardia en un paciente cardiópata después de un bloqueo neuroaxial es poco tolerada. El segundo ejemplo es el caso de un paciente con cardiopatía isquémica, donde la taquicardia y la hipertensión conducen a un mayor consumo de oxígeno miocárdico, un desequilibrio en la placa de ateroma y ruptura de la misma, e infarto del miocardio perioperatorio.

Los objetivos de la inducción de la anestesia siguen siendo muy claros:

- Debe ser lenta, suave y lo suficientemente profunda.
- Debe atenuar la respuesta hipertensiva a la laringoscopia.
- Debe evitar la hipotensión.
- Debe ajustar las dosis de anestésicos a las condiciones clínicas de los pacientes y a las características de la patología del paciente y el tipo de cirugía.

Ahora veamos cómo ha ido cambiando con el tiempo la administración de fármacos; por ejemplo, en la década de 1980 la dosis de inducción de sufentanilo era de hasta 25 μg/kg para la inducción de la anestesia; en el decenio de 1990 las recomendaciones eran de 5 a 10 μg/kg y actualmente con el *fast track* en cirugía cardiaca, y para lograr un despertar rápido en cirugía general, se recomiendan entre 0.3 y 1 μg/kg combinado con etomidato u otro inductor de la anestesia. Esto es un ejemplo de cómo un fármaco ha cambiado en su aplicación con el paso del tiempo y va adecuándose a los nuevos protocolos de manejo para los pacientes. El propofol es otro ejemplo, pues en el siglo pasado se tenía mucha precaución en los pacientes cardiópatas, pero con el paso del tiempo se supo que en pacientes con buena función ventricular izquierda se puede utilizar para la inducción de la anestesia o inclusive como parte de la anestesia total intravenosa. Ahora se sabe que ofrece cardioprotección cuando se utiliza en concentraciones plasmáticas de 5 μg/mL, porque reduce los marcadores bioquímicos de daño miocárdico, como el ácido malondialdehído, que es un marcador inclusive más temprano de daño celular que la troponina I. El mismo remifentanilo, que fue catalogado en su inicio para cirugía ambulatoria, hoy se utiliza en cirugía extensa, como la neurocirugía o la cirugía cardiaca.

Ahora, pasemos a las características de los pacientes. Si se considera que el principal factor que determina el gasto cardiaco es el volumen sanguíneo, la valoración del estado de hidratación es fundamental. La hipovolemia es un factor que determina el comportamiento de la presión arterial sistémica. El volumen expulsado en cada latido disminuido no cumplirá con un gasto cardiaco adecuado, aun cuando el efecto vasodilatador venoso y arterial del anestésico influye en ese volumen sanguíneo. El efecto vascular que predomina con el tiopental es la venodilatación y el retorno venoso disminuido, lo cual lo contraindica en los pacientes hipovolémicos, deshidratados o con hemorragia. El propofol tiene un efecto mixto, venoso y arterial. El efecto venoso surge cuando incrementa la capacitancia venosa y arterial, porque disminuye las resistencias vasculares sistémicas. Otro factor que explica que es vasodilatador arterial es la vasodilatación coronaria mediada por óxido nítrico. Por otro lado, se ha reportado vasodilatación capilar, aunque también trastorna el flujo microvascular y lo disminuye, de modo que la mancha capilar se reduce 19% y se necesitan tres horas después de suspender la infusión de propofol y recuperar la función capilar.[2] Por lo tanto, es indispensable mantener el volumen sanguíneo circulante en el paciente sometido a la administración de propofol.

Con excepción de la ketamina, todos los anestésicos disminuyen la presión arterial, el tono simpático y las resistencias vasculares sistémicas; deprimen la contrac-

tilidad miocárdica; producen estasis venosa y el retorno venoso disminuye; además producen cambios en la frecuencia cardiaca con bradicardia o taquicardia sinusal.

Ahora hay que pensar en el tipo de cirugía. Las cirugías extensas o sangrantes pueden acompañarse de una extubación pronta; sin embargo, habrá casos en que no se pueda realizar la extubación de manera rápida. Lo importante es mantener el sistema cardiovascular estable y, si se continúa con sedación intravenosa para mantener la ventilación mecánica posoperatoria, se deberá estar pendiente de los efectos cardiovasculares de los anestésicos.

FUNCIÓN CARDIACA Y ANESTÉSICOS

En la búsqueda por proporcionarle al paciente lo mejor, el anestesiólogo se ha vuelto más selecto, puesto que busca utilizar fármacos de aclaramiento alto, duración corta y eliminación rápida y combinar dos o más anestésicos intravenosos con halogenados o sin ellos, que posiblemente logren —en dosis concretas— componentes específicos de la anestesia, como hipnosis, analgesia, relajación muscular y la disminución de los efectos cardiacos y vasculares adversos, para proteger el sistema nervioso central.

En una gran cantidad de estudios se han revisado los efectos de los anestésicos sobre el corazón y el sistema vascular, y los efectos de los anestésicos no son los mismos en un corazón enfermo que en un corazón sano, ni en la fibra miocárdica *in vitro* que *in vivo*, ni en el paciente cardiópata isquémico que en el cardiópata valvular o congénito. Es por esto que la inducción de la anestesia puede tener un comportamiento diferente en cada uno de estos grupos. En un paciente con estenosis mitral pura es de vital importancia controlar la frecuencia cardiaca, porque la barrera de la estenosis no permite el vaciamiento completo de la aurícula izquierda; con una frecuencia cardiaca rápida aumenta la velocidad de flujo a través de la válvula estenótica, aunque realmente el flujo sea más retrógrado, con la posibilidad de precipitar falla cardiaca o edema pulmonar agudo, lo cual implica que el anestesiólogo debe seleccionar fármacos que no aumenten la frecuencia cardiaca.

El paciente con insuficiencia aórtica necesita un buen control de la frecuencia cardiaca ligeramente alta —de entre 80 y 90 latidos por minuto— y debe ponerse atención en el control de las resistencias vasculares sistémicas, la aplicación de medicamentos o técnicas que produzcan vasodilatación. La vasodilatación en dichos pacientes disminuye el gradiente de regurgitación y hay mayor facilidad para el vaciamiento del ventrículo izquierdo con la poscarga disminuida. El paciente con insuficiencia mitral es parecido al que tiene insuficiencia aórtica. El paciente con estenosis aórtica es muy comprometido y es vital mantener sus resistencias vasculares sistémicas, para lograr el control de la presión arterial, por lo que deben evitarse los fármacos que produzcan taquicardia y vasodilatación excesivas. Cuando el componente valvular es de doble lesión, por ejemplo, doble lesión mitral con predominio de la estenosis, el manejo de la inducción de la anestesia debe encaminarse a la lesión predominante. El paciente con cardiopatía isquémica exige evitar la taquicardia, la hipertensión y la hipotensión, para no comprometer el consumo de oxígeno o la posible ruptura de la placa aterosclerosa inestable, y promover la isquemia o el infarto del miocardio.

La ansiedad preoperatoria y los medicamentos para el tratamiento de las diversas patologías cardiacas también modifican el comportamiento del corazón y el sistema vascular cuando se emplea anestesia, sea por efectos aditivos, sinérgicos o interacciones medicamentosas. El consumo de bloqueadores beta, bloqueadores de los canales del calcio e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina puede provocar cambios en el ritmo cardiaco o hipotensión profunda, por lo que el anestesiólogo tiene que seleccionar el anestésico adecuado para evitar una interacción farmacológica grave.

Los efectos de los anestésicos en el corazón humano se han estudiado con diferentes variables de contractilidad, porcentaje de la dP/dt, índice de fase de eyección, velocidad de acortamiento circunferencial de la fibra cardiaca, índice de fase isovolumétrica e isométrica, curva de presión volumen al final de la sístole, elasticidad y distensibilidad ventricular, así como con mediciones en el flujo sanguíneo coronario, cambios histológicos en el miocito y la clínica con los diferentes indicadores del perfil hemodinámico.

El gasto cardiaco cambia en todas las edades; durante la infancia es más elevado debido a los requerimientos metabólicos más altos y a una mayor área de superficie corporal. En los pacientes geriátricos sucede lo contrario, pues el metabolismo es más bajo, con menor área de superficie corporal y menor gasto cardiaco. En estos casos, las resistencias vasculares también son diferentes, dado que en el paciente geriátrico aumentan las resistencias vasculares sistémicas para mantener la presión arterial y en los neonatos y niños las resistencias no se modifican. Si a los cambios de la edad se les agrega una patología que depende de resistencias o de volumen, o

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

se trata de una valvulopatía de presión o de volumen, entonces los anestésicos afectan de diferente manera a los distintos grupos de pacientes con sus diversas enfermedades. Por lo tanto, las dosis de los anestésicos deben ser individualizadas y ajustadas, para no provocar depresión miocárdica. Si se disminuye mucho la precarga, se afectará la capacidad que tiene la fibra del corazón para manejar un volumen; si no se tiene volumen, entonces el corazón no expulsará lo que se expresa en el volumen latido y se obtendrá un menor gasto cardiaco, que es el producto del volumen latido por la frecuencia cardiaca. Si se produce una vasodilatación excesiva, disminuirán las resistencias vasculares sistémicas, lo que clínicamente se traduce en hipotensión arterial sistémica.

Los resultados de los estudios de los efectos de los anestésicos en la hemodinámica también pueden ser diferentes, debido al gran número de medicamentos para el tratamiento de las enfermedades cardiacas, los cuales modifican las variables, como los digitálicos, los diuréticos, los vasodilatadores, los bloqueadores del calcio, los betabloqueadores, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los inhibidores del receptor de angiotensina. También se puntualiza que se han realizado muchos estudios en animales o modelos de experimentación o *in vitro,* en corazones enfermos y en corazones sanos. Por lo tanto, faltan grandes metaanálisis que determinen los efectos en cada uno de los grupos de pacientes. Otras variables de difícil control son la edad del paciente, el tiempo de evolución de la enfermedad cardiaca y la función cardiaca buena o disminuida.

El gasto cardiaco varía de acuerdo con la edad, el metabolismo, la actividad física de la persona y el área de superficie corporal. En jóvenes sanos el promedio es de 3 a 5 L/min, pero esta cifra es entre 10 y 20% menor en la mujer. El índice cardiaco puede ser de 4 L/min/m^2 a los 10 años y disminuir hasta 2.4 L/min/m^2 a los 80 años de edad. En promedio, el gasto cardiaco es de 3 L/min/m^2 en un área de superficie corporal de 1.7 m^2 (figuras 6–1 y 6–2).

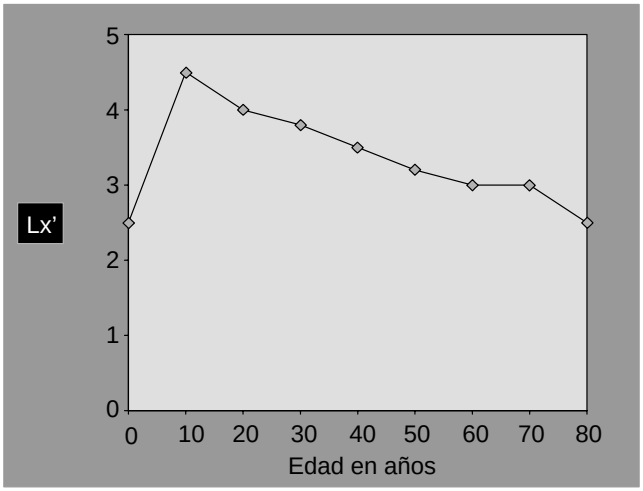


Figura 6–1. Gasto cardiaco en las diferentes edades.

CORAZÓN HIPOEFECTIVO

En general, el volumen sanguíneo se valora con la presión venosa del atrio izquierdo o con la presión en cuña del catéter de Swan–Ganz, o con la presión venosa central del lado derecho. El descenso del retorno venoso o volumen sanguíneo se traduce en el mecanismo de defensa natural cuando un fármaco venodilatador ingresa en el organismo; la compensación se hace con taquicardia refleja o con un aumento en la resistencia vascular sistémica para efectuar vasoconstricción y mantener la presión normal. Por otro lado están el paciente vasodilatado con resistencia vascular sistémica baja, presión baja y gasto cardiaco elevado y el paciente en fase inicial de la sepsis.

Un corazón hipoefectivo se puede presentar por déficit de volumen sanguíneo que expulsar o por contractilidad disminuida. La PVC baja muchas veces se traduce en un gasto cardiaco bajo. La preeclampsia constituye un cuadro donde la PVC puede ser baja y la presión arterial elevada con gasto cardiaco bajo. Hay que hacer notar que en el caso de hipovolemia la vasoconstricción es un mecanismo compensatorio, mientras que en la preeclampsia la vasoconstricción es el fenómeno que produce la hipertensión arterial sistémica. Un corazón normal

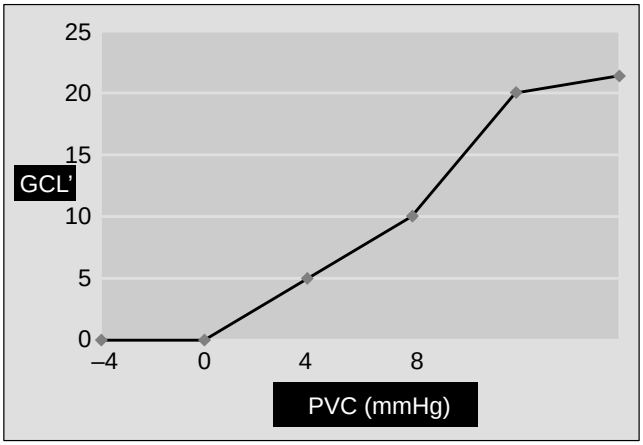


Figura 6–2. Efecto del volumen sanguíneo circulante en el gasto cardiaco.

puede volverse hipoefectivo, como en el caso del bloqueo peridural o subaracnoideo alto que involucre las fibras cardioaceleradoras, lo cual produce bloqueo del simpático y disminuye el retorno venoso. En la mujer embarazada esto se suma a la compresión aortocava, lo cual ocasiona hipotensión secundaria a un descenso del gasto cardiaco, que no se recuperará hasta reponer adecuadamente el déficit de volumen y las resistencias vasculares sistémicas.

Otras causas del corazón hipoefectivo son el hipotiroidismo con metabolismo bajo y trabajo cardiaco disminuido.

Las arritmias cardiacas clásicas, como la fibrilación auricular o las taquiarritmias, alteran el tiempo de llenado diastólico y la fase eyectiva. El déficit de volumen se puede medir fácilmente con la diuresis menor de 1 mL/kg/min, que es la expresión clínica más importante de un buen volumen sanguíneo circulante y del gasto cardiaco.

Un escenario poco común puede ser el del taponade cardiaco, donde hay un bajo gasto cardiaco y una PVC elevada, debido a una imposibilidad de las cavidades cardiacas para vaciar su contendido a la circulación sistémica. Por lo tanto, el controlador primario y más importante del gasto cardiaco es el volumen sanguíneo circulante variable, que es muy afectado por los diversos anestésicos.

La otra parte determinante del gasto cardiaco es la contractilidad del miocardio y las resistencias vasculares sistémicas, mientras que el equilibrio ofrece estabilidad hemodinámica (figura 6–3).

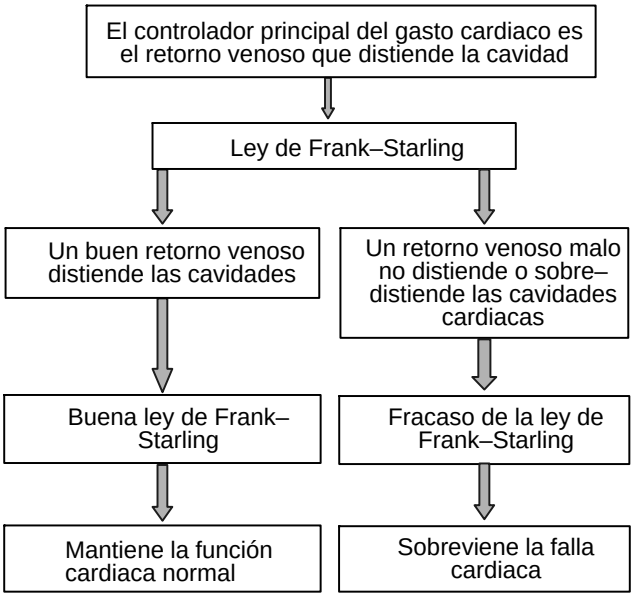


Figura 6–3. Control del gasto cardiaco.

CORAZÓN HIPEREFECTIVO

En la hipertensión arterial sistémica con la poscarga aumentada el trabajo del ventrículo izquierdo aumenta y ocasiona estimulación nerviosa con taquicardia compensadora, lo cual, en caso de persistir, conduce a la hipertrofia del ventrículo izquierdo y hace que estos dos mecanismos interactúen. Un corazón hiperefectivo se presenta cuando el gasto cardiaco supera lo normal, como ocurre en el choque séptico en fase inicial, el hipertiroidismo, el embarazo y la anemia. Estos son estados de gasto cardiaco elevado y el comportamiento de los anestésicos es diferente que cuando se enfrenta el anestesiólogo a un gasto cardiaco normal o bajo. Por lo tanto, la cinética de los fármacos puede modificarse en un estado hiperdinámico o hipodinámico. Lo mismo sucede con los efectos o la dinámica de los fármacos, y es posible que el comportamiento gráfico de los anestésicos sea diferente. Por lo tanto, para comprender los estados de alto y bajo gasto cardiaco es prioritario el conocimiento de las diversas fisiopatologías. Hasta ahora se revisó el gasto cardiaco, pero el factor más importante para la perfusión de órganos es el índice cardiaco, aunque todos son factores dinámicos que compensan o mantienen una función. Los estados de gasto cardiaco elevado comprenden:

- Beriberi.
- Anemia.
- Hipertiroidismo.
- Ansiedad.
- Choque séptico en fase hiperdinámica.
- Embarazo.

Los estados de gasto cardiaco bajo comprenden:

- Fibrilación auricular.
- Taquiarritmias.
- Hipertensión arterial sistémica.
- Valvulopatías.
- Isquemia miocárdica.
- Infarto del miocardio.
- Choque hipovolémico.
- Choque séptico en fase hipodinámica.
- Choque cardiogénico.
- Choque neurogénico.
- Choque distributivo.
- Traumatismo cardiaco.

Los factores periféricos que más influyen en el gasto cardiaco y disminuyen el gasto cardiaco son los siguientes:

- Reducción del volumen sanguíneo.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

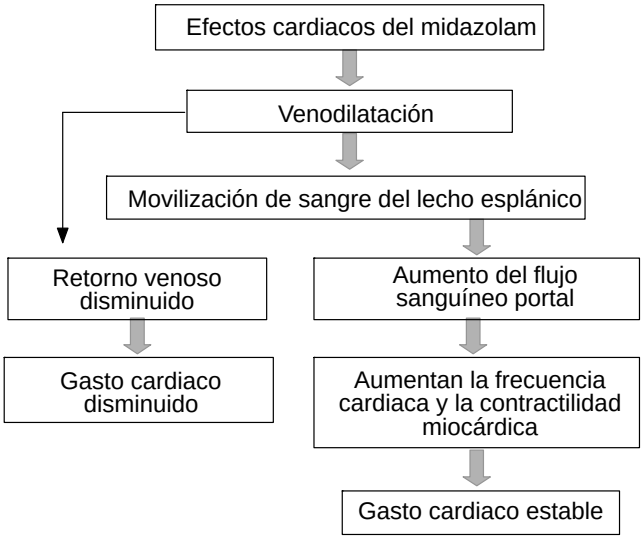


Figura 6–4. Efecto cardiovascular del midazolam.

- Hemorragia aguda.
- Inhibición del sistema nervioso simpático.
- Obstrucción de los grandes vasos que reduce el retorno venoso.
- Anestésicos intravenosos, inhalatorios o neuroaxiales.

Midazolam

El efecto del midazolam ocurre fundamentalmente en el retorno venoso a nivel esplácnico, por lo que es recomendable utilizarlo con precaución en los pacientes hipovolémicos y en los que tienen falla cardiaca y función ventricular izquierda disminuida (figura 6–4). También tiene efecto sobre la contractilidad y la frecuencia cardiaca que de inicio tratan de compensar el descenso del retorno venoso para mantener el gasto cardiaco estable. La acción del midazolam en la frecuencia cardiaca y la presión arterial ocurre primordialmente porque induce un predominio de la actividad simpática que incrementa la frecuencia cardiaca y disminuye la presión arterial;[3] también afecta el diámetro interno del ventrículo izquierdo y la presión arterial media, con menor diástole, menor volumen sistólico expulsado y menor presión diastólica. El mecanismo de depresión miocárdica del midazolam se da por la depresión de los canales L del calcio y se ha utilizado como inductor en pacientes con clasificación de ASA *(American Society of Anesthesiologists)* III y IV, y en dosis de 0.25 mg/kg IV disminuye la presión arterial media hasta 16%. En pacientes con enfermedad valvular y presión capilar pulmonar —o presión en cuña— mayor de 18 mmHg, gasto cardiaco menor de 2.5 L/m^2 y fracción de eyección menor de 50% disminuye en gran medida la presión arterial media; estos efectos son parecidos a los del tiopental en dosis de 3 mg/kg IV. Una dosis de midazolam de 0.15 mg/kg por vía intravenosa puede disminuir 15% la presión arterial sistólica, 10% la presión arterial diastólica, 18% la frecuencia cardiaca y de 15 a 35% las resistencias vasculares sistémicas (estos efectos son parecidos a los que produce el flunitrazepam). En pacientes ASA I y ASA II premedicados con midazolam en dosis de 0.07 mg/kg por vía intravenosa una hora antes de la cirugía más la inducción de la anestesia con una dosis de 0.2 mg/kg IV y mantenimiento con infusión de midazolam de 0.15 mg/kg/h IV y alfentanilo de 10 μg/kg/h IV los niveles plasmáticos de despertar fueron de 87.1 ± 13.4, mientras que con alfentanilo de 13.1 ng/mL el despertar ocurrió en 19 ± 2.6 min, con analgesia residual durante una hora. Debe recalcarse que los efectos de las benzodiazepinas en la hemodinámica son modestos, siempre y cuando los pacientes se encuentren con un buen estado de hidratación; el midazolam y el flunitrazepam en mayor grado aumentan la capacitancia venosa y disminuyen el retorno venoso, lo cual se refleja en el gasto cardiaco y la presión arterial sistémica. En general, los efectos de los anestésicos dependerán del estado del tono simpático del paciente, la hidratación, la función ventricular en ese momento y la asociación con otros medicamentos, como los opiáceos. Otro factor es la dosis, pues se sabe que los efectos hemodinámicos se hacen aparentes e importantes cuando se superan las dosis. En los pacientes ancianos una dosis de 0.02 μg/kg tuvo efectos mínimos de cardiodepresión y no causó alteraciones de la presión arterial media, mientras que con una dosis de 0.06 μg/kg 72% de estos pacientes tuvieron descenso de la presión arterial media.[4] Una de las características de estos fármacos es la vasodilatación coronaria. El midazolam mantiene la autorregulación coronaria y la perfusión coronaria de acuerdo con el consumo de oxígeno. El diazepam y el flunitrazepam producen vasodilatación coronaria y son fármacos que mantienen el metabolismo del miocardio con un balance metabólico favorable. El midazolam en dosis de 0.3 mg/kg puede disminuir las resistencias vasculares sistémicas y provocar hipotensión, sobre todo diastólica, porque disminuye los diámetros sistólico y diastólico durante la inducción. Cuando se da una dosis de midazolam de 0.1 mg/kg asociado con fentanilo de 6 a 10 μg/kg también disminuyen los diámetros ventriculares mencionados, pero la hemodinámica se conserva.

Las benzodiazepinas son el grupo de los fármacos que más se utilizan en la conducción anestésica. Al principio de este capítulo se mencionó la aplicación de uno

Cuadro 6–1. Efectos cardiovasculares del midazolam

Disminución de	%
Presión arterial sistémica	6 a 25
Presión atrial izquierda	25
Resistencias vasculares sistémicas	16 a 26
Gasto cardiaco e índice cardiaco	18 a 25
Volumen sistólico	18 a 25
Índice de trabajo del ventrículo izquierdo	28 a 42
VO_2 miocárdico	Lo disminuye
Tono simpático	Lo disminuye
Presión arterial pulmonar	No la modifica
Diferencia arteriovenosa de oxígeno coronaria	La preserva
Autorregulación de la circulación coronaria	La preserva
Sinergia con los opioides	Presente

o más fármacos para conseguir una finalidad. Es quizá la anestesia en el paciente con cardiopatía la que requiere la dosificación y aplicación del sistema de conducción para evitar efectos indeseables de altas dosis de un solo fármaco, recuerdos intraoperatorios y sueños desagradables posoperatorios, y lograr un mejor estado hemodinámico. En ocasiones se piensa que el midazolam y el propofol no son una buena combinación para la inducción de la anestesia, porque actúan sobre el mismo receptor. En un estudio aleatorizado prospectivo se evaluó la combinación de midazolam más propofol para la inducción de la anestesia y se observó una mejor compensación cardiaca, ya que ambos modulan los efectos sobre el sistema cardiovascular, incluida la preservación de la actividad barorrefleja[3] (cuadro 6–1).

Diazepam

Los efectos hemodinámicos del diazepam incluyen:

- Disminución de la presión diastólica final del ventrículo izquierdo.
- Preservación del flujo sanguíneo coronario e índice cardiaco.
- Escaso efecto arterial y venoso periférico.
- Reducción de los niveles de catecolaminas circulantes.
- En pacientes con enfermedad arterial coronaria e hipertrofia del ventrículo derecho mantiene la estabilidad y en pacientes con hipertensión arterial pulmonar disminuye la presión de la arteria pulmonar.

Cuadro 6–2. Cambios hemodinámicos después de la inducción con diazepam

Frecuencia cardiaca	–9 a +13%
Presión arterial media	0 a –19%
Resistencias vasculares sistémicas	–22 a + 13%
Presión de la arteria pulmonar	0 a –10%
Resistencia vascular pulmonar	0 a –19%
Presión del atrio izquierdo y cuña	Sin cambios
Presión del atrio derecho	Sin cambios
Índice cardiaco	Sin cambios
Volumen sistólico	0 a –8%
Índice de trabajo ventricular izquierdo	0 a –36%
Índice de trabajo ventricular derecho	0 a –21%
dP/dt	Sin cambios

- El efecto inotrópico negativo se potencia cuando se utiliza junto con el fentanilo, pero ambos reducen las concentraciones plasmáticas de las catecolaminas.
- Las presiones de llenado no cambian.

El diazepam disminuye la presión diastólica final del ventrículo izquierdo, lo cual hace que el estrés parietal del ventrículo izquierdo sea menor y el consumo de oxígeno miocárdico disminuya, mientras que preserva el flujo sanguíneo coronario porque disminuye la resistencia vascular coronaria. En los pacientes con hipertrofia del ventrículo derecho e hipertensión pulmonar disminuye la presión de la arteria pulmonar. Por lo tanto, se indica en pacientes con insuficiencia coronaria, hipertensión arterial sistémica e hipertensión pulmonar. Su asociación con fentanilo tiene sinergia y su acción bloqueadora de catecolaminas se hace aún más potente.

Cuando se comparan las benzodiazepinas con el propofol en pacientes con buena función ventricular no hay una diferencia significativa, pero en pacientes con función ventricular deteriorada puede ser que el diazepam sea de mayor beneficio (cuadro 6–2).

Propofol

La depresión de la función cardiaca por anestesia está relacionada con la dosis y la velocidad de administración del anestésico, así como con la clase funcional del paciente, que es un indicador del deterioro del miocardio si está enfermo o en fase de envejecimiento.

La administración de propofol disminuye:

- La contractilidad miocárdica regional.
- El volumen sistólico.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- El gasto cardiaco.
- La frecuencia cardiaca.
- La resistencia vascular sistémica.
- La fuerza ventricular.
- La velocidad máxima de acortamiento (Vmax).
- La poscarga ventricular.
- La relación longitud–presión sistólica final del ventrículo izquierdo.
- La elastancia arterial efectiva dependiendo de la dosis.[3]

Asimismo, el propofol es depresor de barorreceptores e inotrópico negativo del ventrículo derecho, y produce vasodilatación arterial y venosa, e hipotensión.

Los efectos vagales del propofol incluyen:

- Lentifica la frecuencia atrial.
- Prolonga el intervalo S–R del marcapaso atrial.
- Prolonga el periodo refractario efectivo.
- El efecto dromotrópico negativo es mediado especialmente por el receptor muscarínico M2.

Cuando se introdujo el propofol en la clínica, se tuvo mucha precaución en su administración en los pacientes con cardiopatía. Con el paso del tiempo se observó que podía administrarse en anestesia total intravenosa en el paciente con insuficiencia coronaria y revascularización coronaria. Por un lado, es capaz de disminuir el gasto cardiaco hasta 28%, debido a que deprime la contractilidad miocárdica por inhibición de los canales L del calcio. Sin embargo, la menor contractilidad se acompaña de un menor consumo de oxígeno, por lo que se utiliza en los pacientes con cardiopatía isquémica y buena función cardiaca.

La acción del propofol en la frecuencia cardiaca y la presión arterial sistémica ocurre fundamentalmente porque induce un predominio de la actividad parasimpática que disminuye la frecuencia cardiaca y la presión arterial aun en el despertar. La frecuencia cardiaca es menor con el propofol que con el midazolam.[3] En la frecuencia cardiaca el propofol ejerce un efecto importante sobre el automatismo del nodo sinusal, lo cual reduce la posibilidad de mapear un foco arritmogénico en la electrofisiología. Por ello, en los pacientes que necesitan una cardioversión es capaz de convertir una taquiarritmia auricular a ritmo sinusal, por lo que hoy se utiliza con mucha frecuencia en la cardioversión de las taquiarritmias auriculares, la fibrilación auricular o aleteo *(flutter)* auricular con frecuencia alta. Por lo tanto, se recomienda utilizarlo con precaución en pacientes con trastornos de la conducción, como bloqueo de rama o bloqueo AV, y pacientes geriátricos o con enfermedad del seno.

El efecto en la frecuencia cardiaca también se observa en los corazones sanos, como la bradicardia sinusal, que fue uno de los principales efectos vagales adversos que mostró el propofol en dosis de 2 mg/kg IV, que disminuye la frecuencia cardiaca de 70 a 80 lpm a entre 30 y 40 lpm. La bradicardia sinusal se revierte casi siempre con la administración de atropina intravenosa en dosis habituales. La asociación de propofol y succinilcolina tiene un efecto muscarínico que afecta el balance simpaticovagal, mientras que el tiopental disminuye el efecto muscarínico de la succinilcolina. El propofol también puede provocar un efecto dromotrópico negativo y llevar al paciente a un bloqueo auriculoventricular; este efecto se observó inicialmente en pacientes sometidos a oclusión tubaria bilateral, en quienes se realizó la inducción con propofol en dosis de 2 mg/kg IV y una infusión de 6 a 10 mg/kg/h. Este efecto puede observarse en 6% de los pacientes jóvenes sanos, aunque se revierte con la administración de atropina. Otras asociaciones de propofol profundizan su efecto vagal, como el propofol y el alfentanilo, en inducción con propofol de 1 mg/kg IV e infusión de 10 mg/kg/h, más alfentanilo en bolo de 50 μg/kg. En ciertos pacientes se requiere protección con atropina en dosis de 10 μg/kg IV o glicopirrolato de 5 μg/kg IV, para disminuir los efectos vagales. El propofol combinado con un opiáceo, como alfentanilo, sufentanilo, fentanilo y remifentanilo, casi siempre produce un descenso de la frecuencia cardiaca, que puede llegar a la bradicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular e incluso eventos de asistolia en adultos y niños cuando se utilizan propofol, fentanilo y vecuronio. Este efecto sobre el automatismo cardiaco también se observa con la asociación de etomidato a 0.4 μg/kg IV más fentanilo de 3.5 μg/kg IV, aunque el etomidato tiene un efecto vagal mínimo, pero la asociación con fentanilo y vecuronio puede producir efecto vagal.

LA FUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA Y EL PACIENTE CORONARIO

Se ha estudiado de manera especial el efecto depresor del miocardio que produce el propofol en pacientes con enfermedad coronaria. En estudios de ventriculografía con radionúclido y monitoreo invasor, en pacientes de 55 a 71 años de edad y ASA III, a los cuales se les indujo la anestesia con propofol de 2 mg/kg/h y posteriormente una infusión de 100 μg/kg/min, y en pacientes sometidos a cirugía urológica mayor, se observó una disminución de la presión arterial media, gasto cardiaco, presión

de la aurícula izquierda, presión en cuña o presión capilar pulmonar de 15%, con disminución de la frecuencia cardiaca de 16%. El propofol asociado con fentanilo en pacientes con enfermedad arterial coronaria y tratada con nitratos y bloqueadores del calcio no altera la función ventricular izquierda. La disminución de los indicadores hemodinámicos puede deberse a una reducción del volumen diastólico final, el cual indica una precarga disminuida.

En los pacientes sometidos a *bypass* coronario, con buena función ventricular izquierda y presión diastólica final del ventrículo izquierdo menor de 14 mmHg, se ha observado que la presión arterial sistólica puede disminuir hasta 28%, la presión arterial diastólica hasta 23%, las resistencias vasculares sistémicas hasta 25% y el índice de trabajo ventricular izquierdo hasta 32%. En estudios experimentales se han comparado los efectos del propofol con los del etomidato y se ha encontrado que el propofol disminuye 19.9% la presión arterial sistólica, 25.3% la presión arterial diastólica y 22.8% la presión arterial media, así como el gasto cardiaco 17% y la dP/dt Max 23.5%, además de que también disminuye el índice de fuerza–velocidad y la presión de llenado ventricular. El etomidato sólo disminuyó 11% el gasto cardiaco.

Una combinación muy frecuente en el tratamiento anestésico del paciente con insuficiencia coronaria que se somete a *bypass* aortocoronario es la inducción a base de diazepam de 0.1 mg/kg IV y fentanilo en dosis altas de 8 a 25 μg/kg IV, así como propofol de 1.5 mg/kg IV y una infusión de propofol de 4 a 9 mg/kg/h; se ha observado que disminuye la presión arterial sistólica, las resistencias vasculares sistémicas y el índice de trabajo del ventrículo izquierdo, y aunque el estado hemodinámico se conserva durante la cirugía, en algunos casos hubo evidencia de isquemia miocárdica. Recientemente se apoyó el concepto de que el propofol produce vasodilatación coronaria mediada por óxido nítrico, lo cual favorece en el paciente con buena reserva coronaria. Sin embargo, en pacientes con función cardiaca deteriorada y baja reserva coronaria no es la sustancia de primera elección.

La contracción cardiaca es uno de los parámetros más afectados por la acción inotrópica negativa del propofol; la dP/dt y la Vmax disminuyen. En el paciente con insuficiencia cardiaca no es la primera elección. En el paciente pediátrico se ha utilizado propofol con opiáceos recientes, como el remifentanilo, y se ha comparado con desflurano y óxido nitroso, pero en el primero ocurre un despertar menos agitado y con menos taquicardia. Sin embargo, en el niño con cardiopatía congénita cianógena se debe tener cuidado, porque puede modificar o agravar aún más los cortocircuitos de derecha a izquierda con hipoxemia y cianosis. El otro efecto principal del propofol es la vasodilatación periférica con hipotensión. Este efecto adverso trató de evitarse con la administración de una cantidad de líquido previo a la inducción a la anestesia, pero no fue suficiente para atenuar la hipotensión. Lo mismo sucede si se administra calcio intravenoso antes de la inducción. Por otro lado, la administración de cloruro de calcio no evita la hipotensión arterial.

FUNCIÓN DEL PULMÓN EN EL ACLARAMIENTO EXTRAHEPÁTICO DEL PROPOFOL

Se ha mencionado que es posible que los pulmones contribuyan al aclaramiento extrahepático del propofol, cuyo paso por el pulmón es significativo, aunque no contribuye a dicho aclaramiento ni al metabolismo del propofol en humanos. El metabolismo del propofol es muy rápido y gran parte de él se excreta por el riñón en forma de glucurónidos conjugados; 0.3% de él se elimina del organismo sin cambios, aunque sigue en estudio la participación del pulmón en la eliminación del fármaco por esta vía. Reduce la precarga ventricular izquierda porque disminuye el retorno venoso, debido a que incrementa la capacitancia venosa y reduce el volumen telediastólico final del ventrículo izquierdo, la presión del atrio izquierdo y la presión capilar pulmonar o en cuña. Esto provocó que en un tiempo los anestesiólogos administraran una carga de líquidos antes de la inducción de la anestesia; sin embargo, esto no resolvía la hipotensión durante la inducción. Tal vez los resultados inadecuados se deban a que el efecto del propofol es mixto y tiene un efecto importante sobre las resistencias vasculares sistémicas y un efecto depresor de la contractilidad por depresión de los canales L del calcio. No se debe administrar calcio durante la inducción con propofol, debido a los diferentes efectos de este ion en las coronarias en el paciente isquémico o en el ventrículo izquierdo hipertrófico.

EFECTO VAGAL

El efecto dromotrópico negativo o vagal del propofol se debe a las acciones de este fármaco en los receptores muscarínicos M2. Este efecto se muestra hasta en pacientes sanos y jóvenes con un corazón con bradicardia, hipotensión o bloqueo auriculoventricular; sin embar-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

go, este efecto se revierte rápidamente con la administración de atropina o glicopirrolato. La acción del propofol a este nivel es tan importante que es el fármaco de elección en la cardioversión eléctrica. Muchas taquiarritmias se revierten con la aplicación de propofol, que además evita la cardioversión eléctrica.

ACORTAMIENTO CIRCUNFERENCIAL DE LA FIBRA VENTRICULAR

El acortamiento circunferencial de la fibra miocárdica y la fase de eyección se afectan menos que con el tiopental, y este efecto no se presenta con el etomidato. El propofol altera la contractilidad regional del miocardio, lo cual quizá se deba a una mala redistribución de flujo regional en el miocardio, por lo que puede agravar la falla cardiaca o predisponer a la isquemia miocárdica en pacientes con mala función ventricular. En los pacientes con buena función ventricular la función cardiaca no se altera y se indica el propofol, dado que al disminuir la frecuencia cardiaca se disminuye el consumo de oxígeno miocárdico; en estos casos la frecuencia de isquemia miocárdica no aumenta, lo cual se ha comprobado porque los niveles de lactato en el seno coronario no cambian de manera significativa. Con las acciones en el flujo sanguíneo miocárdico regional descritos se podía pensar que disminuían el flujo coronario, pero esto es controversial, dado que los reportes actuales mencionan que tiene un efecto vasodilatador coronario mediado por prostanoides y óxido nítrico. Esta vasodilatación coronaria es distal y cuando disminuye la reserva coronaria en un miocardio isquémico agudo puede precipitarse la isquemia miocárdica. Es de hacer notar que en el paciente con isquemia miocárdica la fracción de eyección puede bajar hasta 25%.

EL GASTO CARDIACO Y LAS RESISTENCIAS VASCULARES SISTÉMICAS

El propofol disminuye las resistencias vasculares sistémicas, lo cual hace que el ventrículo izquierdo tenga una poscarga o impedancia menor y su vaciamiento se lleve a cabo con un menor trabajo ventricular izquierdo. Esto, aunado a la depresión de la contractilidad miocárdica, pudiera beneficiar al miocardio al disminuir su requerimiento de oxígeno. Éstos son efectos benéficos que mantienen la función cardiaca en pacientes con buena función ventricular. Sin embargo, y a pesar de lo anterior, la disminución del gasto cardiaco puede ser de hasta 28% y acompañarse de hipotensión. Entonces, en el paciente con buena función cardiaca se recomienda su uso con precaución, en la dosis y velocidad que mantenga la estabilidad hemodinámica. Hay que valorar también si se trata de un paciente con buena o mala función ventricular; no se recomienda en caso de que se trate de un paciente con mala función ventricular y en su lugar puede administrase otro fármaco, como el etomidato. Cuando se asocia con fentanilo o con isoflurano la vasodilatación puede ser mayor, pero cuando se combina con el óxido nitroso —a pesar de que este agente aumenta las resistencias vasculares sistémicas— el propofol disminuye el gasto cardiaco de manera significativa. En resumen, en un paciente con llenado intravascular crítico, tono simpático deteriorado e isquemia miocárdica debe valorarse su utilidad, para evitar el riesgo de colapso cardiovascular.

TIOPENTAL

Este fármaco disminuye el gasto cardiaco, porque produce fundamentalmente venodilatación y disminuye el retorno venoso, por lo que se contraindica en el paciente hipovolémico. Por otro lado, produce depresión de la contractilidad por acción directa sobre el miocardio, debido a que inhibe los canales L del calcio. Asimismo, aumenta la frecuencia cardiaca de manera secundaria a los cambios en el potencial de acción, es decir, lo hace menos negativo y se comporta como un estímulo subumbral. Esto aumenta el automatismo con taquicardia refleja. En el corazón isquémico es más proarrítmico que en el corazón sano. El tiopental reduce del gasto cardiaco mediante tres factores:

1. Efecto inotrópico negativo, que disminuye el Ca^{++} en célula miocárdica durante fase de meseta del potencial de acción.
2. Disminuye la precarga por aumento de la capacitancia venosa.
3. Disminuye de forma transitoria el tono simpático y aumento secundario de activación de barorreceptores por la hipotensión arterial.

También aumenta la capacitancia venosa, lo cual disminuye el retorno venoso, y la actividad simpática, con

taquicardia refleja mediada por barorreceptores, y la inducción de la anestesia, la laringoscopia y la intubación traqueal se acompañan de hipertensión arterial sistémica y taquicardia refleja. Es necesario emplear medicamentos para bloquear esta respuesta, como lidocaína o un opiáceo a dosis altas. La taquicardia puede ser un problema potencial, porque se incrementa el consumo de oxígeno miocárdico. Los pacientes con las arterias coronarias normales no tienen dificultades por el aumento del consumo de oxígeno; sin embargo, los pacientes con enfermedad isquémica pueden desarrollar isquemia miocárdica, aunque también hay reportes de que pueden mantener un metabolismo miocárdico dentro de lo normal con lactato coronario normal en la inducción anestésica con tiopental. La administración en pacientes con isquemia miocárdica debe hacerse lentamente. Queda claro que en los pacientes con clasificación de ASA III y IV la caída de la presión sanguínea es más importante que con el diazepam o el etomidato, y si se administra el tiopental se deben valorar los riesgos y los beneficios.

Mecanismo

Disminuye la disponibilidad del calcio en las miofibrillas, sensibiliza el miocardio a las catecolaminas (como la epinefrina) y potencia el efecto arritmogénico de los halogenados. Se ha observado *in vitro* que ante la administración de 10 a 30 μg/mL de tiopental y 0.77 μg/kg/min de epinefrina se pueden presentar arritmias.

Cambios hemodinámicos después de la inducción de la anestesia con tiopental en pacientes con enfermedad cardiaca isquémica compensada

El efecto principal de la inducción con tiopental es la gran venodilatación que provoca, así como el aumento de capacitancia venosa. Por otro lado, produce taquicardia como mecanismo reflejo, lo cual trae consigo un aumento del consumo de oxígeno miocárdico; el gasto cardiaco disminuye y, aunque la resistencia vascular sistémica no se modifique, se produce hipotensión, porque disminuye el gasto cardiaco. En presencia de hipoxia e hipercapnia tiende a provocar arritmia, pero si se evitan estos estados indeseables la arritmia no se presenta. Dicho fármaco también disminuye la resistencia vascular coronaria, por lo que el flujo coronario se mantiene, aunque si la presión arterial media es baja, la perfusión coronaria se compromete. Por ello se recomienda precaución al aplicarlo en pacientes con alteraciones de la precarga, como hipovolemia, alteraciones isquémicas (como en los pacientes con enfermedad arterial coronaria), trastornos de la contractilidad miocárdica (como la insuficiencia cardiaca congestiva) y arritmia cardiaca previa. Se ha dicho que no sensibiliza al miocardio humano a las catecolaminas; sin embargo, *in vitro* se ha observado sensibilización miocárdica a las catecolaminas (cuadro 6–3).

Cuadro 6–3. Cambios hemodinámicos después de la inducción de la anestesia con tiopental en pacientes con enfermedad cardiaca isquémica compensada

Parámetro	Cambios
Frecuencia cardiaca	0 a +36%
Presión arterial media	–18 a +18%
Resistencias vasculares sistémicas	0 a +18%
Presión de la arteria pulmonar	No cambia
Presión del atrio izquierdo o cuña	No cambia
Presión del atrio derecho	0 a +33%
Índice cardiaco	–12 a –35%
Volumen sistólico	–12 a – 35%
Índice del trabajo ventricular izquierdo	0 a –26%
Índice del trabajo sistólico ventricular derecho	No cambia
Índice de resistencias vasculares sistémicas	No cambia
dP/dt	–14%

El tiopental es depresor de la contractilidad cardiaca en todas sus formas, igual que el propofol. El tiopental en todas sus modalidades, S, R o ractiopental disminuye la dP/dt max y el volumen sistólico, igual que ocurre con el propofol. El flujo sanguíneo coronario izquierdo los aumenta; el gasto cardiaco, la presión arterial media y la presión venosa central no cambian.[5]

ETOMIDATO

Es uno de los fármacos más cardioestables, que disminuye el gasto cardiaco sólo de 8 a 11% y tiene un efecto mínimo en el retorno venoso y sobre las resistencias vasculares sistémicas. Cuando se utiliza en pacientes con un corazón enfermo, por ejemplo una valvulopatía, también causa depresión cardiaca, aunque de menor importancia que la que originan otros inductores. En cortes de corazón enfermo de trasplante se ha estudiado y su efecto en este músculo enfermo es inotrópico, negativo a la dependencia de dosis; la depresión miocárdica que

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

produce se revierte con estimulación betaadrenérgica, lo cual compensa el efecto inotrópico negativo.[6] El etomidato preserva la función autonómica, conservando el gasto cardiaco y la presión sanguínea, lo cual lo coloca en un lugar adecuado para los pacientes de alto riesgo, porque la contractilidad y el volumen sistólico se mantienen. La presión arterial media disminuye 10%, la frecuencia cardiaca disminuye 10% y la presión diastólica final del ventrículo izquierdo aumenta 10%. Asimismo, ejerce un inotrópico negativo muy modesto y lo hace también por inhibir el influjo de Ca^{++}, por lo que disminuye el Ca^{++} intracelular y el intercambio miofibrilar de Ca^{++}. Mantiene el flujo sanguíneo coronario, porque disminuye la resistencia vascular coronaria, y conserva la presión perfusión coronaria, por lo que se considera un vasodilatador coronario leve, que no modifica el volumen de eyección ni el consumo miocárdico de oxígeno, y preserva la función autonómica.[8]

OPIOIDES

Constituyen un grupo de fármacos que en general llevan una estructura ciclopentanofenhidropenantrena. La morfina es un opiáceo natural con capacidad para proveer preacondicionamiento y posacondicionamiento miocárdico contra la isquemia. La liberación de histamina que produce la morfina se acompaña de taquicardia refleja y vasodilatación venosa que disminuye la precarga, por lo que en pacientes hipovolémicos se debe tener precaución, porque se acompaña de hipotensión cuando se utilizan dosis elevadas.

Los opiáceos han tenido mucho que ver en la evolución de la anestesia; gozan de popularidad y no constituyen un simple régimen popular, pues son fármacos que tienen efectos protectores del miocardio para proteger al miocito de la isquemia, mediante su acción sobre el receptor delta A1 dependiente de adenosina y acciones en los canales de potasio. La estimulación de los receptores delta opioides protege contra la isquemia y las arritmias no letales a través de los canales de K + ATP. El fentanilo reduce el tamaño del infarto y el aturdimiento cardiaco mediado por la estimulación de los receptores delta y de la proteincinasa C. Los opiáceos evitan efectos adversos sobre el sistema cardiovascular y en el encéfalo actúan sobre el núcleo dorsal del vago y el núcleo ambiguo, los cuales controlan la homeostasis cardiovascular y, por lo tanto, proveen estabilidad cardiovascular que otros anestésicos no abastecen. Otro beneficio es que no altera el flujo sanguíneo regional del ventrículo izquierdo, por lo que mantiene la fracción de eyección.

Cuando se induce la anestesia con dosis elevadas de fentanilo, la fracción de eyección disminuye de manera transitoria y se recupera después de siete minutos. Es común el efecto del fentanilo sobre el vago y en el retardo en el sistema de conducción, lo cual le confiere un efecto antifibrilatorio.

El alfentanilo, el fentanilo, el sufentanilo y el remifentanilo son moléculas flexibles fenilpiperidina. Estos fármacos son bien conocidos por el efecto analgésico y el control neuroendocrino durante la anestesia. No deprimen la contractilidad del miocardio y controlan la frecuencia cardiaca, de manera que el consumo de oxígeno del miocardio disminuye. La frecuencia cardiaca disminuye de acuerdo con la dosis. El efecto del sufentanilo en la frecuencia cardiaca se conoce como efecto betabloqueador. Este grupo de opiáceos producen este efecto en particular, tanto que se llega a requerir atropina para revertirlo. La inducción de la anestesia en la actualidad se realiza acompañada de una dosis de opiáceo y hay que recalcar que el efecto sinérgico puede presentarse; por ejemplo, la asociación de fentanilo, sufentanilo o remifentanilo es estable, pero si se combinan con hipnóticos los efectos hemodinámicos son diferentes, con una mayor depresión miocárdica e hipotensión. Los efectos sinérgicos entre un opiáceo sintético y el propofol, el midazolam o el etomidato dependen de las dosis de cada fármaco y de la función cardiaca del paciente. Por ejemplo, cuando se utiliza óxido nitroso y fentanilo en dosis elevadas no se evitan los efectos del óxido nitroso en la secreción de catecolaminas, el aumento de las resistencias vasculares sistémicas, la taquicardia y la depresión miocárdica.

Los opiáceos, excepto la meperidina, disminuyen la frecuencia cardiaca y la vía es mediada por el receptor mu. El fentanilo es un opiáceo ampliamente utilizado en la inducción de la anestesia general y la bradicardia ocurre por acción en núcleos centrales, como el dorsal del vago; es más importante el efecto para disminuir el automatismo cuando se utilizan dosis altas y es menos pronunciado cuando se utiliza óxido nitroso, porque éste aumenta la actividad del sistema nervioso simpático. Algo peculiar ocurre con la primera dosis de fentanilo, que tiene un efecto mayor sobre la frecuencia cardiaca, pues las dosis secundarias tienen este efecto menos pronunciado. También se ha observado con las infusiones; dicho efecto de disminuir la frecuencia cardiaca es característico con dosis elevadas de fentanilo. La acción vagolítica del pancuronio puede también reducir la bradicardia. La infusión de remifentanilo provoca bradi-

cardia entre 10 y 30% de los pacientes, aun en dosis de 1, 2 o 3 μg/kg/min en pacientes con buena función ventricular y combinado con propofol en dosis de 3 mg/kg/h.[6]

MECANISMO DE LA BRADICARDIA SINUSAL

La forma en que los opioides producen bradicardia no es muy clara, pero puede deberse a la acción del fármaco sobre el núcleo del vago, aunque la morfina tiene una acción directa sobre el nodo sinusal y un efecto depresor del tejido auriculoventricular.

Los factores que predisponen a los pacientes a sufrir bradicardia y asistolia durante la inducción de la anestesia con dosis elevadas de opiáceos son los siguientes:

1. Presencia de bloqueadores adrenérgicos beta y de los canales de calcio.
2. Premedicación o uso concomitante de benzodiazepinas.
3. Relajantes musculares con propiedades vagolíticas escasas o nulas, como el vecuronio.
4. Relajantes musculares con propiedades vagotónicas, como la succinilcolina.
5. Estímulos vagales añadidos, como la laringoscopia.
6. Administración de opiáceos en dosis elevadas.

La acción del sufentanilo para producir bradicardia ocurre por reducción del tono simpático y la estimulación central predispone a pacientes con alteraciones —como bloqueo de la conducción AV—, pacientes seniles o pacientes con seno enfermo, que pueden caer en asistolia. El fentanilo prolonga el intervalo P–R y el periodo refractario del nodo AV, mientras que el sufentanilo prolonga la duración del potencial de acción en las fibras cardiacas de Purkinje aisladas, lo cual se ha relacionado con un aumento en la entrada de calcio en la fase de meseta del potencial de acción.

La meperidina puede provocar taquicardia, debido a la similitud estructural que tiene con la atropina. Por lo tanto, las dos arritmias más frecuentes provocadas por los opiáceos son la bradicardia y la taquicardia supraventricular, la cual se observa más con la meperidina, en la laringoscopia y en la incisión quirúrgica; siempre debe descartarse que el plano anestésico durante la inducción sea suficiente para no ser la causa desencadenante de esta arritmia.

El fentanilo de 3 a 7 μg/kg, el alfentanilo de 15 a 30 μg/kg y el sufentanilo de 0.2 a 0.8 μg/kg se han administrado antes de la inducción de la anestesia general y han reducido los requerimientos de los inductores como el tiopental y el etomidato; asimismo, atenúan la taquicardia durante la laringoscopia y la intubación y disminuyen la frecuencia cardiaca aumentada que pueden provocar algunos anestésicos inhalatorios, como el isoflurano.

OPIÁCEOS, MIOCARDIO Y FLUJO SANGUÍNEO CORONARIO

Uno de los puntos de discusión actual es la protección que algunos anestésicos inhalatorios le ofrecen al miocardio. Antes se mencionaba que los opiáceos no ofrecían este beneficio; sin embargo, recientemente se publicó que los opiáceos sí pueden ofrecer protección miocárdica a través del receptor delta y acciones en los canales dependientes del potasio y del adenosín trifosfato. Se ha conceptualizado que una dosis alta de opiáceos mantiene mejor aporte y demanda de oxígeno, porque conserva una mejor perfusión coronaria que los anestésicos inhalatorios. Cuando se ha comparado el fentanilo o el sufentanilo y el alfentanilo se ha comprobado que hay más isquemia del miocardio cuando se utiliza alfentanilo, lo cual quizá se deba a que éste provoca inversión del cociente extracción–producción de lactato y de la reducción de la distensibilidad ventricular diastólica.

El sufentanilo es menos depresor de la función sistólica que el fentanilo en pacientes con mala función ventricular. El fentanilo con los halogenados halotano, enflurano e isoflurano no ha demostrado tener incidencias diferentes de isquemia intraoperatoria o de infarto posoperatorio. Los resultados anteriores se analizaron y se encontró que la variable más importante para isquemia es la taquicardia y que otros factores que influyen en los resultados anestésicos son la utilización o no de bloqueadores betaadrenérgicos y bloqueadores del calcio, así como el infarto reciente, el pinzamiento de aorta prolongado o las arritmias preoperatorias graves. El fentanilo no ejerce un efecto adverso sobre la vasorreactividad coronaria y no reduce la capacidad de las grandes arterias o de las arteriolas coronarias para responder a los fármacos vasoactivos.

SUPLEMENTOS MÁS OPIÁCEOS

Es frecuente asociar uno o más fármacos para lograr objetivos, pero adicionar benzodiazepinas con altas dosis

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de opiáceos puede producir sinergia y disminuir el gasto e índice cardiacos. Uno de los efectos implicados en la depresión cardiovascular de las benzodiazepinas es la depresión del barorreflejo de la presión arterial y la disminución del tono simpático.

El óxido nitroso ocasiona una depresión cardiovascular significativa y reduce el volumen sistólico, el gasto cardiaco y la presión arterial dependiendo de la dosis. También puede provocar isquemia coronaria porque disminuye el flujo coronario y aumenta la resistencia vascular coronaria. Los anestésicos inhalables siempre tienen un efecto depresor del miocardio por vía de los canales del calcio, deprimen la contracción miocárdica y pueden potenciar los efectos de los opiáceos.

KETAMINA

Es un fármaco controversial que aumenta la poscarga y el consumo de oxígeno miocárdico; sin embargo, y a pesar de lo anterior, preserva el flujo sanguíneo coronario. Se reconoce que mantiene la hemodinámica en los pacientes de alto riesgo y que la estimulación de la secreción de catecolaminas dura dos minutos y cesa 15 min después de la inducción con ketamina; asimismo, que para mantener la hemodinámica se necesita el estímulo adrenérgico. La inducción de ketamina puede disminuir el gasto cardiaco en los pacientes críticos. Los efectos de la ketamina en el miocardio en falla no se conocen. Se estudió *in vitro* en preparados de músculo trabecular del ventrículo izquierdo y del atrio derecho procedentes de miocardio de pacientes con insuficiencia cardiaca trasplantados y se observó que con dosis crecientes disminuye el desarrollo de la tensión en el músculo atrial y ventricular del miocardio con falla y sin falla. En este estudio se aplicó isoproterenol y se aumentó 136% la tensión en el miocardio sin falla y 178% en el corazón con falla. El isoproterenol *in vitro* restaura la tensión de la fibra miocárdica ventricular disminuida por la ketamina, pero no tiene efecto en el músculo atrial. Por lo tanto, la ketamina ejerce un efecto directo inotrópico negativo dependiente de las dosis en el músculo cardiaco humano, aunque el músculo ventricular tiene la capacidad de aumentar su contracción en presencia de estimulación betaadrenérgica.[7]

Otro efecto que puede bloquear la ketamina es el preacondicionamiento cardiaco isquémico, porque bloquea los canales de K_{ATP} *in vitro.* En animales *in vivo* se observó este efecto; sin embargo, la ketamina–S no tiene este efecto. Con la ketamina–S el tamaño del infarto fue menor, por lo que la participación de los enantiómeros es importante en el control de la hemodinámica cardiovascular.

Actualmente no hay un régimen de sedación para el cateterismo en niños con cardiopatía congénita y las combinaciones son múltiples, como ketamina con dexmedetomidina. La ketamina se administra en dosis de 2 mg/kg, la dexmedetomidina de 1 μg/kg en tres minutos y la infusión de dexmedetomidina de 2 μg/kg/h en los siguientes 30 min; posteriormente se disminuye a 1 μg/kg/h y el rescate se hace con ketamina en bolo de 1 mg/kg. El comportamiento de la presión al principio consiste en aumento de la presión arterial media, presión de la arteria pulmonar y resistencia vascular sistémica y pulmonar, lo cual ocurre en los primeros 3 a 5 min.[9]

Otra alternativa para la inducción de la anestesia en los niños con cardiopatía congénita para cirugía correctiva es la ketamina en dosis de 5 mg/kg por vía intramuscular precedida de midazolam en dosis de 0.5 mg/kg vía oral, y comparada con sevoflurano a 3%. La saturación de O_2 no cambió en ambos grupos; en el grupo de sevoflurano la presión fue más baja. La ketamina es una buena alternativa en los pacientes con cardiopatía congénita.[10]

ANESTÉSICOS INHALADOS

Los inhalados tienen diferentes efectos y todos son conocidos. El halotano es un gran depresor de la contractilidad por su acción en la fase 2 del potencial de acción y bloqueo de los canales L del calcio. El enflurano tiene un efecto parecido y el isoflurano es el que menos deprime la contractilidad; sin embargo, produce vasodilatación periférica con taquicardia refleja, para compensar y que el gasto cardiaco no disminuya de manera significativa. El isoflurano es el anestésico inhalado más cardioestable e indicado en el paciente con coronariopatía y valvulopatía. El desflurano produce una vasodilatación intensa y un aumento de la frecuencia cardiaca por acción simpática. El sevoflurano se comporta de manera similar a dosis equipotentes con el halotano y comparado con el isoflurano guarda acciones muy parecidas tanto en el mecanismo de preacondicionamiento como en la protección del miocito contra la isquemia.

El efecto vagal del propofol puede ser disminuido con el isoflurano. Los estudios *in vitro* mencionan que las neuronas cardioinhibidoras preganglionares son

sensibles al isoflurano y al propofol. Con el propofol se incrementan el tiempo de inhibición fásica GABAérgica y la corriente tónica. El isoflurano también disminuye la corriente fásica de las neuronas cardiacas parasimpáticas preganglionares, incrementa la inhibición tónica, disminuye la cinética de las neuronas cardiacas preganglionares y minimiza la actividad parasimpática cardiaca del propofol, lo cual resulta en menos taquicardia. Los efectos en la modulación del $GABA_A$ son los responsables de la modulación de la frecuencia cardiaca y los barorreflejos con isoflurano y propofol. La inhibición en las neuronas cardioinhibidoras vagales del sistema parasimpático en el núcleo ambiguo prolonga el tiempo GABAérgico, porque el receptor GABA es de desensibilización y de activación; asimismo, produce un aumento del GABA en regiones extrasinápticas y modula la afinidad al $GABA_A$.[11]

El desflurano se parece al isoflurano en el aumento de la actividad simpática y el sevoflurano se parece al halotano en que ambos deprimen la contractilidad y el automatismo del ritmo cardiaco. El halotano disminuye la presión arterial media porque tiene un efecto directo sobre la contractilidad, mientras que el desflurano y el isoflurano disminuyen la presión arterial porque son más vasodilatadores y son compensados con taquicardia refleja.

El desflurano aumenta el tono simpático y el isoflurano inhibe el tono parasimpático y deja libre la actividad del parasimpático. Una cosa es la actividad vasodilatadora sistémica de los inhalatorios y otra es la actividad que se manifiesta a nivel cerebral, hepático o renal.

El halotano presenta una gran vasodilatación a nivel cerebral y el isoflurano es el que mejor mantiene el flujo sanguíneo portal a nivel hepático.

El óxido nitroso aumenta las resistencias vasculares sistémicas con taquicardia refleja, de manera parecida a como lo hace el desflurano. También el óxido nitroso aumenta las resistencias vasculares sistémicas.

Los anestésicos inhalados sensibilizan al miocardio a las catecolaminas y tienen cierta tolerancia a la epinefrina cuando se inyectan. El halotano sólo tolera de 1 a 2 μg/kg, el isoflurano y el sevoflurano de 2 a 4 μg/kg, y el enflurano de 5 a 7 μg/kg. Las posibilidades de presentar arritmia cardiaca son elevadas en presencia de epinefrina; cuando hay necesidad de utilizar epinefrina se debe pensar en reducir el consumo de anestésico inhalado y pasar a la anestesia intravenosa. Otros factores que desencadenan actividad simpática con descarga adrenérgica son la hipoxia, la acidosis metabólica o respiratoria, la anestesia superficial, la enfermedad cardiaca relacionada con arritmias cardiacas, la arritmia cardiaca previa o las mismas características de los anestésicos.

Por ejemplo, el tiopental sensibiliza al miocardio a las catecolaminas, porque ejerce el mismo efecto que todos los anestésicos y modifica el potencial de acción y lo acerca a cero, por lo que lo hace menos negativo, y esto ofrece la posibilidad de que un potencial subumbral desencadene un potencial de acción prematuro; por eso, el tiopental es proarrítmico y es más arritmogénico en un corazón hipóxico.

El halotano no tiene efecto vasodilatador en las coronarias, pero si reduce la presión arterial media, se reduce el flujo sanguíneo coronario. Con el enflurano se observa vasodilatación coronaria. El isoflurano tiene un mayor efecto vasodilatador coronario, aunque sólo menor al de la adenosina.

La reserva coronaria se mantiene adecuadamente con el isoflurano y sólo el sevoflurano puede mantenerla de igual manera que el isoflurano, por lo que puede ser que estos anestésicos estén indicados en los pacientes con angina inestable o baja reserva coronaria. En cuanto al robo coronario, es un evento encontrado en modelos animales que en la clínica no se ha demostrado, por lo que no es motivo para contraindicarlo en los pacientes cardiópatas isquémicos.

El sevoflurano brinda protección contra la isquemia miocárdica por reperfusión, mejora el estado del canal de potasio dependiente de ATP y si se logra el bienestar de este canal, puede mantenerse íntegra la matriz supermolecular de la mitocondria.

El isoflurano, el desflurano y el propofol también tienen un efecto cardioprotector, porque mantienen cerrados los poros de transición mitocondrial y evitan así la entrada brusca de calcio en el interior de la célula.

El efecto en común consiste en mantener la célula miocárdica con menor estrés oxidativo y conservar su energía.[12]

RESPUESTA NEUROENDOCRINA AL ESTRÉS

El fentanilo en dosis de 50 a 100 μg/kg en bolos o acompañado de infusión de 10 μg/kg/h, con midazolam o sin él, se utiliza en niños menores de seis meses de edad o neonatos, con el fin de disminuir la respuesta neuroendocrina al estrés. Estas estrategias no disminuyen la respuesta al estrés en los niños después de la cirugía cardiaca.[13] El sufentanilo atenúa la respuesta al estrés y reduce la incidencia de sepsis, acidosis metabólica, coagula-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 6–4. Cambios hemodinámicos de los anestésicos intravenosos durante la inducción anestésica, evaluados en forma porcentual (%)

	Diazepam	Droperidol	Etomidato	Ketamina	Midazolam	Propofol
FC	–9 a +13	No cambia	0 a +22	0 a +59	–14 a +12	–10 a +10
PAM	0 a –19	0 a –10	0 a –20	0 a +40	–16 a –26	–10 a +40
RVS	–22 a +13	–5 a –15	0 a –17	0 a +33	0 a –20	–15 a –25
PAP	0 a –10	No cambia	0 a –17	+44 a +47	No cambia	0 a –10
RVP	No cambia	No cambia	0 a +27	0 a +33	No cambia	0 a –10
PCP	No cambia	+25 a +50	0 a –11	No cambia	0 a –25	No cambia
PAD	No cambia	No cambia	No cambia	+15 a +33	No cambia	0 a –10
IC	0 a –8	No cambia	0 a +14	0 a +42	0 a –25	–10 a –30
VS	0 a –36	0 a –10	0 a –15	0 a +21	0 a –18	–10 a –25
ITVI	No cambia	No cambia	0 a –27	0 a +27	–28 a –42	–10 a –20
dP/dt	No cambia	No cambia	0 a –18	No cambia	0 a –12	

FC: frecuencia cardiaca; PAM: presión arterial media; RVS: resistencias vasculares sistémicas; RVP: resistencias vasculares pulmonares; PCP: presión capilar pulmonar; PAD: presión del atrio derecho; IC: índice cardiaco; VS: volumen sistólico; ITVI: índice del trabajo del ventrículo izquierdo; dP/dt: volumen sistólico del ventrículo izquierdo.

ción intravascular diseminada y muerte.[14] La anestesia total intravenosa con propofol y remifentanilo disminuye la respuesta al estrés con una menor producción de catecolaminas, hormona adrenocorticotrópica y cortisol, que con la anestesia general balanceada con sevoflurano y remifentanilo.

La taquicardia es un reflejo de la hiperactividad simpática y es mayor con la anestesia general balanceada. La respuesta neuroendocrina al estrés parece ser una cuestión individual, por lo que se tiende a creer que la anestesia total intravenosa puede controlar mejor la respuesta neuroendocrina que la anestesia general balanceada[15] (cuadro 6–4).

CONCLUSIÓN

Las características de los pacientes, la gravedad de la enfermedad coexistente y la clase funcional deben tomarse en cuenta para seleccionar un anestésico, porque los efectos hemodinámicos deben ser controlados. El monitoreo de la profundidad hipnótica debe ser considerado y relacionarlo con el estado hemodinámico. Todo anestésico que ingresa en el organismo empieza a ser compensado porque desencadena efectos intrínsecos, porque un buen estado hipnótico y hemodinámico son parte de la protección neurovegetativa.

REFERENCIAS

1. **Rojas P:** Anestésicos intravenosos: efectos cardiovasculares. En: Luna P: *Anestesia en el cardiópata.* McGraw–Hill, 2002:21–28.
2. **Koch M, De Bakey D, Vicent JL, Barvais L, Hennart D *et al.:*** Effects of propofol on human microcirculation. *Br J Anesth* 2008;101:473–478.
3. **Win NN, Fukuyama H *et al.:*** The different effects of intravenous propofol and midazolam sedation on hemodynamic and heart rate variability. *Anesth Analg* 2005;101:97–102.
4. **Sun GC, Hsu MC, Chia PY, Shaw FZ:** Effects of age and gender on intravenous midazolam premedication: a randomized double blind study. *Br J Anesth* 2008;101:632–639.
5. **Matter LE, Duke CC, Ladd LA, Copeland SE, Gallagher G *et al.:*** Direct cardiac effects of coronary site directed thiopental an its enantiomers: a comparison to propofol. *Anesthesiology* 2004;101:354–364.
6. **Geisler F, Lange S, Royston D, Demereye R, Ruyhie D *et al.:*** Efficacy and safety of remifentanyl in coronary artery bypass graft surgery: a randomized double–blind dose comparison study. *J Cardiothorac Anesth* 2003;17:60–68.
7. **Juraj S, Shannon S, Robert S, Cristin M:** Effects of ketamine on the contractility of failing and nonfailing human heart muscles in vitro. *Anesthesiology* 1998;88:1202–1210.
8. **Sprung J, Oglefree–Hughes ML, Moravec C:** The effects of etomidate on the contractility of failing and nonfailing human heart. *Anesth Analg* 2000;91:6875.
9. **Mester R, Easley B, Brady K *et al.:*** Monitored anesthesia care with a combination of ketamine and dexmedetomidine during cardiac catheterization. *Am J Therap* 2008;15:24–30.
10. **Ulke SZ, Kartal U, Sungur OM, Camci E, Tugrul M:** Comparison of sevoflurane and ketamine for anesthetic induction in patients with congenital heart disease. *Pediatric Anesthesia* 2008;18:715–721.
11. **Wan X:** Propofol and isoflurane enhancement of tonic gamma–aminobutyric acid type: a current in cardiac vagal neurons in the nucleo ambiguous. *Anesth Analg* 2009;108:142–148.
12. **Bein B, Rener, J, Calibe D, Hanss R, Bauer M *et al.:*** The effects of interrupted or continuous administration of sevoflurane on preconditioning before cardio–pulmonary bypass: comparison with continuous propofol. *Anesthesia* 63:1046–1055.

13. **Gruber EM, Laussen PC, Casta A, Zimmerman AA, Zurakowski D *et al.:*** Stress response in infants undergoing cardiac surgery: a randomized study of fentanyl bolus, fentanyl infusion, and fentanyl–midazolam infusion. *Anesth Analg* 2001;92:882–890.
14. **Anand KJ, Hickey PR:** Halothane–morphine compared with high–dose sufentanilo for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery. *N Engl J Med* 1992; 326:1–9.
15. **Ledowski T, Berthold MD, Hanss R, Paris A, Fudickar W *et al.:*** Neuroendocrine stress response and heart rate variability: a comparison of total intravenous *vs.* balanced anesthesia. *Anesth Analg* 2005;101:1700–1705.
16. **Win NN, Fukuyama H, Kohan H, Umino M:** The different effects of intravenous propofol and midazolam sedation on hemodynamic and heart rate variability. *Anesth Analg* 2005; 101:97–102.
17. **Winn NN, Kohase H, Yoshikawa F, Wakita R, Takahashi M *et al.:*** Haemodynamic changes and heart rate variability during midazolam–propofol co–induction. *Anesthesia* 2007; 62:561–568.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 7

Óxido nítrico

María Alicia Sánchez Mendoza, Francisca Pérez Severiano

INTRODUCCIÓN

Los estudios pioneros de Furchgott y Zawadzki manifestaron la importancia de las células endoteliales en la relajación inducida por acetilcolina (ACh) y la producción de un factor relajante, el cual fue denominado factor relajante derivado del endotelio (EDRF).[20]

Las respuestas vasculares a la acetilcolina fueron controversiales durante mucho tiempo, pues varios grupos de investigación reportaron, en distintos modelos experimentales, que la acetilcolina poseía un efecto vasodilatador (Jellife, 1962),[21,42] mientras que otros investigadores le atribuían un papel vasoconstrictor (Hunt, 1915).

En 1980 Furchgott y Zawadzki realizaron un estudio comparativo de la respuesta vascular a ACh en aortas de conejo con endotelio y sin él, y encontraron que la relajación inducida por ACh dependía de la presencia de las células endoteliales y que al interaccionar la ACh con los receptores muscarínicos de estas células se estimula la liberación de una sustancia, que es la responsable de la relajación del músculo liso vascular.[20]

En estudios posteriores y con base en la similitud del comportamiento farmacológico entre el EDRF y el óxido nítrico (NO) generado como producto de la acidificación del $NaNO_2$, Furchgott indicó en 1988 que el EDRF podía ser NO.

Al mismo tiempo, Ignarro y col.[25] propusieron una similitud entre el EDRF y el NO, fundamentando su propuesta en que las arterias pulmonares de bovino estimuladas con vasodilatadores independientes del endotelio y capaces de donar NO y vasodilatadores dependientes del endotelio presentaban respuestas similares. La identificación química y farmacológica del EDRF como NO fue descrita por Palmer y col. en 1987, quienes demostraron que el NO infundido y el EDRF proveniente de células endoteliales de cerdo estimuladas con bradicinina (Bk) poseen características similares en bioensayos realizados en aortas de conejo. Asimismo, determinaron de manera cualitativa y cuantitativa, por quimioluminiscencia, la presencia del NO en las respuestas inducidas por Bk.

Algunas de las similitudes entre el NO y EDRF fueron:

1. La presencia de hemoglobina inhibió la relajación del tejido en bioensayo, inducida por EDRF y ON.
2. La infusión de superóxido dismutasa (SOD) disminuyó la velocidad de descomposición del factor relajante derivado del endotelio y del NO, indicando que el O_2^- contribuye a la inactivación de ambos compuestos.
3. La vida media del EDRF no fue significativamente diferente del NO. Estos datos permitieron concluir que el EDRF y el óxido nítrico son idénticos.[57]

Posteriormente, otros autores describieron más similitudes entre estos dos mensajeros. Radomski y col. reportaron una inhibición de la agregación plaquetaria por ambos factores, así como inducción de la desagregación plaquetaria.[59]

También existe similitud en la acción inhibitoria de la hemoglobina, la cual es explicada por su capacidad para ligar NO.[46] Ambos actúan estimulando a la guanilato ciclasa soluble con la elevación consecuente del GMPc.[47]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS

El NO puede llevar a cabo numerosas reacciones químicas. Debido a que posee un estado de oxidación intermedia, puede actuar como agente oxidante o reductor.

En condiciones biológicas, el NO puede reaccionar:

1. Con oxígeno, para producir NO_2^- en solución.
2. Con aniones superóxido (O_2^-), para dar el anión peroxinitrito (^-OONO) que se rearregla y forma NO_3^-.
3. Con ozono (O_3), para generar NO_2 de alta energía, producto que es detectado por quimioluminiscencia.
4. Con oxihemoglobina, para producir metahemoglobina y NO_3^-.
5. Con tioles (R–SH), para dar nitrosotioles (R–SNO).
6. Con el Fe del grupo hemo, para formar aductos de nitrosil–hemo.
7. Con reacciones de nitrosación (llevadas a cabo por macrófagos).
8. Con reacciones de diazotización. El NO se combina con el ácido sulfanílico, a pH bajo, y el producto diazo se acopla con la N–(1–naftil) etilendiamina para producir un cromóforo intenso.[26]

Biosíntesis

En los mamíferos, el NO se produce en las células endoteliales por acción de la sintasa del óxido nítrico (NOS) sobre el sustrato natural, que es la L–arginina. Palmer y col. demostraron que en las células endoteliales el precursor de la síntesis del NO es la L–arginina; las células endoteliales cultivadas en ausencia de L–arginina liberaron menor cantidad de NO en respuesta a fármacos que inducen su liberación, como Bk y A23187, restableciéndose la liberación normal con la adición del isómero L de la arginina, pero no del isómero D, lo cual indicó una reacción estereoespecífica.[58] La conversión de L–arginina a NO y L–citrulina se lleva a cabo en dos pasos: el primero es la oxidación dielectrónica del sustrato L–arginina para producir el metabolito intermediario N^G–hidroxi–L–arginina, el cual en un segundo paso se oxida nuevamente —esta vez por acción de tres electrones— y forma los productos finales NO y L–citrulina. En total, el proceso requiere cinco electrones para la transformación oxidativa.[17]

Sin embargo, la L–arginina no es el único sustrato para la NOS, pues la L–homoarginina también puede actuar como tal, aunque su constante de afinidad es mucho mayor (170 μM), en comparación con 2 μM para la L–arginina.[69]

Con base en las características físicas y bioquímicas de las enzimas purificadas se han descrito tres isoformas de la NOS: NOS–I, NOS–II y NOS–III y cada tipo presenta particularidades.

nNOS

La NOS neuronal (nNOS, NOS–I, NOS–1, ncNOS) fue aislada del cerebro de rata y se expresa en poblaciones de neuronas en desarrollo y adultas (Cork y col., 1998), y se encuentra en forma constitutiva en otros tipos de células no neuronales, incluidos los miocitos cardiacos,[76] los miocitos esqueléticos (Kobzik y col., 1994) y la adventicia de un subtipo de vasos sanguíneos neuronales (Nozaki y col., 1993). El patrón de expresión de nNOS se complica más por la presencia de varios patrones de corte y empalme *(splicing)* de las diferentes isoformas (Wang y col., 1999), que conducen a la generación de cuatro diferentes péptidos. Su actividad enzimática depende de la presencia de calcio y calmodulina, así como de los cofactores β–NADPH, BH_4, FAD y FMN; tiene una Km de 1.5 μM para la L–arginina y presenta una banda a 150 KDa en SDS–PAGE (Mayer B, 1990).[18] El NO producido por esta isoforma actúa como segundo mensajero a través de las sinapsis neuronales y está regulado por la unión reversible de calcio–calmodulina.[2]

iNOS

La NOS inducible (iNOS, NOS–II, NOS–2) es citosólica y se considera como una enzima inducible, ya que no se encuentra en forma constitutiva. Aunque al principio fue descrita en macrófagos, se puede expresar también en otros tejidos, como células endoteliales y músculo liso; esta isoenzima, a diferencia de los tipos I y III, es independiente de calcio y la molécula de calmodulina está unida a la enzima; requiere β–NADPH, BH_4, FAD y FMN, y tiene una masa molecular de 125–135 KDa. La transcripción del gen de esta isoforma está controlada positiva y negativamente por la presencia de citocinas e inductores, como interferón γ, factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina–1 (IL–1), interleucina–2 (IL–2) y lipopolisacáridos (LPS).[68] Desde una perspectiva funcional, es importante reconocer que la estimulación de la iNOS produce una gran cantidad de NO y esto usualmente ocurre en un ambiente oxidativo. Los altos niveles de NO producido tienen grandes probabilidades de reaccionar con el anión superóxido (O_2^-) conduciendo a la formación de peroxinitrito y a toxicidad celular

(Xie y Nathan, 1994). Sin embargo, la generación de NO depende de la disponibilidad de cantidades suficientes de sustrato (L–arginina) y cofactores, en particular BH_4. La deficiencia relativa de L–arginina y BH_4 conduce a un desacoplamiento de la actividad de la NOS y la producción de anión superóxido (O_2^-) en lugar de óxido nítrico (Xia y Zweier, 1997). Es importante resaltar que el aumento en la actividad de la iNOS por periodos prolongados predispone al agotamiento de sustrato y cofactores, y puede convertir a la iNOS en un generador constante de O_2^-.

Aunque todas las NOS pueden potencialmente generar O_2^-, la iNOS es la que tiene más probabilidades de producir O_2^- *in vivo*. Estas propiedades pueden definir la función de la iNOS en la inmunidad del hospedero permitiendo su participación en actividades antimicrobianas y antitumorales.[54]

eNOS

La NOS endotelial (eNOS, NOS–III, NOS–3 y ecNOS) se localiza fundamentalmente en las células endoteliales. Es la principal isoforma que se expresa en el sistema cardiovascular; sin embargo, se sabe que se expresa también en una amplia variedad de tipos celulares. Se considera como una isoforma constitutiva, dependiente de calcio–calmodulina, y se encuentra anclada en la superficie interna de la membrana celular, quizá por la unión con una cadena lateral de miristil. La regulación de la actividad de la eNOS es compleja. Uno de los mecanismos de regulación ocurre a través de la unión reversible no covalente con calmodulina y calcio; asimismo, se han involucrado otros mecanismos, como la activación por sensores de estrés por rozamiento *(shear stress)*, la participación de las caveolas y la fosforilación de serina, treonina y tirosina;[53,65] requiere β–NADPH, BH_4, FAD y FMN para una actividad óptima y tiene un peso molecular de 135 KDa.[2,18] Esta enzima desempeña un papel central en el mantenimiento del tono vascular, la presión sanguínea y la fisiología circulatoria.

MECANISMO DE ACCIÓN DEL NO

El óxido nítrico puede ejercer sus efectos a través de diferentes mecanismos, dependiendo de la acción particular que desempeñe.

1. **Como neurotransmisor.** El NO actúa como mensajero retrógrado, es decir, se difunde hacia las neuronas presinápticas y se une al grupo hemo de la guanilato ciclasa, activándola e incrementando la síntesis de GMPc.[17]
2. **Como vasodilatador.** El óxido nítrico ejerce su acción vasodilatadora a través de la estimulación de la guanilato ciclasa. Las observaciones tempranas de Katsuki y col. demostraron que el NO y los fármacos vasodilatadores (denominados nitrovasodilatadores) podían unirse al grupo hemo de la guanilato ciclasa, lo cual estimula su actividad enzimática incrementando la concentración intracelular de GMPc en células de mamíferos.[31] En el músculo liso vascular, el aumento del GMPc disminuye la concentración intracelular de calcio libre y, como la contracción muscular requiere Ca^{+2}, la fuerza de contracción disminuye.[10]
3. **Como agente citotóxico.** Se ha propuesto que la citotoxicidad del NO producido por los macrófagos puede ser explicada por varios mecanismos directos e indirectos. Los mecanismos directos incluyen daño al DNA e inhibición de la síntesis de DNA y de la enzima ribonucleótido reductasa. También se ha observado que puede reducir la actividad de la cis–aconitasa e inducir la pérdida de una gran porción de las reservas de hierro. De especial importancia fisiológica es el hecho de que el NO producido puede dañar a las mitocondrias, orillándolas a tener un menor consumo de oxígeno, daño en los complejos I y II de la cadena de transporte electrónico, inhibición reversible de la actividad del complejo IV e inducción de apoptosis.[76]

Metabolismo

La inactivación biológica del NO en solución fisiológica oxigenada se lleva a cabo por oxidación espontánea a NO_2^-; por lo menos 90% del NO es convertido a NO_2^-, con poca o nula formación de NO_3^- (Feelish y Noack, 1987).[26,32] El NO_2^- formado fuera de la célula carece de acción vasodilatadora.

Acciones

La participación del NO ha sido documentada en una gran variedad de eventos fisiológicos y patológicos, los cuales incluyen apoptosis,[34] angiogénesis,[79] peristalsis y micción,[4] reproducción,[70] reparación de heridas cutáneas,[19] contracción de la musculatura esquelética,[67] liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico,[13] metabolismo de la glucosa,[64] activación de los mastocitos[9] y desarrollo cardiaco.[41]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Las evidencias obtenidas respecto a la eNOS indican que el NO generado a partir de su acción es importante para la regulación del tono vascular[20] y, en consecuencia, para la homeostasis de la presión sanguínea y la perfusión de los tejidos. Hace poco tiempo se propuso que la participación de la eNOS en la regulación de la fisiología vascular, a través de las vías neurohumoral, renal y otras vías no vasculares, así como también otros efectos sobre el músculo liso arterial, parece ser más intrincada de lo que originalmente se planteó. La liberación de NO del endotelio es estimulada por compuestos como ACh, Bk, sustancia P, oxitocina, histamina, trombina, serotonina, agonistas α_2, ATP, angiotensina y ADP; sin embargo, los estímulos mecánicos, como el estrés por rozamiento, pueden inducir también la síntesis y liberación de NO, constituyendo un factor más de regulación en respuesta a la carga vascular.[11,62]

La estimulación de la eNOS disminuye la carga cardiaca como consecuencia de la vasodilatación sistémica. La función cardiaca es regulada neurogénicamente y el NO también puede contribuir en este aspecto. En células ganglionares cardiacas de rata y cobayo, así como en células que inervan los nodos auriculoventriculares, senoauriculares y miocárdico, y las arterias coronarias y pulmonares, se ha detectado la presencia de NOS. Esto parece indicar que el NO está involucrado en el control intrínseco de la frecuencia cardiaca, ya que las fibras inmunorreactivas a NOS son muy densas en esas áreas.[37,66]

El NO producido en el endotelio y el que se produce en las plaquetas es capaz de inhibir la agregación y adhesión plaquetarias y de leucocitos, y modular la proliferación de las células del músculo liso vascular.[51] Radomski y col.[59] reportaron que el efluente de la perfusión de una aorta, que fue capaz de inducir relajación en una tira de aorta sin endotelio, también inhibe la agregación plaquetaria y la adhesión a las superficies vasculares endoteliales.

El NO posee acción citotóxica. En los macrófagos se encuentra la iNOS, la cual sintetiza NO en respuesta a estímulos producidos por LPS, IFN–γ y TNF; el NO producido se difunde en todas direcciones, presenta a las células e interfiere con los procesos metabólicos vitales. Otras células que también lo producen son las de Kupffer, los neutrófilos y las de los adenocarcinomas.[17]

En el sistema nervioso central el NO es sintetizado en las neuronas, donde actúa como neuromediador llevando a cabo numerosas funciones fisiológicas, que incluyen la formación de la memoria y la coordinación entre la actividad neuronal y el flujo sanguíneo.[76]

En algunas patologías, como la hipertensión arterial, se ha observado que la modificación en la síntesis, la liberación o la actividad de factores endógenos conduce al desarrollo y mantenimiento de la patología. El NO es un vasodilatador potente que contribuye localmente de manera muy importante a la regulación de presión arterial; esto ha sido demostrado ampliamente por varios grupos de investigación. Rees y col.[63] registraron la presión arterial en conejos anestesiados y observaron que la inhibición de la síntesis del NO con monometil L–arginina (L–NMMA) aumentaba significativamente la presión arterial. Majid y Navar[44] también observaron un aumento de la presión arterial sistémica y de la resistencia vascular renal en perros anestesiados, después de la infusión intrarrenal del inhibidor de la NOS: nitro L–arginina (NLA). En un estudio en el que se comparó la relajación inducida por un vasodilatador dependiente de endotelio (ACh) en ratas genéticamente hipertensas (SHR) y ratas normotensas (WKY) se observó que la relajación en las ratas hipertensas fue menor que en las normotensas,[39] mientras que la administración de vasodilatadores independientes de endotelio en sujetos normotensos e hipertensos no ha demostrado diferencias en la magnitud de la respuesta relajante, lo cual indica que los mecanismos relajantes del músculo liso no están dañados, pero sí existe una disfunción importante del endotelio vascular, que involucra directamente al NO.[38,49]

Hoy se sabe que las acciones clínicas de los nitrovasodilatadores son atribuibles a su capacidad para liberar NO;[15] es por ello que esta clase de fármacos se conocen comúnmente como “donadores de NO”. En este grupo se encuentran los nitratos orgánicos (gliceril trinitrato), los nitritos (nitrito de amilo), los compuestos inorgánicos nitrosilados (nitroprusiato de sodio), las sidnoniminas (molsidomina) y los S–nitrosotioles (S–nitrosoglutatión).[16] Este conocimiento ha permitido señalar que los donadores de NO pueden ser clínicamente aplicados para producir otros efectos deseables, además de vasodilatación. Un ejemplo lo constituye el S–nitrosoglutatión, que es un compuesto que inhibe potentemente la agregación plaquetaria a concentraciones que no afectan los valores de presión arterial y que pudiera ser útil en el tratamiento de patologías trombóticas.[61]

La utilidad de los donadores de NO no se limita al sistema cardiovascular. Se ha reportado que la deficiencia en la generación de NO a partir de nervios nitrérgicos puede subyacer a problemas gastrointestinales, genitourinarios y respiratorios.

En tales casos, la administración de donadores de NO puede semejar las respuestas mediadas por los nervios nitrérgicos y ha demostrado su utilidad en el tratamiento de la acalasia y otras deficiencias funcionales de los esfínteres en el tracto gastrointestinal, así como en el tratamiento de la impotencia.[50]

Uno de los mecanismos que se han propuesto como el principal responsable de la disminución de la disponibilidad vascular del NO derivado del endotelio es el aumento del estrés oxidativo. La disfunción endotelial se ha implicado en la patofisiología de complicaciones macrovasculares, disfunción microvascular, rigidez arterial y disfunción renal en la hipertensión. Las complicaciones macrovasculares concurrentes con la hipertensión arterial incluyen el infarto del miocardio y el evento cerebrovascular. La elasticidad de las arterias es otro evento que se compromete cuando la producción de NO disminuye. Kinlay y col.[36] observaron que la inhibición de la síntesis de NO en voluntarios sanos disminuyó la elasticidad de la arteria braquial. Además, se reportó que en los pacientes hipertensos existe una estrecha relación inversa entre la vasodilatación periférica dependiente del endotelio producida por la estimulación con ACh y la presión periférica de pulso. Estos hallazgos indican que una disminución de la biodisponibilidad del NO promueve rigidez de las arterias de conducción y explica por qué constituye un riesgo para los eventos cardiovasculares.

La disminución en la biodisponibilidad del NO endotelial no sólo reduce la vasodilatación dependiente del endotelio, sino que también conduce a un fenotipo proinflamatorio, protrombótico y procoagulante del endotelio.[40] En los pacientes hipertensos se ha descrito que la reserva de flujo coronario es inadecuada, a pesar de que los estudios angiográficos muestran arterias coronarias normales y ausencia de hipertrofia ventricular izquierda.[3] Esta disfunción de la microcirculación coronaria se le ha atribuido a la disfunción endotelial que podría contribuir a cambios estructurales y funcionales en el miocardio.

Un estudio reciente identificó un polimorfismo funcionalmente novedoso del transportador de la L–arginina, el cual se presenta en sujetos hipertensos con casi el doble de frecuencia que en los sujetos normotensos. Esto apoya el concepto de que la alteración en la producción del NO puede predisponer al desarrollo de la hipertensión esencial.[77] Se ha descrito que en humanos clínicamente sanos el NO puede restringir el desarrollo de un mayor tono vascular, equivalente a más de 30 mmHg.[23]

NUEVAS PROPUESTAS TERAPÉUTICAS

Con base en los diversos estudios clínicos y en sujetos experimentales, en fechas recientes se le ha dado gran importancia al endotelio como un blanco terapéutico potencial. Hoy en día se considera que la disfunción endotelial que ocurre durante la hipertensión arterial puede revertirse mediante el uso de estrategias farmacológicas y no farmacológicas.

Entre las terapias no farmacológicas se menciona la práctica regular de ejercicio físico aeróbico, la cual mejora la vasodilatación dependiente del endotelio en la microvasculatura del brazo de pacientes con hipertensión arterial.[24]

En cuanto a las terapias farmacológicas, el uso de una nueva generación de betabloqueadores, como el nebivolol (un betabloqueador con capacidad para liberar NO) y el carvedilol (un betabloqueador con efecto antioxidante), ha permitido señalar que además de mejorar la condición cardiovascular mediante el bloqueo de los receptores adrenérgicos beta, se puede beneficiar la función endotelial.

A pesar de que la terapia con fármacos ha logrado un progreso significativo en el manejo y el control de la hipertensión, se detectó que en la última década se ha presentado un incremento constante en su prevalencia. Esto ha llevado a muchos investigadores a concluir que la farmacoterapia tradicional alcanzó una meseta intelectual y que se deben buscar terapias innovadoras que posibiliten el tratamiento, el control y la posible cura de la hipertensión.[60]

NO Y TERAPIA GÉNICA

Como se ha demostrado ampliamente, la deficiencia en la producción de NO en un individuo conduce a diversas patologías que afectan de manera directa al sistema cardiovascular. A la fecha se han intentado algunas estrategias que minimicen los efectos perjudiciales y es así como se ha procurado administrar donadores de NO, los cuales han resultado benéficos en los tratamientos agudos. Sin embargo, debido al corto tiempo de vida media del NO, a la aparición de tolerancia, a la alta reactividad química de la molécula de NO con especies reactivas del oxígeno y su consecuente inactivación, y a efectos no deseables que estos fármacos producen (p. ej., hipotensión arterial) se ha limitado su uso, lo cual ha impulsado la búsqueda de terapias alternativas que brinden mayor eficacia clínica y seguridad, como lo hace la terapia génica.

La terapia génica se refiere a la transferencia de genes funcionales a un tejido huésped para corregir la mala función de un gen específico o reemplazar la carencia o ausencia de un gen con la obtención de la cura de síntomas de una enfermedad particular.[1,74] La trans-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ferencia de genes al sistema cardiovascular no es sólo una poderosa técnica para el estudio de la biología vascular, sino que también es una estrategia novedosa y promisoria para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. La transferencia del gen de la NOS en sujetos con deficiencia en su expresión puede ser una estrategia terapéutica pleiotrópica que contribuya a la supresión o modificación de respuestas que favorecen el daño cardiovascular. El aumento en la producción de NO mediante la expresión de NOS recombinante puede aportar el abasto continuo de NO capaz de inhibir la activación plaquetaria, la infiltración leucocitaria, la interacción plaqueta–leucocito, la migración de células del músculo liso y de fibroblastos de la adventicia, la apoptosis de células endoteliales y la síntesis de matriz extracelular, mientras que estimula respuestas benéficas como la reendotelización y el incremento del flujo sanguíneo.[6]

Al principio los estudios sobre terapia génica se realizaron en sujetos experimentales. El grupo de Chen exploró el resultado funcional de la transferencia del gen de la NOS en el sistema cardiovascular de animales con enfermedades cardiovasculares con el objetivo de aplicar en un futuro esta tecnología en la terapia para seres humanos.[6]

Las estrategias para llevar a cabo la transferencia de los genes que se desea expresar en el organismo son variadas. En experimentos realizados por Chen y col. el gen de la eNOS fue exitosamente transferido a la vasculatura cerebral de perros mediante la liberación de genes al sitio perivascular, vía fluido cerebroespinal, mediante una inyección del vector adenoviral en la cisterna magna.[5] En la transferencia del gen al espacio cerebrovascular la administración perivascular tiene ventaja sobre la liberación intraluminal, ya que ésta requiere la interrupción del flujo sanguíneo cerebral. Para la transferencia *in vivo* de eNOS se usó una estrategia que resulta en la expresión de una eNOS recombinante que se localizó en los fibroblastos de la adventicia de las arterias cerebrales mayores. Este proceso mejoró la relajación vascular a Bk y fue dependiente de la adventicia y completamente atribuible a la terapia génica llevada a cabo, puesto que el transgén no se expresó en células del músculo liso vascular y el endotelio removido no mostró vasodilatación.[73]

Otra patología vascular donde se ha detectado daño de la vía de L–arginina/NO es la aterosclerosis. El desarrollo progresivo de lesiones ateroscleróticas resulta en la formación de placas cargadas con lípidos que son propensos a fisura, ulceración y ruptura. La trombosis, resultante de la ruptura de la placa en las arterias coronarias, desempeña un papel preponderante en la progresión de aterosclerosis a infarto del miocardio. Por lo tanto, la terapia génica con eNOS podría mejorar la vasodilatación dependiente del endotelio, normalizar el estado de óxido–reducción, disminuir la adhesividad endotelial, suprimir la proliferación de células del músculo liso vascular y estabilizar las placas vulnerables.[6] A este respecto se han iniciado estudios que permitan determinar su potencial uso en la clínica. Ooboshi y col.[55] estudiaron la transferencia de genes *in vivo* y *ex vivo* a arterias ateroscleróticas de conejos hipercolesterolémicos. La transferencia *ex vivo* de genes eNOS —con el empleo de vectores adenovirales— mejoró la vasodilatación dependiente de endotelio inducida por ACh,[52] la expresión de eNOS recombinante fue evidente en las células endoteliales y en la adventicia 24 h después de la transferencia. La disponibilidad de L–arginina no fue un factor limitante para la actividad de la eNOS recombinante. Consistente con esos resultados, la liberación intraluminal *in vivo* de los genes de nNOS y eNOS a la arteria carótida de conejos alimentados con una dieta rica en colesterol disminuyó el daño inducido por éste en la vasodilatación dependiente del endotelio en respuesta a ACh. Estos estudios implican el potencial de la terapia para la aterosclerosis humana.

Terapia farmacológica tradicional *vs.* terapia génica

La terapia génica ofrece beneficios y mejoras potenciales sobre el uso de la farmacoterapia tradicional, como se muestra a continuación:[60]

1. La terapia génica elimina la necesidad del apego farmacológico. El apego farmacológico por parte de los pacientes es un requisito simple e indispensable para que se logre el máximo beneficio de la terapia farmacológica. Sin embargo, existe una elevada prevalencia en el uso discontinuo de fármacos, por parte de los pacientes, trayendo consigo variaciones importantes en la concentración plasmática del fármaco y de sus metabolitos activos; en los casos más graves, los pacientes abandonan definitivamente el tratamiento. La transferencia de genes es un procedimiento que, logrado en forma exitosa, puede permanecer efectivo durante meses e incluso años.
2. El uso de la terapia génica puede disminuir significativamente los efectos adversos asociados con la farmacoterapia. Esto se deriva del hecho de que sólo se incide sobre un blanco específico en un gen presente en un tejido dado, lo cual corrige el daño

en forma específica y personalizada para cada paciente.

3. La terapia génica es capaz de producir efectos benéficos a largo plazo en órganos blanco que sufrieron daño. Es importante mencionar que las farmacoterapias actuales son incapaces de reparar el daño sufrido —asociado con la hipertensión— en órganos blanco.

A fin de que se logre una terapia génica exitosa, se deben identificar y controlar algunas variables. En primera instancia, debe identificarse el gen blanco efectivo que esté ligado al estado patológico, después desarrollarse un sistema de vector viral efectivo que pueda ser altamente confiable en la transducción del transgén dentro de un tejido cardiovascular relevante e identificar un promotor regulable apropiado que permita una expresión controlable del gen que está siendo transferido.

ESTRATEGIAS DE SILENCIAMIENTO CON SECUENCIAS ANTISENTIDO

Otra estrategia empleada con fines potencialmente terapéuticos es la introducción de una secuencia antisentido dirigida a genes específicos. La primera evidencia de que una secuencia antisentido (AS) podría ser efectiva para disminuir la hipertensión arterial se obtuvo del uso de una secuencia de oligonucleótidos (AS–ODNs) dirigidos al sistema renina–angiotensina (RAS). Las AS–ODNs dirigidas al angiotensinógeno, a la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y al receptor tipo I (AT_1R) de la angiotensina II (Ang II) han mostrado ser útiles para disminuir la presión sanguínea durante varios días en al menos tres diferentes modelos de hipertensión.[22,45,72,75]

El uso de vectores virales para el envío y liberación de los AS–ODN ha constituido un avance significativo en el silenciamiento de genes. El grupo de Raizada y Der Sakissian fue de los primeros en usar el sistema retroviral para la liberación de AT_1R–AS en un intento para silenciar el AT_1R y estudiar su participación en la hipertensión.[27,56] Esos estudios demostraron que la administración intracardiaca de un vector retroviral con AT_1R–AS en ratas espontáneamente hipertensas (SHR) de cinco días de edad produjo efectos antihipertensivos y no se presentaron efectos adversos visibles. Este concepto no está restringido para SHR y se han obtenido resultados exitosos en otros modelos experimentales de hipertensión con alteraciones genéticas y sin ellas.[43,56] Otros genes ligados a la regulación de la presión arterial también se han logrado silenciar, por ejemplo el angiotensinógeno,[35] el receptor β–adrenérgico[78] y el receptor del factor de crecimiento epidermal.[29]

ESTRATEGIA DE SOBREEXPRESIÓN

Una alternativa al abordaje para silenciar genes con capacidad prohipertensiva es la de sobreexpresar genes cuyo producto tenga capacidad antihipertensiva. Algunos de estos genes son el de calicreína, adrenomedulina, péptido auricular natriurético (ANP), hemooxigenasa y eNOS. Esto se ha logrado en varios modelos experimentales de hipertensión arterial con el empleo de técnicas como liberación del gen —como DNA desnudo— o por liberación viral. Ambos métodos produjeron una disminución significativa de la hipertensión arterial en sujetos experimentales y atenuación del proceso patológico asociado.[12]

Con el antecedente de que el receptor tipo 2 de la Ang II (AT_2R) desempeña un papel contrarregulatorio a los efectos mediados por AT_1R, el grupo de Raizada y Der Sarkissian utilizó recientemente el gen de AT_2R para determinar si su sobreexpresión podía conducir a efectos protectores sobre el sistema cardiovascular. La transferencia del gen AT_2R fue llevado a cabo con cDNA mediado por un vector lentiviral. Después de 21 semanas de la transferencia del gen, las SHR tratadas con el lentivirus AT_2R exhibieron una disminución del grosor de la pared del ventrículo izquierdo y de la hipertrofia cardiaca.[48] El efecto anti–hipertrófico y antirremodelador obtenido por el lentivirus fue reproducido en la perfusión de AT_2R en el modelo de hipertensión de ratas.[14]

REFERENCIAS

1. **Anderson W:** Human gene therapy. *Nature* 1998;392:25–30.
2. **Bredt DS, Snyder SH:** Isolation of nitric oxide synthetase, a calmodulin–requiring enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87(2):682–685.
3. **Brush JE Jr, Cannon RO III, Schenke WH, Bonow RO, Leon MB *et al.*:** Angina due to coronary microvascular disease in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1988;319(20):1302–1307.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

4. **Burnett AL:** Nitric oxide control of lower genitourinary tract functions: a review. *Urology* 1995;45:1071–1083.
5. **Chen AF, Jiang SW, Crotty TB, Tsutsui M, Smith LA *et al.:*** Effects of in vivo adventitial expression of recombinant endothelial nitric oxide synthase gene in cerebral arteries. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:12568–12573.
6. **Chen AF, Ren J, Miao CY:** Nitric oxide synthase gene therapy for cardiovascular disease. *Jpn J Pharmacol* 2002;89: 327–336.
7. **Chen H, Mohuczy D, Li D, Kimura B, Phillips MI *et al.:*** Protection against ischemia/reperfusion injury and myocardial dysfunction by antisense–oligodeoxynucleotide directed at angiotensin–converting enzyme mRNA. *Gene Ther* 2001;8(10):804–810.
8. **Chen H, Zhang YC, Li D, Phillips MI, Mehta P *et al.:*** Protection against myocardial dysfunction induced by global ischemia–reperfusion by antisense–oligodeoxynucleotides directed at beta(1)–adrenoceptor mRNA. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;294(2):722–727.
9. **Coleman JW:** Nitric oxide: a regulator of mast cell activation and mast cell–mediated inflammation. *Clin Exp Immunol* 2002;129:4–10.
10. **Collins P, Griffith TM, Henderson AH, Lewis MJ:** Endothelium–derived relaxing factor alters calcium fluxes in rabbit aorta: a cyclic guanosine monophosphate–mediated effect. *J Physiol* 1986;381:427–437.
11. **De Mey JG, Vanhoutte P:** Heterogeneous behavior of the canine arterial and venous wall. Importance of the endothelium. *Circ Res* 1982;51(4):439–447.
12. **Dobrzynski E, Wang C, Chao J, Chao L:** Adrenomedullin gene delivery attenuates hypertension, cardiac remodeling, and renal injury in deoxycorticosterone acetate–salt hypertensive rats. *Hypertension* 2000;36:995–1001.
13. **Eu JP, Sun J, Xu L, Stamler JS, Meissner G:** The skeletal muscle calcium release channel: coupled O_2 sensor and NO signaling functions. *Cell* 2000;102:499–509.
14. **Falcon BL, Stewart JM, Bourassa E, Katovich MJ, Walter G *et al.:*** Angiotensin II type 2 receptor gene transfer elicits cardioprotective effects in an angiotensin II infusion rat model of hypertension. *Physiol Genomics* 2004;19:255–261.
15. **Feelisch M, Kelm M:** Biotransformation of organic nitrates to nitric oxide by vascular smooth muscle and endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;180(1):286–293.
16. **Feelisch M, Noack EA:** Correlation between nitric oxide formation during degradation of organic nitrates and activation of guanylate cyclase. *Eur J Pharmacol* 1987;139(1):19–30.
17. **Feldman PL, Griffith OW, Stuehr DJ:** The surprising life of nitric oxide. *Chemical Engineering News* 1993:26– 38.
18. **Forstermann U, Schmidt HW, Pollock JS, Sheng H, Mitchell JA *et al.:*** Isoforms of nitric oxide synthase. Characterization and purification from different cell types. *Biochem Pharmacol* 1991;42(10):1849–1857.
19. **Frank S, Kampfer H, Wetzler C, Pfeilschifter J:** Nitric oxide drives skin repair: novel functions of an established mediator. *Kidney Int* 2002;61:882–888.
20. **Furchgott RF, Zawadzki JV:** The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288(5789):373–376.
21. **Vanhoutte, Furchgott RF:** Studies on relaxation of rabbit aorta by sodium nitrite: the basis for the proposal that the acid–activatable inhibitory factor from retractor pennis is inorganic nitrite and the endothelium–derived relaxing factor is nitric oxide. En: Vanhoutte PM: *Vasodilation: vascular smooth muscle, peptides, autonomic nerves and endothelium.* Nueva York, Raven Press, 401–414.
22. **Galli SM, Phillips MI:** Angiotensin II AT(1A) receptor antisense lowers blood pressure in acute 2–kidney, 1–clip hypertension. *Hypertension* 2001;38:674–678.
23. **Gamboa A, Shibao C, Diedrich A, Choi L, Pohar B *et al.:*** Contribution of endothelial nitric oxide to blood pressure in humans. *Hypertension* 2007;49(1):170–177.
24. **Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, Yoshimizu A, Sasaki N *et al.:*** Regular aerobic exercise augments endothelium–dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium–derived nitric oxide. *Circulation* 1999;100(11):1194–1202.
25. **Ignarro LJ, Buga GN, Wood KS, Byrns R, Chaudhuri G:** Endothelium–derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84(24):9265–9269.
26. **Ignarro LJ:** Biosynthesis and metabolism of endothelium–derived nitric oxide. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1990;30: 535–560.
27. **Iyer SN, Lu D, Katovich MJ, Raizada MK:** Chronic control of high blood pressure in the spontaneously hypertensive rat by delivery of angiotensin type 1 receptor antisense. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93(18):9960–9965.
28. **Jelliffe RW:** Dilator and constrictor effects of acetylcholine on isolated rabbit aortic chains. *J Pharmacol Exp Ther* 1962; 135:349–353
29. **Kagiyama S, Qian K, Kagiyama T, Phillips MI:** Antisense to epidermal growth factor receptor prevents the development of left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 2003;41 (3 Pt 2):824–829.
30. **Kagiyama T, Kagiyama S, Phillips MI:** Expression of angiotensin type 1 and 2 receptors in brain after transient middle cerebral artery occlusion in rats. *Regul Pept* 2003; 110(3):241–247.
31. **Katsuki S, Arnold W, Mittal C, Murad F:** Stimulation of guanylate cyclase by sodium nitroprusside, nitroglycerin and nitric oxide in various tissue preparations and comparison to the effects of sodium azide and hidroxilamine. *J Cyclic Nucleotide Res* 1977;3(1):23–35.
32. **Kelm M, Feelisch M, Spahr R, Piper HM, Noack E:** Sodium azide Quantitative and kinetic characterization of nitric oxide and EDRF released from cultured endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;154(1):236–244.
33. **Kerwin JF Jr, Heller M:** The arginine–nitric oxide pathway: a target for new drugs. *Med Res Rev* 1994;14(1):23–74.
34. **Kim PK, Zamora R, Petrosko P, Billiar TR:** The regulatory role of nitric oxide in apoptosis. *Int Immunopharmacol* 2001;1:1421–1441.
35. **Kimura B, Mohuczy D, Tang X, Phillips MI:** Attenuation of hypertension and heart hypertrophy by adeno–associated virus delivering angiotensinogen antisense. *Hypertension* 2001;37(2 Part 2):376–380.
36. **Kinlay S, Creager MA, Fukumoto M, Hikita H, Fang JC:** Sodium azide Endothelium–derived nitric oxide regulates arterial elasticity in human arteries in vivo. *Hypertension* 2001;38(5):1049–1053.
37. **Klimaschewski L, Kummer W, Mayer B, Couraud JY,**

Preissler U: Sodium azide nitric oxide synthase in cardiac nerve fibers and neurons of rat and guinea pig heart. *Circ Res* 1992;71(6):1533–1537.

38. **Koller A, Huang A:** Impaired nitric oxide–mediated flow–induced dilation in arterioles of spontaneously hypertensive rats. *Circ Res* 1994;74(3):416–421.
39. **Konishi M, Su C:** Role of endothelium in dilator responses of spontaneously hypertensive rat arteries. *Hypertension* 1983;5(6):881–886.
40. **Landmesser H, Hornig B, Drexler H:** Endothelial function: A critical determinant in atherosclerosis? *Circulation* 2004; 109(21)(Suppl 1):II27–II33.
41. **Lee PC, Wang ZL, Qian S, Watkins SC, Lizonova A *et al.:*** Endothelial nitric oxide synthase protects aortic allografts from the development of transplant arteriosclerosis. *Transplantation* 2000;69(6):1186–1192.
42. **Levy MN, Martin PJ:** Neural control of the heart. En: Berne RM: *The cardiovascular system.* Vol. 1. Bethesda, American Physiological Society, 581.
43. **Lu D, Raizada MK, Iyer S, Reaves P, Yang H *et al.:*** Losartan versus gene therapy: chronic control of high blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1997; 30:363–370.
44. **Majid DS, Navar LG:** Suppression of blood flow autoregulation plateau during nitric oxide blockade in canine kidney. *Am J Physiol* 1992;262(1 Pt 2):40–46.
45. **Makino N, Sugano M, Ohtsuka S, Sawada S:** Intravenous injection with antisense oligodeoxynucleotides against angiotensinogen decreases blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1998;31:1166–1170.
46. **Martin W, Smith JA, White DG:** The mechanism by which haemoglobin inhibits the relaxation of rabbit aorta induced by nitrovasodilators, nitric oxide, or bovine retractor pennis inhibitory factor. *Br J Pharmacol* 1986;89(3):563–571.
47. **Mellion BT, Ignarro LJ, Ohlstein EH, Pontecorvo EG, Hyman AL *et al.:*** Evidence for the inhibitory role of guanosine 3',5'–monophosphate in ADP–induced human platelet aggregation in the presence of nitric oxide and related vasodilators. *Blood* 1981;57(5):946–955.
48. **Metcalfe BL, Huentelman MJ, Parilak LD, Taylor DG, Katovich MJ *et al.:*** Prevention of cardiac hypertrophy by angiotensin II type–2 receptor gene transfer. *Hypertension* 2004;43:1233–1238.
49. **Miller MJ, Pinto A, Mullane KM:** Impaired endothelium–dependent relaxations in rabbits subjected to aortic coarctation hypertension. *Hypertension* 1987;10(2):164–170.
50. **Moncada S, Higgs EA:** Molecular mechanisms and therapeutic strategies related to nitric oxide. *FASEB J* 1995;9(13): 1319–1330.
51. **Moncada S, Higgs A:** The L–arginine–nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993;329(27):2002–2012.
52. **Mozes G, Kullo IJ, Mohacsi TG, Cable DG, Spector DJ *et al.:*** Ex vivo gene transfer of endotelial nitric oxide synthase to atherosclerotic rabbit aortic rings improves relaxations to acetylcholine. *Atherosclerosis* 1998;141:265–271.
53. **Mungrue IN, Bredt DS, Stewart DJ, Husain M:** From molecules to mammals: what's NOS got to do with it? *Acta Physiol Scand* 2003;179:123–135.
54. **Nathan C:** Inducible nitric oxide synthase: what difference does it make? *J Clin Invest* 1997;100:2417–2423.
55. **Ooboshi H, Toyoda K, Faraci FM, Lang MG, Heistad DD:** Improvement of relaxation in an atherosclerotic artery by gene transfer of endothelial nitric oxide synthase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18(11):1752–1758.
56. **Pachori AS, Numan MT, Ferrario CM, Diz DM, Raizada MK *et al.:*** Blood pressure–independent attenuation of cardiac hypertrophy by AT(1)R–AS gene therapy. *Hypertension* 2002;39(5):969–975.
57. **Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S:** Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium–derived relaxing factor. *Nature* 1987;327(6122):524–526.
58. **Palmer RM, Rees DD, Ashton DS, Moncada S:** L–arginine is the physiological precursor for the formation of nitric oxide in endothelium–dependent relaxation. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;153(3):1251–1256.
59. **Radomski MW, Palmer RM, Moncada S.** The anti–aggregating properties of vascular endothelium: interactions between prostacyclin and nitric oxide. *Br J Pharmacol* 1987;92 (3):639–646.
60. **Raizada MK, Der Sarkissian S:** Potential of gene therapy strategy for the treatment of hypertension. *Hypertension* 2006;47(1):6–9.
61. **Ramsay B, Radomski M, De Belder A, Martin JF, López JP:** Systemic effects of S–nitroso–glutathione in the human following intravenous infusion. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 40(1):101–102.
62. **Rapoport RM, Murad F:** Agonist–induced endothelium–dependent relaxation in rat thoracic aorta may be mediated through cGMP. *Circ Res* 1983;52(3):352–357.
63. **Rees DD, Palmer RM, Moncada S:** Role of endothelium–derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86(9):3375–3378.
64. **Roberts CK, Barnard RJ, Scheck SH, Balon TW:** Exercise–stimulated glucose transport in skeletal muscle is nitric oxide dependent. *Am J Physiol* 1997;273:E220–E225.
65. **Robinson LJ, Michel T:** Mutagenesis of palmitoylation sites in endothelial nitric oxide synthase identifies a novel motif for dual acylation and subcellular targeting. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:11776–11780.
66. **Rubanyi GM:** Endothelium–derived relaxing and contracting factors. *J Cell Biochem* 1991;46(1):27–36.
67. **Stamler JS, Meissner G:** Physiology of nitric oxide in skeletal muscle. *Physiol Rev* 2001;81:209–237.
68. **Stuehr DJ, Cho HJ, Kwon NS, Weise MF, Nathan CF:** Purification and characterization of the cytokine–induced macrophage nitric oxide synthase: an FAD– and FMN–containing flavoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88(17): 7773–7777.
69. **Stuehr DJ, Griffith OW:** Mammalian nitric oxide synthases. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol* 1992;65:287–346.
70. **Thaler CD, Epel D:** Nitric oxide in oocyte maturation, ovulation, fertilization, cleavage and implantation: little dab'll do ya. *Curr Pharm Des* 2003;9:399–409.
71. **Thomas G, Ramwell PW:** Identification of guanidino succinate as a putative endogenous source of the endothelium derived relaxing factor. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 183(2):584–589.
72. **Tomita N, Morishita R, Higaki J, Aoki M, Nakamura Y *et al.:*** Transient decrease in high blood pressure by in vivo transfer of antisense oligodeoxynucleotides against rat angiotensinogen. *Hypertension* 1995;26:131–136.
73. **Tsutsui M, Onoue H, Iida Y, Smith L, O'Brien T *et al.:***

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Effects of recombinant eNOS gene expression on reactivity of small cerebral arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278(2):H420–427.

74. **Verma IM, Somia N:** Gene therapy: promises, problems and prospects. *Nature* 1997;389:239–242.
75. **Wielbo D, Simon A, Phillips MI, Toffolo S:** Inhibition of hypertension by peripheral administration of antisense oligodeoxynucleotides. *Hypertension* 1996;28:147–151.
76. **Xu W, Liu L:** Nitric oxide: from a mysterious labile factor to the molecule of the Nobel prize. Recent progress in nitric oxide research. *Cell Research* 1998;8:251–258.
77. **Yang Z, Venardos K, Jones E, Morris BJ, Chin–Dusting J *et al.*:** Identification of a novel polymorphism in the 3'UTR of the L–arginine transporter gene SLC7A1: contribution to hypertension and endothelial dysfunction. *Circulation* 2007; 115(10):1269–1274.
78. **Zhang YC, Bui JD, Shen L, Phillips MI:** Antisense inhibition of beta(1)–adrenergic receptor mRNA in a single dose produces a profound and prolonged reduction in high blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Circulation* 2000;101(6):682–688.
79. **Ziche M, Morbidelli L:** Nitric oxide and angiogenesis. *J Neurooncol* 2000;50:139–148.

Capítulo 8

Efecto cardiovascular de las estatinas

Pastor Luna Ortiz

INTRODUCCIÓN

Las estatinas son inhibidores competitivos específicos de la enzima microsomal hidroximetilglutaril–coenzima A reductasa (HMG–CoA reductasa), que cataliza la conversión de HMGCoA en mevalonato, un paso determinante en la velocidad de síntesis de colesterol, induciendo una disminución intracelular del colesterol que condiciona un incremento en la expresión de receptores LDL, el receptor de membrana que reconoce, une e internaliza en la célula las lipoproteínas que contienen apo B o apo E en su superficie, resultando en una disminución en los niveles de lipoproteínas de baja densidad LDL–c y en menor extensión de VLDL. El hígado es el órgano principal en la síntesis de colesterol y del catabolismo de las LDL, por lo que los niveles plasmáticos de LDL son determinados por la acción de los receptores LDL situados en la membrana de los hepatocitos. La acción biológica de las estatinas depende no sólo de la disminución del colesterol; otros efectos biológicos son independientes y se conocen como efectos pleiotrópicos, entre los que destacan el decremento de la disfunción endotelial, por aumentar la expresión de óxido nítrico, favorecer la vasodilatación mediada por el endotelio, disminuir el estrés oxidativo, favorecer la estabilización de la placa y disminuir la inflamación vascular al promover la disminución de mediadores inflamatorios y de la actividad de metaloproteinasas, y promover la reendotelización. Las estatinas también ejercen su efecto al favorecer la trombólisis y disminuir la formación de trombos en respuesta a la ruptura de la placa o despulimiento endotelial. La eficacia de estos fármacos varía de acuerdo con la potencia de cada una de las estatinas y la dosis administrada. Los efectos adversos más importantes son la alteración en la función hepática, que se refleja en la elevación de las transaminasas con una incidencia menor de 2%, y la miopatía, aunque la que es clínicamente significativa no es frecuente en pacientes con monoterapia y tiene una incidencia de 0.1% cuando la rabdiomiólisis se documenta por una elevación 10 veces mayor de creatinfosfocinasa (CPK) asociada con mioglobinuria. Las estatinas han demostrado un efecto benéfico en la reducción de la hipercolesterolemia, lo cual lleva a la disminución de la incidencia de enfermedad arterial coronaria y, por consiguiente, a una menor morbimortalidad cardiovascular (figura 8–1).

Los estudios experimentales y en seres humanos han documentado una gran evidencia de efectos como incremento en la expresión de óxido nítrico y efectos antiinflamatorios, inmunomodulatorios, antitrombóticos, antiproliferativos y antioxidantes, los cuales reciben el nombre de pleiotrópicos. Estos efectos hipolipemiantes y pleiotrópicos podrían explicar los beneficios en la ate-

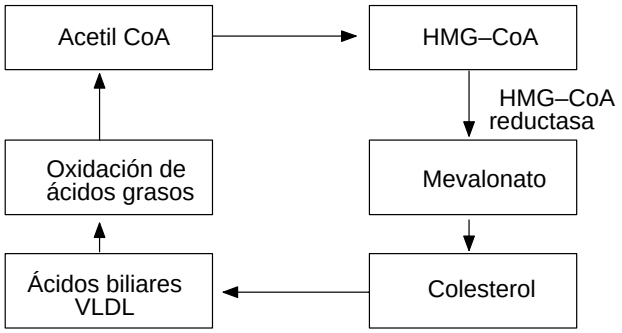


Figura 8–1. Síntesis de colesterol.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

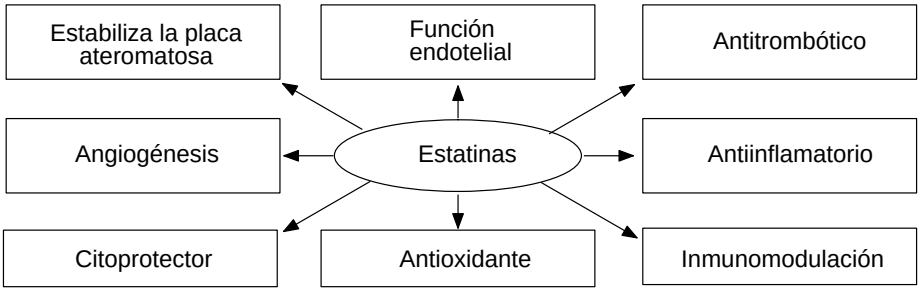


Figura 8–2. Efectos pleiotrópicos de las estatinas.

rosclerosis, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la estenosis aórtica, la psoriasis, la esclerosis múltiple, la sepsis y el rechazo del trasplante —entre otras patologías—, así como sus efectos antiarrítmicos (figura 8–2).

Las complicaciones cardiovasculares de la cirugía no cardiaca influyen en la morbilidad y la mortalidad, en especial en los pacientes con enfermedad de las arterias coronarias.[1] Aunque los avances en las técnicas quirúrgicas y en el manejo anestésico del perioperatorio han disminuido la frecuencia de las complicaciones, ciertos tipos de cirugías todavía se asocian con un alto riesgo de complicaciones cardiacas.[2] El infarto del miocardio sigue siendo la principal causa de morbimortalidad en la cirugía no cardiaca; con excepción de los betabloqueadores, ningún otro tratamiento farmacológico ha demostrado una disminución significativa en el riesgo de complicaciones cardiacas perioperatorias.[3]

Los inhibidores de la enzima reductasa de la hidroximetilglutaril–coenzima A (HMG–CoA), o estatinas, han demostrado que disminuyen los eventos cardiacos y aumentan la sobrevida en los pacientes con hipercolesterolemia, enfermedad de las arterias coronarias y con factores de riesgo de enfermedad coronaria.[4–6]

Las estatinas también disminuyen el riesgo de evento vascular cerebral (EVC)[7] y mejoran la claudicación de las extremidades inferiores;[8] asimismo, se han asociado con una mortalidad perioperatoria más baja[9] y a largo plazo después de la cirugía no cardiaca.[10] Se cree que el efecto benéfico en los pacientes con aterosclerosis se debe a la estabilización de la placa rica en lípidos y a una mejoría en la función endotelial.[11]

EFECTO DE LAS ESTATINAS SOBRE EL ENDOTELIO

Existen varios estudios que indican que la disfunción endotelial representa la manifestación temprana de la aterosclerosis y se asocia con una reducción en la biodisponibilidad del óxido nítrico, con la consecuente modulación de la reactividad vascular y el flujo sanguíneo en las arterias periféricas y coronarias. La disfunción endotelial es uno de los marcadores clínicos tempranos y de gran relevancia en el pronóstico.[12] Existe una estrecha relación entre los factores de riesgo para cardiopatía isquémica y la disfunción endotelial.[13] Por ejemplo, las lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas estimulan la apoptosis de las células endoteliales.[14]

Las estatinas han demostrado efectos benéficos al modular la producción endotelial de óxido nítrico y atenuar así la disfunción endotelial y la progresión de la enfermedad aterosclerótica.[15] Este mecanismo también se relaciona con la protección contra el evento cerebral vascular y la lesión de reperfusión isquémica del miocardio[16,17] (cuadro 8–1).

NORMALIZACIÓN DE LA VASOMOCIÓN

El tratamiento a corto plazo con estatinas ha demostrado que mejora la disfunción endotelial y aumenta la perfusión miocárdica. En pacientes con colesterol alto y anormalidades en la perfusión, el tratamiento con fluvastatina (de 40 a 80 mg/día) entre 6 y 12 semanas aumenta significativamente la perfusión miocárdica en los segmentos isquémicos (30%, $p < 001$) y el cambio comparado con el control es significativamente mayor que el que se observa en los segmentos normales (5%, $p < 0.005$).[18] En los sujetos con elevación moderada del co-

Cuadro 8–1. Estatinas y función endotelial

Disminuye la formación de superóxido
Aumenta la síntesis de óxido nítrico
Inhibe la liberación de angiotensina II
Inhibe la liberación de endotelina

lesterol, el tratamiento con simvastatina (en dosis de 20 mg/día) aumenta significativamente la respuesta vasodilatadora a la acetilcolina, determinada por el flujo sanguíneo en el antebrazo a las cuatro semanas de iniciado el tratamiento, en comparación con el placebo.[19] En otro estudio se comparó la atorvastatina en dosis de 10 mg/día más dieta con sólo dieta en mujeres posmenopáusicas con colesterol alto y se observó una mejoría importante en la vasorreactividad de la arteria braquial a las dos semanas de iniciada la administración de la atorvastatina.[20]

Existen pruebas de que las estatinas ejercen su efecto benéfico sobre la disfunción endotelial en forma independiente de la disminución del colesterol en plasma.[21]

Aún se investiga si las estatinas tienen un efecto benéfico similar sobre la vasodilatación dependiente del endotelio en los pacientes con diabetes mellitus. En algunos estudios se ha observado que la simvastatina y la atorvastatina no tienen efecto en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.[22] Sin embargo, en otros estudios con atorvastatina en diabéticos tipo 2 se ha demostrado una mejoría en la vasodilatación.[23]

Se reportaron algunos hallazgos similares con atorvastatina en pacientes jóvenes con diabetes tipo 1 y niveles normales de colesterol.[24] Es posible que los distintos resultados observados en estos estudios se deban a las diferentes dosis de estatinas, diseño del estudio, selección de pacientes, medicamentos concomitantes y tecnología usada para medir la función endotelial.

EFECTOS ANTIOXIDANTES

Las estatinas poseen propiedades antioxidantes debido a que aumentan la biodisponibilidad del óxido nítrico y disminuyen la peroxidación lipídica y la producción de radicales libres del oxígeno.

El fracaso de los antioxidantes en la prevención de la enfermedad coronaria en algunos estudios no invalida la teoría oxidativa de la aterosclerosis. La ausencia de este beneficio podría deberse a dosis inadecuadas, al tiempo del tratamiento o al tipo de antioxidante utilizado.[25] En vista del papel central que tienen las LDL oxidadas en la aterogénesis, el efecto antioxidante de las estatinas podría tener un mayor interés. Los metabolitos hidroxi, que representan 70% de la atorvastatina activa en plasma, poseen capacidades lavadoras de radicales libres que pueden contribuir a la inhibición de la oxidación de lipoproteínas. Al frenar la capacidad de los macrófagos para oxidar lipoproteínas, las estatinas también podrían afectar de modo indirecto los mecanismos oxidativos normales.[26]

Cuadro 8–2. Efecto antioxidante de las estatinas

Aumenta la biodisponibilidad de óxido nítrico
Disminuye la peroxidación lipídica
Disminuye la producción de radicales libres de oxígeno
Disminuye la formación de superóxido
Disminuye la oxidación de LDL

La aterosclerosis se caracteriza por el depósito de macrófagos y la formación de células espumosas en la íntima arterial, que se originan a partir de la diferenciación de monocitos sanguíneos circulantes que capturaron partículas LDL oxidadas. La terapia con estatinas fue estudiada en sus efectos sobre la captura de c–LDL ox por parte de dichas células inflamatorias en la placa aterosclerótica[27] y se demostró que las estatinas suprimen la *up–regulation* de receptores de c–LDL en las células. Estos efectos se atribuyen a propiedades antioxidantes, puesto que se logró reducir 35% la lipoperoxidación lipídica del plasma, incrementar 30% el efecto antioxidante y aumentar 35% la activad de la paraoxanasa sérica (cuadro 8–2).

EFECTO ANTIINFLAMATORIO

La importancia de la inflamación en el desarrollo de la aterosclerosis fue clara durante la década pasada. Los niveles elevados de marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva (PCR), la interleucina 6, las moléculas de adhesión intercelular–1 (iCAM–1) y el amiloide sérico A (SAA), se han asociado con un incremento en el riesgo para presentar un primer evento cardiovascular o eventos cardiovasculares recurrentes.[28] Parece ser que los niveles de PCR constituyen el factor de predicción de mayor poder de futuros eventos.

REDUCCIÓN DE LA PCR SÉRICA

En la actualidad existen pruebas contundentes que afirman que la terapia con estatinas podría atenuar el efecto de la inflamación sobre el riesgo de eventos cardiovas-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

culares. En el *Colesterol and Recurrent Events Trial* (CARE)[28] se estudió a 708 pacientes con infarto previos y niveles elevados de PCR y SAA, que se beneficiaron más con la terapia con pravastatina en dosis de 40 mg/día que los que no tenían niveles elevados de estos marcadores inflamatorios.

La terapia a largo plazo con pravastatina en el estudio CARE también redujo los niveles de PCR en los pacientes que sufrieron infarto.[29]

Los cambios en los niveles de la PCR con el tratamiento de pravastatina no se correlacionaron con la reducción del LDL. Estos hallazgos se confirmaron en el estudio *Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation Trial* (PRINCE),[30] que hizo un seguimiento de 24 semanas.

Otro estudio comparó la terapia con pravastatina, simvastatina y atorvastatina sobre los niveles de PCR en pacientes con hiperlipidemia combinada.[31] Los tres medicamentos demostraron tener efectos equivalentes sobre el c–LDL y una reducción significativa de los niveles medios de PCR (20% con pravastatina, 23% con simvastatina y 28% con atorvastatina).

En el *Atorvastatin* vs. *Simvastatin on Atherosclerosis Progression Study* (ASAP), la terapia agresiva con atorvastatina (80 mg/día) redujo los niveles de PCR en mayor medida que la terapia convencional con dosis de 40 mg de simvastatina.[32] Las reducciones rápidas de la PCR con la terapia de estatinas podría explicar, en parte, los efectos benéficos tempranos de estos medicamentos en los síndromes coronarios agudos (SCA)[33] (cuadro 8–3).

REDUCCIÓN DE MOLÉCULAS DE ADHESIÓN

Las moléculas de adhesión y quimioatrayentes desempeñan un papel importante en el proceso de inflamación vascular y aterosclerosis.[34] Participan en la adhesión y migración de leucocitos al espacio subendotelial como parte fundamental del proceso aterogénico. Estas moléculas se pueden medir en el plasma y así estudiar su interacción con las integrinas que se encuentran en la superficie celular de las células inflamatorias. Parece que las estatinas reducen la adhesión celular y las moléculas quimiotácticas, e inhiben la actividad de las integrinas.

Cuadro 8–3. Efectos antiinflamatorios de las estatinas

Activan el óxido nítrico
Disminuyen la adhesión de leucocitos
Disminuyen las citocinas proinflamatorias
Disminuyen la proteína C reactiva

ESTABILIZACIÓN DE LA PLACA ATEROSCLERÓTICA

Existen varios mecanismos para la estabilización de la placa por las estatinas, lo cual se demostró en modelos animales. La reducción del c–LDL podría contribuir a la reducción del tamaño del núcleo lipídico y a la inhibición de las propiedades oxidativas de los macrófagos. Los niveles elevados de varios marcadores de la cascada inflamatoria en el plasma han mostrado un valor predictivo de riesgo de ruptura de la placa aterosclerótica. Estos marcadores incluyen P–selectina, interleucina 6, factor de necrosis tumoral alfa, ICAM–1 soluble y PCR.[35] El debilitamiento de la cápsula fibrosa en las placas inestables o placas vulnerables se asocia con un incremento en la producción de metaloproteinasas de matriz (MMP) por parte de los macrófagos. En los cultivos de macrófagos, la fluvastatina redujo entre 20 y 40% la actividad a MMP–9n.[36]

En los estudios en seres humanos[37] la pravastatina cambió la composición de las placas en las arterias carótidas, lo cual favoreció la estabilización. Los pacientes con estenosis de las arterias carótidas recibieron pravastatina en dosis de 40 mg/día durante tres meses, o ninguna terapia, antes de la cirugía de carótida. Las placas removidas del grupo tratado con la estatina se conformaron por una menor cantidad de contenido lipídico y LDL, y menor cantidad de macrófagos y células T, en comparación con las placas de control (cuadro 8–4).

EFECTOS ANTITROMBÓTICOS

Existen pruebas que demuestran las propiedades antitrombóticas de las estatinas, que la mayoría de las veces

Cuadro 8–4. Estabilización de la placa

Aumenta el contenido de colágena
Inhibe las metaloproteinasas (MMP–9)
Reduce los macrófagos
Disminuye el estrés oxidativo
Disminuye la inflamación vascular

Cuadro 8–5. Efectos antitrombóticos de las estatinas

Disminuyen la expresión de factor tisular
Disminuyen la adhesión y agregación plaquetaria
Aumentan la actividad fibrinolítica
Disminuyen la activación de la vía extrínseca

no se encuentran asociadas con los cambios en el perfil lipídico.[38] Dichos cambios comprenden la reducción en la expresión del factor tisular (TF), la disminución en la generación de trombina y la atenuación de varios factores procoagulantes catalizados por la trombina, como el fibrinógeno y la activación del factor V y el factor XIII, que incrementan la expresión de trombomodulina y están principalmente atribuidos a la inhibición de la isoprenilación de proteínas. Las estatinas han demostrado una reducción en la expresión de TF en la producción y activación de FVII,[39] y en la generación de trombina.[40]

Rauch y col.[41] demostraron que la terapia con estatinas se asocia con una reducción de la trombogenicidad, sin afectar los niveles de fibrinógeno, L–selectina, P–selectina y sICAM–1 (cuadro 8–5).

ESTIMULACIÓN DE LAS CÉLULAS PROGENITORAS ENDOTELIALES

Las células progenitoras endoteliales (CPE) desempeñan un importante papel en la reparación del trauma celular isquémico.[42] Los resultados de los estudios *in vivo* e *in vitro* indican que las estatinas actúan, en parte, con eficacia sobre el factor de crecimiento endotelial como citosina fundamental en la regulación de la neovascularización, favoreciendo la diferenciación de las CPE. Las pruebas indican que las estatinas aumentan el nivel de CPE circulantes y promueven su movilización hacia áreas isquémicas.[43]

En los pacientes con enfermedad coronaria, el tratamiento con atorvastatina en dosis de 40 mg/día durante cuatro semanas se asocia con un incremento de 1.5 veces de CPE circulante en la primera semana de tratamiento, con un incremento de tres veces en la cuarta semana.

Inmunomodulación

Los mecanismos inmunitarios son importantes en el proceso de aterogénesis. Las pruebas indican que las estatinas podrían actuar como inmunomoduladores y que su uso podría aplicarse en el trasplante de órganos y otras condiciones que requieren inmunosupresión. Mach y col.[44] descubrieron un novedoso efecto de las estatinas como represoras efectivas de la expresión del antígeno mayor de histocompatibilidad clase II dependiente de linfocitos T y su mecanismo de acción, lo cual indica que las estatinas podrían tener un efecto inmunosupresor. Se ha demostrado que el tratamiento con pravastatina agregado a medicamentos antirrechazo (ciclosporina, prednisona y azatioprina) después de un trasplante cardiaco reduce en forma significativa la frecuencia de rechazos (3 *vs.* 14; $p = 0.005$) e incrementa la sobrevida a los 12 meses, en comparación con el grupo control (94 *vs.* 78%; $p = 0.025$).[45] En los trasplantes cardiacos con tratamiento con simvastatina en combinación con medicamentos antirrechazo y una dieta hipolipemiante se incrementó la sobrevida y se redujo la frecuencia de enfermedad vascular posterior al trasplante, en comparación con la dieta sola en un periodo de cuatro años.[46]

Inhibición de la hipertrofia miocárdica

La hipertrofia ventricular izquierda es un factor de riesgo para la enfermedad arterial coronaria y la insuficiencia cardiaca. La hipertrofia de los cardiomiocitos de una rata inducida *in vitro* por angiotensina II (AII) fue abolida por la simvastatina. La hipertrofia cardiaca *in vivo* inducida en ratas con infusión de AII por constricción transaórtica también fue inhibida con el uso de simvastatina (2 mg/kg durante cuatro semanas).[47]

EFECTO SOBRE LA ESTENOSIS AÓRTICA

Los beneficios de las estatinas no se han limitado a manifestaciones de enfermedad macrovascular (enfermedades coronaria, cerebrovascular y vascular periférica); también existen pruebas de sus efectos benéficos en las enfermedades no vasculares mediante acciones no hipolipemiantes, como en la estenosis aórtica, la enfermedad de Alzheimer, la osteoporosis, la retinopatía diabética, la degeneración muscular acelerada y en la prevención de la diabetes mellitus.

Entre la aterosclerosis y la estenosis aórtica degenerativa existen algunas similitudes, como la edad de aparición, el trauma endotelial, los procesos inflamatorios,

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

los depósitos de LDL, la angiogénesis y los depósitos de calcio.[48]

Estatinas y el riñón

Las estatinas han demostrado que atenúan la lesión renal en estudios *in vitro* e *in vivo.* La lesión renal inicia una cascada inflamatoria que tiene eventos celulares similares a los que se ven en el tejido vascular. En ratas hiperglucémicas diabéticas por insuficiencia de insulina, la pravastatina disminuye los cambios estructurales y funcionales de la neuropatía diabética.[48]

Aunque la patogénesis de la neuropatía diabética es compleja y multifactorial, se ha demostrado que las estatinas disminuyen la producción y suprimen la activación de la cascada de proteincinasas activadas por mitogénos (MAPK).

En otro modelo de lesión renal debido a sobreexpresión de angiotensina II, la cerivastatina disminuye la presión arterial sistólica, la albuminuria y la necrosis cortical.[49] En los seres humanos, las estatinas también disminuyen la expresión de albúmina urinaria en pacientes con síndrome nefrótico y en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.[50]

Estatinas y el metabolismo de la glucosa

La pravastatina disminuye hasta 30% el riesgo de desarrollar diabetes. Esta prevención en el comienzo de la diabetes se asocia con una reducción significativa de los niveles de triglicéridos; sin embargo, no participa en el efecto de las estatinas en el desarrollo de la diabetes.[51] La insulina activa una serie de cascadas de cinasas que involucran fosfatidil inositol 3 kinasa (Pi3K), produciendo una translocación de los transportadores de glucosa (GLVT4) a la membrana celular, con aumento de la captación de glucosa. Las estatinas, como la insulina, activan el Pi3K y aumentan la captación de glucosa; asimismo, disminuyen los niveles de citocinas e inhiben la cascada celular que inactiva los receptores de insulina y la señal.[52]

Estatinas y remodelación ósea

Las estatinas estimulan la formación de hueso, aumentando el número de osteoblastos y la cantidad de formación de hueso en el cráneo de ratón.[53] La administración oral de simvastatina en ratas aumenta el hueso trabecular y la cantidad de formación de hueso nuevo, aunque no se sabe si las estatinas puedan emerger como tratamiento de la osteoporosis, con el aumento de la formación de hueso y la disminución de fracturas.[54] Meier y col.[55] reportaron que el riesgo de fractura de cadera se reduce a la mitad en los pacientes que usan estatinas.

Suspensión de las estatinas

Schouten y col.[56] observaron que la suspensión de estatinas en el posoperatorio producía un aumento en la liberación de troponina y un aumento de infarto del miocardio y muerte cardiovascular. Una observación importante anotó que la administración de fluvastatina de liberación lenta se asoció con menos eventos cardiacos posoperatorios, en comparación con el uso de preparaciones estándar de atorvastatina, simvastatina o pravastatina. El mecanismo de la pérdida rápida del efecto biológico con la suspensión brusca de las estatinas no está mediado por las LDL, sino que más bien está relacionado con el rebote del efecto proinflamatorio, la disminución de la producción de óxido nítrico, el aumento de estrés oxidativo, la disfunción endotelial y la hipercoagulabilidad.

REFERENCIAS

1. **Browner WS, Li J, Mangano DT**, the Study of Perioperative Ischemia Research Group: In–hospital and long–term mortality in male veterans following noncardiac surgery. *JAMA* 1992;268:228–232.
2. **Mangano DT:** Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 1990;72:153–184.
3. **Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I,** the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group: Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. *N Engl J Med* 1996;335:1713–1720.
4. **Shepherd J, Cobbe SM, Ford I:** The West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301–1307.
5. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomized trial of cholesterol lowering in 4 444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–1389.
6. Heart Protection Study Collaborative Group: The MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high–risk individuals: a randomized placebo–controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.

7. **Waters DD, Schwartz GG, Olsson AG:** Effects of atorvastatin on stroke in patients with unstable angina or non–Q–wave myocardial infarction: a Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) substudy. *Circulation* 2002;106:1690–1695.
8. **McDermott MM, Guralnik JM, Greenland P:** Statin use and leg functioning in patients with and without lower–extremity peripheral arterial disease. *Circulation* 2003;107: 757–761.
9. **Poldermans D, Bax JJ, Kertai MD:** Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality in patients undergoing major noncardiac vascular surgery. *Circulation* 2003;107:1848–1851.
10. **Kertai MD, Boersma E:** Association between long–term statin use and mortality after successful abdominal aortic aneurysm surgery. *Am J Med* 2004;116:96– 103.
11. **Stroes ES, Koomans HA, de Bruin TW, Rabelink TJ:** Vascular function in the forearm of hypercholesterolaemic patients off and on lipid–lowering medication. *Lancet* 1995; 346:467–471.
12. **Brevetti G, Silvestro, Schiano V, Chiariello M:** Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease: additive value of flow–mediated dilation to ankle–brachial pressure index. *Circulation* 2003;108:2093–2098.
13. **Ballestshofer BM, Ritting K, Enderle MD, Volk A, Maerker E *et al.:*** Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first–degree relatives of subjects with type II diabetes in association with insulin resistance. *Circulation* 2000;101:1780–1784.
14. **Sata M, Walsh K:** Oxidized LDL activates fas–mediated endothelial cell apoptosis. *J Clin Invest* 1998;102:1682–1689.
15. **Vita JA, Yeung AC, Winniford M, Hodgson JM, Treasure CB *et al.:*** Effect of cholesterol–lowering therapy on coronary endothelial vasomotor function in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:846–851.
16. **Ikeda Y, Young LH, Lefer AM:** Rosuvastatin, a new HMG–CoA reductase inhibitor, protects ischemic reperfused myocardium in normocholestrolemic rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;41:649–656.
17. **Wolfrum S, Grimm M, Heidbreder M, Dendorfer A, Katus HA *et al.:*** Acute reduction of myocardial infarct size by a hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor is mediated by endothelial nitric oxide synthase. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;41:474–480.
18. **Eichstadt HW, Eskotter H, Hoffman I:** Improvement of myocardial perfusion by short–term fluvastatin therapy in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995;76:12A–125A.
19. **O'Driscoll G, Green D, Taylor RR:** Simvastatin, an HMG–coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 1997;95:1126–1131.
20. **Marchesi S, Lupattelli G, Siepi D:** Short–term atorvastatin treatment improves endothelial function in hypercholesterolemic women. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;36:617–621.
21. **Laufs U, Wassmann S, Hilgers S:** Rapid effects on vascular function after initiation and withdrawal of atorvastatin in healthy, noncholesterolemic men. *Am J Cardiol* 2001;88: 1306–1307.
22. **Van de Ree MA, Huisman MV, de Man FH:** Impaired endothelium–dependent vasodilatation in type 2 diabetes mellitus and the lack of effect of simvastatin. *Cardiovasc Res* 2001;52:299–305.
23. **Tan KCB, Chow WS, Tam VHG:** Atorvastatin lowers C–reactive protein and improves endothelium–dependent vasodilatation in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:563–568.
24. **Mullen MJ, Wright D, Donald AE:** Atorvastatin but not L–arginine improves endothelial function in type I diabetes mellitus: a double–blind study. *J Am Coll Cardiol* 2000;36: 410–416.
25. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20a536 high–risk individuals: a randomized placebo–controlled trial. *Lancet* 2002;360:23–33.
26. **Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL:** Atorvastatin and gemfibrozil metabolites, but not the parent drugs, are potent antioxidants against lipoprotein oxidation. *Atherosclerosis* 1998;138:271–280.
27. **Sánchez QJL, Otal EC, Franco M:** Effect of simvastatin treatment on the electronegative low–density lipoprotein present in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1999;84:655–659.
28. **Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA,** for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators: Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998;98:839–844.
29. **Ridker PM, Rifai N, Pfefer MA,** for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators: Long–term effects of pravastatin on plasma concentration of C–reactive protein. *Circulation* 1999;100:230–235.
30. **Albert MA, Danielson E, Rifai N:** Effect of statin therapy on C–reactive protein levels–The Pravastatin Inflammation/ CRP Evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286:64–70.
31. **Jialal I, Stein D, Balis D:** Effect of hydroxymethil glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C–reactive protein levels. *Circulation* 2001;103:1933–1935.
32. **Van Wissen S, Trip MD, Smilde TJ:** Differential hs–CRP reduction in patients with familial hypercholesterolemia treated with aggressive or conventional statin therapy. *Atherosclerosis* 2002;165:361–366.
33. **Olsson AG, Schwartz GG:** Early initiation of treatment with statins in acute coronary syndromes. *Ann Med* 2002;34:37–41.
34. **Blake GJ, Ridker PM:** Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res* 2001;89:763–771.
35. **Wiklund O, Mattsson HL, Hurt CE:** Effects of simvastatin and atorvastatin on inflammation markers in plasma. *H Intern Med* 2002;251:338–347.
36. **Bellosta S, Vía D, Canavesi M:** HMG–CoA reductase inhibitors reduce MMP–9 secretion by macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1671–1678.
37. **Crisby M, Nordin–Fredriksson G, Shah PK:** Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications of plaque stabilization. *Circulation* 2001;103:926–933.
38. **Undas A, Brumel–Zidins KE, Mann KG:** Statins and blood coagulation, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:287–294.
39. **Porreca E, Di Febbo C, Amore C:** Effect of lipid–lowering treatment on factor VII profile in hyperlipidemic patients. *Thromb Haemost* 2000;84:688–692.
40. **Dangas G, Smith DA, Unger AH:** Pravastatin: an anti-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

thrombotic effect independent of the cholesterol–lowering effect. *Thromb Haemost* 2000;83:688–692.

41. **Dimmeler S, Aicher A, Vasa M:** HMG–CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via de PI 3–kinase/Akt pathway. *J Clin Invest* 2001;108:391–397.
42. **Vasa M, Fichtlscherer S, Adler K:** Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2001;103:2885–2890.
43. **Mach F:** Immunosuppressive effects of statins. *Atherosclerosis* 2002;(Suppl 3):17–20.
44. **Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H:** Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995;333:621–627.
45. **Weinke K, Meiser B, Thiery K:** Simvastatin reduces graft vessel disease ad mortality after heart transplantation; a four–year randomized trial. *Circulation* 1997;96:1398–1402.
46. **Takemoto M, Node K, Nakagami H:** Statins as antioxidant therapy for preventing cardiac myocyte hypertrophy. *J Clin Invest* 2001;108:1429–1437.
47. **Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Goldman ME:** Association of coronary risk factors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons. *Am J Cardiol* 2001;88:693–695.
48. **Yokota T, Utsunomiya K, Murakawa Y, Kurata H, Tajima N:** Mechanism of preventive effect of HMG–CoA reductase inhibitor on diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1999;71: 178–181.
49. **Park JK, Muller DN, Mervaala EM, Dechend R, Fiebeler A *et al.:*** Cerivastatin prevents angiotensin II–induced renal injury in dependent of blood pressure and cholesterol lowering effects. *Kidney Int* 2000;58:1420–1430.
50. **Tanolo G, Melis MG, Formato M, Angius MF, Carboni A *et al.:*** Additive effects of simvastatin beyond its effects on LDL cholesterol in hypertensive type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2000;30:980–987.
51. **Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely R, Cobbe SM *et al.:*** Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001;103:357–362.
52. **McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR:** Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:713–718.
53. **Fisher JE, Rogers MJ, Halasy JM, Luckman SP *et al.:*** Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway prevents inhibition of osteoclast formation bone resorption, and kinase activation *in vitro. Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:133–138.
54. **Mundy G, Garrett R, Harris S, Chan J, Chen D *et al.:*** Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999;286:1946–1949.
55. **Meier CR, Schlienger RG, Kraenzlin ME, Schlegel B, Jick H:** HMG–CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *JAMA* 2000;283:3205–3210.
56. **Shouten O, Hoeks SE, Welten GM, Davignon J, Kstelein JJ *et al.:*** Effect of statin withdrawal on frequency of cardiac events after vascular surgery. *Am J Cardiol* 2007;100(2): 316–320.

Capítulo 9

Intoxicación digitálica

Margarita del Carmen Ramírez Ortega, José Federico Carrillo Hernández

Los glucósidos cardiacos (digitálicos) han tenido un papel prominente en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) y en la fibrilación auricular durante más de 200 años. Desde 1785 William Withering describió el empleo de la digital con fines terapéuticos en su libro *An account of the foxglobe and some of its medical uses.*[1] En esta monografía el autor describe su experiencia con 163 pacientes en quienes empleó las hojas de la planta *Digitalis purpurea* (dedalera) para el tratamiento de la hidropesía. En la detallada descripción de los efectos de la digital, Withering reconoció algunos de los signos de intoxicación digitálica, los cuales describió: "La digital administrada en grandes y repetidas dosis ocasiona indisposición, vómito, diarrea, desvanecimiento, visión confusa, objetos que aparecen en verde o amarillo, incremento en la secreción urinaria, pulso lento —tan bajo como 35 por minuto—, escalofríos, convulsiones, síncope y muerte", sin que escapara a su observación el efecto que tenía sobre el movimiento del corazón.[1] En la actualidad el conocimiento de las propiedades farmacocinéticas de los digitálicos y los avances en la medicina crítica y la inmunoterapia han disminuído la morbilidad y la mortalidad asociadas con la intoxicación en pacientes tratados con digitálicos.[2]

Los digitálicos ejercen una acción farmacológica directa sobre el corazón, tienen un efecto inotrópico positivo —pues incrementan la contractilidad del miocardio, la cual es una acción que se asocia con una prolongación del periodo de relajación—, disminuyen la velocidad del corazón, reducen la velocidad de conducción a través del nodo auriculoventricular (AV) y promueven la excitabilidad del miocardio. Los glucósidos cardiacos tienen también una influencia sobre la actividad vagal y simpática.[3,4] Algunos de sus efectos adversos abarcan al sistema nervioso central y gastrointestinal, y provocan trastornos en la visión.[4,5]

Los glucósidos cardiacos lentifican la conducción AV incrementando el tono vagal por vía de la actividad del sistema nervioso central. El efecto benéfico en la fibrilación auricular establecida resulta parcialmente de este efecto. La arritmia auricular no se afecta, pero la eficiencia del bombeo del corazón mejora debido al mejorado llenado ventricular.[3–5]

Las dosis de glucósidos superiores a las terapéuticas (> 2 ng/mL) perturban el ritmo sinusal y esto puede ocurrir aun a concentraciones plasmáticas de digoxina dentro del rango terapéutico o ligeramente superior.[6–8] La lentificación de la conducción AV puede progresar a un bloqueo AV. Los digitálicos también pueden causar latidos ectópicos, debido al efecto inhibitorio específico que tienen sobre la ATPasa–Na^+/K^+, enzima denominada "bomba de sodio", cuya actividad es electrogénica, ya que lleva a cabo el transporte de $3Na^+$ al exterior y $2K^+$ hacia el interior a través de la membrana celular acoplando para ello la hidrólisis del compuesto de alta energía adenosín trifosfato (ATP); este transporte produce tanto un gradiente químico como eléctrico a través de la membrana celular. El gradiente eléctrico es esencial para mantener el potencial en reposo celular y para la actividad excitable de las células del tejido nervioso y muscular.

La inhibición de la bomba, por lo tanto, causa despolarización, predisponiendo al desorden del ritmo cardiaco.[9,10] Posterior a la inhibición de la ATPasa–Na^+/K^+ hay un incremento en las concentraciones intracelulares de Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]i$) que ocasiona un incremento en la despolarización, produciendo primero latidos acoplados (bigeminismo), donde un latido ventricular normal es se-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

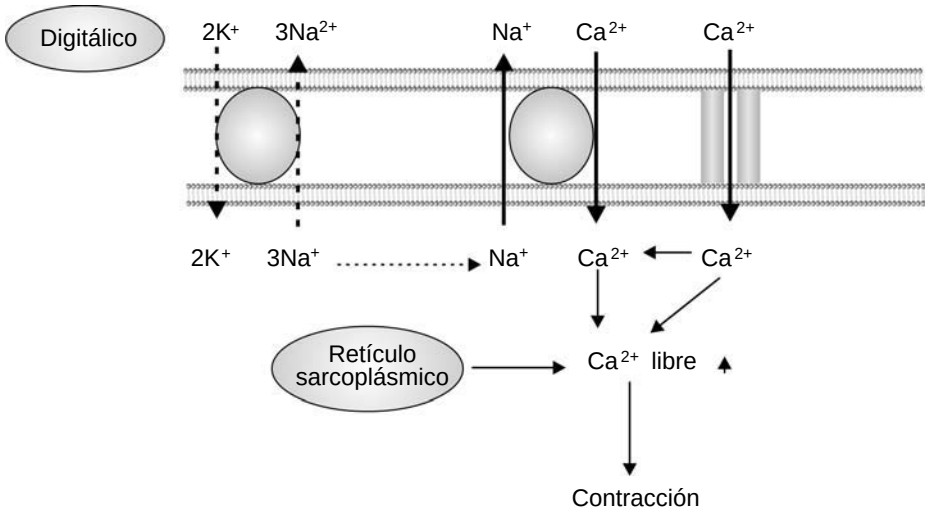


Figura 9–1. Mecanismo de acción de los glucósidos cardiacos (digitálicos). Con dosis terapéuticas (< 2 ng/mL) de digitálicos la ATPasa–Na^+/K^+ se inhibe parcialmente, las $[Na^+]i$ se incrementan transitoriamente y se activa el intercambiador Na^+/Ca^{2+} para sacar el Na^+ acumulado intercambiándolo por Ca^{2+} y favoreciendo la activación del mecanismo contráctil.

guido por un latido ectópico, después taquicardia ventricular y finalmente fibrilación ventricular.[5,9]

MECANISMO MOLECULAR DEL EFECTO INOTRÓPICO INDUCIDO POR LOS DIGITÁLICOS

Los glucósidos causan un gran incremento en la fuerza de contracción en preparaciones de músculo cardiaco. El incremento en la tensión es causado por un aumento transitorio en las $[Ca^{2+}]i$. El potencial de acción se afecta sólo ligeramente y la corriente lenta interna sufre un pequeño cambio, de tal forma que el incremento transitorio de $[Ca^{2+}]i$ probablemente refleje una liberación mayor de Ca^{2+} de las reservas intracelulares.[9,11,12]

El mecanismo más factible propuesto para el efecto inotrópico consiste en que las dosis terapéuticas de glucósidos cardiacos (0.5 a 2 ng/mL)[10,11] producen una inhibición parcial (~30%) de la ATPasa–Na^+/K^+. Al despolarizarse la célula hay menos enzimas disponibles para restaurar el balance de Na^+ y K^+. Este mecanismo incrementará transitoriamente la $[Na^+]i$ y el Na^+i alcanzará sus niveles más altos durante un periodo más prolongado que cuando la ATPasa–Na^+/K^+ no está inhibida;[9] la consecuencia de esta inhibición es que el Na^+ que entra con cada potencial de acción se acumula, puesto que no puede ser bombeado hacia el exterior, y el incremento en $[Na^+]i$ revierte la forma de acción del sistema intercambiador Na^+/Ca^{2+}, así que el Ca^{2+} es transportado hacia el interior de la célula incrementando las $[Ca^{2+}]i$, las cuales disparan el mecanismo contráctil.[11,12] El incremento en $[Ca^{2+}]i$ es almacenado en el retículo sarcoplásmico para estar disponible para los elementos contráctiles durante el subsiguiente ciclo de despolarización.[9,11] Estos efectos se esquematizan en la figura 9–1.

MECANISMO CELULAR DE LA INTOXICACIÓN DIGITÁLICA

En estudios realizados con ouabaína en tejido cardiaco aislado la inhibición de la bomba–Na^+ (> 60%) por concentraciones tóxicas del digitálico conducen a la alteración de la homeostasis iónica, que resulta en un incremento sostenido intracelular de Ca^{2+} y Na^+, y una pérdida de K^+, lo cual da lugar a los efectos tóxicos.[10,13–15] La relación entre la ATPasa–Na^+/K^+ y el intercambiador Na^+/Ca^{2+} en presencia de digitálicos se esquematiza en la figura 9–2.

CAMBIOS BIOQUÍMICOS INDUCIDOS POR DOSIS TÓXICAS DE DIGITÁLICOS

Tanz y Rusell[16] probaron experimentalmente en un corazón aislado de cobayo (sistema de corazón aislado de Langendorff) que al adicionar concentraciones arritmogénicas de ouabaína de 1.37 μM había un incremento significativo en la liberación de las enzimas deshidroge-

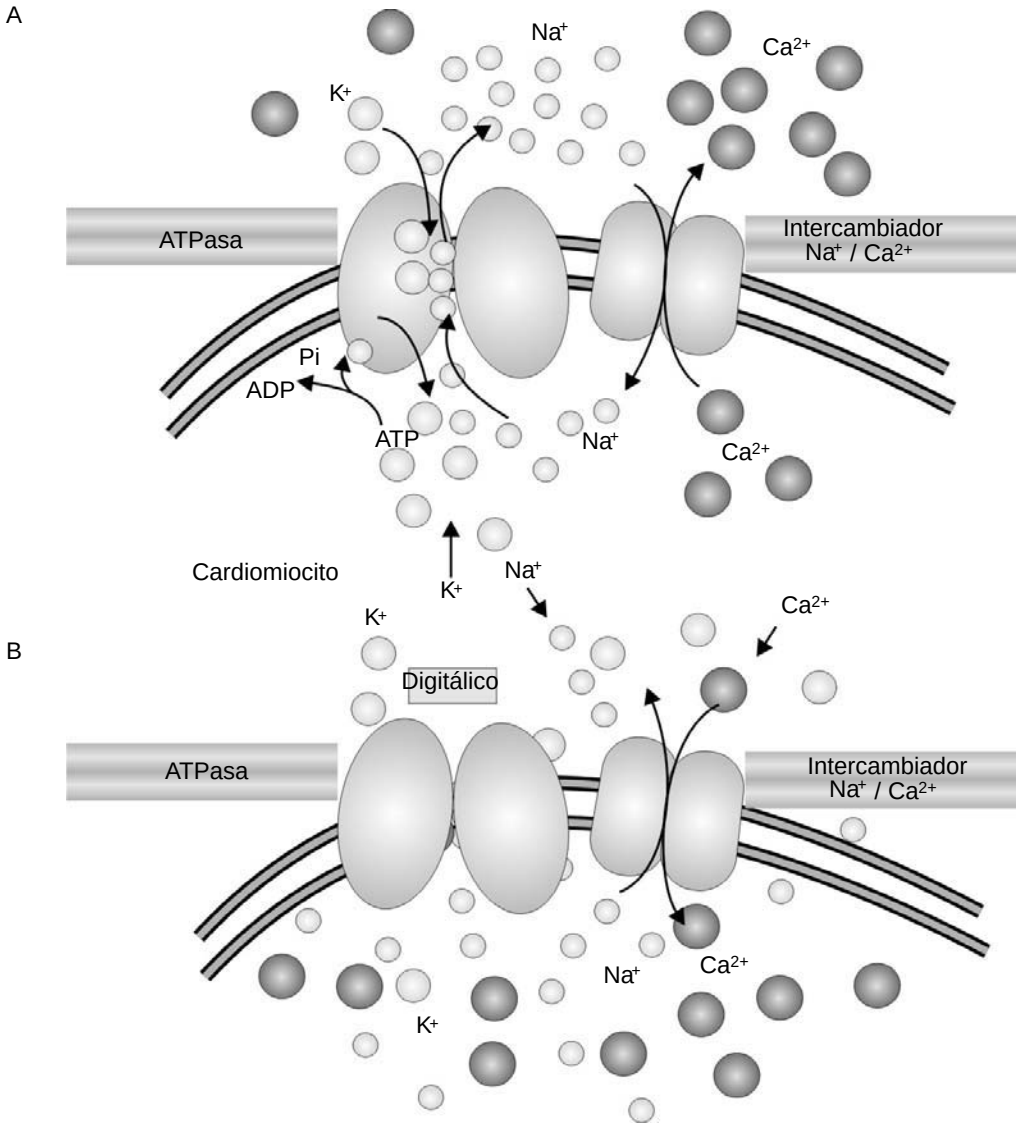


Figura 9–2. Relación de la ATPasa–Na^+/K^+ con el intercambiador Na^+/Ca^{2+} en presencia de digitálicos en la membrana de las células cardiacas. ***A.*** La ATPasa–Na^+/K^+ bombea normalmente al Na^+ hacia el exterior celular introduciendo a cambio K^+, con lo cual se crea un gradiente de Na^+ transmembranal elevado. Este gradiente favorece el funcionamiento del intercambiador Na^+/Ca^{2+}, que conduce al Ca^{2+} hacia el exterior de la célula. ***B.*** En presencia de dosis tóxicas de digitálicos, la ATPasa–Na^+/K^+ se inhibe persistentemente y se reduce el gradiente de Na^+ transmembranal, lo cual activa al intercambiador Na^+/Ca^{2+} para revertir el sentido de su funcionamiento, saca Na^+ y lo intercambia por Ca^{2+}, que al acumularse en el interior ocasiona efectos deletéreos para la célula cardiaca.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

nasa láctica (LDH) y creatincinasa (CK) dentro del fluido coronario. Al mismo tiempo, con la declinación del flujo coronario y el consumo de oxígeno por el miocardio, observaron un decremento del ATP ventricular de 23.6 a 5.8 μg/mg prot.[16] Khatter y col.[17] demostraron en experimentos con corazón aislado de cobayo y mitocondrias aisladas que con concentraciones altas de Na^+ o Ca^{2+} extracelulares se puede facilitar la toxicidad mecánica cardiaca a través del aumento en la entrada de Ca^{2+}. La elevación de [Ca^{2+}] libre citosólico puede incrementar la actividad de la ATPasa–Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico, lo cual aumenta el consumo de ATP. Los niveles elevados de [Ca^{2+}] también causan un desacoplamiento de la fosforilación oxidativa en las mitocondrias, lo cual priva a la célula de un suministro importante de energía.[17] En estudios adicionales realizados por Tegtmeier y col.[13] con corazones aislados de conejo (preparación de Starling) se observaron variaciones en la concentración de los siguientes parámetros bioquímicos: ATP, creatinfosfato (CrP) y lactato con respecto al tiempo transcurrido después de la perfusión de ouabaína (0.4 μM); durante los primeros cinco minutos se in-

dujo un efecto puramente inotrópico positivo sin signos de toxicidad y las concentraciones de ATP (18.8 μmoles/g de peso seco), CrP (31.8 μmoles/g de peso seco) y lactato (2.1 μmoles/g de peso seco) no fueron diferentes de los controles cuando se midieron antes de la perfusión de ouabaína. A los 30 min se desarrollaron arritmias y el CrP fue significativamente más bajo (24 μmoles/g de peso seco) al compararlo con el lapso de cinco minutos. A los 90 min de la perfusión se incrementó la presión diastólica final en el ventrículo izquierdo y los niveles de CrP (8 μmoles/μg de peso seco) y ATP (3.5 μmoles/g de peso seco) fueron significativamente más bajos que a los cinco minutos; por el contrario, los niveles de lactato en la perfusión aumentaron considerablemente (30.8 μmoles/g de peso seco).

Pilati y Paradise,[15] Jacobus y col.[18] y Buja y col.[19] le atribuyeron al incremento de las concentraciones intracelulares de Ca^{2+} el deterioro en el proceso de relajación del músculo cardiaco. Este incremento conduce al secuestro de Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico y la mitocondria, lo cual puede provocar el deterioro de la fosforilación oxidativa y, como consecuencia, una baja producción de ATP mitocondrial; la glucólisis anaeróbica se hace evidente por el gran incremento en la producción de lactato.

De acuerdo con las consideraciones anteriores, parece lógico sugerir que la elevación de [Ca^{2+}] libre en el citoplasma inducida por dosis tóxicas de digitálicos inicia eventos intracelulares perjudiciales que finalmente conducen a la muerte celular.[20–22] Ramírez y col.[23] han probado en animales de laboratorio (cobayos macho) *in vivo* que las dosis tóxicas de ouabaína (de 50 a 60% de la dosis letal) inducen muerte celular apoptósica en los cardiomiocitos, activando la vía de liberación de citocromo c mitocondrial con la subsiguiente activación de caspasas –9 y –3, y la posterior degradación de DNA internucleosomal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE INTOXICACIÓN DIGITÁLICA

El paso más importante en el manejo de la intoxicación digitálica es el reconocimiento de la misma. Las manifestaciones de la intoxicación digitálica en el electrocardiograma (ECG) —como las contracciones ventriculares prematuras— son numerosas, aunque desafortunadamente inespecíficas en la mayoría de los casos como para considerar que tienen poder diagnóstico. La cardiotoxicidad puede resultar de un incremento en el automatismo y una disminución en la conducción.[24,25]

La relación entre la toxicidad digitálica y los niveles séricos del fármaco es compleja, ya que depende del padecimiento cardiaco más el estado general del paciente y algunos factores fisiológicos que pueden contribuir a facilitar la toxicidad del digitálico;[6–8] la intoxicación clínica es principalmente el resultado de un desequilibrio electrofisiológico ocasionado por la inhibición persistente de su principal receptor, la ATPasa–Na^+/K^+.[9,10]

La toxicidad de los glucósidos cardiacos provenientes de plantas como la *Thevetia peruviana* o la *Thevetia neriifolia* (oleander amarilla), la *Digitalis purpurea* (dedalera) y la *Convallaria majalis* (lirio del valle) es poco común, pero potencialmente letal. Existen reportes de casos de intoxicación con estas plantas, que implican la preparación de extractos y tés con fines criminales.[26–29]

SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LA INTOXICACIÓN DIGITÁLICA

En el cuadro 9–1 se resumen los signos y síntomas que se presentan con frecuencia en los pacientes tratados con glucósidos cardiacos o bien en individuos que de manera accidental o intencional ingieren dosis tóxicas de estos fármacos.

Muchas de las manifestaciones tóxicas extracardiacas de los digitálicos son mediadas neurológicamente por quimiorreceptores en el área postrema de la médula.[37]

Cuadro 9–1. Síntomas asociados con la intoxicación digitálica

Constitucionales
Síncope[30]
Debilidad, fatiga[31,32]
Extracardiacos
Perturbaciones visuales[31,33–36]
Alteración en el color de la visión, con tendencias al color amarillo verdoso
Visión borrosa y diplopía
Halos y escotomas
Fotofobia
Sistema nervioso central[31,37]
Confusión y somnolencia, desvanecimiento sin vértigo, agitación, delirio, alucinaciones, dolor de cabeza, parestesias y dolor neuropático[31,37]
Aparato gastrointestinal[24,31,32,38]
Náusea, vómito, anorexia y diarrea. Dolor abdominal (poco frecuente)

Los hallazgos cardiovasculares en el examen físico están relacionados con la gravedad de la ICC, arritmias o inestabilidad hemodinámica.

Frecuencia

Aproximadamente 0.4% de las admisiones hospitalarias en EUA presentan intoxicación por digitálicos, así como 0.85% de los pacientes bajo tratamiento con digoxina.[39]

En los Países Bajos se identificó intoxicación aguda en 0.04% de 1 286 pacientes bajo tratamiento con digoxina.[40]

MANIFESTACIONES CARDIACAS DE LA INTOXICACIÓN DIGITÁLICA

La intoxicación con digitálicos puede ocasionar trastornos del ritmo y de la conducción. Se ha señalado que cualquier arritmia puede ocurrir en estas condiciones; sin embargo, la arritmia más común la constituyen las extrasístoles ventriculares. Una característica de la intoxicación por digitálicos es el infradesnivel del segmento ST, cóncavo, "en cubeta" o que se inscribe oblicuamente hacia abajo, que puede dar la impresión de que la onda T es negativa.[41]

La bradicardia sinusal y otras bradiarritmias son muy comunes.[42,43] Se puede presentar fibrilación auricular lenta con muy poca variación en la velocidad ventricular (regularización del intervalo R–R). La fibrilación y *flutter* auriculares se presentan con poca frecuencia.[44] La taquicardia ventricular es un hallazgo especialmente serio y el paro cardiaco de la asístole o la fibrilación ventricular casi siempre son fatales.[30,43,45]

Nodo auriculoventricular y aurícula

Con dosis tóxicas de digoxina se observa arresto del seno con bloqueo de la salida de estímulos, por efecto directo del fármaco sobre el nodo senoauricular.[24] El tejido auricular presenta automatismo incrementado y velocidad de conducción disminuída. Los glucósidos cardiacos ocasionan retraso en la conducción AV nodal y prolongamiento de la refractariedad, la cual es mediada por un tono parasimpático facilitado y un tono adrenérgico disminuido.[46]

Los marcapasos de nodo pueden comenzar a descargar a una frecuencia incrementada, dando como resultado una taquicardia de unión AV no paroxística nodal (conocida en la clínica como una regularización paradójica de la velocidad ventricular en la fibrilación auricular crónica).[25]

OTRAS ARRITMIAS SUPRAVENTRICULARES

Las taquicardias reentrantes del nodo AV se originan de la automaticidad auricular facilitada.

El bloqueo del nodo AV de grados variados se presenta con automaticidad ventricular incrementada (es una de las manifestaciones más comunes de toxicidad por digitálicos).[47]

Fibras de Purkinje

En 1972 Pastelín y Méndez demostraron, por medio de la inserción de microelectrodos en fibras de Purkinje, el aumento del automatismo y la pérdida posterior de las propiedades fisiológicas de la célula en la intoxicación digitálica letal.[48]

En los seres humanos —en los pacientes de edad avanzada con enfermedad cardiaca— la automaticidad de las fibras de Purkinje en una intoxicación digitálica puede estar exacerbada por isquemia, estiramiento de las fibras u otro tipo de daño.[24]

Músculo ventricular

Las manifestaciones de toxicidad en el tejido ventricular se deben en primer lugar a una automaticidad facilitada y una actividad disparada. Las arritmias ventriculares son poco frecuentes aun en los casos de pacientes jóvenes bajo intoxicación accidental o con fines suicidas. La despolarización diastólica por intoxicación digitálica se incrementa con la velocidad ventricular y el nivel de fármacos.[47]

Un segundo mecanismo contribuyente incluye despolarización espontánea iniciada por potenciales de acción previos, o "posdespolarizaciones retardadas", las cuales pueden relacionarse con una disminución transitoria en el potencial de membrana tardía en fase 3 o temprana en fase 4, que alcanza el triple y despolariza el ventrículo. La probabilidad de que una repolarización

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

alcance el triple se facilita por hipocalemia o hipercalcemia, y puede ser inducida por catecolaminas y glucósidos digitálicos en fibras de Purkinje aisladas.[24,45,47–50]

El signo de toxicidad más común es el incremento en la frecuencia de latidos ventriculares prematuros de cualquier morfología. La fibrilación ventricular es rara vez la primera manifestación electrofisiológica de intoxicación digitálica.[24]

En resumen, entre los trastornos que se pueden encontrar en las distintas etapas de la intoxicación digitálica está la primera manifestación de toxicidad cardiaca, que suele ser el bloqueo auriculoventricular (AV) de primer grado con extrasístole ventricular. Muchas veces se pasa de esta etapa a un bloqueo AV de segundo grado y extrasístoles ventriculares. La siguiente fase de la intoxicación digitálica puede tener bloqueo AV completo con extrasístoles ventriculares frecuentes, taquicardia auricular con bloqueo, taquicardia nodal y ritmos acoplados bigeminados o trigeminados. La siguiente fase, la avanzada, se manifiesta generalmente por la aparición de extrasístoles ventriculares multifocales, que posteriormente se convierten en taquicardia ventricular. Con frecuencia la taquicardia ventricular es de tipo unifocal, aunque en algunas ocasiones puede ser de tipo multifocal o bidireccional, la cual tiene mal pronóstico. En la mayor parte de los casos el episodio final de la intoxicación digitálica es la fibrilación ventricular.[51]

Causas y riesgos

La causa precipitante de los efectos tóxicos de los digitálicos más común es la reducción de las reservas de potasio, lo cual ocurre con frecuencia en los pacientes con insuficiencia cardiaca como resultado de la terapia diurética y el hiperaldosteronismo secundario. El deterioro de la función renal, la deshidratación, el desequilibrio electrolítico o la isquemia del miocardio usualmente aceleran la toxicidad crónica.[31,47] Una sobredosis aguda o una exposición accidental a plantas que contienen glucósidos cardiacos podrían causar una intoxicación aguda.

La hipocalemia, la hipernatremia y la hipomagnesemia incrementan los efectos tóxicos cardiovasculares de los digitálicos debido a su acción sobre la ATPasa–Na^+/K^+, ya que aumentan la probabilidad de que los digitálicos se unan a la enzima. En la clínica, la hipocalemia es uno de los principales factores implicados en la morbidez de los pacientes que están recibiendo tratamiento terapéutico con digoxina.

La hipocalemia quizá tenga *per se* efectos detrimentales sobre la electrofisiología cardiaca, los cuales son separados de los efectos tóxicos de los digitálicos.[24]

La hipocalemia puede exacerbar el bloqueo AV inducido por digitálicos, mientras que la hipercalemia puede empeorar el retraso en la conducción nodal independientemente de la causa.[24,52] La hipercalemia es la anormalidad electrolítica precipitada en la intoxicación por digoxina, especialmente en la fase aguda.[24]

Hipercalcemia

Incrementa la automaticidad ventricular y este efecto es aditivo y quizá sinergístico con los efectos de los digitálicos.[25]

La acidosis y la isquemia del miocardio provocan inhibición de la actividad de la ATPasa–Na^+/K^+, lo cual puede dar lugar a la intoxicación digitálica. La isquemia del miocardio independientemente altera el automatismo, lo cual facilita la intoxicación por digitálicos.[53–55]

Los pacientes hipotiroideos son propensos a la toxicidad por digitálicos y esto es secundario a la disminución de la excreción renal y a un menor volumen de distribución.[56,57]

En la intoxicación por digoxina existe un mecanismo complejo en la interacción entre el fármaco y varias anormalidades electrolíticas y renales. Un paciente con niveles normales de digoxina (0.5 a 2.0 ng/mL) pero con insuficiencia renal o hipocalemia severa puede tener una cardiotoxicidad más seria que un paciente con niveles altos de digoxina sin problemas renales ni electrolíticos.[47]

Los pacientes que han padecido enfermedad isquémica tienen mayor riesgo de sufrir toxicidad digitálica, debido a su padecimiento cardiaco y a la prevalencia incrementada de la concurrencia de desequilibrios ácido–base y en los electrólitos.[24,25]

En los pacientes bajo tratamiento digitálico con evidencia de automatismo incrementado y conducción deprimida se debe tener precaución, ya que estos pacientes no presentan arritmias diagnósticas.

Edad

Existen evidencias de asociación entre la edad del paciente y la intoxicación digitálica. Un paciente bajo tratamiento digitálico con una edad igual o mayor de 80 años tiene 1.81 más probabilidades de intoxicarse que el que tiene menor edad. Una explicación a esta observación es que la reducción gradual en la velocidad de filtración glomerular con la edad puede predisponer a la acumulación de digoxina.[40,58,59]

Género

En 2002 Rathore[60] reanalizó el estudio del Grupo de Investigación sobre la Digoxina (DIG) y encontró una

mayor frecuencia de muertes en las mujeres, siendo ésta una de las causas mayores para disminuir el uso de la digital; sin embargo, un análisis de regresión multivariado de Cox llevado a cabo por Adams[61] encontró que, si las concentraciones séricas de digoxina se mantenían entre 0.5 y 0.9 ng/mL, la digoxina no aumentaba la mortalidad en las mujeres.

En resumen, la toxicidad por digoxina depende de la dosis y es afectada por múltiples interacciones farmacológicas, como el uso de diuréticos que disminuyen los niveles de potasio, la amiodarona, los bloqueadores de los canales de calcio, la espironolactona y los antibióticos macrólidos. Además, la digoxina es excretada por los riñones, de modo que la toxicidad a menudo es el resultado de alteraciones en la función renal.

TRATAMIENTO DE LA INTOXICACIÓN DIGITÁLICA

La intoxicación puede ser de dos tipos: aguda y crónica. La intoxicación aguda puede ser accidental o debida a intentos suicidas. En estos casos, si se conoce el agente, el manejo inicial consiste en:

1. Lavado gástrico con carbón activado.
2. Corrección de arritmias.
3. Mantener la vía aérea permeable.
4. Administración de anticuerpos antidigitálicos (Fab).

En los casos de intoxicación crónica la mejor manera de monitorear y prevenir la intoxicación digitálica es:

a. Observación de datos clínicos.
b. Determinación de niveles séricos, que deben estar entre 0.5 y 0.9 ng/mL para prevenir muerte por intoxicación y dar al paciente los mejores efectos, especialmente si se trata del género femenino.
c. Determinación periódica de niveles séricos de K^+, Ca^{2+} y Mg^{2+}.

La intoxicación digitálica crónica requiere:

a. Suspensión del medicamento.
b. Monitoreo y manejo de arritmias.
c. Corrección del desequilibrio hidroelectrolítico.

REFERENCIAS

1. **Withering W:** An account of the foxglobe and some of its medical uses, with practical remarks on dropsy, and other diseases. En: Willus FA, Keys TE (eds.): *Classics of cardiology.* Nueva York, Dover Publications, 1941;1:231–252.
2. **Demers C, McKelvie RS, Yusuf F:** The role of digitalis in the treatment of heart failure. *Coron Artery Dis* 1999;10(6): 353–360.
3. **Belz GG, Breithaupt–Grogler K, Osowski U:** Treatment of congestive heart failure–current status of use of digoxin. *Eur J Clin Invest* 2001;31(Suppl 2):10–17.
4. **Campbell TJ, MacDonald PS:** Digoxin in heart failure and cardiac arrhythmias. *Med J Aust* 2003;179(2):98–102.
5. **Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ:** The heart. En: *Rang and Dale's Pharmacology.* Filadelfia, Churchill Livingstone Elsevier, 2007:277–297.
6. **Terra SG, Washam JB, Dunham GD, Gattis WA:** Therapeutic range of digoxin's efficacy in heart failure: what is the evidence? *Pharmacotherapy* 1999;19(10):1123–1126.
7. **Smith TW:** New advances in the assessment and treatment of digitalis toxicity. *J Clin Pharmacol* 1985;25(7):522–528.
8. **Shapiro W:** Correlative studies of serum digitalis levels and the arrhythmias of digitalis intoxication. *Am J Cardiol* 1978; 41(5):852–859.
9. **Thomas R, Gray P, Andrews J:** Digitalis: its mode of action, receptor and structure–activity relationships. *Advances Drug Research* 1990;19:313–562.
10. **Repke KRH:** Toward the discovery of digitalis derivatives with inotropic selectivity. *DDT* 1997;2(3):110–116.
11. **Ooi H, Colucci WS:** Pharmacological treatment of heart failure. En: *Goodman & Gilman's the pharmacologic basis of therapeutics.* 10ª ed. McGraw–Hill, 2001;34:901–932.
12. **Blaustein MP, Ledeer WJ:** Sodium/calcium exchange: its physiological implications. *Physiol Rev* 1999;79(3):763–854.
13. **Tegtmeier F, Wilhelm D, Frankow C, Thone F, Vandeplassche L *et al.*:** Effects of R56865 and phenytoin on mechanical, biochemical, and morphological changes during ouabain intoxication in isolated perfused rabbit heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20:421–428.
14. **Repke RH, Megges R, Weiland J, Rudolf S:** Digitalis research in Berlin–Buch–Retrospective and perspective views. *Angew Chem Int Ed Engl* 1995;34:282–294.
15. **Pilati CF, Paradise NF:** Ouabain–induced mechanical toxicity; aberrations in left ventricular function, calcium concentration, and ultrastructure. *Proc Soc Exp Biol Med* 1982; 169:480–486.
16. **Tanz RD, Rusell NJ:** Mechanism of cardiac glycoside–induced toxicity: physiology, biochemistry, and electron microscopy. *Fed Proc* 1983;42:2470–2744.
17. **Khatter JC**, **Agbanyo M, Navaratnam S, Nevo B, Hoeschen RJ:** Digitalis cardiotoxicity: cellular calcium overload a possible mechanism. *Bas Res Cardiol* 1989;84:553–563.
18. **Jacobus WE, Tiozzo R, Lugli G, Lehninger AL, Carafoli**

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E: Aspects of energy–linked calcium accumulation by rat heart mitochondria. *J Biol Chem* 1975;250:7863–7870.

19. **Buja LM, Fattor RA, Miller JC, Chien KR, Willerson JT:** Effects of calcium loading and impaired energy production on metabolic and ultrastructural features of cell injury in cultured neonatal rat cardiac myocytes. *Lab Invest* 1990;63: 320–331.
20. **Shen AC, Jennings RB:** Myocardial calcium and magnesium in acute ischemic injury. *Am J Pathol* 1972;67(3):417–420.
21. **Di Lisa F, Bernardi P:** Mitochondrial function as a determinant of recovery or death in cell response to injury. *Mol Cell Biochem* 1998;184(1–2):379–391.
22. **Marks AR:** Intracellular calcium–release channels: regulators of cell life and death. *Am J Physiol* 1997;272:H597–H605.
23. **Ramírez OM, Zarco G, Maldonado V, Carrillo JF, Ramos P *et al.*:** Is digitalis compound–induced cardiotoxicity, mediated through guinea–pig cardiomyocytes apoptosis? *Eur J Pharmacol* 2007;566(1–3):34–42.
24. **Kelly RA, Smith TW:** Recognition and management of digitalis toxicity. *Am J Cardiol* 1992;69(18):108G–118G.
25. **Hauptman PJ, Kelly RA:** Digitalis. *Circulation* 1999;99: 1265–1270.
26. **Haynes BE, Bessen HA, Wightman WD:** Oleander tea: herbal draught of death. *Ann Emerg Med* 1985;14(4):350–353.
27. **Edgerton PH:** Symptoms of digitalis–like toxicity in a family after accidental ingestion of lily of the valley plant. *J Emerg Nurs* 1989;15(3):220–223.
28. **Lacassie E, Marquet P, Martin–Dupont S, Gaulier JM, Lachâtre G:** A non–fatal case of intoxication with foxglove, documented by means of liquid chromatography–electrospray–mass spectrometry. *J Forensic Sci* 2000;45(5):1154–1158.
29. **Jowett NI:** Foxglobe poisoning. *Hosp Med* 2002;63(12): 758–759.
30. **Bunch TJ, West CP, Packer DL, Panutich MS, White RD:** Admission predictors of in–hospital mortality and subsequent long–term outcome in survivors of ventricular fibrillation out–of–hospital cardiac arrest: a population–based study. *Cardiology* 2004;102(1):41–47.
31. **Doering W, Köning E, Sturm W:** Digitalis intoxication: specify and significance of cardiac and extracardiac symptoms. Part II. *Z Kardiol* 1977;66(3):129–137.
32. **Bayer MJ:** Recognition and management of digitalis intoxication: implications for emergency medicine. *Am J Emerg Med* 1991;9(2)(Suppl 1):29–34.
33. **Oishi A, Miyamoto K, Kashii S, Yoshimura N:** Photopsia as a manifestation of digitalis toxicity. *Can J Ophthalmol* 2006;41(5):603–604.
34. **Hobley A, Lawrenson J:** Ocular adverse effects to the therapeutic administration of digoxin. *Ophthalmic Physiol Opt* 1991;11(4):391–393.
35. **Durakoviæ Z, Plavsiæ F, Smalcelj A, Grgiæ V:** Blue color vision as a sign of digitalis poisoning. *Lijec Vjesn* 1992;114 (5–8):132–134.
36. **Rietbrock N, Alken RG:** Color vision deficiencies: a common sign of intoxication in chronically digoxin–treated patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1980;2(1):93–99.
37. **Longhurst JC, Ross J Jr:** Extracardiac and coronary vascular effects of digitalis. *J Am Coll Cardiol* 1985;5(5 Suppl A):99A–105A.
38. **Holt DW, Volans GN:** Gastrointestinal symptoms of digoxin toxicity. *Br Med J* 1977;2(6088):704.
39. **Warren JL, McBean AM, Hass SL, Babish JD:** Hospitalizations with adverse events caused by digitalis therapy among elderly Medicare beneficiaries. *Arch Intern Med* 1994;154(13):1482–1487.
40. **Aarnoudse AL, Dieleman JP, Stricker BH:** Age– and gender–specific incidence of hospitalization for digoxin intoxication. *Drug Saf* 2007;30(5):431–436.
41. **Rautaharju P, Rautaharju F:** Primary repolarization abnormalities. En: *Investigative electrocardiography in epidemiological studies and clinical trials.* 1ª ed. Nueva York, Springer, 2007.
42. **Abad–Santos F, Carcas AJ, Ibáñez C, Frías J:** Digoxin level and clinical manifestations as determinants in the diagnosis of digoxin toxicity. *Ther Drug Monit* 2000;22(2):163–168.
43. **Ma G, Brady WJ, Pollack M, Chan TC:** Electrocardiographic manifestations: digitalis toxicity. *J Emerg Med* 2001; 20(2):145–152.
44. **Agarwal BL, Agrawal BV, Agarwal RK, Kansal SC:** Atrial flutter. A rare manifestation of digitalis intoxication. *Br Heart J* 1972;34(4):392–395.
45. **Kummer JL, Nair R, Krishnan SC:** Images in cardiovascular medicine. Bidirectional ventricular tachycardia caused by digitalis toxicity. *Circulation* 2006;113(7):e156–e157.
46. **Méndez R:** Digitalis and cardiac arrhythmias: experimental bases. *Arch Inst Cardiol Mex* 1979;49(4):543–560.
47. **Kelly RA:** Cardiac glycosides and congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990;65(10):10E–16E.
48. **Pastelin G, Méndez R:** Singular effects of a new short acting cardiac glycoside in Purkinje cells. *Eur J Pharmacol* 1972; 19(2):291–293.
49. **Sicouri S, Antzelevitch C:** Drug–induced afterdepolarizations and triggered activity occur in a discrete subpopulation of ventricular muscle cells (M cells) in the canine heart: quinidine and digitalis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993; 4(1): 48–58.
50. **Rosen MR:** Cellular electrophysiology of digitalis toxicity. *J Am Coll Cardiol* 1985;5(5 Suppl A):22A–34A.
51. **Vidal J, Peón J, Figueroa J, Kabela E:** Mechanisms of conduction disorders in digitalis poisoning. *Arch Inst Cardiol Mex* 1981;51(2):121–132.
52. **Hall RJ, Gelbart A, Billingham M, Snidow G, Goldman RH:** Effect of chronic potassium depletion on digitalis–induced inotropy and arrhythmias. *Cardiovasc Res* 1981;15(2): 98–107.
53. **Fuller W, Parmar V, Eaton P, Bell JR, Shattock MJ:** Cardiac ischemia causes inhibition of the Na/K ATPase by a labile cytosolic compound whose production is linked to oxidant stress. *Cardiovasc Res* 2003;57(4):1044–1051.
54. **Köhler E, Greeff K:** Influence of blood–pH on the toxicity of cardioactive glycosides. *Res Exp Med (Berl)* 1972; 159(1): 65–74.
55. **Kim DH, Akera T, Kennedy RH:** Ischemia–induced enhancement of digitalis sensitivity in isolated guinea–pig heart. *J Pharmacol Exp Ther* 1983;226(2):335–342.
56. **Surawicz B:** Factors affecting tolerance to digitalis. *J Am Coll Cardiol* 1985;5(5 Suppl A):69A–81A.
57. **Dec GW:** Digoxin remains useful in the management of chronic heart failure. *Med Clin North Am* 2003;87(2):317–337.
58. **Wofford JL, Ettinger WH:** Risk factors and manifestations

of digoxin toxicity in the elderly. *Am J Emerg Med* 1991;9(2 Suppl 1):11–15.

59. **Carosella L, Pahor M, Pedone C, Manto A, Carbonin PU:** Digitalis in the treatment of heart failure in the elderly. The GIFA study results. *Arch Gerontol Geriatr* 1996;23(3):299–311.
60. **Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM:** Sex–based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:1403–1411.
61. **Adams KF Jr, Patterson JH, Gattis WA, O'Connor CM, Lee CR *et al.*:** Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the Digitalis Investigation Group trial. A retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:497–504.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 10

Anestésicos y protección miocárdica

Martín Martínez Rosas, Roxana Carbó Zabala, Pastor Luna Ortiz

INTRODUCCIÓN

Es común que el anestesiólogo se enfrente a eventos isquémicos miocárdicos durante una cirugía mayor. Esta situación puede aumentar significativamente la morbimortalidad posoperatoria de procedimientos quirúrgicos cardiacos y no cardiacos. Actualmente es cada vez más frecuente la anestesia en pacientes con problemas cardiacos en función del aumento de la expectativa de vida. Entre 18 y 74% de los casos con cardiopatía isquémica presentan isquemia miocárdica perioperatoria.[1] Tomando en cuenta que la isquemia y la reperfusión del miocardio pueden llevar a graves complicaciones, como la reducción de la fuerza contráctil (aturdimiento del miocardio),[2] arritmias por reperfusión[3] e infarto y necrosis de los miocitos cardiacos,[4] en los últimos años diversos grupos de investigadores han estudiado medidas para minimizar el daño por isquemia–reperfusión o, dicho en otras palabras, han buscado la cardioprotección. La mayoría de los protocolos de tratamiento de cardioprotección están dirigidos a controlar la regulación del índice de oferta y consumo de oxígeno del miocardio. Con este fin se utilizan betabloqueadores, bloqueadores de los canales de Ca^{2+} y agonistas α–2 adrenérgicos, principalmente. Sin embargo, en la actualidad existen pruebas experimentales y clínicas suficientes como para proponer otros protocolos dirigidos a controlar la isquemia celular o mitocondrial. Los beneficios de estos tratamientos no han sido estudiados extensamente a nivel clínico, pero presentan un gran potencial terapéutico.[5] En este grupo se incluyen los anestésicos.

Las propiedades cardioprotectoras de los anestésicos las describió por primera vez Spieckermann[6] en 1969, quien encontró un aumento en la tolerancia a la isquemia global y un aumento en la preservación de los compuestos de alta energía en corazones de perro durante la anestesia con halotano. Este trabajo no tuvo la difusión que merecía debido quizá a que se publicó únicamente en idioma alemán. El estudio formal de las propiedades cardioprotectoras de los anestésicos se inició cuando Freedman[7] demostró en 1985 que el enflurano era capaz de prevenir la disfunción ventricular posisquémica en corazones de ratones aislados sometidos a isquemia miocárdica global. Desde entonces se han venido desarrollando una gran cantidad de estudios experimentales y clínicos para demostrar y manejar la capacidad cardioprotectora de los anestésicos. Este capítulo revisa las principales evidencias de estos efectos cardioprotectores y reúne los datos más recientes de los mecanismos relacionados.

CONCEPTOS PREVIOS

Isquemia miocárdica

Es la reducción o interrupción del flujo sanguíneo al miocardio con la consecuente reducción en la entrega de oxígeno y sustratos metabólicos a las células cardiacas. La isquemia miocárdica produce desarreglos funcionales, ultraestructurales y bioquímicos en los miocitos cardiacos; estos cambios aumentan progresivamente en función de la duración de la isquemia.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Lesión por reperfusión

Este término se define como los cambios deletéreos también a nivel estructural, funcional y metabólico que se producen al restaurar la perfusión coronaria después de un periodo de isquemia en el miocardio. Esta lesión puede ser disminuida al modificar las condiciones de reperfusión.[8] La lesión de reperfusión se puede dividir en no letal (lesión reversible) y letal (lesión irreversible). La lesión de reperfusión letal, como su nombre lo indica, conduce a necrosis celular. La lesión de reperfusión no letal se manifiesta clínicamente con arritmias miocárdicas y disminución de la función contráctil miocárdica posisquémica. A la lesión reversible, pero con recuperación tardía después de restaurar completamente el flujo sanguíneo coronario, se le ha llamado corazón aturdido.[2,9]

Precondicionamiento isquémico

El preacondicionamiento isquémico (PCI) se refiere a exposiciones del corazón a periodos breves de isquemia (típicamente de 2 a 5 min) interpuestos con periodos de perfusión normal antes de una isquemia prolongada, lo cual lleva a una disminución de la lesión por reperfusión. Este fenómeno fue reportado por Murry y col. en 1986,[10] quienes describieron que los perros sometidos a periodos de 4 a 5 min de isquemia cardiaca, previa a un periodo de 40 min de isquemia, presentaban sólo una pequeña área de infarto, en comparación con el grupo control. Con ello se demostró que este protocolo protegía contra la lesión por reperfusión no sólo en el corazón de perro, sino que ha sido confirmado en todas las especies investigadas, incluidos los seres humanos.[11,12] Los corazones así preacondicionados presentan un infarto más pequeño que los controles, además de que la concentración de enzimas intracelulares indicadoras de daño miocárdico es menor. Este protocolo también induce una menor frecuencia de arritmias[13] y mantiene la función contráctil, a diferencia de los corazones no preacondicionados.

Los efectos protectores producidos por el PCI son de duración limitada y pueden dividirse en dos fases. La fase temprana ocurre inmediatamente e induce una fuerte protección, con una duración limitada de 1 a 2 h. La fase tardía ocurre casi 24 h después del estímulo inicial e induce menos protección, aunque dura hasta tres días; también se le ha llamado segunda ventana de preacondicionamiento.[14]

Precondicionamiento anestésico

La administración de anestésicos volátiles puede preacondicionar al miocardio contra la isquemia y el infarto por medio de la activación de mecanismos celulares protectores que no han sido dilucidados por completo. En 1988 Warltier y col. demostraron que el pretratamiento con halotano o isoflurano mejoraba la función sistólica del ventrículo izquierdo después de 15 min de ligar la coronaria descendente anterior.[15] Nueve años más tarde Cason y col.[16] demostraron que exposiciones breves a isoflurano antes de la isquemia inician una señal que protege al miocardio. De esta manera se introdujo el concepto de preacondicionamiento anestésico (PCA). Parte de este capítulo está dirigida a entender los mecanismos involucrados en este efecto de los anestésicos.

ANESTÉSICOS COMO AGENTES CARDIOPROTECTORES

El empleo de anestésicos como herramienta en la cardioprotección durante el periodo perioperatorio no implica que el anestesiólogo invierta más en esta estrategia; más bien se recurre a los procedimientos de rutina, con la diferencia de que se pueden controlar y dirigir para aprovechar al máximo sus beneficios.

Desde hace más de dos décadas se sabe que los anestésicos volátiles protegen al miocardio contra la lesión isquémica; sin embargo, hasta hace sólo unos años se inició una investigación intensa para tratar de determinar el mecanismo responsable de estos efectos benéficos.

Un gran número de agentes anestésicos inhalados intravenosos se han relacionado con la protección del corazón contra el daño por isquemia y reperfusión. Se han propuesto diversos mecanismos de protección que incluyen el preacondicionamiento, la actividad antioxidante y los efectos antiinflamatorios de varios de estos agentes.[17–19]

CARDIOPROTECCIÓN CON ANESTÉSICOS INHALADOS

Los anestésicos volátiles han demostrado que disminuyen la contractilidad y la demanda de oxígeno miocárdicas, lo cual indicó que éste podría ser el mecanismo de cardioprotección contra la isquemia–reperfusión.[20–22]

Sin embargo, se encontró que también inducen cardioprotección a través de mecanismos similares a los del PCI, es decir, a través del PCA.[23] Actualmente se propone que el mecanismo responsable de sus propiedades cardioprotectoras es una combinación de ambos fenómenos, la disminución de las demandas de oxígeno miocárdico y un efecto de PCA.[24]

Isoflurano

En los pacientes con cardiopatía isquémica, el isoflurano mejora la tolerancia a la isquemia miocárdica inducida por la estimulación con marcapaso.[25] No obstante, hay que señalar que el uso de isoflurano durante la cirugía cardiaca se ha complicado por el hecho de que, a nivel experimental, se ha reportado una desviación (robo) del flujo coronario inducido por este anestésico.[26] Este fenómeno se describe como una redistribución del flujo sanguíneo colateral lejos de la región isquémica, lo cual indica que el isoflurano puede exacerbar el daño isquémico en una región miocárdica ya comprometida. Aunque se ha demostrado este fenómeno en modelos animales de oclusión coronaria crónica,[26] en los estudios clínicos aún no se tienen reportes de esta situación no deseada.[27]

Por otra parte, la función cardioprotectora del isoflurano ha sido extensamente estudiada a nivel experimental. Los primeros reportes atribuyeron su acción protectora al mejoramiento del metabolismo cardiaco por su efecto bloqueador de los canales de Ca^{2+} tipo L,[20] por su efecto de preservación de fosfatos de alta energía (ATP y creatina fosfato),[21] por su efecto de dilatación de los vasos coronarios[28] y por reducir la expresión de moléculas de adhesión.[29] En años recientes la interpretación de los mecanismos que subyacen a la acción cardioprotectora del isoflurano y otros anestésicos halogenados ha cambiado, para considerarlos como disparadores del fenómeno del PCA. Esto inició a partir de que se demostró que el isoflurano activa los canales de K^+ dependientes de ATP de la membrana celular (IKATPsarc)[30] y de la mitocondria (IKATPmit), así como a su efecto generador de especies reactivas de oxígeno (ERO).[31] Ahora se sabe que, si no todos, la mayoría de los anestésicos volátiles comparten este mecanismo.

Sevoflurano

En cuanto al sevoflurano, se han demostrado de manera experimental sus propiedades antiisquémicas,[32] aunque se ha generado controversia acerca de la vía mediante la cual produce sus efectos. Algunos reportes mencionan que no induce cardioprotección tipo PCI,[33] mientras que muchos otros atribuyen su efecto al PCA; incluso se propone que su efecto está mediado por la apertura de los IKATPmit,[34–36] que el PCA es disparado por las ERO y otros radicales libres,[37] y que, de manera similar al PCI, reduce la captación de calcio.[38] La protección miocárdica por sevoflurano podría estar relacionada también con su efecto antiinflamatorio, puesto que en experimentos se ha observado que el pretratamiento de corazones con sevoflurano reduce la adhesión plaquetaria intracoronaria, quizá a través de un mecanismo endotelial antiinflamatorio.[39] En los seres humanos sometidos a cirugía cardiaca se encontró que durante la intervención el sevoflurano suprime la producción de IL–6 e IL–8, pero no la de IL–10 y la IL–1Ra, lo cual indica que quizá el sevoflurano protege al corazón a través de la modulación de los niveles de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias.[40] Se ha observado que la adición del sevoflurano a la cardioplejía se asocia con una inhibición de la actividad de neutrófilos después de una cirugía de derivación cardiopulmonar.[41] En otro estudio de pacientes sometidos a cambio valvular aórtico[42] se encontró que la anestesia con sevoflurano disminuye la liberación de troponina I, la frecuencia de fibrilación auricular y el tiempo de estancia en terapia intensiva.

Estas evidencias sugieren que el sevoflurano podría proteger al corazón principalmente por su efecto antiinflamatorio, además de su capacidad para disparar el PCA, aunque es necesario realizar más estudios para confirmar estas ideas.

Desflurano

Por lo que respecta al desflurano, este anestésico no induce el robo del flujo coronario en modelos experimentales reportado en el caso del isoflurano,[43,44] lo cual representa una ventaja. Igual que otros anestésicos volátiles, también ha demostrado tener propiedades cardioprotectoras.[45,46] El inicio de la recuperación funcional después de la isquemia y la reperfusión en un corazón aislado de rata fue mucho más rápido con el desflurano que con cualquier otro anestésico.[22] Existen también indicios de que el desflurano confiere una cardioprotección tipo PCI.[47–49] Esta protección parece involucrar tanto a los canales IKATPsarc como a los IKATPmit[50] y parece estar mediada por óxido nítrico.[49] Hace poco se sugirió que las rutas de transducción de señales asociadas con el receptor β1 adrenérgico median el PCA

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

para el desflurano y el sevoflurano.[51] Tal señalización involucra un incremento en el AMPc intracelular, lo cual es probable que mejore la contractilidad y la homeostasis del ion Ca^{2+}. Además de su efecto preacondicionante, el desflurano tiene un efecto tipo posacondicionante, puesto que este anestésico protege cuando se administra antes, durante o después de la isquemia, o a lo largo de todo el experimento.[52] El posacondicionamiento es similar al PCI, sólo que los periodos breves de isquemia se inducen después de un periodo largo de isquemia —al inicio de la perfusión—, buscando activar los mecanismos celulares que aparecen durante el PCI.

Mientras se investigaba si el desflurano pudiese ser útil para aumentar la protección cardiopléjica, se observó que la adición de este anestésico (o de sevoflurano) durante el periodo de reperfusión temprana confirió protección adicional contra el daño por reperfusión en el corazón aislado de rata.[53] Sin embargo se ha descrito como una característica desfavorable del desflurano que su administración a humanos puede llevar a la activación del sistema nervioso simpático y a que se presente hipertensión, la cual se puede reducir por administración de propofol.[54] En un estudio controlado aleatorizado multicéntrico pacientes a quienes se les practicó cirugía cardiaca sin bomba recibieron desflurano o propofol además de anestesia basada en opiáceos. Se encontró que el desflurano redujo significativamente el daño miocárdico y mejoró los resultados clínicos.[55]

Los pacientes sometidos a cirugía de válvula mitral con cardiopatía isquémica concomitante, demuestran una marcada disminución en la liberación de troponina I en el posoperatorio cuando se preacondicionan con desflurano.[42]

Podríamos decir que los mejores resultados hasta ahora encontrados con este grupo de anestésicos han sido con el uso de sevoflurano y desflurano. Sin embargo, esto no descarta la posibilidad de que otros anestésicos volátiles no impartan cardioprotección similar o mayor, una vez que se les caracterice adecuadamente.

Otros anestésicos volátiles

Otros anestésicos volátiles se han relacionado también con la protección miocárdica. Estos incluyen al óxido nitroso (N_2O), el halotano y el xenón. Sin embargo, éstos se usan poco en las cirugías cardiacas y parecen tener diversos efectos cardiacos. El N_2O no tiene efecto preacondicionante sobre el corazón y no altera al preacondicionamiento inducido por el isoflurano.[56]

El halotano es cardioprotector y este efecto ha sido atribuido a sus efectos antiarrítmicos,[57] posiblemente por reducir la sobrecarga de Ca^{2+}. Además, se ha demostrado que inhibe la producción de radicales hidroxilo,[58] la cual a su vez podría evitar la alteración en la movilización de Ca^{2+} intracelular que ocurre durante la reperfusión o reoxigenación. Esto se confirmó con el uso de un modelo *in vivo*, donde se demostró que su efecto protector es independiente de su efecto hemodinámico.[59] Recientemente se sugirió que el halotano induce al receptor a la rianodina a incrementar su sensibilidad al Ca^{2+} a bajos niveles de ATP, lo cual ayudaría a evitar la alteración en el control de este ion.[60] Igual que otros anestésicos volátiles, el halotano también induce PCA[33] y reduce la adhesión posisquémica de los neutrófilos en el sistema coronario.[61]

Finalmente, es posible que el gas anestésico xenón —que es químicamente inerte— induzca PCA, porque produce un desacoplamiento mitocondrial parcial y reduce la captación de Ca^{2+} mitocondrial.[62] Además de su efecto tipo preacondicionante, el xenón es protector cuando se administra durante la reperfusión inicial en el corazón de un conejo *in vivo*.[63]

El PCA con anestésicos de este grupo es una realidad, pero se requiere una mayor cantidad de estudios bien diseñados, aleatorizados y multicéntricos que permitan establecer de manera definitiva las mejores condiciones para el uso de los anestésicos volátiles con este fin.

CARDIOPROTECCIÓN CON ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS NO OPIÁCEOS

En este grupo de anestésicos se incluyen los barbituratos, el propofol, la ketamina, el etomidato y las benzodiazepinas. En contraste con los anestésicos inhalados, algunos de éstos (como el pentobarbital o la ketamina–xilazina) no son tan efectivos para proteger el corazón contra el daño por reperfusión y sus acciones no están relacionadas con el PCI. Sin embargo, es importante señalar hasta qué punto se conocen sus propiedades benéficas, ya que son ampliamente utilizados en la actualidad. El etomidato (imidazol carboxilado) es muy popular para la inducción de la anestesia en pacientes cardiacos comprometidos, puesto que no altera la actividad cardiovascular.[64]

Ketamina

Los primeros estudios experimentales sobre este anestésico concluyeron que la ketamina no es cardioprotec-

tora, incluso se sugirió que este anestésico por sí solo contribuía a la generación de radicales libres.[65] Además, se describió que la ketamina inhibe la actividad de los canales IKATP dependiendo de la dosis en el corazón de rata, de modo que esto aumentaba la posibilidad de que la ketamina pudiera atenuar los efectos cardioprotectores del canal IKATP durante la isquemia y la reperfusión.[66] El trabajo más reciente realizado en un miocardio auricular de humano aislado demostró que la ketamina confiere protección tipo PCI y que es similar a los anestésicos inhalados.[67] Por otra parte, la ketamina tiene un efecto antiinflamatorio adicional y se ha demostrado que reduce la generación de ERO producida por los neutrófilos, así como la producción de IL–6 inducida por endotoxina en sangre total humana.[68] La ketamina reduce la adhesión posisquémica de neutrófilos en el sistema coronario de corazones de cobayo aislados y perfundidos sin alterar la función neutrofílica.[69] Aunque estos efectos se presentan en concentraciones clínicamente relevantes,[70] se requiere una caracterización más detallada para que este anestésico sea útil al aplicarse en el PCA.

Propofol

El propofol (2–6 di–isopropilfenol) es un agente hipnótico muy utilizado en la inducción de la anestesia, en el mantenimiento durante la anestesia intravenosa total y como sedante en la terapia intensiva. Se ha encontrado que proporciona cardioprotección contra la isquemia y la reperfusión en una gran variedad de modelos experimentales por medio de múltiples mecanismos.[71] El propofol es similar en su estructura química al núcleo activo del alfatocoferol (vitamina E), del cual se conocen bien sus propiedades antioxidantes.[72] Debido a esta similitud estructural, se propone que uno de los mecanismos de sus efectos benéficos sea esta capacidad antioxidante. Se sabe bien que los radicales libres del oxígeno y la homeostasis del calcio desempeñan un papel muy importante en el desarrollo de la lesión por reperfusión. El propofol podría mediar su efecto cardioprotector actuando como eliminador de radicales libres;[73] además de su efecto como bloqueador de los canales de Ca^{2+} en la membrana celular, que evitaría la sobrecarga de calcio intracelular.[74] Esta capacidad antioxidante del propofol le permite inhibir la peroxidación lipídica inducida por el estrés oxidativo e inhibir indirectamente la apertura de los poros de transición de la membrana mitocondrial.[75] La apertura de estos poros en la mitocondria causa lesión al corazón por apoptosis celular, un fenómeno que también sería inhibido por el propofol.[76] Gracias a su capacidad antioxidante, puede atenuar la formación de peroxinitrito y la peroxidación lipídica en el modelo del corazón aislado y perfundido[77,78] y en pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria.[79]

Tiopental

Es un anestésico barbitúrico comúnmente utilizado por vía IV. El tiopental protege el miocardio durante la hipoxia y durante la isquemia de bajo flujo sólo cuando el pH se mantiene en 7.4.[80] Sin embargo, en la preparación de corazón–pulmón aislado de rata, el tiopental no es cardioprotector y a dosis altas agrava el daño.[81] De esta manera, podría considerarse que su capacidad cardioprotectora es limitada a pesar de que se le han reportado efectos antiinflamatorios y de disminución de la adhesión de neutrófilos en el sistema coronario de corazón de cobayo.[70] Para lograr su aplicación en la clínica —con el fin de obtener condiciones de cardioprotección— se necesita una mayor cantidad de estudios a nivel experimental para determinar con claridad sus efectos farmacológicos y el margen de seguridad que se requiere para obtener la ganancia terapéutica adicional a su efecto anestésico.

CARDIOPROTECCIÓN INDUCIDA POR OPIÁCEOS

La historia de la cardioprotección impartida por los opiáceos contra la isquemia–reperfusión se inició en un modelo de infarto del miocardio en ratas, donde se determinó que el PCI está mediado por los receptores δ1.[82] La morfina, que es agonista del receptor opiáceo μ, brinda cardioprotección por PCI, y este efecto es completamente bloqueado por la naloxona, un antagonista opiáceo no selectivo, lo cual indica que el mecanismo está mediado por receptores opiáceos. La cardioprotección producida por la morfina puede ser bloqueada por la glibenclamida, lo cual indica que los canales IKATP están involucrados.

En general, se ha descrito que los opiáceos actúan a través de proteínas G produciendo cardioprotección, la cual se puede bloquear con los inhibidores de los canales IKATPsarc. Miki y col. encontraron que la cardioprotección inducida por morfina en el miocardio de conejo está mediada por la proteína cinasa C (PKC),[83] la cual forma parte de las vías de señalización involucradas durante el PCA.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Aunque se ha descrito que los receptores opiáceos δ son primordiales en la cardioprotección, es posible algún papel para los receptores κ, en especial en la protección contra la fibrilación ventricular. Las investigaciones recientes sobre el PCA producido por los opiáceos indican que estos fármacos protegen el miocardio al actuar en los tres tipos de receptores opioides. En la aurícula humana predominan los receptores δ y μ, a diferencia del corazón de rata, que no presenta receptores μ.[82] Se sabe que la estimulación del receptor opiáceo δ1 protege contra la isquemia miocárdica y las arritmias subletales, y que este efecto es mediado por la PKC y la activación de los canales IKATP.[83,84]

La morfina administrada en dosis de 300 mg/kg antes de la ligadura de la coronaria descendente anterior izquierda durante 30 min en las ratas disminuye el área en riesgo de infarto de 54 a 12%. Este efecto de disminución del tamaño del infarto ha sido confirmado en el corazón *in situ*, en el corazón aislado y en los cardiomiocitos;[85] además, se ha encontrado que la morfina mejora la contractilidad posisquémica.[86]

Kato y col. demostraron que el fentanilo, un agonista opioide ampliamente utilizado en la inducción de anestesia, también mejora la función mecánica posisquémica en el corazón aislado de ratas.[87,88] Los efectos benéficos del fentanilo se han observado en ratas y conejos, aunque existen algunas discrepancias debidas a las diferencias interespecie y a la concentración eficaz del fentanilo.

La pentazocina y la buprenorfina mejoran también la contractilidad posisquémica en los conejos.[89] Tomando en cuenta que se ha descrito que los opiáceos producen un efecto protector en el corazón preservado en frío (4 o 10 °C) entre 4 y 18 h, ésta podría ser una indicación de los opiáceos en el trasplante cardiaco.

Se ha propuesto una función endocrina para los cardiomiocitos, puesto que se ha planteado que liberan opiáceos a la circulación, en especial durante los periodos de estímulos dolorosos. Esto sugiere la existencia de un probable mecanismo endógeno de cardioprotección. En este sentido, la contribución de los péptidos opiáceos endógenos en la adaptación a la hipoxia se sugirió desde 1994,[90] cuando se encontró que la D–Pen 2–D–Pen 5–encefalina, un agonista opiáceo δ, puede aumentar el tiempo de sobrevivencia de ratones sometidos a hipoxia severa.[85,91] De manera similar, otro agonista del receptor δ, la D–Ala2 D–Leu–5 encefalina, el cual ha sido identificado como disparador natural para producir la hibernación, ha demostrado un efecto protector en preparaciones de varios órganos, incluido el corazón preservado para trasplante.[92] Se propone que el sistema de opiáceos endógenos está relacionado con muchos estados fisiopatológicos, incluidas la hipotensión, la arritmogénesis y la insuficiencia cardiaca congestiva.[93,94]

Todas estas evidencias tienen importancia en la clínica, pues la morfina se usa comúnmente en el preoperatorio y en el posoperatorio de la cirugía de revascularización coronaria y en el infarto agudo del miocardio.

Los grupos de anestésicos revisados presentan propiedades cardioprotectoras, pero los más utilizados a nivel clínico son los anestésicos inhalados y los opioides, los cuales presentan un gran potencial para prevenir o atenuar los eventos isquémicos miocárdicos perioperatorios.[95]

POSACONDICIONAMIENTO FARMACOLÓGICO

El posacondicionamiento isquémico es una estrategia terapéutica efectiva para proteger al miocardio contra la lesión por isquemia–reperfusión. Se induce mediante episodios breves de isquemia al inicio de la reperfusión, logrando una reperfusión controlada. El posacondicionamiento farmacológico con anestésicos volátiles o posacondicionamiento anestésico ha sido demostrado con isoflurano y sevoflurano administrados inmediatamente antes de la reperfusión, o al inicio de ella, después de oclusión arterial coronaria prolongada. Esta maniobra disminuye el tamaño del infarto en gran medida. El posacondicionamiento anestésico se propone que está mediado por la activación de fosfatidil–inositol–3–kinasa (PI3K)–Akt y por la inhibición de la apertura de los poros de transición de la permeabilidad mitocondrial (PTPM) a través de la inhibición de la glucógeno sintetasa cinasa 3 beta (GSK3 Beta). La posibilidad de generar cardioprotección con el posacondicionamiento anestésico aumenta aún más las posibilidades de utilizar anestésicos con este fin, sólo que se requiere más trabajo de investigación para caracterizar y aprovechar sus propiedades.

PROPUESTA DE MECANISMOS DE PROTECCIÓN DEL PCA

Los anestésicos descritos presentan diferentes grados de cardioprotección, que incluyen desde efectos mínimos hasta efectos notables. Para lograr un mejor manejo se requiere conocimiento con bases de los mecanismos

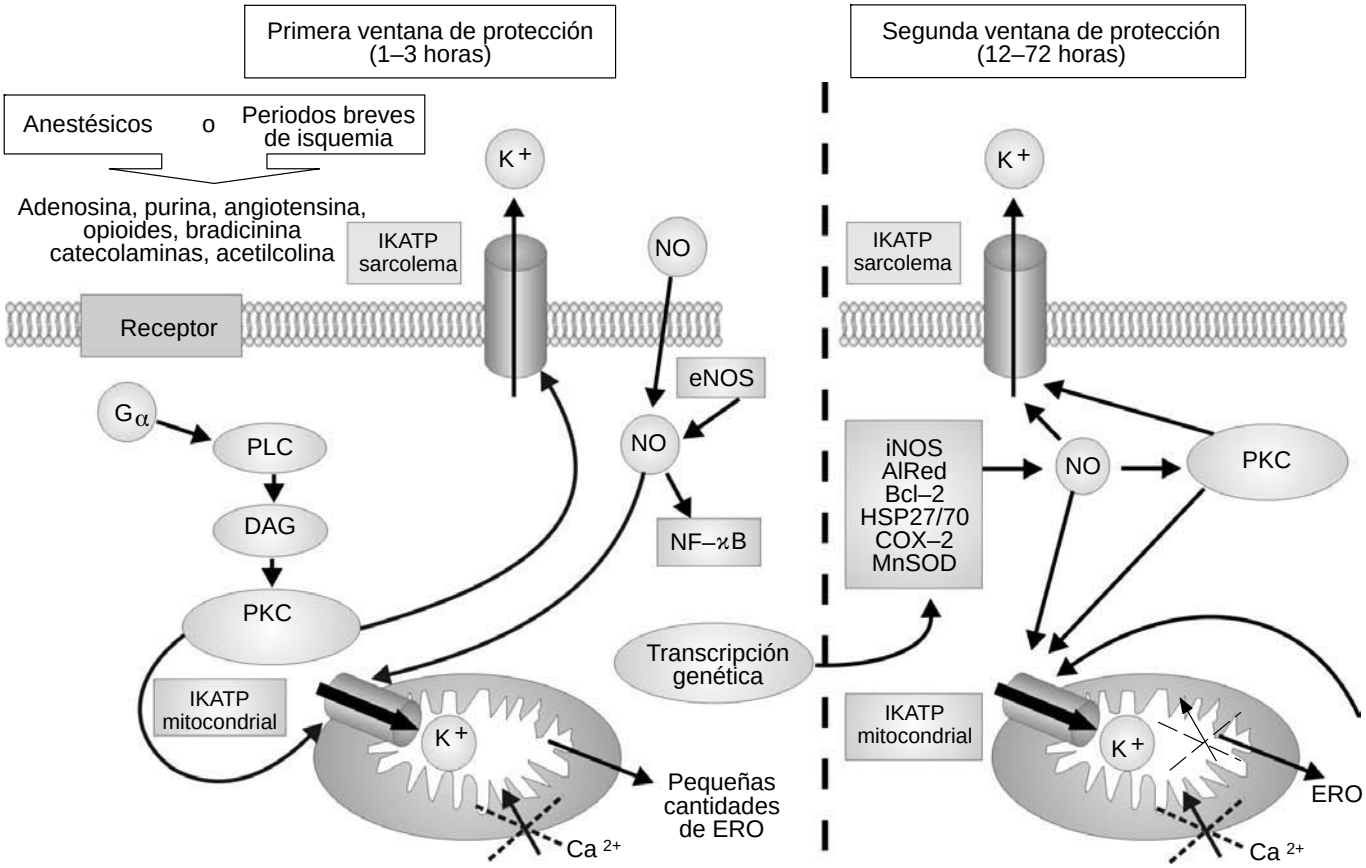


Figura 10–1. Eventos propuestos en la cascada del precondicionamiento isquémico o anestésico. AlRed: aldolasa reductasa; Bcl–2: proteína antiapoptósica; DAG: diacilglicerol; COX–2: ciclooxigenasa 2; eNOS: sintasa de óxido nítrico endotelial; proteína G: proteína que se asocia con los receptores de membrana; HSP27: proteína de choque térmico; iNOS: sintasa de óxido nítrico inducible; IKATPmit e IKATPsarc: canales de K^+ dependientes de ATP en la mitocondria y en el sarcolema, respectivamente; MnSOD: manganeso superóxido dismutasa; NFκβ: factor nuclear κβ; NO: óxido nítrico; PKC: proteína cinasa C; PLC: fosfolipasa C; ERO: especies reactivas de oxígeno.

mediante los cuales actúan. En este sentido, se han propuesto diversas vías que son comunes a varios anestésicos. Un esquema general de la acción de estos compuestos se presenta en la figura 10–1.

Canales de potasio sensibles a ATP

Al principio se relacionó la apertura de los canales IKATPsarc con el PCI y con el PCA, por su efecto de acortamiento de la duración del potencial de acción,[96,97] puesto que al estar aumentada la permeabilidad a K^+ se favorece la repolarización de la célula cardiaca y, por lo tanto, se reduce la sobrecarga intracelular de Ca^{2+} durante la isquemia.[96] Sin embargo, los estudios posteriores que llevaron al descubrimiento de los canales IKATPmit[98] demostraron que las acciones antiisquémicas de los canales IKATP son independientes de la duración del potencial de acción.[99,100] A pesar de la aparente mayor importancia de los canales IKATPmit sobre los IKATPsarc, el PCI no ocurrió en ratones deficientes en Kir6.2 (el gen que expresa a los receptores de la sulfonilureas y a los canales rectificadores entrantes de K^+ en el complejo molecular de los canales IKATPsarc),[101] lo cual indica que la presencia de estos canales en la membrana plasmática (sarcolema) —los IKATPsarc— es necesaria para la cardioprotección.[102] No obstante estos datos relativamente recientes, la mayoría de los resultados indican que la preservación de la función bioenergética mitocondrial es fundamental para promover la protección contra la isquemia.[103–106] Por otra parte, la conservación de la función energética mitocondrial es una consecuencia de la apertura de los canales IKATPmit.[103–104] Los fármacos que promueven la apertura de los canales IKATPmit, como el diazóxido, mantienen la homeostasis de Ca^{2+} mitocondrial e inhiben la sobrecarga de este ion dentro de los organelos.[105,106] La apertura de los IKATPmit produce un cambio en el balance mito-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

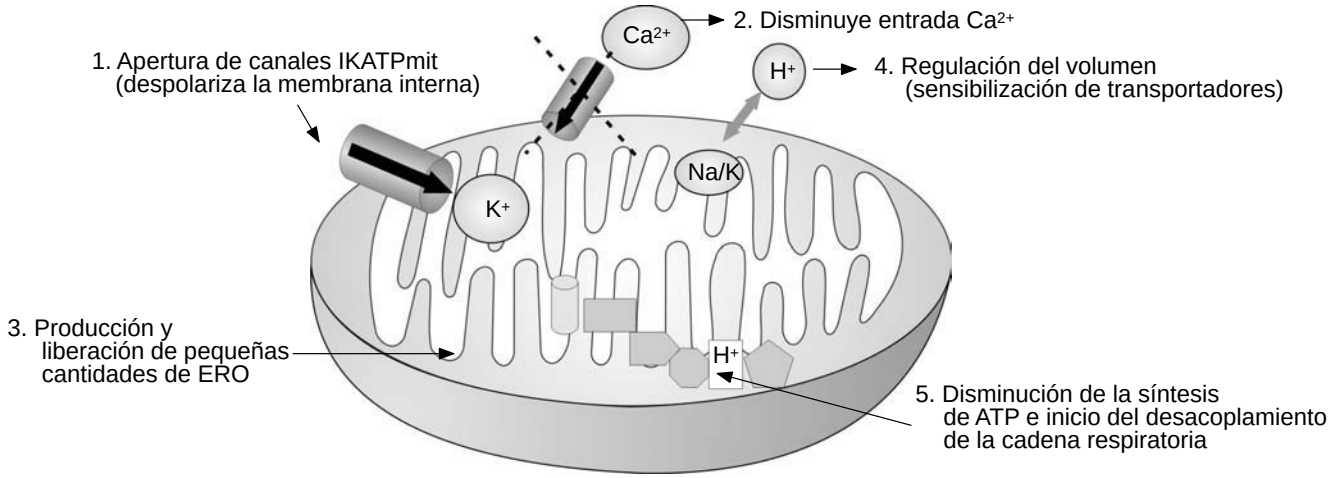


Figura 10–2. Preservación celular durante el daño por isquemia y reperfusión. ***1.*** Al abrirse los canales IKATP, despolarizan la membrana interna mitocondrial y se produce edema de la matriz. ***2.*** La despolarización evita la sobrecarga de Ca^{2+}, porque disminuye su fuerza electromotriz. ***3.*** La discontinuidad inicial de la cadena de transporte de electrones genera ERO. ***4.*** Se disipa el gradiente de protones. ***5.*** El desacoplamiento del ATP para su síntesis lleva a maximizar la fosforilación oxidativa y a reducir el estrés oxidativo. La apertura de los canales IKATP puede también reducir la permeabilidad transitoria de la membrana mitocondrial y evitar la apoptosis–necrosis.

condrial de las reacciones de óxido–reducción, que puede también promover la protección celular.[106,107] La despolarización de la membrana mitocondrial, el edema de la matriz mitocondrial y la inhibición de la síntesis de ATP que ocurre como un resultado de la apertura de los canales IKATPmit garantizan la viabilidad celular durante el PCI[107] (figura 10–1). Se sabe que la apertura de los IKATPmit produce despolarización de la membrana interna mitocondrial y edema transitorio de la matriz mitocondrial,[108] que resulta en un cambio en el balance iónico.[109] Al principio estos eventos reducen la producción de ATP,[106] pero promueven un incremento compensatorio en la cadena respiratoria, que optimiza la eficacia de la fosforilación oxidativa parcialmente, por regular el volumen de la matriz mitocondrial[110] (figura 10–2). De esta manera, la alteración moderada de la homeostasis mitocondrial, causada por la apertura de los canales IKATPmit, puede proporcionar una mayor tolerancia a la lesión isquémica debido a la reducción en la sobrecarga de Ca^{2+},[105,106] a la prevención de las reacciones que resultan en necrosis y apoptosis,[111,112] y a la atenuación del estrés oxidativo.[113] Se ha demostrado que la síntesis de ATP mitocondrial puede preservarse después de un periodo breve o incluso prolongado de isquemia.[114] El 5–hidroxidecanoato (un bloqueador selectivo de los canales IKATPmit) puede bloquear este efecto benéfico, lo cual indica que la activación de estos canales mejora la producción de energía.[115] Se ha propuesto que la apertura de los IKATPmit preserva la permeabilidad de la membrana externa mitocondrial a los precursores de ATP (adenosina y ADP) y al citocromo c. La estructura del espacio intermembranal también se preserva como una consecuencia de la activación de los canales IKATPmit, aun en presencia de edema de la matriz.[103] La preservación de los sustratos de ATP y la estructura mitocondrial puede facilitar una transferencia más eficiente de energía entre la mitocondria y el citosol inmediatamente después de la isquemia. Recientemente se demostró que el sevoflurano preserva la síntesis de ATP en la mitocondria aislada de cardiomiocitos obtenidos durante estados iniciales de reperfusión *in vivo* y que este beneficio fue abolido por el pretratamiento con "atrapadores" de radicales libres.[116] El preacondicionamiento inducido por el sevoflurano mejoró la bioenergética mitocondrial al activar los canales IKATPmit en corazones de cobayo aislados.[117] De esta manera, se puede inferir que la apertura de los IKATP por parte de los anestésicos volátiles puede estar relacionada con la preservación de la función mitocondrial durante la reperfusión y que la preservación de la función mitocondrial contribuye a la cardioprotección.

Función de los poros de transición de la permeabilidad mitocondrial

Está demostrado que un aumento de la permeabilidad mitocondrial producido por la apertura de los llamados "poros de transición de la permeabilidad mitocondrial" (PTPM) precede a la muerte celular por necrosis o apoptosis.[118] Estos poros pueden activarse por radicales libres, en especial ERO. Por otra parte, diversos estudios han confirmado que la inhibición de la apertura de los

PTPM protege al corazón de la lesión por reperfusión. Esta protección se demostró primero con la ciclosporina A (C_sA), la cual inhibe la formación de los PTPM, administrada antes de aplicar isquemia global. Este fármaco mejoró la función hemodinámica y los niveles de ATP en la reperfusión, y disminuyó la lesión necrótica (reflejada por la liberación de enzimas intracelulares).[119] También los análogos de la ciclosporina —como la sangliferina A (S_fA)— tienen efecto cardioprotector y las mitocondrias aisladas de estos corazones tienen menor apertura de poros en respuesta a una sobrecarga de calcio.[120]

Por otro lado, los estudios en mitocondrias aisladas demostraron que la producción de una cantidad de ERO mayor a cierto umbral crítico resulta en la apertura de los PTPM, con un aumento transitorio de la permeabilidad mitocondrial y la subsiguiente liberación de grandes cantidades de ERO.[121] Se demostró también que el glutatión, un atrapador de radicales libres endógeno, es la defensa primaria contra este evento,[121,122] y se propuso que los anestésicos volátiles y otros activadores de los IKATPmit podrían prevenir la apertura de los PTPM. La apertura de los PTPM por parte del agonista atractilósido durante la reperfusión eliminó el preacondicionamiento inducido por PCI y por diazóxido en corazones de ratón aislados.[123] Todos estos resultados indican que la inhibición de la apertura de los PTPM podría representar el evento responsable final del preacondicionamiento, donde los IKATPmit podrían ser mediadores. En fechas recientes se encontró que los corazones de conejo tratados con desflurano antes de la isquemia y reperfusión mostraron resistencia a la apertura de los PTPM.[124] Sin embargo, se requieren más estudios a nivel experimental para delinear el desempeño exacto en esta cascada de eventos durante el PCA.

Función de la sobrecarga de calcio

La sobrecarga de Ca^{2+} citosólico y mitocondrial durante la isquemia–reperfusión prolongada se ha asociado con el daño mitocondrial y la muerte de los miocitos.[125–127] El PCI y el precondicionamiento inducido por sevoflurano redujo la sobrecarga de Ca^{2+} citosólico y el daño miocárdico,[128] y mejoró la recuperación de la fuerza contráctil durante la reperfusión.[129] El PCI y el PCA atenúan la sobrecarga de Ca^{2+} durante la isquemia en corazones de ratón y de cobayo,[130,131] efectos que fueron abolidos por el 5–hidroxidecanoato, un bloqueador de los IKATPmit. De esta manera, es posible que la protección contra el daño por isquemia–reperfusión inducida por los anestésicos volátiles pueda deberse en parte a la atenuación de la sobrecarga de Ca^{2+} citosólico y mitocondrial a través de un mecanismo dependiente de los canales IKATPmit. Los anestésicos volátiles también suprimen la liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico (RS)[132,133] y la sensibilidad de los miofilamentos al Ca^{2+},[133] aunque se desconoce el mecanismo exacto. Por lo tanto, la modulación del RS que reduce la sobrecarga de Ca^{2+} y los cambios en la sensibilidad de los miofilamentos bajo condiciones de exceso de Ca^{2+} se han considerado como un efecto cardioprotector más.[134,135]

Importancia de las especies reactivas de oxígeno

Las diversas pruebas experimentales indican que las especies reactivas de oxígeno (ERO) desempeñan un papel muy importante en el PCA y que son necesarias en cantidades pequeñas para que se activen los mecanismos preacondicionantes. Entre esas evidencias se encuentra el hecho de que los fármacos eliminadores de radicales libres administrados durante el tratamiento con isoflurano abolieron los efectos protectores contra el daño por isquemia–reperfusión que se esperaría con este anestésico.[136,137] En un estudio del efecto del isoflurano en corazones de cobayo aislados se utilizó dihidroetidio para observar la generación de ERO mediante espectrofotometría con una sonda de fibra óptica colocada contra la pared del ventrículo izquierdo que recolecta la luz generada.[138] La administración de isoflurano causó un incremento inmediato y reversible en la fluorescencia del bromuro de etidio, lo cual es consistente con la producción de pequeñas cantidades de ERO que actuarían como disparadores del PCA. Los anestésicos volátiles son pequeñas moléculas hidrofóbicas que cruzan fácilmente las membranas celulares, causando depresión de la respiración mitocondrial en algunos complejos de la fosforilación oxidativa.[139] La atenuación de la respiración puede causar la pérdida de electrones en la membrana interna de la matriz mitocondrial e incrementar la generación de ERO. En este sentido, se han investigado los efectos de los anestésicos volátiles sobre el transporte de electrones en partículas submitocondriales.[140] El isoflurano y el sevoflurano inhiben la actividad de la NADH–ubiquinona oxirreductasa, lo cual indica que el complejo I podría ser el blanco probable de los anestésicos. Por otro lado, la oxidación del succinato no se afectó, indicando que los agentes no afectan los complejos II y IV. Estos resultados son acordes con otro estudio, donde la administración de sevoflurano incrementó la concentración de NADH en corazones de cobayo aislados.[141] La atenuación de la respiración en

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

el complejo I inducido por sevoflurano en la mitocondria aislada de cobayo fue abolida por fármacos eliminadores de radicales libres.[142] Por otro lado, el mixotiazol, un inhibidor del complejo III, eliminó la generación de ERO inducida por el sevoflurano y no disminuyó el tamaño del área de infarto.[143] Esto indica que la generación de ERO por parte de la cadena de transporte de electrones mitocondrial es un componente fundamental de la protección celular durante el PCA (figuras 10–1 y 10–2).

En contraste con las pequeñas cantidades de ERO necesarias para iniciar el PCA, las cantidades grandes tienen un papel importante en la fisiopatología del daño por reperfusión. Se propone, entonces, que los anestésicos volátiles también protegen al miocardio al atenuar las consecuencias deletéreas del aumento súbito en las ERO producido por la reperfusión. El efecto protector del PCA se relaciona con una marcada reducción en la formación de ERO durante la reperfusión,[138] los cuales incrementarían el influjo de Ca^{2+} a la mitocondria y abrirían los PTPM, para resultar en muerte celular por apoptosis. Se ha reportado que el desflurano incrementa la resistencia a la apertura de estos poros inducida por la sobrecarga de Ca^{2+} después de un periodo de isquemia–reperfusión.[144] El análisis de estos datos apoya la hipótesis de que la preservación de la viabilidad miocárdica durante la reperfusión se debe en parte a la atenuación de las consecuencias deletéreas de grandes cantidades de ERO producidas en la mitocondria (figuras 10–1 y 10–2).

EVIDENCIA CLÍNICA DEL PREACONDICIONAMIENTO ANESTÉSICO

La estrategia del PCA se implementó recientemente en la práctica clínica diaria.[145] El PCA se ha demostrado en estudios clínicos efectuados en pacientes de cirugía cardiaca, principalmente en cirugía de revascularización coronaria. La isquemia miocárdica es parte integral de este tipo de cirugía, permitiendo la secuencia de preacondicionamiento, isquemia y reperfusión en el mismo protocolo clínico. El primer estudio clínico del uso de un protocolo de preacondicionamiento con un agente anestésico se publicó en 1999[146] y demostró que la administración de isoflurano antes del pinzamiento de la aorta produce una menor liberación posoperatoria de creatincinasa (MB–CK) y troponinas. En estudios posteriores se confirmó la disminución posoperatoria de los marcadores de lesión cardiaca con el empleo de anestésicos inhalados.[147–149]

De Hert y col. demostraron que el efecto cardioprotector del sevoflurano medido con niveles de troponina I más baja y mayor preservación de la función cardiaca es más aparente cuando el anestésico volátil se administra durante todo el procedimiento quirúrgico.[150] Murphy y col. observaron que el uso de morfina en lugar de fentanilo permite un protocolo de PCA que produce una mejor función cardiaca en la cirugía de coronarias.[151]

Seccaeccia y col.[152] hicieron un estudio longitudinal de 34 310 operaciones de coronarias realizadas entre 2002 y 2004 en 64 centros de cirugía cardiaca en Italia. Ellos valoraron la mortalidad ajustada al riesgo en cada centro. También se efectuó una investigación en los 64 centros para valorar la mortalidad con el uso de los anestésicos volátiles.[153]

Un metaanálisis reciente demuestra que el desflurano y el sevoflurano reducen la mortalidad posoperatoria y la frecuencia de infarto del miocardio después de la cirugía cardiaca con ventajas significativas en cuanto a la troponina T y su liberación en el posoperatorio, la necesidad de soporte inotrópico, el tiempo de ventilación mecánica, el tiempo en la terapia intensiva y el tiempo de estancia hospitalaria.[154]

En otro metaanálisis sistemático reciente sobre ensayos aleatorizados que comparan la anestesia inhalada con la anestesia no inhalada en cirugía de derivación coronaria se demostró que los anestésicos volátiles están asociados con una mejor protección miocárdica, en comparación con los anestésicos intravenosos,[155] como lo demuestra el mejoramiento en el índice cardiaco y un nivel reducido de troponina I liberada. Es probable que el efecto antiinflamatorio de los anestésicos inhalados (p. ej., el sevoflurano) durante este tipo de cirugía constituya una importante característica cardioprotectora que apoye su uso.[156] El empleo de sevoflurano para inducir y mantener la anestesia se asocia con una mejor estabilidad hemodinámica y un daño cardiaco relativamente menor, en comparación con el propofol.[157–159] Además, en los pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria de mínima invasión, el sevoflurano proporcionó mayor protección miocárdica que el propofol.[159,160] Aun cuando la investigación clínica indica que el sevoflurano es cardioprotector en pacientes con enfermedad isquémica, existen diversos factores —como la edad, la diabetes y la duración de la isquemia miocárdica— que podrían limitar estos beneficios;[161] por lo tanto, se necesitan más investigaciones en la clínica antes de recomendarlo como un anestésico de elección. Es importante señalar, sin embargo, que el efecto benéfico producido por el sevoflu-

rano no es influido por el tipo de cardioplejía utilizada en cirugías cardiacas[162] y que los pacientes de cirugías valvulares tienen una mejor cardioprotección cuando se usa este anestésico.[163,164]

CARDIOPROTECCIÓN EN CIRUGÍA NO CARDIACA

Las guías de la *American Heart Association* y el *American College of Cardiology* recomiendan los agentes anestésicos volátiles para el mantenimiento de la anestesia general durante la cirugía no cardiaca en los pacientes que tienen riesgo de infarto del miocardio (clase IIa, nivel de evidencia B). Sin embargo, aún es controversial si los anestésicos inhalados también tienen propiedades cardioprotectoras en la cirugía no cardiaca.[165] En un metaanálisis reportado en 2007 se hicieron 79 estudios con 6 219 pacientes (2 768 recibieron anestesia total intravenosa y 3 451 desflurano o sevoflurano) sometidos a cirugía no cardiaca y no se reportaron infartos del miocardio ni muertes en ninguno de los grupos.[166]

CONCLUSIÓN

Existe un gran número de evidencias obtenidas en los últimos años sobre las acciones cardioprotectoras de los anestésicos cuando se administran antes de la isquemia miocárdica o en fases tempranas de la reperfusión. Queda claro que la eficacia de cada uno de estos anestésicos es diferente y que hay unos cuantos ejemplos que proporcionan una cardioprotección evidente.

Los estudios clínicos aún son escasos, puesto que aún no se ha trasladado al contexto clínico la mayor parte de la extensa investigación experimental que se ha realizado.

La diversidad de los mecanismos propuestos para la protección por anestésicos quizá contribuyó a la lenta adopción–utilización de ciertos anestésicos como agentes cardioprotectores en cirugías cardiacas y no cardiacas. Sin embargo, los eventos de señalización durante el PCA están presentes no sólo en los miocitos, sino también en otros tipos celulares. Inclusive se sabe que los anestésicos pueden reducir el daño en otros órganos, lo cual se ha denominado "precondicionamiento remoto" o "precondicionamiento a distancia". Esto hace pensar que aún se está lejos de sacar el máximo beneficio de los anestésicos, a pesar de que se ha avanzado de manera significativa en el entendimiento de los mecanismos del PCA.

Se requieren estudios adicionales que permitan ponderar la importancia de cada uno, el tiempo de activación y las interconexiones entre ellos. Se espera que en un futuro no tan lejano la estrategia del preacondicionamiento y del posacondicionamiento pueda llegar a constituir una herramienta poderosa en el manejo de pacientes con coronariopatía isquémica durante la cirugía cardiaca y no cardiaca.

REFERENCIAS

1. **Mangano DT:** Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 1990;72:153–184.
2. **Bolil R:** Mechanism of myocardial "stunning". *Circulation* 1990;1982:723–738.
3. **Bernier M, Manning AS, Hearse DJ:** Reperfusion arrhythmias: dose–related protection by anti–free radical intervention. *Am J Physiol* 1989;256:h1344–h1352.
4. **Hearse DJ, Manning AS, Downey JM, Yellon DM:** Xantine oxidase: a critical mediator of myocardial injury during ischemia and reperfusion? *Acta Physiol Scand* 1986;548(Suppl):65–78.
5. **Warltier DC, Pagel PS, Kersten JR:** Approaches to the prevention of perioperative myocardial ischemia. *Anesthesiology* 2000;92:253–259.
6. **Spieckermann PG, Brückner J, Kübler W, Lohr B, Bretschneider HJ:** Preischemic stress and resuscitation time of the heart. *Verh Dtsch Ges Kreislaufforsch* 1969;33: 358–364.
7. **Freedman BM, Hamm DP, Everson CT *et al.:*** Enflurane enhances postischemic functional recovery in the isolated rat hearts. *Anesthesiology* 1985;62:29–33.
8. **Rosenkranz ER, Buckberg GD:** Myocardial protection during surgical coronary reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:1235–1246.
9. **Braunwald E, Kloner RA:** The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982;66:1146–1149.
10. **Murray CE, Jennings RB, Reimer KA:** Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124–1136.
11. **Edwards R, Surin AT, Rakhit R, Marber MS:** Therapeutic potential of ischaemic preconditioning. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:87–97.
12. **Kloner RA, Rezkalla SH:** Preconditioning, postconditioning and their application to clinical cardiology. *Cardiovasc Res* 2006;70:297–307.
13. **Liu Y, Downey JM:** Ischemic preconditioning protects against infarction in rat heart. *Am J Physiol* 1992;263: H1107–H1112.
14. **Millar CG, Baxter GF, Thiemermann C:** Protection of the

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

myocardium by ischaemic preconditioning: mechanisms and therapeutic implications. *Pharmacol Ther* 1996;69:143–151.

15. **Warltier DC, al–Wathiqui MH, Kampine JP, Schmeling WT:** Recovery of contractile function of stunned myocardium in chronically instrumented dogs is enhanced by halothane or isoflurane. *Anesthesiology* 1988;69:552–565.
16. **Cason BA, Gamperl AK, Slocum RE, Hickey RF:** Anesthetic–induced preconditioning: previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits. *Anesthesiology* 1997;87:1182–1190.
17. **Kato R, Foex P:** Myocardial protection by anesthetic agents against ischemia–reperfusion injury: an update for anesthesiologist. *Can J Anaesth* 2002;49:777–791.
18. **Kevin LG, Novalija E, Stowe DF:** Reactive oxygen species as mediators of cardiac injury and protection: the relevance to anesthesia practice. *Anesth Analg* 2005;101:1275–1287.
19. **Riess ML, Camara AK, Rhodes SS *et al.:*** Increasing heart size and age attenuate anesthetic preconditioning in Guinea pig isolated hearts. *Anesth Analg* 2005;101:1572–1576.
20. **Coetzee A, Skein W, Genade S, Lochner A:** Enflurane and isoflurane reduce reperfusion dysfunction in the isolated rat heart. *Anesth Analg* 1993;76:602–608.
21. **Mattheussen M, Rusy BF, van Aken H, Flameng W:** Recovery of function and adenosine triphosphate metabolism following myocardial ischemia induced in the presence of volatile anesthetics. *Anesth Analg* 1993;76:69–75.
22. **Schlack W, Preckel B, Stunneck D, Thamer V:** Effects of halothane, enflurane, isoflurane, sevoflurane and desflurane on myocardial reperfusion injury in the isolated rat heart. *Br J Anaesth* 1998;81:913–919.
23. **Cope DK, Impastato WK, Cohen MV, Downey JM:** Volatile anesthetics protect the ischemic rabbit myocardium from infarction. *Anesthesiology* 1997;86:699–709.
24. **De Hert SG:** Volatile anesthetics and cardiac function. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;10:33–42.
25. **Tarnow J, Markschies HA, Schulte SU:** Isoflurane improves the tolerance to pacing–induced myocardial ischemia. *Anesthesiology* 1986;64:147–156.
26. **Buffington CW, Romson JL, Levine A, Huang AH:** Isoflurane induces coronary steal in a canine model of chronic coronary occlusion. *Anesthesiology* 1987;66:280–292.
27. **Agnew NM, Pennefather SH, Russell GN:** Isoflurane and coronary heart disease. *Anaesthesia* 2002;57:338–347.
28. **Crystal GJ, Gurevicius J, Salem MR:** Isoflurane–induced coronary vasodilation is preserved in reperfused myocardium. *Anesth Analg* 1996;82:22–28.
29. **Heindl B, Reichle FM, Azhler S, Conzen PF, Becker BF:** Sevoflurane and isoflurane protect the reperfused guinea pig heart by reducing postischemic adhesion of polymorphonuclear neutrophils. *Anesthesiology* 1999;91:521–530.
30. **Kersten JR, Schmeling TJ, Hettrick DA, Pagel PS, Gross GJ *et al.:*** Mechanism of myocardial protection by isoflurane. Role of adenosine triphosphate–regulated potassium (KATP) channels. *Anesthesiology* 1996;85:794–807.
31. **Dworschak M, Breukelmann D, Hannon JD:** The impact of isoflurane during simulated ischemia/reoxygenation on intracellular calcium, contractile function, and arrhythmia in ventricular myocytes. *Anesth Analg* 2004;99:1302–1307.
32. **Takahata O, Ichihara K, Ogawa H:** Effects of sevoflurane on ischaemic myocardium in dogs. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:449–456.
33. **Piriou V, Chiari P, Lhuillier F, Bastien O, Loufoua J *et al.:*** Pharmacological preconditioning: comparison of desflurane, sevoflurane, isoflurane and halothane in rabbit myocardium. *Br J Anaesth* 2002;89:486–491.
34. **Hara T, Tomiyasu S, Sungsam C, Fukusaki M, Sumikawa K:** Sevoflurane protects stunned myocardium through activation of mitochondrial ATP–sensitive potassium channels. *Anesth Analg* 2001;92:1139–1145.
35. **Riess ML, Camara AK, Novalija E, Chen Q, Rhodes SS *et al.:*** Anesthetic preconditioning attenuates mitochondrial Ca^{2+} overload during ischemia in Guinea pig intact heart: reversal by 5–hydroxydecanoic acid. *Anesth Analg* 2002;95: 1540–1546.
36. **Chen Q, Camara AK, An J, Novalija E, Riess ML *et al.:*** Sevoflurane preconditioning before moderate hypothermic ischemia protects against cytosolic Ca^{2+} loading and myocardial damage in part via mitochondrial K(ATP) channels. *Anesthesiology* 2002;97:912–920.
37. **Novalija E, Varadarajan SG, Camara AK, An J, Chen Q *et al.:*** Anesthetic preconditioning: triggering role of reactive oxygen and nitrogen species in isolated hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H44–H52.
38. **An J, Varadarajan SG, Novalija E, Stowe DF:** Ischemic and anesthetic preconditioning reduces cytosolic Ca^{2+} and improves Ca^{2+} responses in intact heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;281:H1508–H1523.
39. **Hendl B, Conzen PF, Becker BF:** The volatile anesthetic sevoflurane mitigates cardiodepressive effects of platelets in reperfused hearts. *Basic Res Cardiol* 1999;94:102–111.
40. **Kawamura T, Kadosaki M, Nara N, Kaise A, Suzuki H *et al.:*** Effects of sevoflurane on cytokine balance in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;20:503–508.
41. **Nader ND, Karamanoukian HL, Reedy RL, Salehpour F, Knight PR:** Inclusion of sevoflurane in cardioplegia reduces neutrophil activity during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;20:57–62.
42. **Cromheecke S, Pepermans V, Hendrickx E, Lorsomradee S, Ten Broecke PW *et al.:*** Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing aortic valve replacement with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2006;103: 289–296.
43. **Hartman JC, Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, Warltier DC:** Influence of desflurane on regional distribution of coronary blood flow in a chronically instrumented canine model of multivessel coronary artery obstruction. *Anesth Analg* 1991;72:289–299.
44. **Warltier DC, Pagel PS:** Cardiovascular and respiratory actions of desflurane: is desflurane different from isoflurane? *Anesth Analg* 1992;75:S17–S29.
45. **Preckel B, Schlack W, Comfere T, Obal D, Barthel H *et al.:*** Effects of enflurane, isoflurane, sevoflurane and desflurane on reperfusion injury after regional myocardial ischaemia in the rabbit heart *in vivo*. *Br J Anaesth* 1998;81:905–912.
46. **Pagel PS, Hettrick DA, Lowe D, Tessmer JP, Warltier DC:** Desflurane and isoflurane exert modest beneficial actions on left ventricular diastolic function during myocardial ischemia in dogs. *Anesthesiology* 1995;83:1021–1035.
47. **Toma O, Weber NC, Wolter JI, Obal D, Preckel B *et al.:*** Desflurane preconditioning induces time–dependent activation of protein kinase C epsilon and extracellular signal–reg-

ulated kinase 1 and 2 in the rat heart *in vivo*. *Anesthesiology* 2004;101:1372–1380.

48. **Tsai SK, Lin SM, Huang CH, Hung WC, Chih CL *et al.:*** Effect of desflurane–induced preconditioning following ischemia–reperfusion on nitric oxide release in rabbits. *Life Sci* 2004;76:651–660.
49. **Smul TM, Lange M, Redel A, Burkhard N, Roewer N *et al.:*** Desflurane–induced preconditioning against myocardial infarction is mediated by nitric oxide. *Anesthesiology* 2006; 105:719–725.
50. **Toller WG, Gross ER, Kersten JR, Pagel PS *et al.:*** Sarcolemmal and mitochondrial adenosine triphosphate–dependent potassium channels: mechanism of desflurane–induced cardioprotection. *Anesthesiology* 2000;92:1731–1739.
51. **Lange M, Smul TM, Blomeyer CA, Redel A, Klotz KN *et al.:*** Role of the beta 1–adrenergic pathway in anesthetic and ischemic preconditioning against myocardial infarction in the rabbit heart in vivo. *Anesthesiology* 2006;105:503–510.
52. **Haelewyn B, Zhu L, Hanouz JL, Persehaye E, Roussel S *et al.:*** Cardioprotective effects of desflurane: effect of timing and duration of administration in rat myocardium. *Br J Anaesth* 2004;92:552–227.
53. **Preckel B, Thamer V, Schlack W:** Beneficial effects of sevoflurane and desflurane against myocardial reperfusion injury after cardioplegic arrest. *Can J Anaesth* 1999;46: 1076–1081.
54. **Lopatka CW, Muzi M, Ebert TJ:** Propofol, but etomidate, reduces desflurane–mediated sympathetic activation in humans. *Can J Anaesth* 1999;46:342–347.
55. **Guarracino F, Landoni G, Tritapepe L, Pompei F, Leoni A *et al.:*** Myocardial damage prevented by volatile anesthetics: a multicenter randomized controlled study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;20:477–483.
56. **Weber NC, Toma O, Awan S, Frassdorf J, Preckel B *et al.:*** Effects of nitrous oxide on the rat heart *in vivo:* another inhalational anesthetic that preconditions the heart? *Anesthesiology* 2005;103:1174–1182.
57. **Oguchi T, Kashimoto S, Yamaguchi T, Nakamura T, Kumazawa T:** Comparative effects of halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane on function and metabolism in the ischaemic rat heart. *Br J Anaesth* 1995;74:569–575.
58. **Glantz L, Ginosar Y, Chevion M, Gozal Y, Elami A *et al.:*** Halothane prevents postischemic production of hydroxyl radicals in the canine heart. *Anesthesiology* 1997;86:440–447.
59. **Schlack W, Preckel B, Barthel H, Obal D, Thamer V:** Halothane reduces reperfusion injury after regional ischaemia in the rabbit heart *in vivo*. *Br J Anaesth* 1997;79:88–96.
60. **Yang Z, Harrison SM, Steele DS:** ATP–dependent effects of halothane on SR Ca^{2+} regulation in permeabilized atrial myocytes. *Cardiovasc Res* 2005;65:167–176.
61. **Kowalski C, Zahler S, Becker BF, Flaucher A, Conzen PF *et al.:*** Halothane, isoflurane and sevoflurane reduce postischemic adhesion of neutrophils in the coronary system. *Anesthesiology* 1997;86:188–195.
62. **Weber NC, Toma O, Damla H, Wolter JI, Schlack W *et al.:*** Upstream signaling of protein kinase C–epsilon in xenon–induced pharmacological preconditioning. Implication of mitochondrial adenosine triphosphate dependent potassium channels and phosphatidylinositol–dependent kinase–1. *Eur J Pharmacol* 2006;539:1–9.
63. **Preckel B, Mullenheim J, Moloschavij A, Thamer V, Schlack W:** Xenon administration during early reperfusion reduces infarct size after regional ischemia in the rabbit heart in vivo. *Anesth Analg* 2000;91:1327–1332.
64. **Bovill JG:** Intravenous anesthesia for the patient with left ventricular dysfunction. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;10:43–48.
65. **Reinke LA, Kotake Y, Moore DR, Nanji AA:** Free radical formation during ketamine anesthesia in rats: a cautionary note. *Free Radic Biol Med* 1998;24:1002–1006.
66. **Ko SH, Lee SK, Han YJ, Choe H, Kwak YG *et al.:*** Blockade of myocardial ATP–sensitive potassium channels by ketamine. *Anesthesiology* 1997;87:68–74.
67. **Hanouz JL, Zhu L, Persehaye E *et al.:*** Ketamine preconditions isolated human right atrial myocardium: roles of adenosine triphosphate–sensitive potassium channels and adrenoceptors. *Anesthesiology* 2005;102–1190–1196.
68. **Weigand MA, Schmidt H, Zhao Q, Plaschke K, Martin E *et al.:*** Ketamine modulates the stimulated adhesion molecule expression on human neutrophils *in vitro*. *Anesth Analg* 2000;90:206–212.
69. **Nishina K, Akamatsu H, Mikawa K *et al.:*** The inhibitory effects of thiopental, midazolam and ketamine on human neutrophil functions. *Anesth Analg* 1998;86:159–165.
70. **Szekely A, Heindl B, Zahler S, Conzen PF, Becker BF:** Nonuniform behavior of intravenous anesthetics on postischemic adhesion of neutrophils in the Guinea pig heart. *Anesth Analg* 2000;90:1293–1300.
71. **Kokita N, Hara Abiko Y, Arakawa J, Hashizume H, Namiki A:** Propofol improves functional and metabolic recovery in ischemic reperfused isolated rat heart. *Anesth Analg* 1998;86:252–258.
72. **Murphy PG, Myers DS, Davies MJ, Webster NR, Jones JG:** The antioxidant potential of propofol (2, 6–diisopropylphenol). *Br J Anaesth* 1992;68:613–618.
73. **Green TR, Bennett SR, Nelson VM:** Specificity and properties of propofol as an antioxidant free radical scavenger. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994;129:163–169.
74. **Musacchio E, Rizzoli V, Blanchi M, Bindoli A, Galzigna L:** Antioxidant action of propofol on liver microsomes, mitochondria and brain synaprosomes in the rat. *Pharmacol Toxicol* 1991;69:75–77.
75. **Javadov SA, Lim KHH, Ker PM, Suleiman MS, Angelini GD *et al.:*** Protection of hearts from reperfusion injury by propofol is associated with inhibition of the mitochondrial permeability transition. *Cardiovasc Res* 2000;45:360–369.
76. **Kamaya N, Murray PA, Damron DS:** Propofol and ketamine only inhibit intracellular Ca^{2+} transients and contraction in rat ventricular myocytes at supraclinical concentrations. *Anesthesiology* 1998;88:781–791.
77. **Kahraman S, Demiyurek AT:** Propofol is a peroxynitrite scavenger. *Anesth Analg* 1997;84:1127–1129.
78. **Kahraman S, Kilme K, Dal D, Erdem K:** Propofol attenuates formation of lipid peroxides in tourniquet–induced ischemia–reperfusion injury. *Br J Anaesth* 1997;78:279–281.
79. **Sayin MM, Ozatamer O, Tasoz R, Kiline K, Unal N:** Propofol attenuates myocardial lipid peroxidation during coronary artery bypass grafting surgery. *Br J Anaesth* 2002;89:242–246.
80. **Ruigrok TJ, Slade AM, van der Meer P, de Moes D, Sinclair DM *et al.:*** Different effects of thiopental in severe hypoxia, total ischemia, and low–flow ischemia in rat heart muscle. *Anesthesiology* 1985;63:172–178.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

81. **Kashimoto S, Hinohara S, Tanaka Y, Kumazawa T:** Effects of thiopental on cardiac energy metabolisms in post-ischemic reperfusion in rat. *J Anesth* 1987;1:77–81.
82. **Schultz JE, Rose E, Yao Z, Gross GJ:** Evidence for involvement of opioid receptors in ischemic preconditioning in rat hearts. *Am J Physiol* 1995;268:H2157–H2161.
83. **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.
84. **Liang BT, Gross GJ:** Direct preconditioning of cardiac myocytes via opioid receptors and Katp channels. *Circ Res* 1999;84:1396–99.
85. **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.
86. **Benedict PE, Benedict MB, Su TP, Bolling SF:** Opiate drugs and beta receptor–mediated myocardial protection. *Circulation* 1999;100(Supl II):357–360.
87. **Kato R, Ross S, Foex P:** Fentanyl protects the heart against ischaemic injury via opioid receptors. *Br J Anesth* 2000;84: 204–214.
88. **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.
89. **Schwartz CF, Georges AJ, Gallager MA:** Delta opioid receptors and low–temperature myocardial protection. *Ann Thorac Surg* 1999;68:2089–2092.
90. **Mayfield KP, D'Alecy LG:** Role of endogenous opioid peptides in the acute adaptation to hypoxia. *Brain Res* 1992;582: 226–231.
91. **Mayfield KP, D'Alecy LG:** Delta 1 opioid agonist acutely increases hypoxic tolerance. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 268:683–688.
92. **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.
93. **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.
94. **Liang C, Imai N, Stone CK, Woolf PD:** The role of endogenous opioids in congestive heart failure. *Circulation* 1987; 75:443–451.
95. **Zaugg M, Lucchinetti E, Uecker M:** Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part I. Signaling and cytoprotective mechanism. *Br J Anaesth* 2003;91:551–565.
96. **Noma A:** ATP–regulated K^+ channels in cardiac muscle. *Nature* 1983;305:147–148.
97. **Nichols CG, Lederer WJ:** The regulation of ATP–sensitive K^+ channel activity in intact and permeabilized rat ventricular myocytes. *J Physiol* 1990;423:91–110.
98. **Inoue I, Nagase H, Kishi K *et al.*:** ATP–sensitive K^+ channel in the mitochondrial inner membrane. *Nature* 1991;352: 244–247.
99. **Yao Z, Gross GJ:** Effects of the KATP channel opener bimakalim on coronary blood flow, monophasic action potential duration, and infarct size in dogs. *Circulation* 1994;89: 1769–1775.
100. **Hamada K, Yamazaki J, Nagao T:** Shortening of action potential duration is not prerequisite for cardiac protection by ischemic preconditioning or a KATP channel opener. *J Mol Cell Cardiol* 1998;30:1369–1379.
101. **Inagaki N, Gonoi T, Clement JP IV *et al.*:** Reconstitution of IKATP: an inward rectifier subunit plus the sulfonylurea receptor. *Science* 1995;270:1166–1170.
102. **Suzuki M, Sasaki N, Miki T *et al.*:** Role of sarcolemal K(ATP) channels in cardioprotection against ischemia/reperfusion injury in mice. *J Clin Invest* 2002;109:509–516.
103. **Dos Santos R, Kowaltowski AJ, Laclau MN *et al.*:** Mechanisms by which opening the mitochondrial ATP–sensitive K^+ channel protect the ischemic heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H284–295.
104. **Dzeja PP, Holmuhamedov EL, Ozcan C *et al.*:** Mitochondria: gateway for cytoprotection. *Circ Res* 2001;89:744–746.
105. **Holmuhamedov EL, Wang L, Terzic A:** ATP–sensitive K^+ channel opener prevent Ca^{++} overload in rat cardiac mitochondria. *J Physiol* 1999;519:347–360.
106. **Holmuhamedov EL, Jovanovic S, Dzeja PP *et al.*:** Mitochondrial ATP–sensitive K^+ channels modulate cardiac mitochondrial function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1998; 275:H1567–H1576.
107. **Minners J, Lacerda L *et al.*:** Ischemic and pharmacological preconditioning in Girard cells and C2C12 myotubes induce mitochondrial uncoupling. *Circ Res* 2001;89:787–792.
108. **Halestrap AP:** The regulation of the matrix volume of mammalian mitochondria *in vivo* and *in vitro* and its role in the control of mitochondrial metabolism. *Biochim Biophys Acta* 1989;355–382.
109. **Garlid KD:** Cation transport in mitochondria: the potassium cycle. *Biochim Biophys Acta* 1996;1275:123–126.
110. **Garlid KD:** On the mechanism of the regulation of the mitochondrial K^+/H^+ exchanger. *J Biol Chem* 1980;255:11273–11279.
111. **Green DR, Reed JC:** Mitochondrial and apoptosis. *Science* 1998;281:1309–1312.
112. **Akao M, Ohler A, O'Rourke B *et al.*:** Mitochondrial ATP–sensitive K^+ channels inhibit apoptosis induced by oxidative stress in cardiac cells. *Circ Res* 2001;88:1267–1275.
113. **Ozcan C, Bienengraeber M, Dzeja PP *et al.*:** Potassium channel opener protect cardiac mitochondria by attenuating oxidant stress at reoxygenation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282:H531–H539.
114. **Fryer RM, Eells JT, Hsu AK *et al.*:** Ischemic preconditioning in rats: role of the mitochondrial K(ATP) channel in preservation of the mitochondrial function. *Am J Physiol Heart Cir Physiol* 2000;278:H305–H312.
115. **Tanonaka K, Taguchi T, Koshimizu M *et al.*:** Role of an ATP–sensitive potassium channel opener, YM934, in mitochondrial energy production in ischemic/reperfused heart. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;291:710–716.
116. **Novalija E, Kevin LG, Eells JT *et al.*:** Anesthetic preconditioning improves adenosine triphosphate synthesis and reduces reactive oxygen species formation in mitochondria after ischemia by a redox dependent mechanism. *Anesthesiology* 2003;98:1155–1163.
117. **Riess ML, Novalija E, Camara AK *et al.*:** Preconditioning with sevoflurane reduces nicotinamide adenine dinucleotide during ischemia/reperfusion in isolated hearts: reversal by 5–hydroxydecanoic acid. *Anesthesiology* 2003;98:378–395.
118. **Kroemer G, Reed JC:** Mitochondrial control of the cell death. *Nat Med* 2000;6:513–519.

119. **Griffiths EJ, Halestrap AP:** Protection by cyclosporine A of ischemia reperfusion–induced damage in isolated rat hearts. *J Mol Cell Cardiol* 1993;25:1461–1469.
120. **Charke SJ, McStay GP, Halestrap AP:** Sanglifehrin A acts as a potent inhibitor of the mitochondrial permeability transition and reperfusion injury of the heart by binding to cyclophilin–D at a different site from cyclosporine A. *J Biol Chem* 2002;277:24793–34799.
121. **Zorov DB, Filburn CR, Klotz LO *et al.:*** Reactive oxygen species (ROS)–induced ROS release: a new phenomenon accompanying induction of the mitochondrial permeability transition cardiac myocytes. *J Exp Med* 2000;192:1001–1014.
122. **Kowaltowski AJ, Castilho RF, Vercesi AE:** Mitochondrial permeability transition and oxidative stress. *FEBS Lett* 2001; 495:12–15.
123. **Hausenloy DJ, Maddock HL, Baxter GF *et al.:*** Inhibiting mitochondrial permeability transition pore: a new paradigm for myocardial preconditioning? *Cardiovasc Res* 2002;55: 534–543.
124. **Piriou V, Chiari P, Roesch OG *et al.:*** Effect of desflurane–induced preconditioning on mitochondrial transition pore opening. *Anesthesiology* 2003;99:A1538.
125. **Allard MF, Flint JD, English JC *et al.:*** Calcium overload during reperfusion is accelerated in isolated hypertrophied rat hearts. *J Mol Cell Cardiol* 1994;26:1551–1563.
126. **Miyamae M, Camacho SA, Weimer MW *et al.:*** Attenuation of post ischemic reperfusion injury is related to prevention of Ca^{++} overload in rat hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1996;271:H2145–2153.
127. **Di Lisa F, Bernardi P:** Mitochondrial function as a determinant of recovery or death in cell response to injury. *Mol Cell Biochem* 1998;184:379–391.
128. **Varadarajan SG, An J, Novalija E *et al.:*** Sevoflurane before or after ischemia improves contractile and metabolic function while reducing myoplasmatic Ca^{++} loading in intact hearts. *Anesthesiology* 2002;96:125–133.
129. **An J, Varadarajan SG, Novalija E *et al.:*** Ischemic and anesthetic preconditioning reduces cytosolic Ca^{++} and improves Ca^{++} responses in intact hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;281:H1508–1523.
130. **Wang L, Cherednichenko G, Hernández L *et al.:*** Preconditioning limits mitochondrial Ca^{++} during ischemia in rat hearts: role of K(ATP) channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:H2321–H2328.
131. **Riess ML, Camara AK, Novalija E *et al.:*** Anesthetic preconditioning attenuates mitochondrial Ca^{++} overload during ischemia in Guinea pigs intact hearts: reversal by 5–hydroxydecanoic acid. *Anesth Analg* 2002;95:1540–1546.
132. **Siegmund B, Schlack W, Ladilov YV *et al.:*** Halothane protects cardiomyocites against reoxygenation–induced hyper contracture. *Circulation* 1997;96:4372–4379.
133. **Davies LA, Gibson CN, Boyett MR *et al.:*** Effects of isoflurane, sevoflurane and halothane on myofilament Ca^{++} release in rat ventricular myocites. *Anesthesiology* 2000;93:1034–1044.
134. **Zucchi R, Ronca F, Ronca Testoni S:** Modulation of sarcoplasmic reticulum function: a new strategy in cardio protection? *Pharmacol Ther* 2001;89:47–65.
135. **Piper HM, Meuter K, Schaefer C:** Cellular mechanisms of ischemia–reperfusion injury. *Ann Thorac Surg* 2003;75: S644–S648.
136. **Mullenhein J, Ebel D, Frassdorf J *et al.:*** Isoflurane preconditions myocardium against infarction via release of free radicals. *Anesthesiology* 2002;96:934–940.
137. **Tanaka K, Weihrauch D, Khel F *et al.:*** Mechanism of preconditioning by isoflurane in rabbits: a direct role for reactive oxygen species. *Anesthesiology* 2002;97:1485–1490.
138. **Kevin LG, Novalija E, Riess ML *et al.:*** Sevoflurane exposure generates superoxide but leads to decreased superoxide during ischemia and reperfusion in isolated hearts. *Anesth Analg* 2003;96:949–955.
139. **Hall GM, Kirtland SJ, Baum H:** The inhibition of mitochondrial respiration by inhalational anesthetic agents. *Br J Anaesth* 1973;45:1005–1009.
140. **Hanley PJ, Ray J, Brandt U *et al.:*** Halothane, isoflurane and sevoflurane inhibit NADH–ubiquinone oxidoreductase (complex I) of cardiac mitochondria. *J Physiol* 2002;544: 687–693.
141. **Riess ML, Camara AK, Chen Q *et al.:*** Altered NADH and improved function by anesthetic and ischemic preconditioning in Guinea pig intact hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H53–H60.
142. **Riess ML, Eells JT, Kevin LG *et al.:*** Attenuation of mitochondrial respiration by sevoflurane in isolated cardiac mitochondria is mediated in part by reactive oxygen species. *Anesthesiology* 2004;100:498–505.
143. **Ludwig LM, Tanaka K, Eells JT *et al.:*** Preconditioning by isoflurane is mediated by reactive oxygen species generated from mitochondrial electron transport chain complex III. *Anesth Analg* 2004;99:1308–1315.
144. **Piriou V, Chiari P, Gateau–Roesch O *et al.:*** Desflurane–induced preconditioning alters calcium–induced mitochondrial permeability transition. *Anesthesiology* 2004;100:581–588.
145. **De Hert SG:** The concept of anaesthetic–induced cardioprotection: clinical relevance. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005;19:445–459.
146. **Belhomme D, Peynet J, Louzy M *et al.:*** Evidence for preconditioning by isoflurane in coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1999;100:11340– 11344.
147. **Julier K, da Silva R, García C, Bestmann L, Frascarolo P *et al.:*** Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: a double–blinded, placebo–controlled, multicenter study. *Anesthesiology* 2003;98:1315–1327.
148. **Tritapepe L, Landoni G, Guarracino F, Pompei F, Crivellari M *et al.:*** Cardiac protection by volatile anaesthetics: a multicenter randomized controlled study in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Eur J Anaesthesiol* 2007;24:323–331.
149. **Guarracino F, Landoni G, Tritapepe L, Pompei F, Leoni A *et al.:*** Myocardial damage prevented by volatile anesthetics: a multicenter randomized controlled study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;20:477–483.
150. **De Hert SG, van der Linden PJ, Cromheecke S, Meeus R, Nelis A *et al.:*** Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. *Anesthesiology* 2004;101:299–310.
151. **Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Avram MJ, Vender JS:** Opioids and cardioprotection: the impact of mor-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

phine and fentanyl on recovery of ventricular function after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006; 20:493–502.

152. **Seccareccia F, Perucci CA, D'Errigo P, Arca M, Fusco D *et al.:*** The Italian CABG Outcome Study: short–term outcomes in patients with coronary artery bypass graft surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:56–62. (Discussion 62–64.)
153. **Bignami E, Landoni G, Fochi O, Calabro MG, Scandroglio AM *et al.:*** *Volatile anesthetics reduce mortality in cardiac surgery: a meta regression on 34 310 Italian patients.* SMART. Milán, 2008.
154. **Landoni G, Biondi ZGG, Zangrillo A, Bignami E, D'Avolio S *et al.:*** Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta–analysis of randomized clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007;21:502–511.
155. **Symons JA, Myles PS:** Myocardial protection with volatile anesthetic agents during coronary artery bypass surgery: a metaanalysis. *Br J Anaesth* 2006;97:127–136.
156. **Kawamura T, Kadosaki M, Nara N, Kaise A, Suzuki H *et al.:*** Effects of sevoflurane on cytokine balance in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;20:503–508.
157. **De Hert SG, Ten Broecke PW, Mertens E *et al.:*** Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology* 2002;97:42–49.
158. **Samarkandi AH, Mansour AK:** Induced preconditioning of cardiac performance in coronary bypass surgery–sevoflurane *vs.* propofol. *Middle East J Anesthesiol* 2004;17:833–844.
159. **Bein B, Renner J, Caliebe D, Scholz J, Paris A *et al.:*** Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function during minimally invasive direct coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg* 2005;100:610–616.
160. **Coetzee A, Skein W, Genade S, Lochner A:** Enflurane and isoflurane reduce reperfusion dysfunction in the isolated rat heart. *Anesth Analg* 1993;76:602–608.
161. **Riess ML, Stowe DF, Warltier DC:** Cardiac pharmacological preconditioning with volatile anesthetics: from bench to bedside? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286:H1603–H1607.
162. **Ebel D, Preckel B, You A, Mullenheim J, Schlack W *et al.:*** Cardioprotection by sevoflurane against reperfusion injury after cardioplegic arrest in the rat is independent of three types of cardioplegia. *Br J Anaesth* 2002;88:828–835.
163. **Van der Linden PJ, Daper A, Trenchant A, De Hert SG:** Cardioprotective effects of volatile anesthetics in cardiac surgery. *Anesthesiology* 2003;99:516–517.
164. **Cromheecke S, Pepermans V, Hendrickx E *et al.:*** Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing aortic valve replacement with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2006;103:289–296.
165. **Landoni G, Fochi O, Zangrillo A:** Cardioprotection by volatile anesthetics in noncardiac surgery? No, not yet at least. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1321.
166. **Fochi O, Bignami E, Landoni G *et al.:*** Cardiac protection by volatile anesthetics in non–cardiac surgery: a meta–analysis. *Minerva Anesthesiol* 2007;73:26.

Capítulo 11

Electrocardiografía diagnóstica perioperatoria

Bernardo Javier Fernández Rivera, Pastor Luna Ortiz

DIAGNÓSTICO DE LA ISQUEMIA

Introducción

Durante la oclusión de las arterias coronarias los efectos de la hipoxia en los modelos experimentales se desarrollan en tres etapas sucesivas: isquemia, lesión y necrosis (infarto), lo cual se correlaciona razonablemente bien con la enfermedad en los humanos. La aparición de cualquiera de estas manifestaciones obedece al grado de deprivación de flujo sanguíneo coronario; la isquemia y la lesión miocárdica son reversibles, pero el infarto (necrosis) es irreversible. Durante las fases iniciales de un infarto miocárdico se presentan dichas etapas: isquemia (en la zona externa), lesión (zona media) y necrosis (zona central) (figura 11–1).

En la práctica clínica, cerca de 75% de los pacientes con angina presentan un electrocardiograma en reposo normal. Por lo regular sólo durante el episodio de angina se altera la morfología del electrocardiograma (ECG). En estos casos son características las alteraciones electrocardiográficas en aproximadamente 80 a 85% de los pacientes con infarto agudo del miocardio en evolución,[1] pero su diagnóstico es difícil en infartos subendocárdicos y diafragmáticos, así como en el infarto del ventrículo derecho. Por otro lado, cuando un infarto se vuelve antiguo el electrocardiograma puede volverse normal, especialmente en los infartos diafragmáticos. Aun cuando el ECG es capaz de suministrar información muy valiosa, las anormalidades del segmento ST inespecíficas y las ondas Q no diagnósticas pueden conducir a un diagnóstico erróneo de enfermedad coronaria.

ISQUEMIA

La isquemia podría definirse como la afectación hipóxica precoz de un tejido. En el miocardio puede definirse por criterios clínicos en forma de angor o criterios electrocardiográficos por inversión de la onda T. Esta inversión se debe a que la repolarización ventricular es la fase que primero se afecta y es, por lo tanto, la más débil. Aunque se da mucha importancia al segmento ST para la vigilancia de los cambios tempranos como resul-

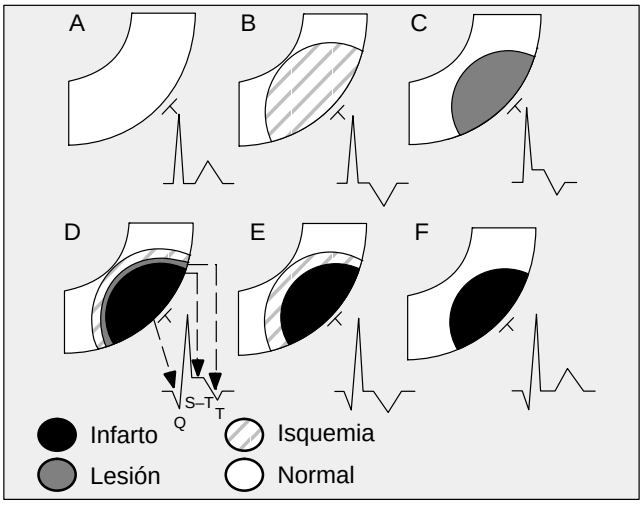


Figura 11–1. Comparación del tejido miocárdico normal con miocardio con isquemia, lesión e infarto. Mediante la electrocardiografía es posible diferenciar tres etapas en D. ***A.*** Miocardio sano. ***B.*** Miocardio con isquemia. ***C.*** Miocardio con lesión. ***D.*** Miocardio con lesión, isquemia y necrosis. ***E.*** Infarto subagudo. ***F.*** Infarto antiguo.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tado de la isquemia, hay que recordar que el primer dato en el ECG de isquemia es la casi inmediata aparición de ondas T picudas y simétricas. Esta fase es por lo regular de poca duración y casi siempre escapa a su observación, al igual que el aumento de amplitud de la onda R. La presencia de ondas T invertidas y simétricas en pacientes con enfermedad conocida de las arterias coronarias asociadas con depresión del segmento ST se relaciona hasta con 70% de los casos de enfermedad de la arteria coronaria descendente anterior o del tronco de la arteria coronaria izquierda.

Algunos autores indican que esto representa segmentos de miocardio aturdido o hibernante con alteración de la movilidad. No hay que perder de vista que son muy frecuentes las anormalidades de la onda T en el perioperatorio, sin que ello implique por fuerza enfermedad coronaria;[2] es posible que las anormalidades de la onda T constituyan la alteración perioperatoria más frecuente en la población quirúrgica.

Breslow[2] detectó anormalidades en la onda T dentro de la primera hora posterior a la cirugía en 18% de los integrantes de una población quirúrgica no seleccionada; cerca de dos tercios de las alteraciones consistían en un aplanamiento de la onda T y el resto en inversión de la onda T.

Sin embargo, estas alteraciones no se asociaron con ninguna morbilidad y, de hecho, esta incidencia fue semejante a la de la población con una enfermedad coronaria conocida. En este estudio se ilustra la relación de cambios de la onda T con una gran variedad de estímulos autonómicos, entre los que se incluyen cambios en la glucosa sérica, elevación de catecolaminas, ventilación mecánica, hiperventilación aguda y cirugía intraabdominal.

Cuando se produce un infarto, la isquemia puede localizarse topográficamente como la zona que se encuentra en contacto con el tejido sano, por un lado, y con el de lesión, por otro (figura 11–1), o bien, tal como se refiere en el cuadro 11–1, puede ser subendocárdica o subepicárdica.

Cuadro 11–1. Localización de la isquemia

Derivaciones	Localización de la isquemia
DI–AVL	Porción lateral alta de la pared libre del ventrículo izquierdo
DIII–AVF	Cara posteroinferior
V1,V2, V3	Anteroseptal
V1 a V3–V4 a V6	Anterior extensa
V5–V6	Porción lateral media de la pared libre del ventrículo izquierdo

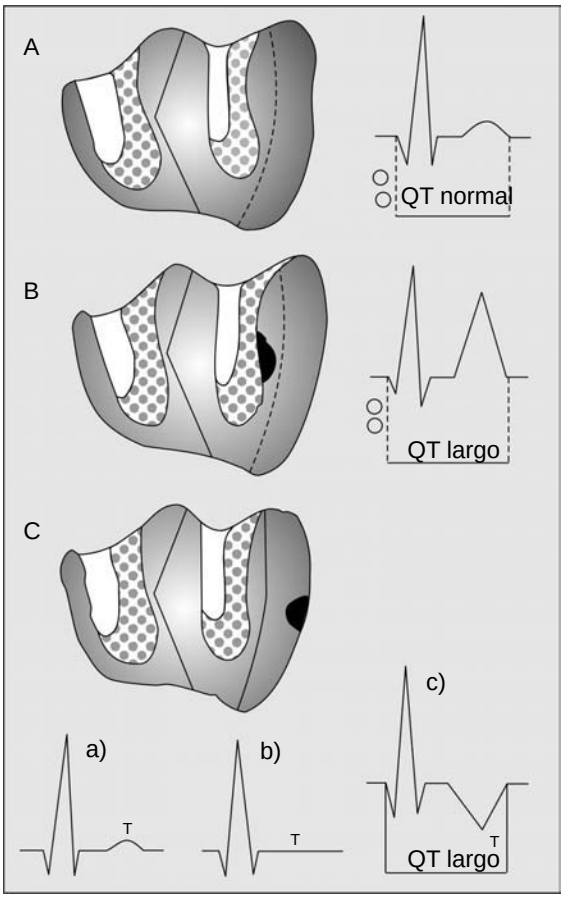


Figura 11–2. Cambios en el ECG en la isquemia. ***A.*** Línea del endocardio eléctrico que divide la pared libre ventricular en un tercio interno y dos tercios externos. Es morfológicamente normal en V5–V6 con onda T positiva, redondeada, con altura de un tercio de la onda R. ***B.*** Isquemia subendocárdica. Ejemplo en V5–V6 con la isquemia en la porción lateral media de la pared libre del ventrículo izquierdo; onda T alta, acuminada y simétrica; QT largo. ***C.*** Isquemia subepicárdica. Ejemplo en V5–V6, con isquemia en la porción lateral media de la pared libre del ventrículo izquierdo: a) onda T deprimida; b) onda T aplanada; c) onda T invertida acuminada y simétrica, y QT largo.

Isquemia subendocárdica

Se sitúa por dentro de la línea del endocardio eléctrico y se relaciona con la cavidad ventricular. Se caracteriza por presentar onda T alta y acuminada de ramas simétricas, y QT largo (figura 11–2).

Los cambios del ECG de la isquemia subendocárdica deben diferenciarse por:

- Sobrecarga diastólica del ventrículo izquierdo (en V5–V6) con alteración del segmento ST y QT normal.
- Vagotonía, la cual tiene QT normal y bradicardia.
- Hiperpotasemia, que tiene QT corto.

Isquemia subepicárdica

Se sitúa por fuera de la línea del endocardio eléctrico y se relaciona con el epicardio. Se caracteriza por presentar:

- Onda T deprimida, es decir, menos positiva de lo normal.
- Onda T aplanada a nivel de la línea isoeléctrica (más avanzada que en el caso anterior).
- Onda T invertida primaria, que es picuda y de ramas simétricas (más avanzada que en el segundo caso).
- QT largo.

Los cambios del ECG de la isquemia subepicárdica deben diferenciarse con la sobrecarga sistólica del ventrículo izquierdo (V5–V6) o del ventrículo derecho (V1–V2). En la sobrecarga hay un ST alterado con QT normal y la alteración de la onda T es de tipo secundario.

Dependiendo de las derivaciones en que se encuentren uno u otro de los tipos de isquemia mencionados podrá situarse el trastorno coronario con el ECG en reposo.

LESIÓN

La lesión representa una fase más avanzada de la hipoxia y, por lo tanto, un trastorno más grave en el funcionamiento electrofisiológico del miocardio. Esto se manifiesta por una despolarización incompleta, por lo que se mantiene la carga positiva cuando el tejido normal ya despolarizado presenta carga negativa, dando lugar a un vector de lesión cuya punta se dirige hacia la zona de lesión y afecta el segmento ST. El diagnóstico de lesión en el ECG es muy importante, por lo que debe tenerse sumo cuidado en el análisis de los cambios del segmento ST. Al decir que un paciente tiene isquemia en el ECG, sin duda se está realizando el diagnóstico de insuficiencia coronaria; sin embargo, cuando se dice que hay lesión, se coloca al paciente en un grado más avanzado de los trastornos coronarios (figura 11–3). La lesión aparece generalmente durante las primeras 48 h de instalado el cuadro clínico del infarto agudo del miocardio y desaparece entre dos y tres semanas después. Se supone que si persiste más de tres semanas es signo de mal pronóstico e incluso se debe sospechar la presencia de un aneurisma de la pared ventricular. Su localización se encuentra referida en el cuadro 11–2. En teoría, la zona de la lesión está situada entre la zona de la isquemia y la de necrosis (figura 11–4); igual que la isquemia, la lesión puede ser subendocárdica y subepicárdica.

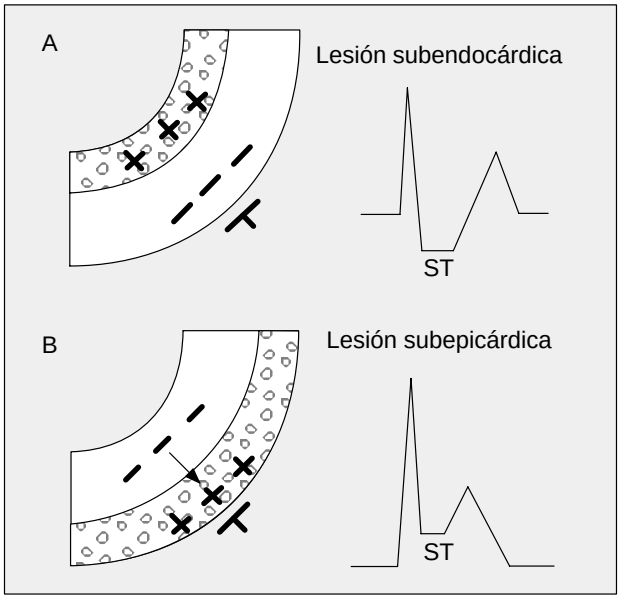


Figura 11–3. Lesión miocárdica. ***A.*** En la lesión subendocárdica existe el consenso de que el bloqueo de la despolarización es el responsable de la depresión del segmento ST; como resultado, la zona lesionada genera menos cargas positivas, ocasionando el infradesnivel. ***B.*** El mecanismo fundamental para producir el supradesnivel en la lesión subepicárdica es básicamente el mismo; la corriente de lesión se mueve hacia la zona lesionada en el subepicardio y el supradesnivel resulta del movimiento de la corriente sistólica hacia el electrodo.

Lesión subendocárdica

Se sitúa dentro de la línea del endocardio eléctrico y se caracteriza por presentar en el registro en reposo los siguientes cambios electrocardiográficos:

- Desnivel negativo del segmento ST, que a su vez puede aparecer como:

Cuadro 11–2. Localización de la lesión

Derivaciones	Localización de la isquemia
DI–AVL	Porción lateral alta de la pared libre del ventrículo izquierdo
DIII–AVF	Cara posteroinferior
V1,V2 y V3	Anteroseptal
V1 a V3–V4 a V6	Anterior extensa
V5–V6	Porción lateral media de la pared libre del ventrículo izquierdo

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

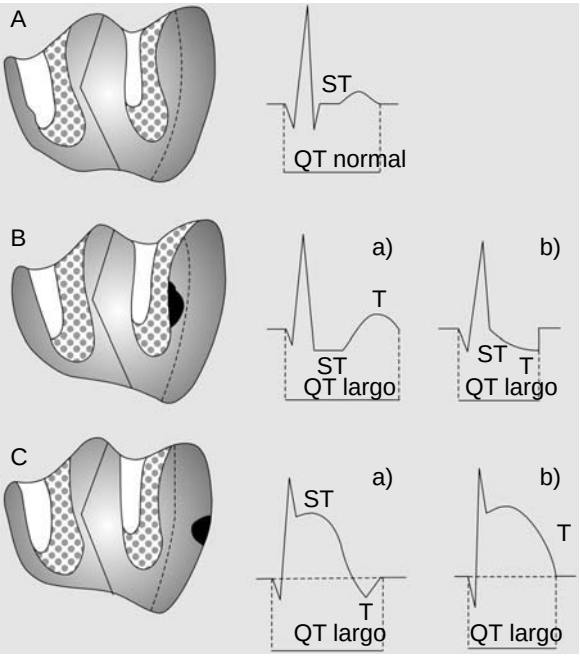


Figura 11–4. Cambios en el ECG en la lesión. ***A.*** Morfología normal en V5–V6 con el segmento ST en línea isoeléctrica y QT normal. ***B.*** Lesión subendocárdica. Lesión en la porción lateral media y en la pared libre del ventrículo izquierdo (V5–V6): a) ST con desnivel negativo horizontal; b) desnivel negativo del ST en declive. ***C.*** Lesión subepicárdica, lesión en la misma localización que b), visible en V5–V6: a) desnivel positivo del segmento ST con la concavidad hacia abajo y T invertida; b) desnivel del ST donde está incluida la onda T. Los ejemplos B y C tienen el QT largo.

  - Desnivel en declive.
  - Desnivel horizontal.
  - Desnivel ascendente. La mayoría de los autores lo consideran dudoso de alteración coronaria.
- Onda T positiva de tipo isquémico subendocárdica o como parte del segmento ST con el desnivel negativo.
- QT largo.

La lesión subendocárdica en el ECG en reposo puede aparecer en situaciones agudas, como en el infarto agudo del miocardio (pues en el endocardio no se manifiesta la necrosis en general y aunado a un cuadro clínico sugestivo se puede inferir el diagnóstico de lesión o infarto subendocárdico), y en situaciones crónicas, como en la insuficiencia coronaria crónica.

Lesión subepicárdica

Es la lesión que ocurre por fuera de la línea del endocardio eléctrico y se caracteriza por:

- Desnivel positivo del segmento ST con la concavidad hacia abajo.
- Onda T invertida de tipo isquemia subepicárdica o formando parte del segmento ST con desnivel positivo.
- QT largo.

NECROSIS

La necrosis indica muerte celular desde el punto de vista eléctrico y debe entenderse como sinónimo de zona eléctricamente inactiva (en histopatología tiene otro significado), que aparece después de la lesión en el trazo del ECG. En el infarto miocárdico reciente se observa una zona hemorrágica y en el antiguo hay fibrosis que sustituye las células miocárdicas, pero no hay necrosis desde el punto de vista histopatológico. En general aparece después de 48 h de instalado el cuadro clínico y por lo general no desaparece nunca. La necrosis se hace evidente por alguno de los criterios que se enumeran a continuación o por la presencia de todos ellos (cuadro 11–3).

Desaparición de los vectores normales

En este tipo de necrosis destacan las que aparecen en el *septum* interventricular. Su localización se refiere en el cuadro 11–4 y tiene las siguientes características:

- Necrosis del tercio medio septal (figura 11–5). Normalmente en esa zona del tabique se sitúa el vector I, que produce una onda R pequeña en V1 y V2, y una onda Q pequeña en V5 y V6. El vector I también desaparece cuando se establece la necrosis, por lo que desaparecen dichas ondas y el resultado es un complejo QS en VI y V2, y Rs en V5 y V6.
- Necrosis del tercio inferior septal (figura 11–6). En esta zona se encuentra el vector que produce la onda R en V3 y V4. Al producirse la necrosis se origina un complejo QS en dichas derivaciones por desaparición de la onda R.
- Necrosis de los dos tercios inferiores del *septum.* Esto ocasiona la suma de las descripciones anteriores.

Aparición de onda Q patológica

La definición tradicional de una onda Q anormal establece que tiene una duración de 0.04 segundos o más y

Cuadro 11–3. Resumen de las necrosis ventriculares

Localización	Derivaciones	Sucesos	Morfología final
Tercio medio del *septum*	V1–V2	Desaparece la R	QS
	V5–V6	Desaparece la Q	Rs
Tercio inferior del *septum*	V3–V4	Desaparece la R	QS
Dos tercios inferiores del *septum*	V1–V2	Desaparece la R	QS
	V3–V4	Desaparece la R	QS
	V5–V6	Desaparece la Q	Rs
Porción lateral alta de la pared libre del ventrículo izquierdo	DI–AVL	1. Q patológica	QR
		2. Q patológica + R pequeña o bien desaparece la R	QR QS
Cara posteroinferior del ventrículo izquierdo	DII–AVF	1. Q patológica	QR
		2. Q patológica + R pequeña o bien desaparece la R	Qr QS
Porción lateral media de la pared libre del ventrículo izquierdo	V5–V6	1. Q patológica	QR
		2. Q patológica + R pequeña o bien desaparece la R	Qr QS

alcanza cierta profundidad, y se considera mayor de 25% de la siguiente onda R en las derivaciones I, II, III, AVF y V2 a V6, y mayor de 50% en la derivación aVL. Actualmente una onda Q anormal puede tener una duración menor de 0.04 seg y no alcanzar 25% de la onda R, lo cual en la práctica dificulta la distinción de una onda Q anormal de una normal. Los datos adicionales que indican que la onda Q es anormal son la presencia de muescas en el trazo descendente de la onda, cambios crónicos del segmento ST o T en las mismas derivaciones, y trazos previos donde no se aprecie la onda Q. Lo común es que la onda Q aparezca varias horas o días después del infarto transmural del miocardio, por lo que no constituye un hallazgo inicial de infarto agudo del miocardio.[3] Este tipo de onda se presenta en varias circunstancias.

Necrosis de la pared libre del ventrículo izquierdo

Este tipo de necrosis puede localizarse en el endocardio o en el epicardio (figura 11–7).

- **Endocárdica.** Se establece por dentro de la línea del endocardio eléctrico. Desde el punto de vista electrocardiográfico no se produce ningún cambio en el trazo, de modo que en el infarto agudo sólo se verá lesión e isquemia, y en la fase de cicatrización sólo se traducirá como isquemia en un trazo normal.
- **Epicárdica.** La necrosis de esta zona está por fuera del endocardio eléctrico y los cambios en el ECG se caracterizan por una onda Q patológica y una disminución del voltaje de la onda R (cuadro 11–5).

Cuadro 11–4. Localización de la necrosis del *septum* ventricular

Derivaciones	Localización de la necrosis
V1–V2 y V5–V6	Tercio medio del *septum*
V3–V4	Tercio inferior del *septum*
V1 a V6	Totalidad del *septum*

Análisis del segmento ST

Características del segmento ST

Hay que recordar que la dirección del vector de repolarización del ventrículo va del epicardio al endocardio, en sentido opuesto al vector de despolarización. El segmento ST refleja la porción media o fase 2 de repolarización, durante la cual hay cambios muy pequeños del potencial eléctrico, por lo que en condiciones normales es isoeléctrica. Durante la isquemia se produce pérdida de potasio intracelular y aparece una corriente de lesión

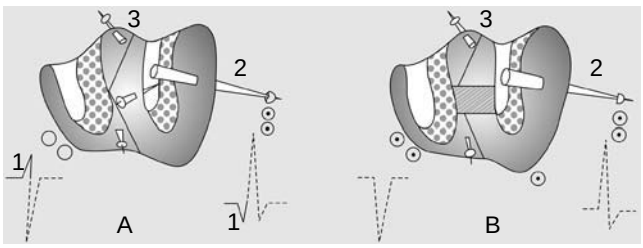


Figura 11–5. Necrosis del tercio medio del *septum.* ***A.*** Vectores normales con el vector 1 produciendo "r" en V1–V2 y "q" en V5–V6. ***B.*** Los vectores desaparecen al haber necrosis septal media, quedando QS en V1–V2 y Rs en V5–V6.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

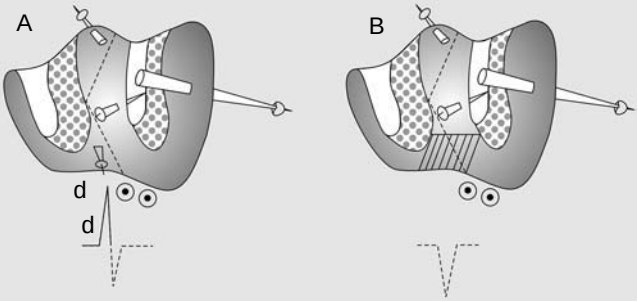


Figura 11–6. Necrosis del tercio inferior del *septum* interventricular. ***A.*** Vectores normales, con el vector "d" produciendo R en V3–V4. ***B.*** Se observa la necrosis septal baja, con desaparición del vector, quedando QS en esas derivaciones

que modifica las características isoeléctricas del ST. El mecanismo electrofisiológico exacto de los cambios del segmento ST (elevación o depresión) permanece controvertido y se han postulado dos teorías principales para explicar este fenómeno: una asegura que la corriente fluye de la zona sana al área lesionada (corriente

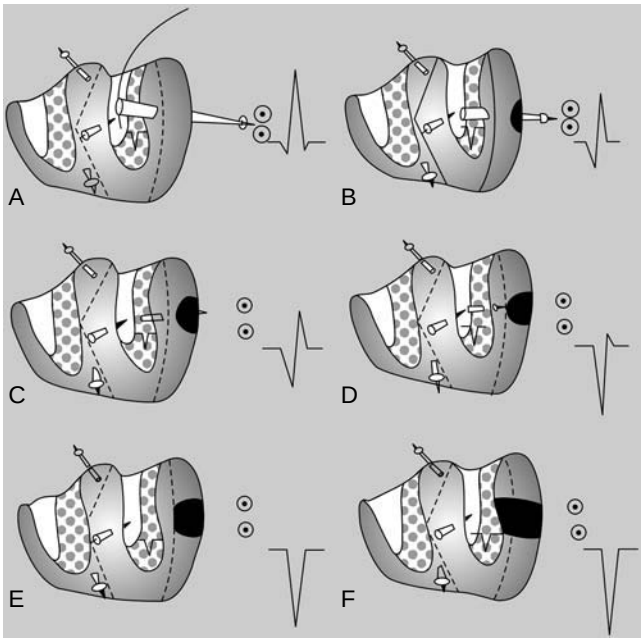


Figura 11–7. Necrosis de la pared libre del ventrículo izquierdo. Ejemplo de necrosis en la porción lateral media (V5–V6). ***A.*** Vectores normales con qRs en V5–V6; en A se aprecia un electrodo intracavitario. ***B.*** Necrosis de un cuarto del epicardio con R más pequeña y Q más grande. ***C*** y ***D.*** Necrosis de dos tercios y tres cuartos del epicardio, respectivamente, con onda R cada vez menor y onda Q cada vez mayor. ***E.*** Necrosis de todo el epicardio; donde ya no hay R se describe como QS. ***F.*** Necrosis transmural registrada como QS.

Cuadro 11–5. Localización de la necrosis de la pared libre del ventrículo izquierdo (epicárdica o transmural)

Derivaciones	Localización de la necrosis
DI–AVL	Porción lateral alta
DIII–AVF	Cara posteroinferior
V5–V6	Porción lateral media

diastólica) y la otra considera la existencia de un cambio verdadero del potencial 2 que aparece cuando la corriente fluye del área lesionada al área sana. Ambas tienen fuertes bases electrofisiológicas y aún no se logra un consenso. No obstante, independientemente de la explicación electrofisiológica, de lo que no hay duda es de que el segmento ST es la parte más importante del complejo QRS para evaluar la isquemia perioperatoria.

El origen de este segmento en el punto J es fácil de localizar y termina en el inicio de cualquier cambio en la pendiente que producirá la onda T, aunque esto puede ser difícil de establecer en algunos casos. En individuos sanos, en los que no hay ningún ángulo en la pendiente del segmento ST, normalmente se establece el segmento TP como la línea eléctrica basal a partir de la cual se evalúan los cambios del segmento ST. Del mismo modo, en una taquicardia se elimina este segmento y se utiliza el segmento PR como línea basal.

Sensibilidad del segmento ST en el diagnóstico de la isquemia

Se han realizado muchos estudios experimentales de isquemia provocada mediante angioplastia en humanos para comparar el inicio de los cambios en el segmento ST con otros marcadores de isquemia, como la producción de lactato o los cambios en la movilidad cardiaca. Sobre la base de esos estudios se ha demostrado que los cambios en el segmento ST aparecen entre 30 y 60 seg después de una oclusión aguda y total de la arteria coronaria, alcanzando su punto máximo entre 5 y 7 min después de ella. Esto tiene mucha importancia, pues en la práctica clínica es más significativo detectar el inicio de la isquemia que vigilar la evolución de un infarto completo. Por su parte, la producción de lactato y los trastornos de movilidad de la pared ventricular aparecen cuando el flujo coronario se reduce 48%, mientras que los cambios electrocardiográficos se hacen visibles cuando la reducción del flujo coronario es de 75%. También se ha comparado la presión capilar pulmonar con el ECG como un indicador precoz de isquemia.[4] En este sentido, Kaplan realizó un estudio en el que se definió la

isquemia como una depresión del segmento ST mayor de 1 mm o bien una onda A o C en el trazo de la presión de la arteria pulmonar mayor de 15 mmHg, o una onda V mayor de 20 mmHg; de los 40 pacientes estudiados y sometidos a revascularización coronaria, 10 cumplieron los criterios del trazo de la arteria pulmonar: tres presentaron los criterios electrocardiográficos y cinco presentaron ambos criterios, con lo que se concluyó que el trazo de la presión de capilar pulmonar puede ser más sensible que el ECG para la detección de isquemia. Como se aprecia, existen diferentes pruebas que son más capaces para detectar la isquemia que el análisis del segmento ST, pero como estas pruebas no pueden hacerse en todos los pacientes y el control electrocardiográfico continuo sí se puede emplear en todos los casos, se concluye que, pese a que no es el método más sensible, el ECG usado apropiadamente continúa siendo un método conveniente para la vigilancia del desarrollo de la isquemia miocárdica. Es más, desde el punto de la aparición de la vigilancia electrocardiográfica continua con vigilancia específica del segmento ST, ha surgido el concepto de isquemia silenciosa para referirse a los trastornos en el ECG compatibles con la isquemia pero sin sintomatología de angina o su equivalente, y se ha podido comprobar que la mayoría de los eventos isquémicos corresponden a esta categoría. Esto ha demostrado que la sintomatología coronaria sólo es la punta del iceberg de una enfermedad compleja, por lo que la terapia médica se encamina más al manejo de la enfermedad que a la mera desaparición de los síntomas.

Aunque es sencillo traducir la elevación del segmento ST como una isquemia transmural producida por la oclusión total de un vaso, y la depresión del segmento ST como una isquemia subendocárdica, producto del desequilibrio entre el aporte y la demanda (la isquemia subendocárdica manifestada como depresión del segmento ST es el clásico desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno, y es el tipo de isquemia más frecuente en el periodo perioperatorio). Su presencia indica que la isquemia afecta todo el subendocardio, o bien que hay una redistribución del aporte de oxígeno desde un segmento vulnerable del endocardio hacia el epicardio, o que la presión telediastólica elevada disminuye la presión de perfusión endocárdica: hay muchas excepciones a estas posturas radicales. Se sabe desde hace varios años que la circulación colateral coronaria tiene un papel clave en la modulación clínica y electrocardiográfica del comportamiento del segmento ST en la isquemia. McDonald usó la angioplastia para valorar la resistencia vascular coronaria distal en los pacientes con una oclusión total de la coronaria descendente anterior, y encontró que los sujetos que desarrollaban una presión coronaria distal baja y unas resistencias coronarias altas presentaban elevación del segmento ST (con circulación colateral escasa o ausente), mientras que los pacientes con una buena circulación colateral presentaban depresión del segmento ST. De todas formas, la elevación del segmento ST por lo común es indicativa de isquemia miocárdica transmural y puede ser causada por una oclusión de la arteria coronaria, un vasoespasmo o una oclusión de injertos vasculares en revascularizados. En cirugía cardiaca se puede observar una elevación del segmento ST producida por vasoespasmo, embolia área o *detritus* en el hemoducto, y es más común en la arteria coronaria derecha, apreciándose mejor en las derivaciones inferiores, la arteria coronaria derecha está en posición anterior, lo cual ocasiona que sea un punto de localización del aire intraaórtico.

CAUSAS NO ISQUÉMICAS DE ALTERACIÓN DEL SEGMENTO ST

Abundando en esta falta de especificidad de los cambios en el ST, hay que tener presente que existen varios factores no isquémicos que pueden condicionar una depresión del segmento ST sin que exista isquemia. Los más importantes son los siguientes:[5]

Ejercicio

Existe mucho interés por la depresión del segmento ST inducida por el ejercicio, ya que caracterizada por una depresión del punto J y una pendiente ascendente del segmento ST, puede resultar indistinguible de lo observado durante el inicio de la isquemia: sólo la evolución consigue distinguir definitivamente ambos fenómenos. De todas formas, en el sujeto que hace ejercicio se mantienen las características morfológicas del ECG mencionadas, mientras que en el paciente isquémico la tendencia es al aplanamiento e incluso al desnivel negativo a partir del punto J del segmento ST.

Hay pruebas de que la morfología de la pendiente del segmento ST, sea ascendente o descendente, no es tan importante como la presencia de la depresión del segmento ST en un punto de 0.06 a 0.08 ms después del punto J. En un grupo de pacientes con prueba de esfuerzo con 2 mm de depresión 0.08 ms después del punto J se encontró un peor pronóstico en los que mantenían un desnivel con pendiente negativa que en los que mantenían un aplanamiento o un desnivel ascendente del segmento ST.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Hipertrofia ventricular

La hipertrofia ventricular produce profundos cambios en el ECG, ya que el aumento de masa ventricular aumenta el voltaje de los complejos QRS y altera el tiempo y la dirección de la activación ventricular. Un ensanchamiento del ángulo QRST puede resultar en un cambio del segmento ST en dirección opuesta al QRS.

Existe una morfología típica de hipertrofia ventricular izquierda en la cual hay un infradesnivel del ST, el cual tiene una pendiente descendente y una onda T invertida. Esta morfología se manifiesta principalmente en V5 y V6, y las derivaciones de los miembros tienen un patrón QS.

Defectos de conducción

Existe una relación entre los bloqueos de rama y la isquemia; por un lado, las alteraciones de la activación ventricular alteran la despolarización, dificultando la interpretación del segmento ST; por el otro, el inicio de la isquemia puede precipitar bloqueos de rama (principalmente de rama derecha). De hecho, la causa más frecuente de bloqueos completos de rama es la isquemia. Finalmente, y a causa de que las ondas Q desaparecen en el bloqueo de rama izquierda, el diagnóstico de infarto puede ocultarse.

Digoxina

La respuesta electrocardiográfica a la administración de digoxina es variable,[6] ya que el electrocardiograma después de la administración puede presentar un desnivel negativo del segmento ST o no hacerlo. Aunque no se ha podido encontrar una correlación exacta entre el nivel de depresión y los niveles circulantes, en términos generales se acepta que, cuanto mayor sea el nivel sanguíneo, quizá será mayor la depresión del segmento ST. El efecto electrocardiográfico de la digoxina puede durar hasta dos semanas después de suspender el medicamento y se hace más evidente durante el ejercicio.

Hipocalemia

La hipocalemia produce una depresión y un aplanamiento significativo del segmento ST. Sin embargo, la onda T con frecuencia está disminuida en amplitud, el intervalo QT se hace más prolongado y puede aparecer una onda U.

DIAGNÓSTICO DE LA ISQUEMIA MEDIANTE EL ANÁLISIS DEL SEGMENTO ST

En cualquier caso, con la aparición de la isquemia o el infarto se alteran las porciones distales del segmento ST, apareciendo una depresión que clásicamente se considera que debe ser de al menos 0.1 mV (1 mm) medida 80 ms después del punto J. La pendiente del segmento tiene mucha importancia, ya que si es negativa o descendente y se mantiene al menos 80 ms se asocia con una enfermedad isquémica más grave que si la depresión es horizontal.[7] Aunque los 80 ms después del punto J es la referencia más usada, algunos centros usan 60 ms y otros 40 ms. De esta variedad de criterios surgen algunas mediciones como el índice ST, en el cual se mide la depresión del segmento ST 60 ms después de la onda R, y la pendiente del ST entre 70 y 110 ms.

Además de estos criterios, existen otros para el diagnóstico de los cambios del segmento ST, todos ellos derivados de la detección de isquemia en la prueba de esfuerzo (figura 11–8) y no utilizables en el periodo perioperatorio, que incluirían la medición del área de infradesnivel del segmento ST, amplitudes a tiempos normalizados del punto medio del ST, magnitudes espaciales de ST y la puntuación de prueba de esfuerzo de Hollenberg,[8] que en sus informes alcanza una sensibilidad de 85% y una especificidad de 98%.

Los informes iniciales de Dalton y Kaplan[9,10] recomendaban la vigilancia electrocardiográfica del segmento ST en V5 en pacientes de alto riesgo de desarrollar isquemia y citaban la experiencia de las pruebas de tolerancia al esfuerzo desarrolladas por los cardiólogos para la detección de isquemia. Aunque los factores y las condiciones que desarrollan la isquemia en el perioperatorio y en una prueba de esfuerzo son distintos, se ha encontrado que las derivaciones con mayor sensibilidad para la detección de la isquemia mediante análisis del ST en las pruebas de esfuerzo también lo son en el perioperatorio. En estudios de detección de isquemia de 12 derivaciones se descubrió que V5 detectaba hasta 89% de las pruebas positivas y que DI era muy insensible, pues sólo detectaba 9% de los casos.[11] Por su parte, en los estudios de vigilancia ambulatoria del segmento ST se utiliza el sistema de tres puntas con varias colocaciones (figura 11–9), aunque las más populares son CM5, CS5 (en ocasiones se denomina como V5 modificada) y CC5. La sensibilidad y la especificidad de estas derivaciones entre sí y aun comparadas con un ECG de 12 derivaciones no están del todo definidas, pues existen

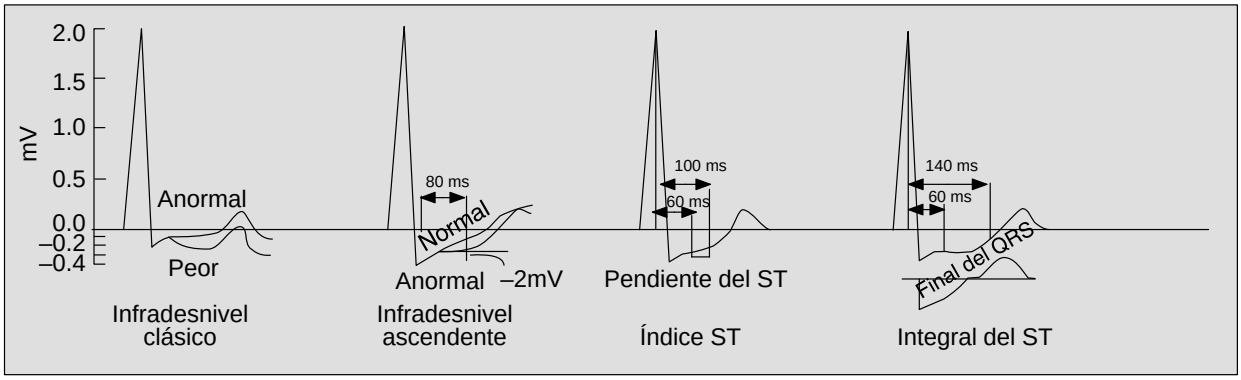


Figura 11–8. Diferentes criterios usados para determinar los cambios en el segmento ST producidos por la isquemia. Aquí se incluyen el criterio clásico —donde la determinación es visual— y los criterios donde se emplean computadoras para el manejo de datos.

datos contradictorios al respecto. De todas formas, la derivación más utilizada es CM5, según estudios realizados durante las angioplastias coronarias, donde se encontró una sensibilidad de hasta 100% durante la oclusión coronaria aguda.

Finalmente, la vigilancia del ECG en el grupo pediátrico ha aumentado el grado de atención desde que se descubrió que este sector de pacientes es sensible al desarrollo de isquemia focal y global por una gran variedad de etiologías (no relacionadas con enfermedad coronaria). Existen reportes de elevación y depresión del segmento ST en neonatos que se relacionaron con isquemia miocárdica.

Todos los episodios fueron localizados en las derivaciones inferiores. El valor de las derivaciones precordiales en la detección de isquemia en niños se desconoce.

También el grupo de pacientes en los que se realizan cirugías cardiacas de *switch* de los grandes vasos pueden presentar cambios en el ECG que tiene valor predictivo para el desarrollo posterior de isquemia; del mismo modo, la colocación de fístulas sistemicopulmonares, en conjunto con algunas condiciones patológicas agregadas, puede condicionar robo coronario y también ocasionar isquemia miocárdica, llegando incluso al infarto miocárdico.

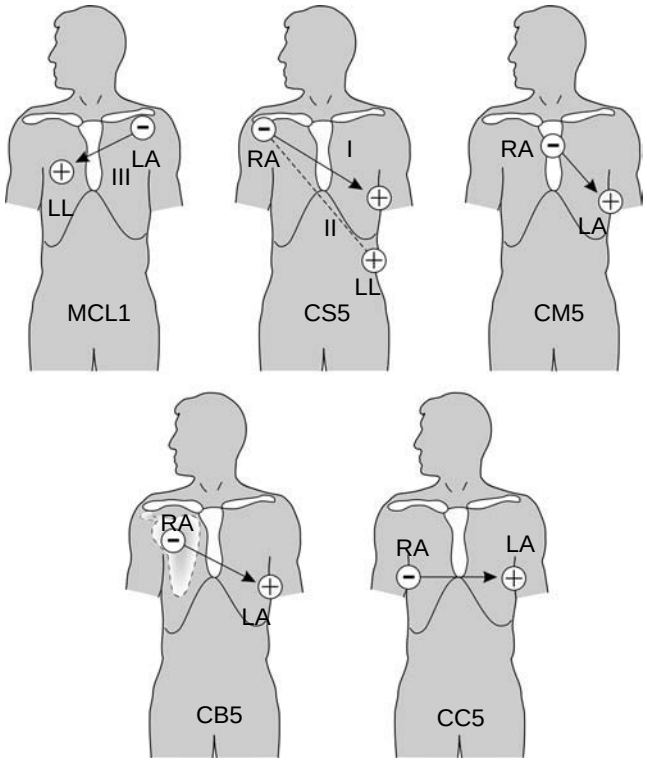


Figura 11–9. Derivaciones modificadas de los miembros bipolares. El electrodo explorador está colocado en la posición V5.

DIAGNÓSTICO DE LAS ARRITMIAS

Arritmias auriculares

Las arritmias auriculares se originan en cualquier lugar del atrio, distinto al nodo sinusal (figura 11–10), y casi siempre son generadas por una formación activa de impulsos, por lo que normalmente son arritmias rápidas. Las más comunes son las extrasístoles auriculares, la taquicardia auricular, el *flutter* o aleteo auricular, y la fibrilación auricular. Se piensa que el aleteo y la fibrilación son distintas manifestaciones eléctricas del mismo fenómeno, por lo que es posible que un aleteo auricular se convierta en una fibrilación o viceversa. Incluso en un mismo trazo electrocardiográfico en ocasiones es posible que aparezcan ritmos transicionales denominados fibrilo–*flutter.*

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

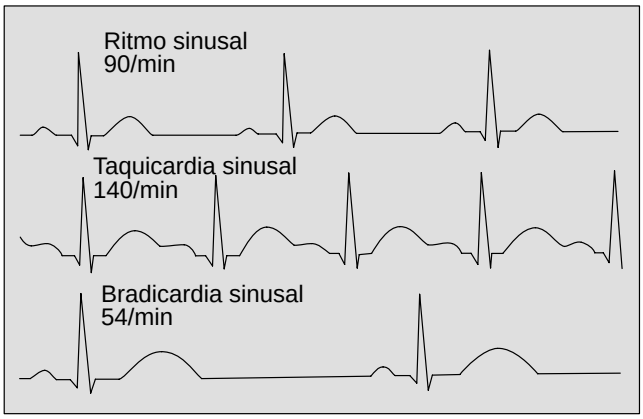


Figura 11–10. Representación esquemática del ritmo sinusal, la taquicardia sinusal y la bradicardia sinusal.

Las arritmias auriculares pueden ocurrir en forma crónica o de paroxismos y pueden aparecer tanto en corazones sanos como en corazones enfermos, aunque la fibrilación y el aleteo auricular son más frecuentes en estos últimos.

Extrasístoles auriculares

Se originan en cualquier lugar fuera del nodo sinusal y casi siempre el impulso estimula toda la aurícula, incluido el nodo sinusal.

Al estimularse prematuramente el nodo sinusal, la generación del impulso por el nodo se suprime de manera momentánea, permaneciendo la conducción por debajo del nodo AV idéntica a la originada en un ritmo sinusal.

Criterios diagnósticos

Las extrasístoles auriculares se diagnostican cuando aparecen ondas P de una forma más temprana en un ciclo cardiaco de un ritmo sinusal de base.

Configuración

La morfología de la configuración de la onda P es por lo regular diferente de la onda P de origen sinusal y presentará variación dependiendo de donde se localice el foco ectópico, de forma que cuanto más se acerca al nodo sinusal, más semejante será al latido sinusal. Por el contrario, si se acerca al nodo AV, la onda P se conducirá de manera retrógrada y el diagnóstico diferencial entre una extrasístole auricular y una del tejido de la unión será muy difícil. La frecuencia de las extrasístoles auriculares es muy variable y puede aparecer como latidos aislados o alternarse con latidos sinusales, dando lugar a bigeminismo atrial, trigeminismo, etc., según la frecuencia. Además, pueden originarse en distintos focos, en cuyo caso se denominan extrasístoles auriculares multifocales.

Significado clínico

Las extrasístoles auriculares pueden ocurrir en sujetos aparentemente sanos, así como en corazones enfermos, y habitualmente carecen de significado clínico. Por lo tanto, se consideran una arritmia benigna y sólo los individuos sintomáticos requieren tratamiento. Como manifestación patológica pueden encontrarse sobre todo las extrasístoles auriculares multifocales en enfermos pulmonares crónicos, así como en pacientes con cardiopatía reumática.

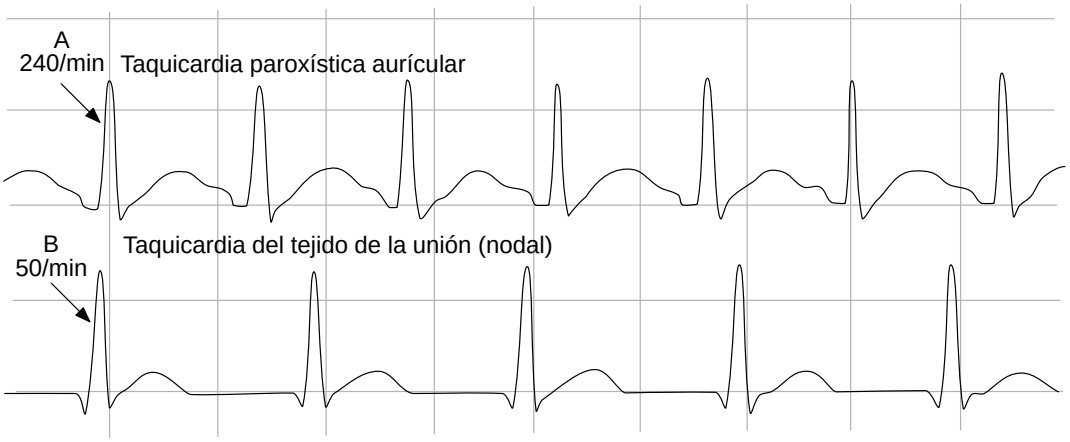


Figura 11–11. ***A.*** Representación gráfica de un trazo de una taquicardia paroxística auricular. La onda P se monta sobre el brazo descendente de la onda T. Hay una frecuencia de captura alta de 240 latidos por minuto con grave deterioro hemodinámico. ***B.*** Taquicardia del tejido de la unión; su frecuencia de captura es más lenta que el ejemplo anterior y no se observa onda P.

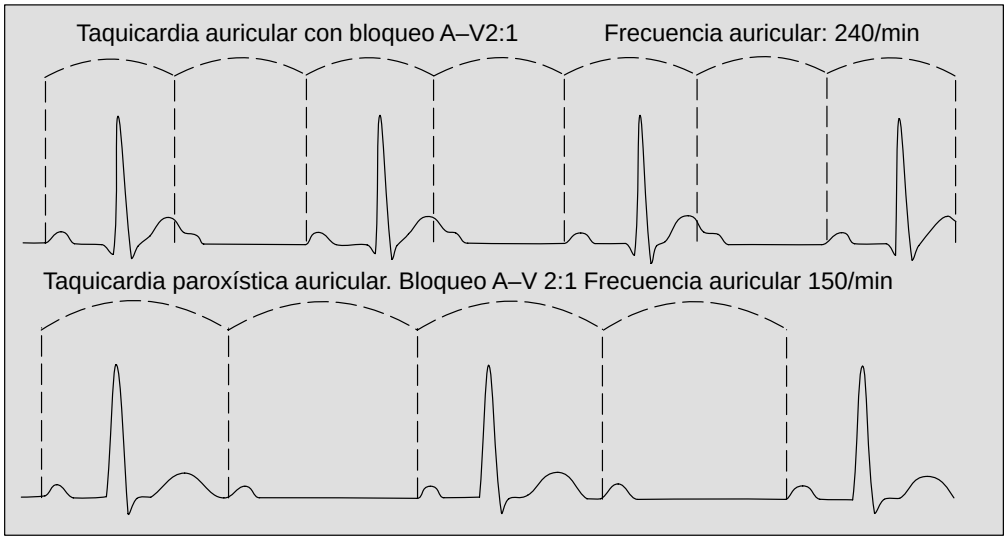


Figura 11–12. Representación gráfica de la comparación de una taquicardia auricular con bloqueo 2:1 y una taquicardia paroxística auricular también con conducción 2:1. En ambos casos se representa el intervalo PP, que permanece constante y se diferencia por la frecuencia cardiaca.

Arritmia sinusal

En la arritmia sinusal el nodo sinusal forma impulsos irregulares y, en función de su relación con la respiración, se puede hablar de dos distintos tipos:

1. **Arritmia respiratoria:** la frecuencia se acelera durante la inspiración y se reduce con la espiración. Es algo absolutamente normal y se aprecia mejor en individuos jóvenes.
2. **Arritmia sinusal sin relación con la respiración:** se caracteriza por una frecuencia de 60 a 100 latidos por minuto con un ritmo irregular y con la presencia de una onda P precediendo al QRS. Todas las ondas P tienen la misma morfología y el QRS es normal. Se trata de la arritmia más benigna, dado que constituye la manifestación del tono vagal y se considera como algo fisiológico, por lo que no requiere tratamiento.

Bradicardia sinusal

Es una descarga del nodo sinusal a una frecuencia menor de 50 latidos por minuto, por lo que otro marcapaso puede en ocasiones descargar a una frecuencia mayor apareciendo latidos de escape.

Tiene un ritmo regular, excepto por los escapes que puedan presentarse. Todos los complejos QRS son precedidos por una onda P y el complejo QRS es de morfología normal.

Significado clínico

Es muy variable, ya que puede ser una consecuencia de tratamientos farmacológicos en los que se busca la bradicardia, como en los pacientes en tratamiento con betabloqueadores por enfermedad isquémica o hipertensión arterial, o bien ser un efecto secundario de los mismos, como en el caso de la morfina, el sufentanilo o la dexmedetomidina. También puede ser la manifestación de una patología, como cuando aparece en el infarto agudo del miocardio de localización inferior o cuando forma parte del síndrome de seno enfermo, donde puede haber bloqueo auriculoventricular y taquiarritmias serias que alternan con bradicardias. Finalmente, y sin importar su origen, puede agravar otra patología ya presente, como al aparecer en el marco de una insuficiencia aórtica, donde puede precipitar un cuadro de falla cardiaca o causar hipotensión o extrasístoles ventriculares cuando las frecuencias son muy bajas. El tratamiento farmacológico agudo se hace con atropina —en ocasiones isoproterenol— y en situaciones refractarias al tratamiento farmacológico se utiliza un marcapaso. Para establecer un tratamiento detallado se puede recurrir al algoritmo de la *American Heart Association*.

Taquicardia sinusal

Es una descarga del nodo sinusal a una frecuencia de 90 a 170 latidos por minuto (algunos autores consideran a partir de 100 latidos).[12] Se trata de una arritmia muy frecuente durante y después de la cirugía, y determinar su

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

origen es todo un reto, ya que sus posibles causas son múltiples: dolor, hipovolemia, fiebre, respuesta emotiva, falla cardiaca, hipertiroidismo, etc. El ritmo es regular, con una relación P–QRS de 1:1 y QRS morfológicamente normal.

Significado clínico

El significado clínico varía según las condiciones del paciente: las frecuencias rápidas en un paciente cardiópata pueden precipitar cuadros de insuficiencia cardiaca congestiva y, como disminuye el tiempo de llenado diastólico coronario, pueden originar cambios en el segmento ST como reflejo de isquemia miocárdica. Si la frecuencia cardiaca es mayor de 150 latidos por minuto, se está ante un problema diagnóstico mayor, donde las posibilidades diagnósticas básicamente son tres: taquicardia sinusal, taquicardia auricular paroxística y aleteo auricular con bloqueo 2:1. De todas formas, y aunque las causas más frecuentes son una anestesia superficial o la hipovolemia, en la práctica puede ser muy difícil encontrar la etiología.

Tratamiento

Debe ser etiológico y depender de la arritmia causante. Existe un amplio espectro de posibilidades terapéuticas que van desde simples maniobras vagales, pasando por diversos medicamentos (esmolol, adenosina, verapamilo y amiodarona), hasta la cardioversión cuando está indicada.

TAQUICARDIA PAROXÍSTICA SUPRAVENTRICULAR

Significado clínico

Es el tipo de arritmia que se observa en síndromes de preexcitación como el de Wolff–Parkinson–White, aunque existen otras muchas etiologías, como la enfermedad de Ebstein, la enfermedad reumática, la enfermedad isquémica coronaria, la pericarditis y el prolapso de la válvula mitral, o bien puede ser de origen farmacológico, en cuyo caso se habla de proarritmia, que es la arritmia inducida por antiarrítmicos, como sucede en la intoxicación digitálica. Finalmente, hay que reseñar que también puede aparecer en corazones sanos, sólo que en estos últimos los paroxismos son de corta duración, si bien se ha podido demostrar que cuando la frecuencia es mayor de 180 latidos por minuto puede haber una caída del gasto cardiaco. En corazones enfermos, aun las frecuencias no tan altas pueden agravar la enfermedad o producir una falla cardiaca congestiva o cuadros anginosos.

Tratamiento

En el tratamiento de esta arritmia es muy importante considerar el deterioro hemodinámico que, como se sabe, está relacionado con la rapidez de la frecuencia. Existe un algoritmo de la *American Heart Association* para su manejo.

FLUTTER O ALETEO AURICULAR

De un modo similar a como ocurre en la taquicardia supraventricular, el aleteo se origina en cualquier parte de la aurícula fuera del nodo sinusal (figura 11–13). Puede ocurrir en forma paroxística, pero es más común que aparezca en forma crónica durante meses o años. Mantiene una estrecha relación con la fibrilación auricular y, aunque su incidencia es mucho menor que la de la fibrilación auricular, existen formas "impuras" de aleteo que representan un estado intermedio con la fibrilación auricular, pudiendo también ocurrir con frecuencia que un aleteo revierta a fibrilación auricular, o viceversa, sobre todo durante la administración de medicamentos. La mayoría de los aleteos se parecían en su forma clásica a las ondas F en dientes de sierra, típicos de esta arritmia. La frecuencia en el aleteo puro varía entre 250 y 300 latidos por minuto, y casi siempre tiene una respuesta ventricular de 2:1, porque el tejido de la unión es incapaz de conducir el impulso a esa velocidad, en virtud de que su periodo refractario es más lento. Por lo tanto, la respuesta ventricular en el *flutter* no tratado es entre 125 y 175 latidos por minuto y el QRS por lo regular es normal. Existen cuatro teorías principales en cuanto a la producción del aleteo:

1. La teoría del movimiento circular.
2. La teoría del fenómeno de reentrada múltiple.
3. La teoría de la formación de un impulso unifocal.
4. La teoría de la formación de un impulso multifocal.

Significado clínico

El aleteo se observa casi siempre en corazones enfermos tanto en la forma crónica como en la paroxística. Su apa-

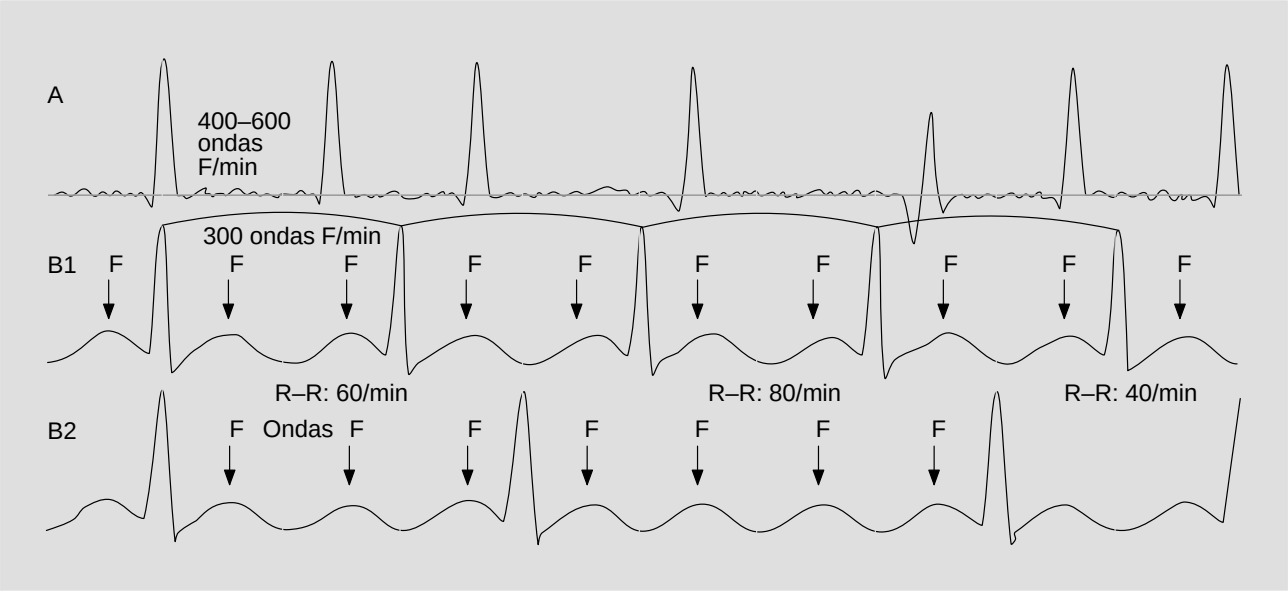


Figura 11–13. Representación esquemática de una fibrilación auricular. Se observan las ondas f y la distinta captura de los ventrículos con un intervalo R–R muy variable. *B.* Representación de un aleteo auricular. Se aprecian las ondas F en diente de sierra, características del *flutter.* En el primer trazo (B1) hay un bloqueo 2:1 y en el trazo inferior (B2) el bloqueo es 4:1. Este último se considera aleteo impuro, ya que recibió medicamentos.

rición en un corazón sano es muy ocasional y se limita a la forma paroxística. La duración es variable y oscila entre unos segundos y muchos meses o incluso años. Por lo común esta arritmia aparece en la enfermedad reumática (especialmente la estenosis mitral) y en la cardiopatía hipertensiva o isquémica. También es frecuente observarla como componente del síndrome de seno enfermo, sobre todo en las formas crónicas, y con mucha menos frecuencia en las cardiomiopatías, los síndromes de preexcitación, la embolia pulmonar o la pericarditis. Las manifestaciones clínicas dependerán de la enfermedad cardiaca de base y de las condiciones del individuo, que es de donde se desprende que el tratamiento también dependa de la reperfusión hemodinámica, así como de las condiciones y la patología agregada del paciente.

FIBRILACIÓN AURICULAR

La fibrilación auricular esta íntimamente ligada con el aleteo auricular en cuanto a su etiología, mecanismos de producción, enfermedades concomitantes y respuesta terapéutica. Por tanto, también se origina en la aurícula, en cualquier lugar diferente del nodo sinusal. Su prevalencia es de 10 a 20 veces mayor que la del *flutter* o aleteo auricular y, de hecho, es una de las arritmias más frecuentes en la población adulta, que puede presentarse en forma paroxística, si bien lo habitual es que persista durante meses o años. La fibrilación auricular tiene la característica de presentar una frecuencia de captura ventricular muy irregular, así como ondas auriculares muy rápidas que reemplazan a la onda P; de aquí que sea la causa más frecuente de pérdida de onda P, lo cual lo convierte en la arritmia "más arrítmica" de las que existen. La frecuencia de las ondas de fibrilación auricular (f) oscila entre 450 y 650 estímulos eléctricos por minuto y la frecuencia de captura ventricular puede alcanzar los 120 a 180 latidos por minuto. Cuando se presenta una captura lenta de 40 a 80 latidos por minuto sin ningún tratamiento médico se debe considerar la existencia de un síndrome avanzado del seno enfermo. El complejo QRS presenta variaciones tanto en su configuración como en su amplitud, en parte por la sobreimposición de las ondas de fibrilación en cualquier parte del complejo QRS, el segmento ST y la onda T. No ocurre lo mismo en la fibrilación de captura lenta ni en la fibrilación con medicación antiarrítmica, donde el QRS es normal. En términos generales las ondas de fibrilación se aprecian mejor en las derivaciones DII y V1. La respuesta ventricular, sobre todo en las frecuencias altas, puede mostrar una conducción aberrante que, cuando es muy marcada, puede asemejarse a extrasístoles ventriculares o a una taquicardia ventricular. El fenómeno se debe a que algunos estímulos encuentran el tejido ventricular en periodo refractario relativo. Este patrón de

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

conducción aberrante muestra casi siempre la configuración de un bloqueo de rama derecha, debido a que esta rama es más susceptible a las variaciones súbitas de conductividad que la rama izquierda.

Significado clínico

Se calcula que cerca de 50% de los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva presentan una fibrilación auricular, por lo que su incidencia es mayor en pacientes de más de 40 años de edad. Otras causas frecuentes de fibrilación auricular son la enfermedad reumática, la enfermedad coronaria, la cardiopatía hipertensiva y la enfermedad del seno avanzada. En los niños es poco frecuente y se asocia con comunicación auricular, enfermedad de Ebstein o transposición de grandes arterias. En cuanto a su significado clínico, hay que diferenciar entre la fibrilación gruesa y la fibrilación fina. La causa más común de la primera es la enfermedad reumática, en especial cuando se asocia con estenosis mitral de moderada a severa (por el aumento de tamaño de la aurícula izquierda). En ocasiones, la tirotoxicosis también ocasiona este tipo de fibrilación. En contraste, la fibrilación fina es casi exclusiva de la cardiopatía hipertensiva o isquémica, aunque también puede deberse a tabaquismo excesivo, al consumo exagerado de alcohol, de café o de té, a estados emocionales intensos o bien ser de aparición familiar; cuando no se encuentra una causa orgánica se denomina idiopática o benigna. Las consideraciones del tratamiento son las mismas que las del *flutter* auricular.

ARRITMIAS DEL TEJIDO DE LA UNIÓN

Las arritmias del tejido de la unión presentan dos mecanismos fundamentales de producción:

1. Formación activa del impulso, que incluye las extrasístoles y la taquicardia del tejido de la unión.
2. Formación pasiva del mismo, que son los escapes nodales.

La morfología electrocardiográfica de los latidos originados en el tejido de la unión varía según su punto de origen, pero es independiente de si es producto de un latido activo o pasivo (figura 11–14). Se describen tres tipos de variedad del tejido de la unión:

1. **Ritmo nodal alto:** el impulso alcanza (de manera retrógrada) el atrio antes que el ventrículo (de manera anterógrada), por lo que puede haber una onda P que precede al QRS, pero el intervalo PR será corto (menor de 0.08 seg).
2. **Ritmo nodal medio:** el impulso llega al atrio y al ventrículo al mismo tiempo, por lo que la onda P se pierde en el QRS.
3. **Ritmo nodal bajo:** el impulso alcanza primero el ventrículo y luego el atrio, de manera que la onda P es posterior al complejo QRS.

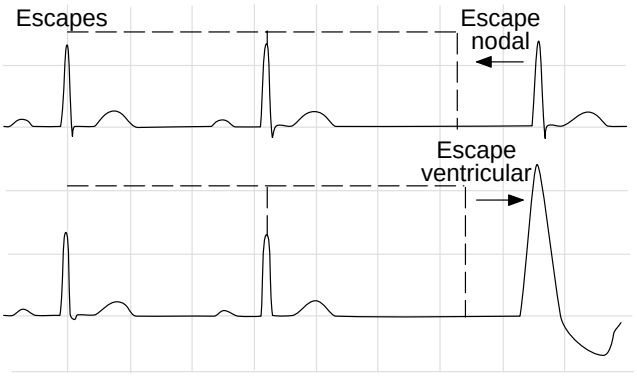


Figura 11–14. Representación esquemática de un escape nodal y de un escape ventricular. En el primero, el QRS no se encuentra ensanchado y existe onda T positiva. En el escape ventricular el QRS está muy ensanchado y la repolarización (onda T) es contraria a la repolarización (QRS).

EXTRASÍSTOLES DEL TEJIDO DE LA UNIÓN

Las extrasístoles del tejido de la unión se diagnostican al encontrar un latido precoz con una onda P ectópica conducida en forma retrógrada, la cual puede estar precedida o seguida de un complejo QRS, que a su vez puede ser normal o casi normal. La configuración de la onda P es diferente de la de origen sinusal; por lo regular está invertida en las derivaciones II, III y AVF, y casi siempre es positiva, isodifásica o isoeléctrica en AVR y DI, pero nunca es invertida. La pausa posectópica que se presenta varía dependiendo de algunos factores, como la interferencia senoatrial, atrial o ventricular. El complejo QRS casi siempre será idéntico al originado por un impulso del nodo sinusal, aunque en ocasiones puede presentar una conducción muy ancha y aberrada, en función del momento en el que aparezca la extrasístole. Las extrasístoles del tejido de la unión son mucho menos frecuentes que las auriculares o las ventriculares, pueden presentarse en personas sanas, así como en corazones enfermos, y por sí mismas no tienen mucha repercusión.

RITMO DEL TEJIDO DE LA UNIÓN AURICULOVENTRICULAR

Supone la existencia de seis o más latidos de escape o extrasístoles del tejido de la unión (antes conocido como nodal) En condiciones normales el marcapasos del tejido de la unión no se activa porque el marcapasos sinusal tiene una frecuencia de descarga más rápida, pero en las bradicardias sinusales o en la arritmia sinusal la frecuencia disminuye tanto que la frecuencia de disparo del tejido de la unión supera a la sinusal. También puede ocurrir por un bloqueo del impulso originado en el nodo sinusal y es muy habitual observar la entrada en un ritmo nodal transitorio en pacientes que reciben atropina intravenosa. Los criterios y la morfología de este ritmo son muy similares a las extrasístoles del tejido de la unión: las frecuencias oscilan entre los 45 y los 60 latidos por minuto y rara vez se fijan entre los 20 y los 35 latidos por minuto. Del mismo modo que en la arritmia anterior, el ritmo nodal puede aparecer en individuos sanos, así como en pacientes gravemente enfermos con infarto agudo del miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, intoxicación digitálica o síndrome del seno enfermo.[13]

ARRITMIAS VENTRICULARES

Pueden producirse de forma activa por la formación de un foco que produzca extrasístoles, taquicardia o fibrilación ventricular, o de forma pasiva, cuando existe un bloqueo del impulso generado en la aurículas o en el tejido de la unión, como ocurre en el bloqueo auriculoventricular completo, donde se generan escapes ventriculares o un ritmo idioventricular. Pero, independientemente de su mecanismo de formación, las arritmias ventriculares se pueden formar en cualquier lugar de los ventrículos. La configuración del complejo QRS está muy influida por el lugar de generación del foco: los impulsos ectópicos formados en el ventrículo derecho presentan complejos con predominio de deflexiones negativas en las derivaciones precordiales derechas y presentan complejos con deflexiones positivas en las derivaciones izquierdas. Por el contrario, los impulsos formados en el ventrículo izquierdo dan lugar a complejos positivos en las derivaciones derechas y a complejos negativos en las derivaciones izquierdas. Finalmente, los focos originados en el *septum* presentarán complejos positivos tanto en derivaciones izquierdas como en derechas. En cuanto a su morfología, es muy frecuente encontrar complejos aberrados de más de 0.16 seg de duración, pero también es posible encontrar complejos angostos cuando se originan en uno de los fascículos de la rama izquierda del haz de His, por lo que no se debe descartar un complejo de QRS angosto, como el de origen ventricular.

Como se revisará a continuación, el espectro de las arritmias ventriculares es muy grande, ya que abarca desde las extrasístoles ventriculares, que constituyen el latido ectópico encontrado con más frecuencia en el ser humano (todas las personas las presentan en alguna época de su vida y, aunque son raras en los niños, son más comunes cuando aumenta la edad), hasta las extrasístoles ventriculares multifocales, que son exclusivas de corazones enfermos o trastornos metabólicos graves; por otro lado, existen arritmias muy graves, como la taquicardia ventricular y la fibrilación ventricular, que en la mayoría de las ocasiones resultan mortales si no se tratan inmediatamente.

EXTRASÍSTOLES VENTRICULARES

Las extrasístoles ventriculares son una de las arritmias más frecuentes. Se pueden originar en uno o varios focos en cualquier lugar de los ventrículos y pueden estar presentes con cualquier ritmo de base, presentando siempre una pausa compensadora completa. Las extrasístoles ventriculares se diagnostican cuando se observa un complejo QRS ancho, bizarro, que no está precedido por la onda P, y que aparece prematuramente presentando una pausa compensatoria completa. La duración del complejo QRS es mayor de 0.12 seg y la configuración será como un patrón de bloqueo de rama izquierda o derecha, según la localización del foco ectópico. La mayoría de las veces la morfología en individuos sanos será originada del ventrículo derecho, mientras que en individuos con el corazón enfermo el origen puede estar en ventrículo izquierdo, el derecho o el *septum*, con una incidencia casi idéntica a la del origen de los focos ectópicos. Aunque se ha intentado establecer la importancia del origen de los focos ectópicos, esta búsqueda ha reportado pocos resultados. Cabe mencionar que la correlación de la morfología con el origen del foco ectópico sólo es una estimación aproximada y de ninguna manera es una regla exacta.

Se ha sugerido que cuando la amplitud de los complejos es mayor de 0.16 ms existe una gran probabilidad de

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

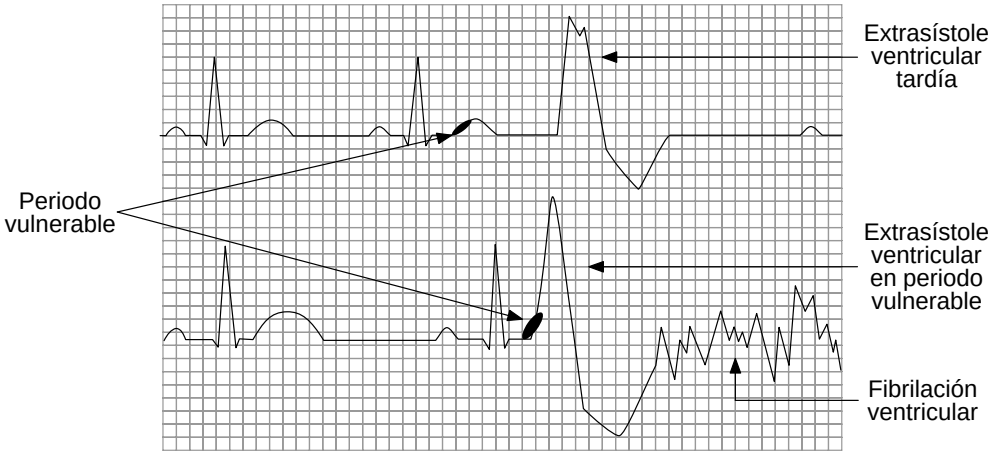


Figura 11–15. Representación gráfica de una extrasístole ventricular. En el trazo superior se presenta tardía, lejos del periodo vulnerable, que es la rama ascendente de la onda T. En el trazo inferior se presenta el fenómeno de R sobre T, donde la extrasístole se inicia en el periodo vulnerable desencadenando una fibrilación ventricular.

que haya enfermedad cardiaca orgánica de fondo. Otro dato a considerar es el intervalo de acoplamiento (el intervalo RR del latido ectópico con respecto al latido precedente del ritmo de base) como diagnóstico para determinar el origen del foco ectópico, sobre todo cuando existe la duda de la presencia de dos focos ectópicos o más, porque los intervalos de acoplamiento son distintos.

Se establece que las extrasístoles ventriculares son frecuentes cuando se presentan más de seis por minuto. Cuando la extrasístole alterna con un latido de base se habla de bigeminismo, cuando son dos latidos de base y una extrasístole se habla de trigeminismo, y cuando se presentan más de seis extrasístoles ventriculares juntas se habla de taquicardia ventricular.

Significado clínico

Es muy difícil establecer un significado único en las extrasístoles ventriculares, ya que en función de su forma de presentación y el factor desencadenante podemos estar ante situaciones de pronóstico muy diferente. Así, cuando se producen por el ejercicio moderado, casi siempre reflejan una enfermedad cardiaca, puesto que en los corazones sanos desaparecen con el ejercicio. Cuando son multiformes o multifocales traducen una enfermedad cardiaca o una intoxicación por medicamentos. Un bigeminismo ventricular en un paciente en tratamiento con digitálicos es sinónimo de intoxicación digitálica. Cuando las extrasístoles aparecen tempranamente en el ciclo cardiaco, sobre todo en la punta de la onda T del latido precedente, pueden desencadenar el fenómeno de R sobre T (figura 11–15), el cual a su vez puede representar el inicio de una fibrilación o una taquicardia ventricular. Las extrasístoles ventriculares son muy comunes en el síndrome de prolapso de la válvula mitral.

En el tratamiento de las extrasístoles ventriculares el primer paso consiste en corregir cualquier anormalidad preexistente, como desequilibrio electrolítico, hipoxemia, acidosis, aparición de estados de liberación de catecolaminas —como sería un plano anestésico superficial—, daño cardiaco por isquemia, trauma torácico, etc. Existe un algoritmo de manejo de las extrasístoles ventriculares de la *American Heart Association* que se revisa continuamente y al que se incorporan nuevos avances farmacológicos y de terapia eléctrica de las arritmias.

TAQUICARDIA VENTRICULAR

El término taquicardia ventricular se usa cuando aparecen seis extrasístoles ventriculares consecutivas o más. Igual que ocurre con las extrasístoles ventriculares, puede originarse en cualquier lugar de los ventrículos y el complejo QRS es bizarro y con una duración de 0.12 ms o más. La taquicardia ventricular puede ocurrir en cortos paroxismos o permanecer mientras la causa de origen no se corrija. En este sentido, pueden distinguirse dos formas básicas de taquicardia ventricular: la forma paroxística —donde es común una frecuencia de 180 a 250 latidos por minuto—, y la forma no paroxística —que es la que se presenta en el infarto agudo del miocardio (en las primeras 24 a 72 h) y tiene una frecuencia más baja de 70 a 130 latidos por minuto.

Significado clínico

Aunque esta arritmia puede aparecer en pacientes sanos, es común que se asocie con enfermedades cardiacas orgánicas avanzadas. El tratamiento depende de la reperfusión hemodinámica, ya que puede presentarse como una taquicardia ventricular con pulso o sin él. Es frecuente que la primera se convierta en muy poco tiempo en la segunda. Para el tratamiento de ambas situaciones existen algoritmos de manejo por parte de la *American Heart Association.*

FIBRILACIÓN VENTRICULAR

El aleteo y la fibrilación ventriculares son las arritmias más graves, ya que casi siempre representan la causa más frecuente de muerte súbita. Están particularmente asociadas con el infarto agudo del miocardio e incluso pueden ser su primera manifestación. La presencia de un aleteo es muy rara y cuando se presenta se transforma casi inmediatamente en una fibrilación ventricular. Una característica morfológica es la ausencia completa de onda P, QRS y onda T, apareciendo en su lugar una onda caótica con una frecuencia que puede variar entre 150 y 500 ciclos por segundo y una amplitud y voltaje en función de la etiología y las condiciones preexistentes del miocardio.

Significado clínico

Aunque se han reportado casos aislados de fibrilación ventricular sin causa aparente, este ritmo siempre ocurre en una enfermedad orgánica cardiaca grave, siendo la más frecuente la enfermedad isquémica coronaria, en especial el infarto agudo del miocardio. Otras causas son los desequilibrios hidroelectrolíticos, los traumatismos, la cardiopatía reumática o la toxicidad por medicamentos. El manejo de la fibrilación ventricular se encuentra también como algoritmo de AHA.

REFERENCIAS

1. **Robertson D, Kostok WJ, Ahuja SP:** The localization of coronary artery stenosis by 12 lead ECG response to graded exercise test. *Am Heart J* 1976;91:437–444.
2. **Breslow MJ, Miller CF, Parker SD *et al.:*** Changes in T wave morphology following anesthesia and surgery: a common recovery–room phenomenon. *Anesthesiology* 1986;64:398–402.
3. **Chung EK:** Myocardial ischemia and infarction. En: Chung EK (ed.): *Electrocardiography. Practical applications with vectorial principles.* Connecticut, Appleton–Century–Crofts, 1985:97–139.
4. **Kaplan JA, Wells PH:** Early diagnosis of myocardial ischemia using the pulmonary artery catheter. *Anesth Analg* 1981; 60:789–793.
5. **Lachman AB, Semler HJ, Gustafson RH:** Postural ST–T wave changes in the radioelectrocardiogram simulating myocardial ischemia. *Circulation* 1965;31:577–563.
6. **Sundqvist K, Atterhog JH, Jogestrand T**: Effect of digoxine on the electrocardiogram at rest and Turing exercise in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1986;57:661–665.
7. **Clements FM, McCann RL, Levin RI:** Continuous ST segment analysis for the detection of perioperative myocardial ischemia. *Crit Care Med* 1988;16:710–711.
8. **Hollenberg M, Zoltick J, Go M *et al.:*** Comparison of a quantitative treadmill exercise score with standard electrocardiographic criteria in screening asymptomatic young men for coronary artery disease. *N Engl J Med* 1985;313:600–606.
9. **Dalton B:** A precordial ECG lead for chest operations. *Anesth Analg* 1976;45:570–574.
10. **Kaplan JA, King SE:** The precordial electrocardiograph lead (V5) in patients who have coronary artery disease. *Anesthesiology* 1976;45:570–574.
11. **Froelicher VF:** *Interpretation of specific exercise test response in exercise and the heart.* Chicago, Year Medical Publisher, 1987:81.
12. **Sodi Pallares D, Medrano G, Bisteni A:** Las arritmias. En: Méndez CF (ed.): *Electrocardiografía clínica: análisis deductivo.* México, 1968:305–345.
13. **Rice M, Atlee J:** *Monitoring for arrhythmias.* En: Lake C: *Clinical monitoring.* Filadelfia, W. B. Saunders, 1990:53–80.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 12

Arritmias cardiacas y anestesia

Bernardo Javier Fernández Rivera

INTRODUCCIÓN

Las arritmias son una importante fuente de morbilidad en el periodo perioperatorio de los procedimientos quirúrgicos mayores; aunque el manejo de las arritmias está influido básicamente por la experiencia en el paciente no quirúrgico, el enfoque actual del análisis de los días de estancia hospitalaria y el costo de los procedimientos quirúrgicos ha desarrollado una nueva tendencia a la investigación en el paciente quirúrgico, y los nuevos conocimientos de los blancos moleculares para la manipulación de la excitabilidad cardiaca han aumentado el rango de opciones de terapia antiarrítmica.

Las arritmias cardiacas tienen un impacto adverso en la evolución clínica y los costos de los pacientes quirúrgicos, en especial en el campo de la cirugía cardiovascular y torácica.[1] En los pacientes con enfermedad cardiovascular la remodelación cardiaca altera las propiedades electrofisiológicas proporcionando el sustrato propio para la aparición de arritmias; sin embargo, las arritmias también requieren algún factor que cause un desequilibrio para su inicio; por ejemplo, los pacientes que se recuperan de un infarto tienen zonas de tejido fibroso alternadas con fibras de tejido normal, lo cual brinda la vía anatómica para arritmias por mecanismo de reentrada; el factor que inicia arritmias sostenidas puede estar constituido por las extrasístoles inducidas por catecolaminas, medicamentos o alguna otra causa. Durante la isquemia, las propiedades electrofisiológicas no son uniformes debido a que la despolarización y la inactivación de los canales iónicos producen una conductividad y un periodo refractario no homogéneo que es propenso para la reentrada;[2] los sustratos miocárdicos constituyen el desequilibrio y los factores vulnerables de la arritmia, pero al mismo tiempo representan los blancos de las intervenciones terapéuticas.

La electrofisiología cardiaca se refiere a todos los procesos que intervienen en el inicio y la propagación de la actividad eléctrica cardiaca a través del tejido, lo cual es esencial para iniciar la contracción del músculo cardiaco y, por consiguiente, la circulación; el conocimiento de la electrofisiología cardiaca es la base para comprender los mecanismos de arritmias y los principios para su tratamiento. A nivel celular, la generación y la conducción del impulso cardiaco se deben a corrientes iónicas que fluyen a través de la membrana celular, y a nivel macroscópico el impulso es transmitido de célula a célula mediante las vías de conducción; esta actividad está altamente regulada, sobre todo por el sistema nervioso autónomo. Los canales iónicos, los mecanismos de conducción, las vías de conducción y los procesos de regulación constituyen los distintos objetivos de los agentes antiarrítmicos.

PROARRITMIA

Las proarritmias se definen como las arritmias inducidas paradójicamente por los medicamentos antiarrítmicos, los cuales pueden provocar o agravar nuevos episodios, incluso empeorar las arritmias ya existentes. La incidencia de proarritmias con la mayoría de los medicamentes antiarrítmicos varía de 5 a 10%, pero en algunos casos puede ser menor de 2%, como ocurre con la amiodarona oral o intravenosa.[3]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El potencial proarrítmico de los medicamentos antiarrítmicos es una preocupación real, en especial en los pacientes con enfermedad isquémica y mala función ventricular.

Manejo del paciente bajo efectos anestésicos y arritmias

La presencia de arritmias durante el manejo anestésico implica un reto al anestesiólogo, por la identificación electrocardiográfica de la arritmia y su posterior manejo, el cual puede dividirse en dos aproximaciones distintas: en primer lugar está el paciente declarado cardiópata que presenta condiciones patológicas que pueden inducir arritmias o que ya se sabe que padece arritmias, y en segundo lugar está el paciente sin patología cardiovascular detectada preoperatoriamente, que desarrolla trastornos del ritmo.

En la primera aproximación se plantea un paciente cardiópata conocido. De acuerdo con la cardiopatía se presentan las arritmias, algunas esperadas, como la fibrilación auricular en la estenosis mitral con crecimiento auricular izquierdo por distorsión de los haces de conducción intraauriculares y la fibrilación auricular en pacientes ancianos debida a fibrosis y degeneración del sistema de conducción intraauricular. La vía final de la insuficiencia cardiaca es la muerte por desarrollo de arritmias, de modo que todas las patologías cardiovasculares que desarrollan insuficiencia cardiaca, aunque se encuentren parcialmente compensadas, finalmente ocasionan la muerte del paciente por arritmias y no por choque cardiogénico, como podría pensarse. La hipertrofia ventricular —que es frecuente en la estenosis aórtica—, las miocardiopatías hipertróficas y la hipertensión arterial sistémica mal controlada son muy proclives al desarrollo de arritmias. La presencia de arritmias de cualquier tipo en un paciente con cardiopatía isquémica obliga a descartar como primera causa la presencia de isquemia miocárdica, por lo que el tratamiento de la arritmia debe ser específico para cada caso y acompañarse de tratamiento antiisquémico, para tratar de manejar la condición clínica que ocasiona la isquemia, sea por hipotensión–hipertensión, taquicardia o hipoxia; si no se trata de una isquemia inducida por cambios hemodinámicos, se deberá considerar el uso de vasodilatadores coronarios, como la nitroglicerina intravenosa.

Durante el transoperatorio se presentan las limitaciones diagnósticas, como la imagen electrocardiográfica del monitor y el retraso de la aparición de cambios en el segmento ST posterior al inicio de la isquemia miocárdica.

La medicación antiarrítmica preoperatoria nunca debe suspenderse, incluso debe optimizarse al considerar los periodos de ayuno y que no todos los antiarrítmicos están disponibles para su administración intravenosa.

En el caso del paciente sin evidencia preoperatoria de enfermedad cardiovascular previa que desarrolla arritmias durante el transoperatorio el manejo es completamente distinto. Como premisa inicial debe considerarse la causa que está desencadenando la arritmia y el tratamiento específico antiarrítmico, aunque es muy importante primero establecer la causa.

La etiología de la arritmia en este tipo de pacientes puede deberse a alteraciones de la temperatura (hipotermia), cambios en el pH, alteraciones en las concentraciones de potasio, calcio y magnesio, alteraciones en los niveles de oxígeno y bióxido de carbono.

El potasio, sea en hipopotasemia o hiperpotasemia, con frecuencia está implicado en la etiología de las arritmias, y esto puede ser debido al uso de diuréticos de asa, hiperventilación, infusión de glucosa o infusión demasiado rápida de cargas de potasio. El magnesio es un ion en el que no se piensa con frecuencia, cuyo metabolismo es muy similar al del potasio, de modo que, si por alguna circunstancia se pierde potasio —como ocurriría con el uso de diuréticos de asa—, es necesario reponer no sólo el potasio, sino también el magnesio.

Un plano anestésico inadecuado también es una causa frecuente de producción de arritmias; en el caso de una sobredosis de anestésicos los efectos depresores cardiovasculares se manifiestan con hipotensión y bradicardia. Un plano anestésico insuficiente puede causar taquicardia por estimulación simpática, aumento de la conducción AV y aumento del automatismo caracterizado por extrasístoles ventriculares, así como disminución del umbral a la fibrilación ventricular como efecto de las catecolaminas circulantes; del mismo modo, un plano anestésico superficial con insuficiente protección neurovegetativa ocasiona por estímulo parasimpático respuestas vagales, sobre todo a la tracción de peritoneo o a la manipulación de órganos intracavitarios en el tórax, el abdomen, los globos oculares o el tallo cerebral. Durante la cirugía, la intubación y la extubación traqueal constituyen momentos particularmente propensos al desarrollo de arritmias.

Fundamentos electrofarmacológicos y moleculares

Las células cardiacas, como cualquier otro tipo de células, tienen una membrana celular compuesta por bica-

pas hidrofílicas de fosfolípidos y colesterol; estas moléculas interactúan con el exterior a través de varias unidades estructurales de proteínas (receptores, proteínas acopladoras, enzimas, bombas de iones y canales iónicos), las cuales están incrustadas en la membrana celular. Los canales iónicos son proteínas transmembrana por los cuales pueden ser transportados iones al interior de la célula, aunque también funcionan en sentido inverso; su producción está genéticamente determinada y su defecto o disfunción ocasiona enfermedades llamadas canalopatías.[4] Entre ellas se encuentran más de 25 diferentes enfermedades, como el síndrome de QT largo, la hipertermia maligna, algunos tipos de migraña, el síndrome de Brugada, la fibrosis quística, algunos tipos de epilepsia, etc.

Los canales iónicos están distribuidos por toda la célula, pero con una densidad mayor en los sitios de unión intercelular; se clasifican en dos grupos: los canales que se activan con un ligando, como son la acetilcolina o el ATP, y los canales activados por voltaje, que están estimulados por los cambios en el potencial de acción transmembrana. Los primeros están involucrados en la adaptación del tejido cardiaco a los cambios ambientales, mientras que los dependientes de voltaje determinan las propiedades electrofisiológicas de las células normales; existen cuatro tipos de canales dependientes de voltaje responsables del inicio y la propagación del estímulo en las células cardiacas: los de sodio, los de potasio, los de cloro y los de calcio, de los cuales los de calcio y los de sodio despolarizan las células y los de potasio las repolarizan; algunos canales tienen subtipos con diversos efectos[5] (figura 12–1).

Los canales iónicos pueden tener tres estados:

1. El estado de reposo, durante el cual están cerrados.
2. El estado activado, durante el cual están abiertos y tienen un flujo iónico a través de él.
3. El estado inactivado, donde la puerta interna está cerrada e interrumpe la corriente iónica.

El cambio de un canal en reposo a uno activado puede ser inducido por la unión de un ligando o un cambio de potencial de membrana, lo cual ocasiona casi simultáneamente una rápida inactivación; sin embargo, un canal en reposo puede ser inactivado sin activación previa; un canal inactivado es refractario a cualquier estímulo y pasa a estado de reposo antes de estar disponible para un nuevo proceso de activación.[6]

El corazón está constituido por varios tipos celulares. Los cardiomicitos constituyen cerca de 75% del volumen celular, pero sólo entre 30 y 40% del número de células; la mayoría de las células no musculares son los

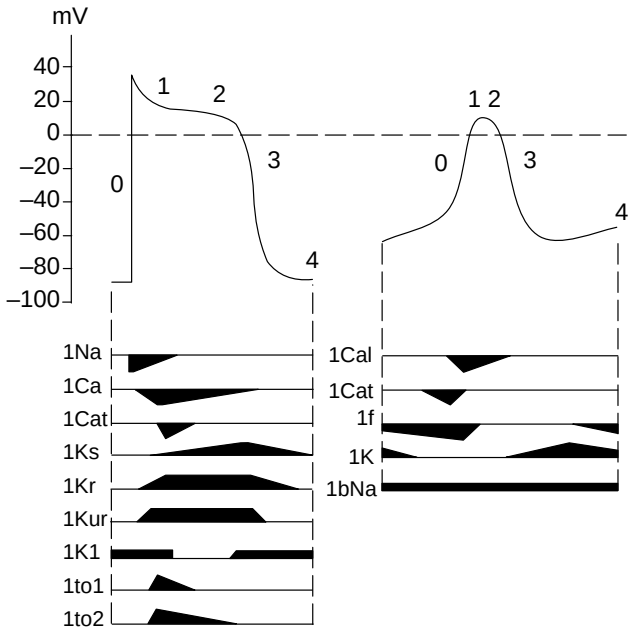


Figura 12–1. Representación esquemática de los potenciales de acción normales, el rápido (izquierda) y el lento (derecha), así como la cinética de varias corrientes iónicas que contribuyen a las distintas fases.

fibroblastos, ya que las células endoteliales y las células de músculo liso representan sólo una pequeña cantidad de poblaciones celulares;[7] hay pruebas de que los fibroblastos desempeñan un papel menor en la conducción cardiaca.

Se acepta que existen tres tipos estructurales de células miocárdicas: las células nodales, los cardiomiocitos y las células de las vías His–Purkinje,[8] las cuales, desde un punto vista electrofisiológico, se dividen en cuanto a su velocidad de conducción: las células de conducción lenta o de respuesta lenta (células nodales) y las de conducción rápida o respuesta rápida (cardiomiocitos y células especializadas de conducción).

Estos canales poseen características estructurales comunes y son miembros de una misma familia de gen. Es por esto que algunos medicamentos tienen efectos comunes en varios canales iónicos; por ejemplo, algunos agentes tienen efecto sobre el canal de Na y disminuyen la conducción cardiaca (los también llamados anestésicos locales) y también bloquean los canales de Ca y los de K a concentraciones terapéuticas, por lo que tienen una gran cantidad de efectos electrofisiológicos no deseados (p. ej., efecto inotrópico negativo y síndrome de QT largo); a pesar de la clasificación como medicamento clase II, está claro que la amiodarona tiene propiedades electrofarmacológicas asociadas con la supresión de los tres canales iónicos y en algunas ocasiones también tiene efecto sobre los receptores adrenérgicos.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

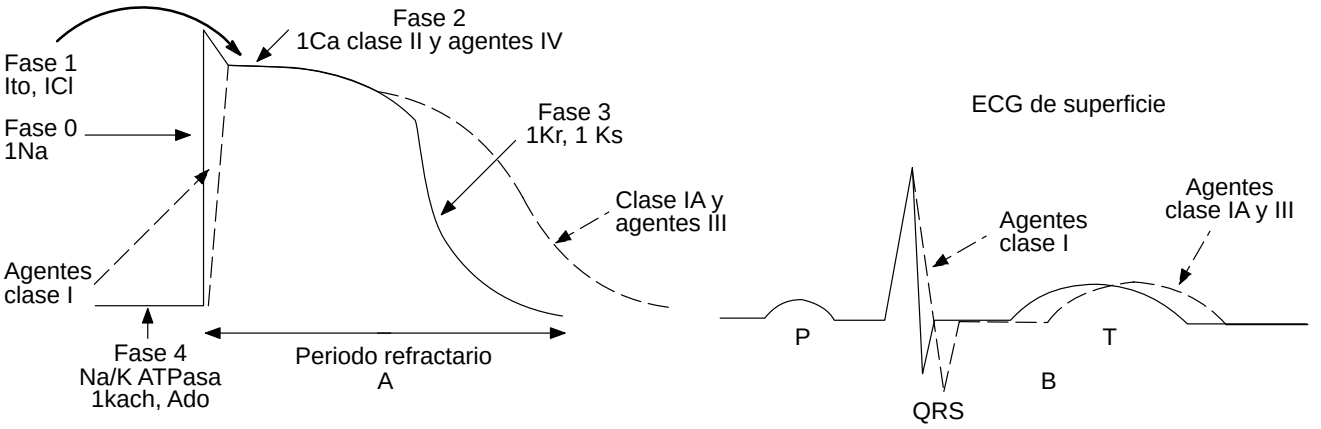


Figura 12–2. Representación del potencial de acción ***(A)*** y su relación temporal con el ECG de superficie ***(B).*** El intervalo QRS está relacionado con la activación del potencial de acción. El intervalo QT lo está con la duración del potencial de acción (periodo refractario absoluto). Las fases del potencial de acción traducen corrientes iónicas a través de la membrana celular. Las líneas punteadas muestran los efectos que producen los distintos antiarrítmicos de las diferentes clases. IKr: componente de rectificación rápida del canal de potasio; IKs: componente de rectificación lenta del canal de potasio; ITo: canal de potasio de abertura transitoria.

Los efectos de los medicamentos en el electrocardiograma (ECG) de superficie son precedidos por los efectos sobre el potencial de acción transmembrana, el cual a su vez resulta de la activación de canales específicos de iones (figura 12–2). El potencial de acción representa el potencial transmembrana de la célula cardiaca durante un ciclo cardiaco;[9] en este contexto, el ECG debe ser apreciado como el promedio de los potenciales de acción transmembrana de todas las células cardiacas. La trayectoria de los potenciales de acción cardiacos se divide en cinco fases distintas, que reflejan los cambios de las corrientes de iones predominantes en el ciclo cardiaco a través de la membrana celular. Estas corrientes iónicas reflejan el movimiento de cationes de acuerdo con gradientes electroquímicos. Las concentraciones de Na y Ca son mucho mayores en el exterior de la célula; estos iones se mueven al interior de la célula a través de su respectivo canal para despolarizar a la membrana celular, mientras que las concentraciones de K son mucho mayores en el interior de la célula y salen de ella por su canal propio para repolarizarla y restaurar su potencial en reposo.

La fase 0 constituye el periodo inicial de despolarización y es responsable de la deflexión rápida, que en las aurículas y los ventrículos está dada por la corriente de sodio (INa); la magnitud de esta corriente determina la conducción del impulso en el tejido ventricular y generalmente determina la duración del complejo QRS en el ECG de superficie, por lo que los medicamentos que suprimen la corriente de sodio (clase I) disminuirán la conducción miocárdica y prolongarán el complejo QRS.

En las células de marcapaso en los nodos auriculoventricular y sinusal, la fase 0 es producida por la corriente de calcio a través del canal L, el cual se activa más lentamente y su potencial de acción es de un ascenso más retardado; asimismo, la conducción a través del nodo auriculoventricular (AV) es relativamente lenta (lo cual modula el intervalo PR) (figura 12–3). El significado clínico de estos canales consiste en poder determinar el medicamento que será utilizado con diferente acción en los distintos canales; por ejemplo, en las arritmias supraventriculares el impulso puede ser generado en el tejido cercano al nodo senoauricular (SA) con una frecuencia de hasta 400 latidos por minuto, y en este caso en particular el bloqueo del canal de calcio es de principal importancia para limitar la estimulación ventricular y prevenir la fibrilación ventricular. Al mismo tiempo, la velocidad de conducción en las aurículas y en los ventrículos está dada por el INa más que por el canal del calcio, así que al bloquear el canal de calcio no se retarda la conducción a esos tejidos y su efecto clínico neto es sobre el nodo sinusal.

Las siguientes fases del potencial de acción (fases 1, 2 y 3) traducen la repolarización celular y una corriente

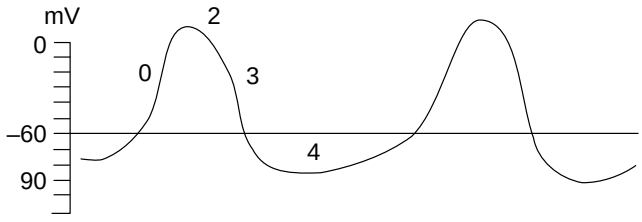


Figura 12–3. Representación esquemática del potencial de acción de las células de marcapaso sinusal o nodal y las modificaciones en las fases 0 a 4.

al exterior fugaz de K a través de los canales de cloro produce la espiga de la repolarización temprana (fase 1), seguida por una meseta que es mantenida por los canales de entrada de Ca ICa y terminada (fase 2) por un componente rápido (IKR) y uno lento (IKS) de la corriente tardía de potasio; la duración del potencial de acción transmembrana y el intervalo QT del ECG los proporciona un delicado equilibrio entre estas corrientes hacia el interior y el exterior de la célula.[10] La fase 4 es el periodo en el que el potencial de acción transmembrana está completamente repolarizado y de nuevo se manifiestan distintas propiedades de las células del nodo sinusal y del nodo auriculoventricular; en general, en el músculo cardiaco el potencial se mantiene muy cercano al potencial de equilibrio del potasio (–90 mV), mientras que en las células de ambos nodos existen corrientes de despolarización cíclicas de un umbral cercano a –60 mV, que permite la despolarización espontánea de estos grupos celulares. La activación de los receptores de adenosina A1 activa la corriente de potasio hacia el exterior de los canales de K dependientes de acetilcolina (IKAch), Ado; este efecto de la adenosina hiperpolariza la membrana celular a un valor aproximado al del equilibrio del potasio, por lo que la adenosina no tiene efecto sobre la célula auricular o ventricular, pues su potencial de acción es el del equilibrio del potasio, aunque sí tiene efecto en el tejido de los nodos que lo hiperpolarizan, reduciendo así la frecuencia de disparo de los nodos, además de que también reduce la conducción en el tejido de la unión al inhibir el canal de calcio a través de una reducción de AMP cíclico.[11]

Estos efectos específicos y transitorios de la adenosina la convierten en el agente de elección para el manejo de las taquicardias supraventriculares donde participe el nodo seno auricular o auriculoventricular a través de vía de reentrada. Las taquicardias supraventriculares ocasionadas por la reentrada de tejido auricular, como el *flutter* o la fibrilación auricular responderán a la adenosina con una respuesta ventricular más lenta, pero no finalizarán completamente la arritmia; de una manera similar, las taquicardias auriculares que resultan de un aumento de la fase 4 de despolarización también disminuirán su frecuencia, pero no desaparecerán.

Por el contrario, las arritmias que utilizan el tejido del nodo AV para el fenómeno de reentrada sí pueden terminar con un bolo de adenosina. Las taquicardias del tejido de la unión son muy comunes en el periodo perioperatorio. Las arritmias ventriculares no tienen respuesta a la adenosina, porque estos ritmos son originados en sentido distal a las vías de conducción AV,[12] por lo que es posible establecer una prueba terapéutica y diferenciar las taquicardias supraventriculares con conducción aberrada (QRS ancho) de las taquicardias ventriculares, aunque el uso de esta maniobra puede ocasionar un deterioro hemodinámico por la vasodilatación mediada por la adenosina en el caso de la taquicardia ventricular, por lo que no se recomienda esta maniobra y su uso se reserva sólo en caso de una fuerte sospecha de que la taquicardia sea supraventricular con conducción aberrada.

Hay dos tipos de mecanismos que pueden ocasionar arritmias cardiacas: los trastornos de la formación del impulso y los trastornos de la conducción del impulso; sin embargo, ambos mecanismos pueden ocurrir de manera simultánea, pues uno induce el evento arrítmico y el otro lo mantiene. Los trastornos de la formación del impulso pueden dividirse en automaticidad anormal y actividad aumentada.

Los trastornos de la conducción del impulso pueden describirse como bloqueos de la conducción y reentradas. Un bloqueo de la conducción puede ser facilitado por una automaticidad aumentada, mas es frecuente que los bloqueos de la conducción ocurran durante la taquicardia como resultado de una recuperación incompleta del estado refractario; incluso los bloqueos pueden ocurrir en el tejido miocárdico o en la vías especializadas de conducción.

MECANISMO DE REENTRADA

La reentrada puede ocasionar una gran variedad de arritmias supraventriculares y ventriculares (figura 12–4), donde el requisito necesario es la existencia de movimiento circular patológico, que puede ser debido a una vía anatómica existente; por ejemplo, en el síndrome de Wolff–Parkinson–White o bien en una vía funcional existente, como en el infarto del miocardio, ambos coinciden en la existencia de circuitos de reentrada, los cuales resultan de la disparidad en las velocidades de repolarización entre el tejido isquémico o bien en periodos refractarios diferentes entre el epicardio y el endocardio; de una manera simplificada y didáctica, la reentrada se establece cuando hay un bloqueo unidireccional y existe de manera anatómica o funcional la vía de reentrada para establecer el movimiento circular (figura 12–5).

El conocimiento actual de los mecanismos farmacológicos para el manejo por los canales iónicos que participan en la reentrada son incompletos. Los mecanismos de acción farmacológicos ocurren a través de los agentes que suprimen las corrientes responsables de la fase 0 del potencial de acción[13] (INa en aurículas y ICa en el nodo SA y AV), y pueden hacer más lenta o bloquear la

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

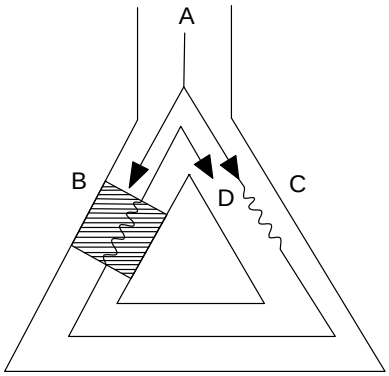


Figura 12–4. Diagrama de los requerimientos para la reentrada. Un impulso eléctrico A se produce y viaja por una vía de subdivisión en dos vías, con una conducción diferenciada. En la rama B existe una zona de tejido refractario que ocasiona un bloqueo de conducción. En el lado C el impulso se vuelve más lento; pero es conducido por la vía y al llegar al punto B puede conducirse porque la zona ha recuperado su capacidad de conducción y ocurre en forma retrógrada. Si el tejido D ha recuperado su excitabilidad, el círculo de reentrada se completa y continuará.

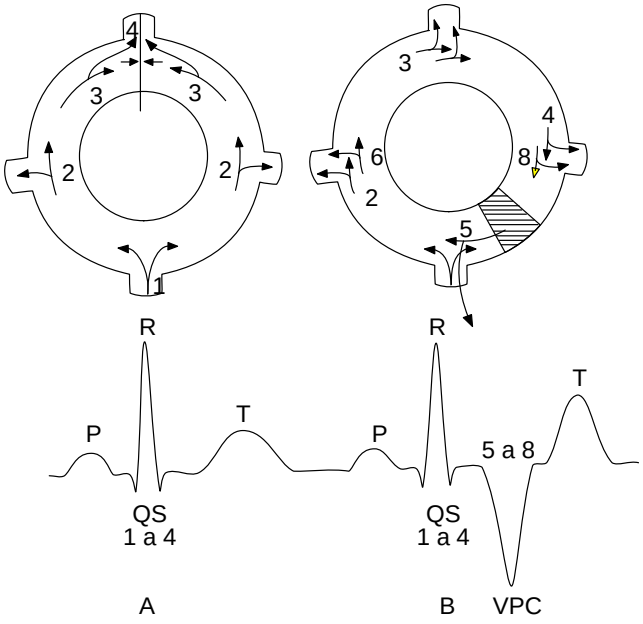


Figura 12–5. Diagrama del mecanismo de reentrada como causa de extrasístole ventricular. ***A.*** En el sistema normal de excitación de Purkinje, el impulso entra en el punto 1, se divide y se conduce en ambos sentidos (puntos 2 y 3) por el sistema de Purkinje; finalmente los impulsos se encuentran y se cancelan en el punto 4. La excitación a través del sistema de Purkinje crea un anillo que se traduce en la producción del QRS. ***B.*** En el mecanismo de reentrada el impulso también se divide como en las fibras normales (1 a 4). La propagación contraria a las manecillas del reloj está bloqueada por un segmento de fibras refractarias (área sombreada). El complejo QRS se produce por la propagación en el sentido de las manecillas del reloj (1 a 4). Cuando el segmento deprimido (área sombreada) recupera su capacidad de responder y se vuelve excitable otra vez, el impulso de excitación vuelve a entrar en el anillo del sistema de Purkinje y se propaga (5 a 8), como resultado de lo cual se produce la extrasístole ventricular.

conducción en las vías de reentrada y de este modo terminar la arritmia, o bien prolongar el potencial de acción a través de los medicamentos que tienen actividad sobre los canales de K, al prolongar el periodo refractario del circuito de reentrada y bloquear la propagación del impulso. Este mecanismo ha sido el más exitoso en el manejo de las arritmias por reentrada.

MECANISMO DE AUTOMATICIDAD AUMENTADA

La automaticidad aumentada es la capacidad de las fibras cardiacas no automáticas para despolarizarse espontáneamente en la fase 4; esta despolarización automática está facilitada por la isquemia, la anoxia, la hipercalemia, el aumento de la tensión de la fibra cardiaca (dilatación de cavidades) y la acción de catecolaminas;[14] debido a que la acción de potencial puede ser conducida lentamente en estas fibras parcialmente despolarizadas puede ocurrir un bloqueo de conducción en el tejido vecino de estos focos automáticos anormales, lo cual crea las condiciones para la aparición de un circuito de reentrada y de esta forma mantener la arritmia creada.

La actividad aumentada se define como el potencial de membrana inducido por posdespolarizaciones, las cuales son oscilaciones de los potenciales de membrana que ocurren después de un potencial de acción normal o durante él, y alcanzan el umbral de acción; una actividad aumentada es producto de un potencial de acción precedente. La actividad aumentada puede ser temprana o tardía. La actividad temprana sucede durante las fases 2 y 3 del potencial de acción y es facilitada por la isquemia, la anoxia, la bradicardia, la hipocalemia y todos los factores que alarguen la repolarización; la actividad tardía ocurre después de una repolarización completa y es facilitada por la taquicardia, las catecolaminas, la digital y un infarto del miocardio tardío.

Temperatura

La hipotermia profunda produce efectos metabólicos y hemodinámicos muy importantes que son evidentes en la cirugía cardiaca. En la práctica clínica cotidiana se

sabe que la hipotermia moderada produce cambios significativos en la incidencia y la gravedad de las arritmias cardiacas.

La hipotermia disminuye la velocidad de conducción, lo cual aumenta el intervalo PR y el QT, así como la duración del QRS. Desde el inicio de la anestesia cardiaca se documentaron las alteraciones del segmento ST de una manera que asemejaba isquemia por un infradesnivel, denominado deflexión "J" u onda de Osborn.[15]

El umbral a la fibrilación ventricular disminuye y esto tiene implicaciones clínicas muy importantes, ya que explica el alto riesgo de fibrilación ventricular cuando la temperatura disminuye; el tratamiento de la fibrilación ventricular en hipotermia es muy difícil y la terapia farmacológica es ineficaz.

El mejor tratamiento consiste en la corrección de la hipotermia con un calentamiento homogéneo para evitar la hipotermia de rebote, así como estrategias para mantener al paciente en la temperatura deseada. Es una premisa esencial que ningún paciente se declare como fallecido hasta que tenga normotermia, lo cual es válido sobre todo en los pacientes con hipotermia.

Manejo de antiarrítmicos

El término antiarrítmico se refiere en especial a los medicamentos que producen cambios en las corrientes iónicas que participan en el potencial de acción miocárdico; sin embargo, existen efectos antiarrítmicos *in vivo* de medicamentos que son producto de su efecto en la electrofisiología cardiaca y en el aporte sanguíneo miocárdico o de sus efectos sobre el sistema nervioso autónomo; se han desarrollado lineamientos para el manejo de la fibrilación auricular[16] y las arritmias ventriculares.[17]

ARRITMIAS SUPRAVENTRICULARES

Manejo perioperatorio

En el paciente gravemente enfermo o bajo los efectos de la anestesia las taquicardias supraventriculares pueden desencadenar una cascada de fenómenos adversos, por lo que es necesario establecer un manejo orientado no sólo a los medicamentos con propiedades farmacológicas sobre la frecuencia cardiaca, sino al paciente de una manera integral; hay que enfocar a las taquicardias supraventriculares como la manifestación de condiciones catastróficas que ponen en peligro la vida, pero que a la vez pueden ser corregidas, como la hipoxemia (saturación de oxígeno baja), la hipoventilación (aumento de la capnometría), la hipotensión (hipovolemia absoluta o relativa debida a hipovolemia o anafilaxia), un inadecuado plano anestésico, el desequilibrio electrolítico (alteraciones de K y magnesio) o la isquemia cardiaca (frecuencia cardiaca, nitroglicerina).

El manejo de la taquicardia con complejo QRS angosto asociada con hipotensión (con presión sistólica menor de 80 torr) se realiza a través de una cardioversión sincronizada para evitar los daños ocasionados por la hipoperfusión a órganos esenciales, como el cerebro. Algunos pacientes responden de forma transitoria, pero en el lapso de recuperación del ritmo sinusal se puede corregir la causa reversible que ocasiona la arritmia o bien establecer una terapia farmacológica cuando se estén manejando las consecuencias de un evento que ya no es recuperable; por ejemplo, la mala protección miocárdica en un pinzamiento aórtico prolongado o cualquier eventualidad quirúrgica.

En los casos menos urgentes se administra adenosina en bolo de 6 o 12 mg en caso de que no se observe respuesta.[19] En la práctica clínica, las taquicardias ventriculares observadas con más frecuencia no involucran el nodo AV con una vía de reentrada, por lo que el bloqueo del nodo AV sólo producirá una disminución pasajera de la frecuencia cardiaca.

Los pacientes con una enfermedad estructural del corazón son los de mayor riesgo de desarrollar arritmias supraventriculares o ventriculares durante la inducción de la anestesia —secundarias a hipotensión, desequilibrio autonómico o manipulación de la vía aérea— y durante la cirugía, debido a la incisión del pericardio, la canulación venosa con la estimulación mecánica auricular de las suturas y las cánulas por sí mismas. Un grupo muy vulnerable es el de los pacientes con lesiones coronarias críticas o con estenosis aórtica severa; en este grupo es posible que la taquicardia supraventricular no responda a la cardioversión y desencadene el círculo de hipotensión, isquemia y agravamiento de las arritmias con más hipotensión, etc. En estos casos se indica el inicio de la circulación extracorpórea (CEC) a la brevedad posible, por lo que en dicho grupo de pacientes debe considerarse siempre esta maniobra terapéutica y tener preparada una instalación rápida de la CEC.

El propósito de la terapia antiarrítmica en las taquicardias supraventriculares que no requieren cardioversión consiste en el control de la respuesta ventricular, la disminución de la frecuencia de captura ventricular que tiene el fin de aumentar el tiempo diastólico de llenado incrementando el volumen latido y mejorando las con-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

diciones hemodinámicas, y también disminuir el consumo de oxígeno, con la consecuente disminución del riesgo de isquemia cardiaca. Esto se puede lograr con varios agentes que bloquean la conducción del nodo AV (con actividad clase II o IV), como los digitálicos, los bloqueadores de la entrada del calcio y principalmente los betabloqueadores, como el esmolol, que tiene una acción ultrarrápida —lo cual lo hace fácilmente titulable—, es principalmente selectivo β1 y es muy bien tolerado en términos generales por el paciente con enfermedad pulmonar (los efectos inotrópicos negativos pueden no ser bien tolerados en pacientes con disfunción ventricular grave). El diltiazem y el verapamilo son bloqueadores de los canales del calcio que en ocasiones no permiten su exacta titulación como lo hace el esmolol, obteniendo su respuesta en minutos en relación con el esmolol, que ocurre en segundos; la vasodilatación producida por el verapamilo puede requerir el uso de vasoconstrictores, como la noradrenalina o la vasopresina, para mantener presiones de perfusión adecuadas.

Los pacientes que no responden a la cardioversión sincronizada pueden ser manejados con cardioversión farmacológica, que implica un reto para el manejo; esta opción se reserva sólo para los pacientes con inestabilidad hemodinámica y debe ser muy bien valorada en los pacientes que, si bien no responden a la cardioversión, no presentan compromiso hemodinámico, ya que las taquicardias supraventriculares de reciente inicio presentan una tasa de conversión espontánea a ritmo sinusal de más de 50% a las 24 h y muchos pacientes recuperará el ritmo sinusal en el posoperatorio inmediato. En un estudio en pacientes con fibrilación auricular en los que se utilizó amiodarona IV se obtuvo una tasa de conversión de ritmo sinusal de 68% a las 24 h, en comparación con 60% en el grupo de pacientes con placebo, por lo que se estableció que no hubo significancia estadística.[20]

ARRITMIAS VENTRICULARES

Clasificación de las arritmias ventriculares

Las arritmias ventriculares se subdividen de acuerdo con su morfología, pero también por su respuesta a la terapia farmacológica (cuadro 12–1). La taquicardia ventricular no sostenida (TVNS) se define como tres o más extrasístoles ventriculares (EV) con una frecuencia mayor de 100 por minuto y una duración de 30 seg o menos sin compromiso hemodinámico; esta arritmia puede presentarse en ausencia de enfermedad cardiaca y no requiere tratamiento, sino únicamente vigilancia de las causas que la ocasionan; por el contrario, su aparición en corazones enfermos es la antesala de arritmias graves, por lo que resulta forzoso establecer la causa, además de iniciar una terapia farmacológica lo antes posible.

Las taquicardias ventriculares sostenidas suelen dividirse en dos categorías: las monomórficas y las polimórficas. En la monomórfica, la taquicardia ventricular tiene un QRS constante, no así en la polimórfica, donde la morfología del QRS cambia constantemente; la fisiopatología en la monomórfica se debe la mayoría de las veces a la existencia de una vía de reentrada formada alrededor de una zona cicatrizal posterior a un infarto del miocardio, donde el tratamiento tradicional ha consistido en lidocaína, aunque existen estudios que indican que la procainamida IV ha mostrado una alta eficacia.[21]

El tratamiento de las taquicardias polimórficas es diferente y se basa en la duración del intervalo QT en ritmos sinusales previos al episodio; si se presenta con un QT normal casi siempre implica una alteración estructural del corazón y su tratamiento es similar al de la taquicardia monomórfica o la fibrilación ventricular, dependiendo de la duración y del deterioro hemodinámico, pero cuando ocurre con un QT previamente alargado implica una automaticidad aumentada ocasionando el fenómeno de taquicardia helicoidal o *torsades des pointes.*

El manejo de la *torsades des pointes* difiere notablemente de otras formas de taquicardia ventricular e incluye el uso de sulfato de magnesio. En cirugía cardiaca indica isquemia grave, que la mayoría de las ocasiones se puede atribuir a una mala protección miocárdica o a embolismo aéreo coronario; cuando la terapia antiarrítmica es necesaria se utilizan agentes desprovistos de propiedades de bloqueo sobre los canales de K, como la lidocaína o la difenilhidantoína. La amiodarona es una alternativa para las taquicardias ventriculares refractarias al tratamiento.

Los episodios de TVNS ocurren en cerca de 50% de los pacientes sometidos a cirugía cardiaca y no tienen influencia en la mortalidad temprana o tardía; en los pacientes con buena función ventricular, 2% desarrollan episodios de taquicardia ventricular sostenida o fibrilación ventricular.[22]

La decisión del tratamiento farmacológico de las arritmias ventriculares graves debe ser específico para cada paciente, sin perder de vista el enfoque inicial, donde es más importante establecer la posible etiología que produce la arritmia y evaluar las condiciones hemodinámicas del paciente. No existe en la actualidad un

Cuadro 12–1. Clasificación de las arritmias ventriculares basadas en su morfología

Tipo de arritmia	Sustrato común	Terapia IV
Extrasístole ventricular, taquicardia ventricular no sostenida (< 30 seg)	Ventrículo posquirúrgico	Ninguna, sólo que se asocie a isquemia o a hipotensión
Taquicardia ventricular monomórfica sostenida (> 30 seg o inestable hemodinámicamente	Previo a infarto del miocardio o enfermedad estructural cardiaca	Procainamida, amiodarona o lidocaína
Taquicardia ventricular polimórfica con QT normal o fibrilación ventricular	Isquemia aguda, infarto, cardiomiopatía	Amiodarona, procainamida o lidocaína
Taquicardia ventricular polimórfica con QT prolongado *(torsades des pointes)*	Congénito, complicación de mala protección cardiaca, proarritmia	Magnesio, marcapaso, lidocaína, fenitoína, considerar amiodarona

consenso que establezca una terapia profiláctica antiarrítmica y los episodios de TVNS no han demostrado un aumento en la morbilidad o mortalidad de los grupos en general de cirugía cardiaca.

El *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* crearon lineamientos para el manejo del paciente con arritmias ventriculares y la prevención de la muerte súbita.[17]

Manejo de la fibrilación ventricular

Es evidente la necesidad de tratamiento en las arritmias que ponen en peligro la vida, como la fibrilación ventricular. Las primeras maniobras son de origen no farmacológico y entre ellas se cuentan la desfibrilación rápida, la corrección de etiologías reversibles y la terapia farmacológica.

A pesar de que la lidocaína IV ha sido el medicamento más utilizado durante muchos años, no existen estudios de su eficacia que demuestren la conversión a ritmo sinusal de episodios de taquicardia o fibrilación ventricular en reanimación intrahospitalaria o extrahospitalaria; en cambio, cada vez se cuenta con más pruebas del uso de bloqueadores de los canales de K como una estrategia farmacológica más eficaz en el tratamiento de esta arritmia. En el estudio ESVEM los pacientes no quirúrgicos fueron tratados con siete diferentes antiarrítmicos para episodios de taquicardia ventricular sostenida y monitoreados con Holter o estudios electrofisiológicos.[23] Los mejores resultados se observaron en los pacientes tratados con sotalol oral, el cual tiene un efecto betabloqueador y una importante actividad de bloqueo de los canales de K; no existe forma intravenosa del sotalol, por lo que su aplicación se limita en el paciente sometido a cirugía cardiaca; no obstante, la amiodarona posee efectos de bloqueo de los canales de K, así como propiedades de betabloqueador. Un estudio multicéntrico evaluó la amiodarona cuando falló el tratamiento a base de lidocaína, procainamida o bretilio y 40% de los pacientes se vieron libres de arritmias ventriculares en las 24 h siguientes,[24] siendo la amiodarona mejor tolerada hemodinámicamente que la procainamida o el bretilio, sin olvidar que la amiodarona tiene efectos de bloqueo no competitivos en receptores α y β los cuales son aumentados por la administración rápida de la dosis de carga, por lo cual en ocasiones es necesario utilizar vasopresores y en pacientes con disfunción ventricular previa considerar el uso de inotrópicos; en los casos que el tiempo lo permite se recomienda administrarla lentamente.

Existen muchos estudios no controlados de valoración de la eficacia y tolerabilidad de la amiodarona intravenosa para arritmias ventriculares refractarias al tratamiento. La mayoría de las veces la amiodarona limita las arritmias, pero tiene efectos adversos como la hipotensión, la cual se relaciona con la dosis y la velocidad de administración. La amiodarona se ha comparado con el bretilio y ha demostrado su eficacia. Existe una gran tendencia al uso de la amiodarona durante la reanimación, cuya eficacia se ha comparado contra el placebo en taquicardia y fibrilación ventricular refractaria, y ha demostrado que aumenta los sobrevivientes a 44% *vs.* 34% del grupo placebo.[25] Con base en esta evidencia, en la actualización en 2005 de los lineamientos de reanimación cardiopulmonar por parte de la *American Heart Association* se consideraron superiores en casos complicados el bretilio, la lidocaína o la procainamida para el tratamiento de arritmias ventriculares graves.

Farmacología antiarrítmica

La clasificación de medicamentos antiarrítmicos fue inicialmente propuesta y utilizada hace 30 años por Vaughan Williams, y a partir de entonces ha aparecido una gran cantidad de clasificaciones como resultado del aumento de la investigación y la tecnología (cuadro 12–2). Todas las clasificaciones tienen limitaciones. La original de Vaughan Williams es una clasificación rígida[26] y fácilmente memorizable, pero tiene varias caren-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 12–2. Agentes antiarrítmicos

Medicamento	Indicación	Dosis IV	Efectos adversos
Clase Ia			
Quinidina	FA, TSVP, TV, WPW	6 a 10 mg/kg (en infusión)	Hipotensión, trombocitopenia, GI
Procainamida	FA, TV, WPW	DC 5–15 mg/kg, DM 2 a 6 mg/min	GI, SNC, lupus anticolinérgico
Disopiramida	FA, TV	VO únicamente	Efecto anticolinérgico
Clase Ib			
Lidocaína	TV, FV, EV	DC 1 a 2 mg/kg, DM 1–4 mg/min	SNC, GI
Mexiletina	TV, FV	DC 100–250 mg	SNC, GI
Clase Ic			
Encainida	TV	VO únicamente	CNS, GI
Propafenona	TV, FV	2 mg/kg	GI, mareo, visión borrosa
Clase II			
Esmolol	TS, TSV	DC 0.5 mg/kg, DM 50–300 μg/kg min	Disfunción ventricular, broncoespasmo, bradicardia
Clase III			
Amiodarona	TV, TSV	DC 150 mg, DM 360 mg (las primeras 6 h)	CNS, GI, neumonitis
Bretilio	TV, FV	5 a 10 mg/kg	Hipotensión
Sotalol	TV	VO únicamente	Bradicardia, hipotensión
Clase IV			
Verapamilo	FA, TPSV	5 a 10 mg	Hipotensión, disfunción ventricular
Misceláneos			
Adenosina	TSV, TPSV	6 mg	Rubor, mareo, síncope
Digoxina	FA, TPSV	0.4 mg	GI, CNS, arritmias
Magnesio	TV, FV	1 a 2 g	Hipotensión, disfunción ventricular

cias en cuanto a la agrupación de medicamentos. Un grupo de autores auspiciados por la Fuerza de Tarea del Grupo de Trabajo en Arritmias de la Sociedad Europea de Cardiología, conocido como la Salida Siciliana *(The Sicilian gambit),*[27] elaboró una nueva clasificación de medicamentos antiarrítmicos que, si bien se basa en la original propuesta por Vaughan Williams, incorpora receptores y mecanismos iónicos; asimismo, propone agrupar los medicamentos con base en las acciones de los mecanismos arritmogénicos (figura 12–6); no obstante, dicho grupo reconoce el peligro de enfocarse en una limitada porción de la información farmacológica disponible y propone considerar todas las acciones de los medicamentos (cuadro 12–3).

Clase I antiarrítmicos

El efecto del bloque del I_{na} es el ensanchamiento del complejo QRS; los efectos sobre este canal y otros efectos sobre el canal de potasio originan tres subgrupos de medicamentos. La eficacia de los medicamentos clase I depende del estado funcional del canal del sodio y, por consiguiente, de la frecuencia cardiaca. La quinidina y la flecainida actúan principalmente sobre el canal activado, mientras que la lidocaína actúa sobre canales activados e inactivados.

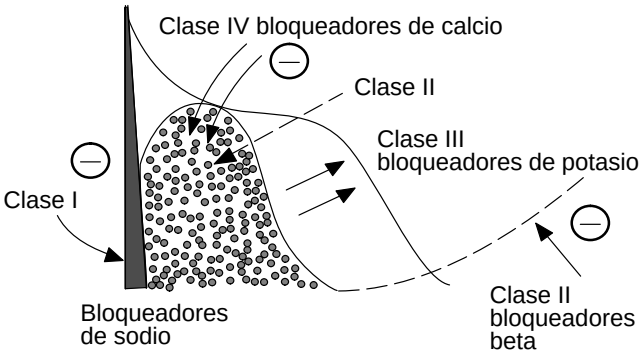


Figura 12–6. Representación de los cuatro tipos de antiarrítmicos. Los agentes de clase I disminuyen la fase 0 de despolarización rápida (canal rápido de sodio). Los de clase II, los bloqueadores adrenérgicos beta, tienen efectos complejos, como al inhibir la despolarización espontánea (fase 4) y el cierre indirecto de los canales de calcio. Los fármacos de clase III bloquean el flujo de salida de los canales de potasio y con ello prolongan la duración del potencial de acción y, por lo tanto, el periodo refractario. Los agentes de clase IV, bloqueadores de la entrada de calcio, así como el antagonista indirecto adenosina, inhiben la entrada al canal del calcio, con mayor efecto nodal, sobre todo en el nodo AV. Casi todos los antiarrítmicos tienen más de un efecto.

Cuadro 12–3. Clasificación de antiarrítmicos

Clase	Efectos sobre los medicamentos	Tiempo de repolarización	Medicamento representativo
Ia	Bloqueador del sodio con efecto inhibitorio marcado	Alargado	Quinidina, disopiramida, procainamida
Ib	Bloqueador del sodio, efecto inhibitorio	Acortado	Lidocaína, fenitoína, mexiletina
Ic	Bloqueador del sodio su principal efecto es inhibitorio	Sin cambio	Flecainida, propafenona
II	Fase 4 (corriente de despolarización)	Sin cambio	Bloqueadores beta
III	Corriente de despolarización de potasio	Muy prolongado	Amiodarona, sotalol, bretilio
IV	Bloqueo del calcio en el nodo AV	Sin cambio	Verapamilo, diltiazem
Similares a los IV	Abertura de los canales (hiperpolarización)	Sin cambio	Adenosina

Otro factor que determina la eficacia terapéutica es la cinética del bloqueo (si se trata de un bloqueo rápido o lento, y de su recuperación). Los medicamentos clase Ib tienen una cinética rápida, los clase Ic una cinética lenta y los Ia tienen una cinética intermedia, de modo que cuanto mayor sea la frecuencia cardiaca o más despolarizada esté la célula, mayor será la inhibición de la Vmax, debido a que estos medicamentos antiarrítmicos inducen una mayor saturación del receptor. Los medicamentos Ia son más potentes que los de clase Ic y tienen una mayor prolongación de la repolarización,[28] además de que presentan un efecto vagolítico que tiende a facilitar la conducción nodal atrioventricular.

Los medicamentos clase Ic son los más potentes del grupo I y inducen alargamiento del PR con ensanchamiento del QRS; sin embargo, como ocurre con la flecainida, producen bloqueos de conducción y arritmias por reentrada. Por su lado, la propafenona tiene ligeros efectos de clase II y clase IV.

Clase Ia

Quinidina

Es uno de los medicamentos antiarrítmicos más antiguos — utilizado desde el siglo XVIII— y ha mostrado eficacia en el tratamiento de arritmias ventriculares y supraventriculares.[29] Se considera el prototipo de clase Ia y sus efectos electrofisiológicos incluyen un amplio espectro de actividad contra circuitos de reentrada, así como en las taquiarritmias ventriculares y los focos ectópicos auriculares; asimismo, retrasa la conducción y aumenta el periodo refractario en la vía rápida retrógrada de las taquicardias del nodo auriculoventricular y en la vía accesoria. Su utilidad clínica se limita casi exclusivamente a realizar una cardioversión farmacológica, aunque con frecuencia se tiene que asociar con digital o bloqueadores del calcio; también tiene actividad de bloqueador alfaadrenérgico, lo cual explica la hipotensión después de su administración IV rápida.[30] Cada vez son mayores los reportes adversos graves y es frecuente la aparición de proarritmias,por lo que se puede recurrir a otros medicamentos más seguros y eficaces, como la amiodarona.

Conclusión. A causa de la gran cantidad de efectos adversos, interacciones farmacológicas, precauciones, contraindicaciones y la falta de resultados a largo plazo, la quinidina es uno de los antiarrítmicos con menos ventajas.

Procainamida

Es un antiarrítmico descubierto en la década de 1930, cuyo empleo clínico como antiarrítmico ocurrió en la década de 1950. Es un medicamento efectivo contra una gran variedad de arritmias supraventriculares y ventriculares, incluida la taquicardia ventricular. Igual que ocurre con la quinidina, aún no se ha demostrado su efecto benéfico sobre la mortalidad o la sobrevida. Casi siempre se administra por vía oral y está considerada en los algoritmos de *Advanced Cardiac Life Support* (ACLS) para utilizarse cuando no hay respuesta a la lidocaína en las arritmias ventriculares graves. La administración oral está limitada por una vida media corta y el desarrollo de síndrome lúpico, y tiene pocos efectos adversos, aunque importantes.[31]

Conclusión. Tiene un amplio espectro antiarrítmico que no está desprovisto de efectos adversos graves y un grave riesgo de hipotensión en su administración intravenosa, por lo que su uso en arritmias de manejo inmediato se ve limitado, además de que su disponibilidad intravenosa en México es muy limitada.

Disopiramida

Es un medicamento que fue aprobado como antiarrítmico en 1977. Su perfil electrofisiológico y antiarrítmico es similar al de la quinidina; prolonga el QRS y el QT, produce menos efectos digestivos adversos y más efectos anticolinérgicos,[32] y sólo está disponible en vía oral

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

y se contraindica en presencia de insuficiencia cardiaca descompensada, glaucoma, hipotensión, retención urinaria y alargamiento del QT antes del tratamiento.

Conclusión. Es un medicamento con muchas limitaciones para su uso en el paciente quirúrgico y su empleo en el transoperatorio y el posoperatorio es nulo.

Clase Ib

Este grupo de medicamentos incluyen la lidocaína y otros compuestos similares, que inhiben la corriente de entrada rápida de sodio al tiempo que acortan la duración del potencial de acción en el tejido sano, lo cual garantiza que no haya alargamiento del QT. Estos medicamentos actúan de una forma selectiva sobre el tejido enfermo o isquémico, y bloquean los circuitos de reentrada.

Lidocaína

Es un anestésico local utilizado desde el decenio de 1940 cuyas propiedades antiarrítmicas se descubrieron posteriormente. Hoy en día se considera la terapia de elección en el tratamiento de arritmias ventriculares agudas asociadas con infarto agudo del miocardio y procedimientos quirúrgicos; su uso profiláctico no tiene indicación actual y tampoco tiene lugar en el manejo de arritmias ventriculares crónicas. Su acción es máxima con niveles adecuados de potasio, por lo que para garantizar su máxima eficacia se debe corregir la hipopotasemia.

La lidocaína se distribuye con rapidez, por lo que en la dosis inicial se debe iniciar la infusión o repetir la dosis de carga; se recomienda no aplicar más de 4 mg/kg, debido a la posibilidad de desarrollar efectos tóxicos. Su aclaramiento depende del flujo hepático, el cual está reducido en los ancianos, en presencia de insuficiencia cardiaca, consumo de betabloqueadores, cimetidina y anestésicos halogenados.[33]

La lidocaína no debe administrarse de forma profiláctica o en casos de bradicardia o bradicardia acompañada de taquiarritmias ventriculares, puesto que este estado se requiere atropina o marcapaso y la supresión de latidos de escape pone en peligro la vida, por la posibilidad de ocasionar asistolia. Las extrasístoles ventriculares de reciente inicio deben recibir lidocaína cuando son más de seis por minuto, producen deterioro hemodinámico o aparecen sobre la rama ascendente de la onda T, con riesgo de producir el fenómeno de R/T y desencadenar una fibrilación ventricular una vez corregidas las anormalidades reversibles.

Conclusión. Es el tratamiento de primera elección para la taquicardia ventricular sostenida; su eficacia no es muy alta en comparación con la de otros antiarrítmicos; sus ventajas son la baja incidencia de reacciones adversas, es económica y se dispone fácilmente de ella.

Tocainida

Es un análogo de la lidocaína de administración oral muy poco indicado en la actualidad que ocasiona efectos adversos neurológicos y digestivos, y efectos hematológicos de neutropenia y agranulocitosis.[34]

Mexiletina

Fue aprobada como antiarrítmico desde 1986 y al principio se utilizó como anestésico local. Se administra básicamente en arritmias ventriculares y, a diferencia de la lidocaína, puede administrarse por vía oral; es más eficaz que la lidocaína y no produce efectos hemodinámicos, pero la presencia de efectos colaterales digestivos y del sistema nervioso limita su uso.

Conclusión. Existe un margen muy reducido entre la dosis terapéutica y la tóxica, lo cual limita su utilidad; en el manejo a largo plazo sólo 25% de los pacientes con efectos antiarrítmicos no sufren efectos tóxicos.[35]

Difenilhidantoína

En la actualidad tiene tres usos específicos, de acuerdo con su orden de importancia: es el medicamento de elección en las arritmias por intoxicación digitálica, es de utilidad en el síndrome de QT largo congénito cuando no responde a los betabloqueadores y es un buen medicamento para los pacientes con epilepsia y arritmias.

Clase Ic

Estos medicamentos gozan de una muy mala reputación, sobre todo después del estudio CAST,[36] donde se encontró que la flecainida precipitaba arritmias y que los pacientes que la tomaban tenían una mortalidad más alta que los del grupo placebo, debido a sus efectos proarrítmicos.

Este grupo tiene tres efectos electrofisiológicos principales: son potentes inhibidores del canal rápido de sodio, tienen un potente efecto inhibitorio en el sistema His–Purkinje con ensanchamiento del QRS y acortan en gran medida la duración del potencial de acción en las fibras de Purkinje. Sin acción sobre el tejido ventricular circundante, los medicamentos de este grupo son potentes antiarrítmicos y están indicados para tratar la taquicardia supraventricular paroxística y la taquicardia ventricular, que son refractarias a otros tratamientos; asimismo, tienen un notable efecto depresor sobre la conducción y una alta incidencia de proarritmias, sobre todo cuando existen aumento de la frecuencia cardiaca,

aumento de la actividad simpática y presencia de daño miocárdico isquémico, por lo que deben evitarse en pacientes con patología estructural.

Flecainida

Fue el primer medicamento de la clase Ic disponible en EUA y fue aprobado en 1986 como antiarrítmico. Es efectiva en el tratamiento de arritmias supraventriculares y ventriculares, tiene un efecto inotrópico negativo que limita su uso en las miocardiopatías dilatadas e isquémicas, su uso requiere una estricta vigilancia y está contraindicada en cardiopatía estructural, en pacientes con bloqueo de rama derecha y hemibloqueo de rama anterior izquierda, en síndrome de seno enfermo y en el periodo posinfarto; tiene un gran sinergismo con otros medicamentos, como betabloqueadores, verapamilo y digoxina, por su posible efecto de bloqueo del nodo sinusal o AV.[37]

Encainida

Fue aprobada en 1987 para el tratamiento de arritmias que ponen en peligro la vida, pero fue retirada del mercado en 1990.

Propafenona

Es un antiarrítmico de desarrollo europeo con un espectro de actividad y efectos adversos similares a los de otros medicamentos de la clase Ic, incluida la tendencia a producir arritmias. En el estudio CASH se retiró la administración de propafenona de uno de los grupos de estudio, debido a un aumento de la tasa de mortalidad general y a la incidencia de paro cardiaco. Se utiliza en arritmias ventriculares, incluido el síndrome de Wolff–Parkinson–White y la fibrilación auricular recurrente, aunque su uso no está aprobado para arritmias supraventriculares. Además de los efectos comunes de bloquear el canal de sodio, tiene propiedades bloqueadoras betaadrenérgicas y de la entrada del calcio (canal tipo L);[38] se indica en arritmias ventriculares que ponen en peligro la vida, posee un efecto inotrópico negativo y puede producir insuficiencia cardiaca en los pacientes con baja reserva ventricular; también llega a bloquear la conducción y el nodo sinusal. Las proarritmias que se presentan son las taquicardias ventriculares de complejos anchos; también eleva el nivel de digoxina circulante y el efecto anticoagulante de la warfarina.

Conclusión. La propafenona es un medicamento con varias limitaciones de uso e interacciones medicamentosas importantes, cuya utilidad está restringida al tratamiento de las arritmias crónicas que no responden al tratamiento habitual.

Clase II betabloqueadores

Actúan por fosforilación de los receptores adrenérgicos β_1 y, por consiguiente, bloquean la actividad beta del corazón; también inhiben la corriente I_f, por lo que disminuyen la frecuencia de despolarización espontánea de células de marcapaso, sobre todo en presencia de un tono adrenérgico alto e inducen lentitud en la conducción en el nodo AV.

Algunos tienen propiedades de actividad simpaticomimética y acciones estabilizantes de membrana, pero otros, como el esmolol, son muy cardioselectivos; estos agentes han demostrado una gran utilidad en la etapa posterior al infarto del miocardio, así como en el manejo perioperatorio de pacientes de alto riesgo cardiovascular, disminuyendo así las tasas de mortalidad.

Los betabloqueadores constituyen un grupo de medicamentos con un efecto farmacológico más determinado que los del grupo 1 y producen su efecto antiarrítmico por bloqueo competitivo de los receptores betaadrenérgicos.

Los betabloqueadores sirven como antihipertensivos y antianginosos; los betabloqueadores aprobados en EUA como antiarrítmicos son el propranolol, el sotalol y el acebutolol; no obstante, también se utilizan el esmolol, el metoprolol y el labetalol. Los argumentos para el empleo de betabloqueadores como antiarrítmicos son los siguientes:

1. El papel de la taquicardia como factor desencadenante de algunas arritmias.
2. El aumento de actividad simpática en pacientes con TV sostenida y enfermos con infarto agudo del miocardio.
3. La función del AMP cíclico que actúa como segundo mensajero del estímulo del receptor beta y que es factor causal de la fibrilación ventricular en la isquemia.
4. El efecto antihipertensivo de estos medicamentos muchas veces es útil y permite establecer una monoterapia; está bien demostrado el efecto protector de estos medicamentos después del infarto, lo cual se debe en gran parte a su efecto antiarrítmico.[39]

Su administración se indica tanto en la taquicardia sinusal como en la taquicardia auricular paroxística inducida por ejercicio, estado emocional, feocromocitoma y prolapso de la válvula mitral; sin embargo, se contraindican en las neumopatías asociadas con broncoespasmo, falla cardiaca y diabetes.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Esmolol

Es un betabloqueador cardioselectivo de duración ultracorta, vida media de nueve minutos y una recuperación completa de su efecto bloqueador de 18 a 30 min; es metabolizado en los eritrocitos de manera independiente a la función renal o hepática. El esmolol puede emplearse como medicamento único con un bolo inicial y posteriormente una infusión de mantenimiento, o bien ser usado como prueba terapéutica; si el paciente se beneficia de la terapia del esmolol, se puede iniciar la administración de un betabloqueador de larga duración, sobre todo en los pacientes con contraindicaciones relativas.[40]

Conclusión. Es un medicamento con una amplia difusión en la práctica, debida a sus efectos ultracortos, y es bien tolerado en la mayoría de los casos, con indicación principal en las arritmias supraventriculares.

Clase III

Los medicamentos clase III bloquean los canales de potasio, retrasan la repolarización y prolongan el estado refractario; entre ellos se encuentran la amiodarona, el sotalol y los agentes relativamente nuevos, como dronedarona, azimilida y dofetilida. Aunque los riesgos varían de acuerdo con el agente, todos propenden a producir taquicardia ventricular tipo *torsades des pointes*.

Los efectos electrofisiológicos de la amiodarona son complejos y diferentes cuando se administra de forma aguda (intravenosa) o crónica (vía oral), pues los efectos son más pronunciados. La administración aguda no prolonga el periodo refractario de las aurículas, el sistema His–Purkinje y los ventrículos, pero sí aumenta marcadamente la longitud del periodo en el nodo AV y las vías accesorias. Su administración crónica prolonga el estadio refractario de todos los tejidos cardiacos, y además de los efectos que muestran los fármacos clase III tiene efectos clase IV y clase I; también produce un efecto no competitivo de bloqueo betaadrenérgico e inhibe la conversión de T4 en T3 y la actividad Na–K–ATPasa microsomal.[41]

Una importante diferencia entre los medicamentos antiarrítmicos son los efectos antiectópicos y los antifibrilatorios. Los primeros disminuyen la frecuencia de despolarización ectópica y los segundos aumentan la estabilidad eléctrica de la membrana; estos efectos en algunos medicamentos se sobreponen, como en la lidocaína, que tiene ambos efectos. Los representantes de este grupo tienen prominentes propiedades antifibrilatorias. Estos medicamentos alargan la duración del potencial de acción y, por lo tanto, el periodo refractario por lo que cuando hay hipopotasemia, hipomagnesemia o bradicardia el alargamiento del QT puede predisponer a la taquicardia helicoidal; también se conocen como grupo de medicamentos de efectos mixtos. La amiodarona es un importante inhibidor del canal del sodio, el sotalol es un betabloqueador y el bretilio produce una liberación inicial de catecolaminas. De este grupo de medicamentos el que se considera que tiene mayor eficacia es la amiodarona, pues hace más uniforme el patrón de potencial de acción. Este grupo de medicamentos tienen diferencias estructurales y electrofisiológicas, por lo que no pueden emplearse indistintamente.

Amiodarona

Se considera un medicamento antiarrítmico de amplio espectro que, si bien se considera de clase III, tiene un importante efecto de clase I y un efecto moderado de clases II, III y IV. Existe una gran tendencia a su administración y en la revisión de los algoritmos de ACLS ha ganado un importante lugar en sus indicaciones. Está demostrado que disminuye la mortalidad, debido a que tiene propiedades de todos los grupos, lo cual lo hace un medicamento complejo; su aplicación intravenosa en la dosis de carga se acompaña de hipotensión, porque produce vasodilatación. Se considera uno de los medicamentos más efectivos para el tratamiento de las taquiarritmias ventriculares por infarto agudo del miocardio, así como en la insuficiencia cardiaca, además de que su uso en el perioperatorio ha demostrado grandes ventajas. También se sabe que tiene una gran utilidad en las arritmias supraventriculares —sobre todo en la fibrilación y el aleteo *(flutter)* auricular—, las taquicardias supraventriculares paroxísticas y el síndrome de Wolff–Parkinson–White. La incidencia de taquicardia helicoidal es muy baja (de cerca de 0.5%), pero en algunos pacientes se puede presentar neumonitis.

En los casos de depresión miocárdica se ha observado una mejor respuesta a la epinefrina que a la dobutamina o al isoproterenol.

Conclusión. Este medicamento ha tenido una amplia utilización en el periodo perioperatorio de la cirugía cardiaca y aún es el fármaco de segunda elección para el tratamiento de muchas arritmias. En los próximos años se establecerán realmente las indicaciones de primera opción de este medicamento, que es tan atractivo por sus propiedades farmacológicas.

Sotalol

Es un medicamento de reciente autorización como antiarrítmico y se ha utilizado en Europa como antihiper-

tensivo. Inicialmente se consideró un betabloqueador y se demostró que el isómero l es el responsable de sus propiedades, por lo que el producto comercial es una mezcla de isómeros d y l. La administración del isómero d en la clínica no ha demostrado la eficacia y la seguridad del sotalol dl. Sólo está disponible en administración oral, por lo que su uso en el perioperatorio es muy limitado.[42]

Bretilio

La utilidad del bretilio estaba limitada como medicamento de segunda opción cuando no había respuesta en el manejo de la taquicardia o fibrilación ventricular con lidocaína o terapia eléctrica, y en la actualidad ha sido desplazado por la amiodarona, cuyos resultados han sido mejores.

Fármacos clase III puros

Medicamentos de reciente aprobación; son muy prometedores, puesto que no se había encontrado un medicamento tan eficaz para la cardioversión farmacológica de la fibrilación y el aleteo auricular.

Ibutilida

Alarga la repolarización, inhibe el flujo rectificador tardío de potasio y mejora de manera selectiva la corriente de entrada lenta de sodio. Sólo se exhibe en presentación intravenosa y tiene una tasa de conversión a ritmo sinusal de hasta 49%; el tiempo promedio de su efecto es de 27 min después de iniciada la infusión. Se han reportado taquicardias helicoidales hasta en 4.5% de los casos.[43]

Dofetilida

Es un medicamento análogo de la ibutilida que se puede administrar sólo por vía oral y no es tan eficaz como la ibutilida; su utilidad básicamente se limita a:

1. Cardioversión de fibrilación o aleteo persistentes con una duración del episodio menor de seis meses o cuando no sea posible realizar la cardioversión.
2. Mantenimiento del ritmo sinusal después de la cardioversión.[44]

Clase IV y similares

Clase IV

Está representado por bloqueadores del canal del calcio no hidropiridínicos; ambos agentes bloquean el canal I_{caL} tanto en estado activado como inactivado, por lo que son más efectivos en frecuencias cardiacas altas. Sus efectos sobre las células de marcapaso inducen una depresión que depende de la frecuencia de la automaticidad del nodo AV, así como de la conducción anterógrada del nodo.

Bloqueadores de la entrada del calcio

Estos fármacos retrasan la conducción a través del nodo AV y aumentan el periodo refractario del tejido nodal; existe un grupo con selectividad del efecto vascular, como las dehidropiridinas (nifedipino), sin efectos electrofisiológicos. El verapamilo y el diltiazem tienen efectos similares y hacen más lenta la frecuencia de captura del tejido ventricular en la fibrilación y aleteo auricular, y también pueden convertir a ritmo sinusal la taquicardia paroxística supraventricular; un efecto colateral del verapamilo es la potenciación del efecto de los relajantes musculares y también puede tener una acción vasodilatadora, puesto que tiene efecto sobre la musculatura lisa. En ocasiones es necesario utilizar vasopresores para el manejo de la hipotensión causada por el verapamilo. En la actualidad, la adenosina ha sustituido casi por completo al verapamilo en el manejo de las taquicardias por reentrada del tejido de la unión.

Adenosina

Aunque la adenosina no es un bloqueador de la entrada de calcio, tiene un espectro terapéutico similar, por lo que podría ubicarse en este grupo, con fines didácticos.

La adenosina tiene múltiples efectos celulares, como la abertura del canal de potasio, con inhibición del nodo sinusal y en especial el AV (figura 12–7); es el medicamento de elección para suprimir la taquicardia supraventricular paroxística de complejos angostos (al inicio de este capítulo se discuten aspectos relacionados con el uso clínico de la adenosina.

Medicamentos no clasificados en un grupo

Digoxina

Es el agente más utilizado para controlar la frecuencia ventricular durante la fibrilación auricular; su efecto

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

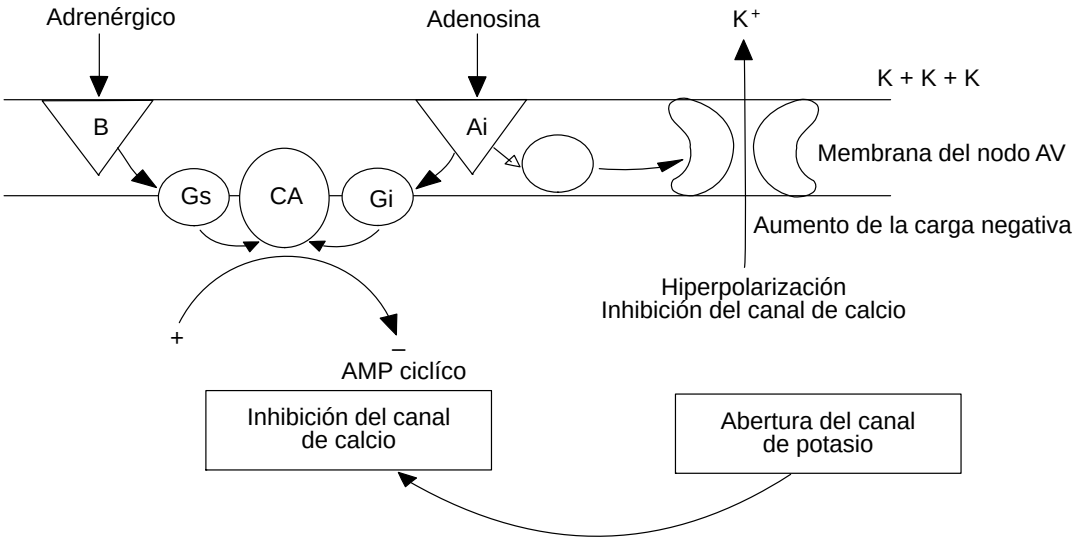


Figura 12–7. Mecanismo de acción de la inhibición del nodo AV por la adenosina mediante su efecto en los canales iónicos. La adenosina abre el canal de potasio sensible a la adenosina e inhibe indirectamente la abertura del canal de calcio A1, receptor de adenosina 1; B: receptor adrenérgico beta; CA: ciclasa de adenilato; G: proteína G inespecífica; Gi: proteína G inhibitoria; Gs: proteína estimuladora.

ocurre por aumento del tono parasimpático de la aurícula y el nodo AV, aunque su efecto sobre la frecuencia cardiaca en reposo no se mantiene durante el ejercicio. Tiene una acción inotrópica positiva ligera y puede tener muchas interacciones farmacológicas con otros medicamentos, como el verapamilo y la atorvastatina. Con la digoxina alcanza su pico entre una hora y media y dos horas, con efectos entre 5 y 30 min después; con la ouabaína el pico del medicamento es a los 30 min con inicio de efecto entre los 3 y los 10 min.

Magnesio

Es el segundo catión intracelular más abundante y el cuarto en el organismo. Tiene un papel central en la viabilidad celular y se requiere como cofactor en más de 260 reacciones enzimáticas, incluidas casi todas las que intervienen en la producción de ATP, fosfatasas y quinasas, así como en la regulación de la excitabilidad, el tono vasomotor, la actividad neuronal y la transmisión neuromuscular, por lo que sus efectos son muy complejos. La hipomagnesemia sucede con frecuencia en los pacientes sometidos a cirugía cardiaca y también es reconocida en pacientes que reciben diuréticos y digoxina, y en los diabéticos tipo I. En su empleo en cirugía cardiaca se buscan fundamentalmente efectos de protección miocárdica y evitar la incidencia de arritmias. Los estudios experimentales descubrieron que los animales con una dieta escasa en magnesio toleran muy mal la isquemia miocárdica, pues se piensa que su mecanismo de acción ocurre por activación de los macrófagos y aumento de la respuesta inflamatoria. Durante la isquemia se reducen los niveles de magnesio, pero durante el periodo de reperfusión puede estar aumentado el contenido intracelular; también puede potenciar los efectos de los nitratos y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, y producir una vasodilatación severa, aunque se considera una indicación del magnesio la taquicardia ventricular; incluso existen evidencias en cirugía cardiaca de la disminución de las arritmias supraventriculares y ventriculares. Por otro lado, existe evidencia de falta de resultado en episodios isquémicos. En el estudio ISIS–4, que incluyó a 58 050 pacientes, no se encontró una disminución de la incidencia de fibrilación ventricular en los pacientes con infarto en evolución y administración de magnesio,[45] por lo que el uso profiláctico del magnesio en cirugía cardiaca es controversial y, en términos generales, se recomienda utilizarlo en pacientes de alto riesgo o bien cuando se tiene la certeza de que hay hipomagnesemia.

Efectos antiarrítmicos de los medicamentos anestésicos

La mayoría de los agentes anestésicos exhiben efectos electrofisiológicos cardiacos, los cuales deben tomarse en cuenta en la elección de la técnica anestésica en pacientes con enfermedades del corazón, para evitar efectos arritmogénicos de sinergia.

Anestésicos volátiles

Los anestésicos volátiles inhiben varias corrientes iónicas, pero su blanco principal es el I_{Cal}; como resultado, estos agentes disminuyen la activación espontánea del nodo SA y la conducción en el nodo AV, inducen una depresión del retículo sarcoplásmico —que es un factor que contribuye a la disminución de la contractilidad—, inhiben el canal del sodio y disminuyen la Vmáx del potencial de acción alterando la conducción célula–célula; también inhiben el canal de potasio I_k (halotano y desflurano), I_{Kr} (isoflurano), I_{Ks} (sevoflurano) e I_{to} (halotano y sevoflurano). Como resultado, se prolonga el potencial de acción en células de respuesta rápida y la traducción clínica es un alargamiento del intervalo QTc. En la práctica clínica, los anestésicos volátiles inducen una bradicardia, que es una concentración dependiente con alargamiento del intervalo PR, así como efectos sobre la conducción ventriculares, los cuales quizá son de menor magnitud que los observados a nivel celular, al menos en el tejido cardiaco normal.

A causa de los efectos sobre los canales iónicos antes mencionados, los agentes volátiles tienen propiedades clase I y clase IV, y teóricamente existe un efecto aditivo que puede ocasionar bradicardia severa y bloqueo nodal AV cuando estos agentes son administrados a pacientes tratados con antiarrítmicos; no obstante, la asociación de agentes volátiles y antiarrítmicos puede ser benéfica; por ejemplo, en los pacientes bajo efectos del halotano a los que se les administra diltiazem disminuye la tasa de extrasístoles ventriculares y la frecuencia de captura ventricular en la fibrilación auricular. Así, se pueden encontrar propiedades antiarrítmicas y proarrítmicas de forma simultánea, como en los estados hiperadrenérgicos, donde se ha descrito un efecto proarrítmico a causa de la sensibilización de los miocitos a los efectos arritmógenos de la adrenalina, y también se pueden demostrar los efectos antiarrítmicos en caso de isquemia global o regional, ya que se induce un precondicionamiento químico.

Opiáceos

Los efectos clínicos de los opiáceos son complejos, debido a que estos agentes actúan directamente a través de receptores asociados con tejido e indirectamente por la vía de los receptores localizados en el cerebro y los núcleos que regulan las funciones cardiovasculares. Los receptores κ se localizan en el corazón, sobre todo en la aurícula derecha, y la presencia de receptores μ aún está en debate. Existen pruebas experimentales de que las dosis altas de morfina bloquean la I_{Na}, pero aumentan la I_{Cal} y la I_{K1}; los efectos resultan en una hiperpolarización y una prolongación moderada de la duración del potencial de acción en los miocitos; el fentanilo y el sufentanilo también prolongan la duración del potencial de acción de células de respuesta rápida, y parece que el fentanilo aumenta la I_{KATP}.

Los opiáceos *in vivo* inducen una bradicardia dependiente de la dosis, un aumento de la conducción AV nodal y un incremento de los periodos refractarios efectivos de los nodos AV y ventricular.

A causa de sus efectos en la repolarización, los opiáceos tienen un efecto similar al de los medicamentos clase III; se ha demostrado que el fentanilo aumenta el umbral a la fibrilación en perros en un modelo de choque hemorrágico y también se ha demostrado una disminución de la gravedad de las arritmias inducidas por digital con morfina en un modelo animal.

Se han descrito receptores κ y δ en el sarcolema de miocitos en ratas, a diferencia del ser humano, donde predominan los receptores δ y μ; también se refiere que la estimulación del receptor opiáceo $\delta 1$ confiere protección antiarrítmica y que este efecto es mediado por la proteincinasa C (PKC) y la activación de los canales de potasio sensibles al ATP (Katp).

Asimismo, se ha observado que la estimulación de receptores δ y κ pueden ser antiarrítmica y antifibrilatoria, durante y después de los periodos de isquemia.

El receptor μ se ha invocado como responsable de la bradicardia ocasionada por el fentanilo y el sufentanilo, que es más marcada con la primera dosis.

El fentanilo como prototipo de los opiáceos prolonga el intervalo PR, la conducción en el nodo AV y el periodo refractario del nodo AV. En general, los opiáceos prolongan el intervalo Qt. Un estudio reportó un grupo de pacientes que recibieron sufentanilo para la inducción y el mantenimiento de la anestesia, y se observó que 10 min después de la inducción el Qtc (Qt corregido por la frecuencia cardiaca) fue significativamente más largo que antes de la inducción y permaneció así durante 90 min.

En 1997 Pepe y col. reportaron un efecto de los antagonistas opiáceos sobre la producción de AMPc, que es un factor importante que contribuye a las arritmias; esto puede indicar la estimulación del receptor opiáceo δ, que es antiarrítmico.

Agentes intravenosos

El tiopental inhibe las corrientes de sodio y varias de potasio, y tiende a una prolongación de duración del potencial de acción, así como a los periodos refractarios del tejido auricular y ventricular, además de una lentifi-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cación de la conducción AV; sin embargo, no se observa una relevancia clínica de estos efectos. El propofol inhibe la I_{CaL} y ligeramente el IK, y en concentraciones altas el Ito tiene efectos casi idénticos a los del tiopental, desde el punto de vista electrofisiológico. Existe un reporte reciente donde se utilizó dexmedetomidina como tratamiento antiarrítmico de rescate y de primera línea en pacientes pediátricos en taquicardias nodales, aleteo auricular y otras arritmias supraventriculares, y se encontró eficacia en 93% de los casos de la serie, por lo que se señaló que quizá desempeñe una función en el manejo de algunas arritmias perioperatorias.

REFERENCIAS

1. **Solomon AJ, Kouretas PC, Hopkins RA *et al.:*** Early discharge of patients with new onset atrial fibrillation after cardiovascular surgery. *Am Heart J* 1998;135:557–563.
2. **Rosen MR:** Antiarrhythmic drugs: rethinking targets, development strategies, and evaluation tools. *Am J Cardiol* 1998; 81:21D–24D.
3. **Patterson E, Szabo B, Scherlag BJ:** Arrythmogenic effects of antiarrhythmic drugs. En: Zipes DP, Jalife J (eds.): *Cardiac electrophysiology.* 2ª ed. Filadelfia, W.B. Saunders, 1995:496–511.
4. **Marcus FI:** Depolarization/repolarization, electrocardiographic abnormalities, and arrythmias in cardiac channelopathies. *J Electrocardiol* 2005;38:60–63.
5. **Tamargo J, Caballero R, Gómez R, Valenzuela C, Delpon E:** Pharmacology of cardiac potassium channels. *Cardiovasc Res* 2004;62:9–33.
6. **Caterall WA, Cestéle S, Tarov–Yarovoy V, Yu FH, Konoki K *et al.:*** Voltage gated ion channels and gating modifier toxins. *Toxicon* 2007;49:124–141.
7. **Nag AC:** Study of non–muscle cells of the adult mammalian heart: a fine structural analysis and distribution. *Cytobios* 1980;28:41–61.
8. **Miragoli M, Gaudesius G, Rohr S:** Electrotonic modulation of cardiac impulse conduction by miofibroblast. *Circ Res* 2006;98:801–810.
9. **Balser JR:** Perioperative management of arrhythmias. En: Barash PG, Fleisher LA (eds.): *Problems in anesthesia.* 2ª ed. Vol. 10. Filadelfia, Lippincott–Raven, 1998:199.
10. **Krancke GM, Nichols RD, Mendenhall JT *et al.:*** Ectothermic philosophy of acid base balance to prevent fibrillation during hypothermia. *Arch Surg* 1986;121:303.
11. **Lerman BB, Bellardineli L:** Cardiac electrophysiology of adenosine, basic and clinical concepts. *Circulation* 1991;83: 1499.
12. **Daoud EG, Strickberger SA, Man KC *et al.*** Preoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery. *N Engl J Med* 1997;337:1785–1791.
13. **Nattel S:** The molecular and ionic specificity of antiarrhythmic drug actions. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:272–282.
14. **Chow LT, Chow SS, Anderson RH, Gosling JA:** Autonomic innervation of the human cardiac conduction system: changes from infancy to senility–an inmunohistochemical and histochemical analysis. *Ann Rec* 2001;264:169–182.
15. **Mathew JP, Parks R, Savino JS *et al.:*** Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery: predictors, outcomes, and resource utilization. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *JAMA* 1996;276:300–306.
16. **Fuster V, Rydén LE, Cannom DS *et al.:*** ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to revise the 2001 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation). *Circulation* 2006;114:700–752.
17. **Zipes DM, Camm AJ, Borggrefe M *et al.:*** ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the Management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to revise the 2001 Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death). *Circulation* 2006;114:385–484.
18. **Belardinelli L, Isenberg G:** Isolated atrial myocytes: adenosine and acetylcholine increase potassium conductance. *Am J Physiol* 1983;244:H737.
19. **Engelstein ED, Lippman N, Stein KM *et al.:*** Mechanism–specific effects of adenosine on atrial tachycardia. *Circulation* 1994;89:2645.
20. **Galve E, Rius T, Ballester R *et al.:*** Intravenous amiodarone in treatment of recent onset atrial fibrillation: results of a randomized, controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1079.
21. **Gorgels APM, van den Dool A, Hofs A *et al.:*** Comparison of procainamide and lidocaine in terminating sustained monomorphic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1996;78:43.
22. **Smith RC, Leung JM, Keith FM *et al.:*** Ventricular dysrythmias in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: incidence, characteristics, and prognostic importance. *Am Heart J* 1992;123:73.
23. **Mason JW:** A comparison of seven antiarrhythmic drugs in patients with ventricular tachyarrhythmias. Electrophysiologic Study *vs.* Electrocardiographic Monitoring Investigators. *N Engl J Med* 1996;329:452.
24. **Kowey PR, Levine JH, Herre JM *et al.:*** Randomized, double–blind comparison of intravenous amiodarone and bretylium in the treatment of patients with recurrent hemodynamically destabilizing ventricular tachycardia or fibrillation. *Circulation* 1995;92:3255.
25. **Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK *et al.:*** Amiodarone for resuscitation after out–hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1999;341:871–878.
26. **Vaughan WEM:** A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade on new drugs. *J Clin Pharmacol* 1984;24:129–147.
27. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. The Sicilian Gambit. A new

approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. *Circulation* 1991;84:1831–1851.
28. **Ranger S, Talajic M, Lemery R, Roy D *et al.:*** Kinetics of use dependent ventricular conduction sowing by antiarrhythmic drugs in humans. *Circulation* 1991;83:1987–1994.
29. **Willus FA, Keys TE:** Cardiac clinics XCIV. A remarkable easy reference to the use of chinchona in cardiac arrhythmia. *Mayo Clin Proc* 1942;17:249–258.
30. **Camm JA, Al–Saady NM, Opie LH:** Antiarrhythmics. En: Opie LH (ed.): *Drugs for the heart.* 5ª ed. Filadelfia, W. B. Saunders, 2001:274–284.
31. **Strasbert B, Sclarovsky S, Erdberg A *et al.:*** Procainamide–induced polymorphous ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1981;47:1309–1313.
32. **Riccioni N, Castiglioni M, Bartolomei C:** Disopyramide induced QT prolongation and ventricular tachyarrhythmias. *Am Heart J* 1983;105:870–871.
33. **Knapp AB, Maguire W, Keren *et al.:*** The cimetidina–lidocaine interaction. *Ann Intern Med* 1983;98(2):174–177.
34. **Anderson JL, Mason JW, Winkle RA *et al.:*** Clinical electrophysiology of tocainide. *Circulation* 1978;57:685–691.
35. **Lange R, Lee T, Wong K *et al.:*** Mexiletine in the treatment of recurrent ventricular tachycardia. Prediction of long–term arrhythmia suppression from acute and short–term response. *J Clin Pharm* 1983;23:89–92.
36. CAST investigators: Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. *N Engl J Med* 1989;321:406–412.
37. **Conrad GJ, Ober RE:** Metabolism of flecainide. *Am J Cardiol* 1984;53:41B–51B.
38. UK Propafenone PSVT Study Group: A randomized, placebo–controlled trial of propafenone in the prophylaxis of paroxysmal supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1997;92:2550–2557.
39. **Steinberg SF:** The molecular basis for distinct β–adrenergic receptor subtype in cardiomyocytes. *Circ Res* 1999;85: 1101–1111.
40. **Kaplan JA:** Role of ultrashort–acting beta–blockers in the perioperative period. *J Cardiothorac Anesth* 1988;2:683.
41. **Lalevée N, Barrére–Lemaire S, Gauthier P, Nargeot J, Richard S:** Effects of amiodarone and dronedarone on voltage–dependant sodium current in human cardiomyocites. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:885–890.
42. **Waldo AL, Camm AJ *et al.:*** SWORD Investigators: Prevention of sudden death in patients with LV dysfunction after myocardial infarction. The SWORD trial. *Lancet* 1999;348:7–12.
43. **Murray KT:** Ibutilide. *Circulation* 1998;97:493–497.
44. **Camm AJ:** Reduction on the hospitalization for CHF in DIAMOND is due to the effect of dofetilide in patients with atrial fibrillation (abstract). *J Am Coll Cardiol* 2000;35:153A.
45. ISIS–4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: ISIS–4: a randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:669–685.
46. **Hanouz JL, Massetti M, Guesne G *et al.:*** In vitro effects of desflurane, sevoflurane, isoflurane an halothane in isolated human right atria. *Anesthesiology* 1988;69:451–463.
47. **Kang J, Reynolds WP, Chen XL, Ji J, Wang H *et al.:*** Mechanisms underlaying the QT interval–prolonging effects of sevoflurane and its interactions with other QT prolonging drugs. *Anesthesiology* 2006;104:1015–1022.
48. **Luna P, Serrano X, Lupi E, Pastelin G:** Efectos de los opiáceos sobre el corazón. *Rev Mex Anestesiol* 2006;29(2):92–102.
49. **Chrysostomou C, Beerman L, Shiderly D, Berry D, Morel V *et al.:*** Dexmedetomidine: a novel drug for the treatment of atrial and junctional tachyarrhythmias during the perioperative period for congenital cardiac surgery: a preliminary study. *Anesth Analg* 2008;107(5):1514–1522.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 13

Los canales iónicos en los procesos anestésicos

Martín Martínez Rosas, Benito Antón, Pastor Luna Ortiz

INTRODUCCIÓN

Los canales iónicos forman parte de las membranas celulares de prácticamente todas las especies y cumplen papeles fundamentales para la vida. Son proteínas que cruzan las membranas de un lado a otro y facilitan el flujo de iones hacia dentro o hacia fuera de las células constituyendo un sistema de transporte altamente eficiente, ya que pueden mover hasta 10^6 iones/seg. Este alto flujo de iones genera cambios rápidos en el potencial de membrana de las células. Los cambios de voltaje transmembranal son particularmente importantes en las células excitables, ya que determinan o modulan la actividad eléctrica que las caracteriza. Ahora se sabe que los potenciales de acción que producen las neuronas, las células musculares esqueléticas, las células cardiacas y las células del músculo liso son producto de la actividad de los canales iónicos y que los mecanismos que regulan su actividad involucran la participación de estas proteínas de membrana.

El conocimiento de las características biofísicas y farmacológicas de los canales iónicos es indispensable para entender el funcionamiento normal del sistema nervioso y el mecanismo de acción de múltiples fármacos que tienen actividad en él, como es el caso de los anestésicos generales.

Por su parte, los anestésicos generales actúan en el sistema nervioso central (SNC) generando un estado reversible de inconsciencia, una falta de respuesta a estímulos nocivos y amnesia, los cuales son característicos del estado de anestesia general que se busca en un proceso quirúrgico. El mecanismo de acción de los anestésicos generales no se conoce bien, aunque sus efectos parecen involucrar diferentes estructuras neurales. Hasta hace poco se creía que los fármacos anestésicos actuaban mediante mecanismos inespecíficos sobre las membranas lipídicas, ya que se encontró una correlación entre la solubilidad en lípidos que presentan y su potencia anestésica. Sin embargo, en la actualidad se propone que su acción está mediada por proteínas específicas de membrana. Entre los principales blancos farmacológicos propuestos se encuentran los canales iónicos, donde resalta de manera particular el receptor al neurotransmisor ácido γ–aminobutírico (GABA), un receptor que ejerce sus efectos a través de un canal de cloro.

En este capítulo se revisan las características estructurales y funcionales de los canales iónicos, los canales iónicos encontrados en el ser humano y el papel que tienen en la acción de los agentes anestésicos. Se menciona también su participación en la hipertermia maligna, una enfermedad hereditaria que se manifiesta por la aplicación de anestésicos generales.

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LOS CANALES IÓNICOS

Los canales iónicos están formados por una molécula proteica única o de varias de ellas que constituyen complejos moleculares. Cuando el canal iónico se abre, forma un poro acuoso que se extiende a través del espesor de la membrana. Si pudiéramos movernos dentro de ese poro acuoso, podríamos observarlo como un conducto que se estrecha al llegar a una cierta región. Este estrechamiento constituye el filtro de selectividad iónica que

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

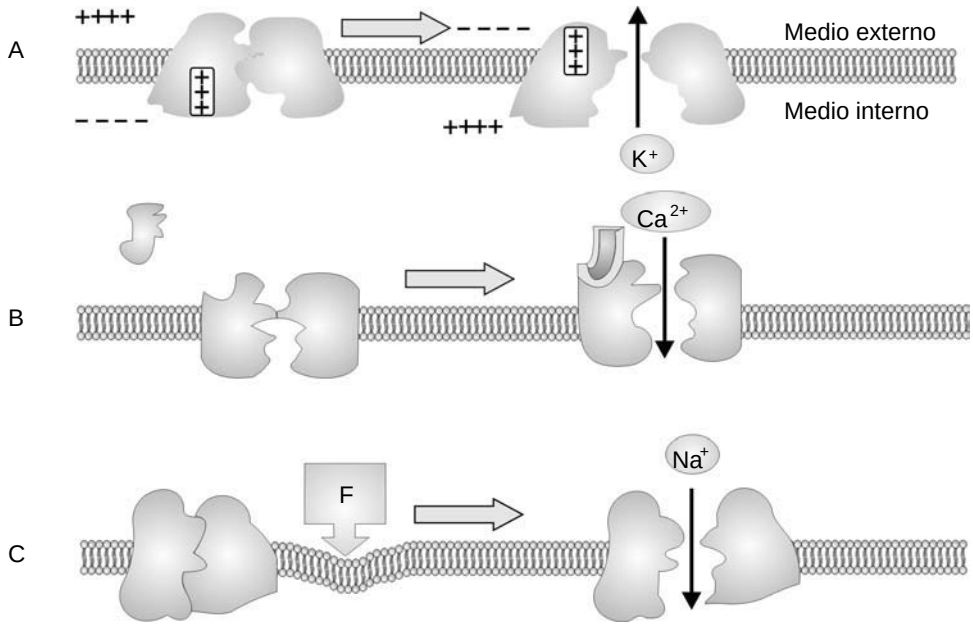


Figura 13–1. Tipos de sensores que controlan la apertura o cierre de los canales iónicos. Se muestran esquemáticamente los tipos de canales iónicos en función de su selectividad iónica y del tipo de sensor que poseen. ***A.*** Canal selectivo a iones K^+, que presenta una dependencia del voltaje para su apertura. Se señala el sensor de voltaje como una estructura dentro de la proteína que posee cargas positivas que se mueven en función del campo eléctrico transmembranal. ***B.*** Canal dependiente de ligando, que en este caso es selectivo a iones calcio y se abre por la unión de un ligando externo. ***C.*** Esquema de un canal mecanosensible selectivo a sodio; en este caso se señala un estímulo de presión, marcado como F, y no se ilustra el caso del estiramiento de la membrana celular.

permite diferenciar un ion de otro en función de las cargas que presenta y de la topología del estrechamiento. Estas propiedades permiten el flujo preferencial de un tipo de ion. Por ejemplo, los canales de K^+ permiten el flujo de iones K^+ muy efectivamente pero no dejan cruzar iones Na^+ en cantidades apreciables. De esta manera, las propiedades estructurales y electrostáticas del filtro determinan la existencia de canales de Na^+, K^+, Ca^{2+} y $Cl^–$, una condición fundamental para mantener la homeostasis celular. Otro grupo de canales que transportan cationes monovalentes (Na^+ y K^+) de manera simultánea, sin gran selectividad entre ellos y que no permiten el paso de aniones, son los canales catiónicos no selectivos y, aunque no se han descrito sus papeles funcionales por completo, al parecer se encuentran en todas las células de los mamíferos mediando importantes funciones, como la transducción visual, la transducción auditiva y la transducción táctil, por mencionar algunas.

Como se ha mencionado, el flujo de iones a través del poro que forma el canal iónico se lleva a cabo a una gran velocidad —de hasta 10^6 iones por segundo—, por lo que se considera el sistema de transporte iónico más eficaz. Esta eficiencia se da gracias a que los iones fluyen pasivamente a favor de su gradiente electroquímico, sin gasto de energía metabólica; esto representa una ventaja para todas las células, en particular para las células excitables, ya que una de sus funciones principales es generar señales eléctricas rápidas y en algunos casos de alta frecuencia, lo cual implicaría un alto costo energético. La apertura y cierre de los canales iónicos se controla por un sensor que puede ser eléctrico, químico o mecánico. En el caso de los canales activados por voltaje, el sensor incluye varios aminoácidos cargados que se mueven en el campo eléctrico de la membrana, lo cual lleva a la apertura o cierre del canal (figura 13–1). En el caso de los canales activados por ligando, el sensor es una región de la proteína canal que se encuentra expuesta al exterior o al interior de la membrana, que une con gran afinidad una molécula específica que lleva a la apertura o cierre del canal (figura 13–1). Los canales mecanosensibles o sensibles al estiramiento mecánico, como los que se encuentran en los corpúsculos de Pacini o en las terminales nerviosas de la pared de la aorta, se abren por el estiramiento que sufre la membrana celular ante la aplicación de presión y tensión (figura 13–1). El mecanismo sensor en esta última clase de canales aún no es claro; sin embargo, se ha propuesto que los ácidos grasos de la membrana actúan como los agentes sensores mediante la activación de fosfolipasas unidas a la membrana[1] o bien se ha propuesto que participa el citoesqueleto que se encuentra inmediatamente por debajo del canal.[2] El concepto de canal iónico fue propuesto en

la década de 1950 por Alan Hodgkin y Andrew Huxley en sus estudios clásicos sobre la naturaleza del impulso nervioso en el axón gigante del calamar. En un modelo cuantitativo propusieron que las corrientes de Na^+ y K^+ estaban localizadas en sitios particulares de la membrana, a los cuales les llamaron "parches activos". Ahora se sabe que estos parches activos son los canales de Na^+ y K^+ activados por voltaje. A partir de entonces, y sobre todo en los últimos 50 años, se ha incrementado en gran medida el conocimiento de los canales iónicos a nivel molecular. Un gran avance en el conocimiento de estas proteínas se dio con el desarrollo de la técnica del *patch–clamp* por parte de Erwin Neher y Bert Sakmann, quienes usaron un microelectrodo de vidrio y aplicaron su punta pulida a la superficie de una célula, y lograron aislar eléctricamente un área pequeña de membrana a la que le llamaron "parche".[3] El voltaje a través de este parche se mantuvo estable por un amplificador de retroalimentación y se midieron las corrientes que fluían a través de los canales presentes en él. Esta técnica, que le valió el premio Nobel a sus creadores, revolucionó el estudio de los canales iónicos, pues permitió reducir el "ruido" o interferencia del ambiente a tal punto que se logró registrar la actividad de un solo canal (figura 13–2). El otro gran avance técnico en el estudio de los canales iónicos ha sido el uso de técnicas de biología molecular que ha permitido investigar la estructura de estas proteínas. En 1982 Numa y col.[4] reportaron la primera secuencia de aminoácidos correspondiente a la estructura primaria de una proteína canal en una de las subunidades del canal activado por acetilcolina. El mismo grupo reportó dos años después la secuencia primaria del canal de Na^+ activado por voltaje.[5] A partir de entonces se han caracterizado las secuencias de muchos otros canales mediante experimentos de electrofisiología y de mutación dirigida, y las regiones de la proteína involucradas en el poro del canal, en el sensor de voltaje, en el filtro de selectividad, etc. Hace poco más de una década se realizó otro gran avance en el estudio de los canales iónicos. El grupo de Roderick MacKinnon, de la Universidad Rockefeller, logró cristalizar por primera vez un canal iónico[6] y estudiarlo con la técnica de difracción de rayos X para describir su estructura con alta resolución en el rango de angstroms (Å, 10^{-10} m). Para tener una idea de la resolución, diremos que el grosor de toda la membrana celular es de 70–90 Å. El análisis cristalográfico de las imágenes obtenidas con una resolución de 3.2 Å reveló que el canal cristalizado llamado KcsA (obtenido de la bacteria *Streptomyces lividans)* es un tetrámero con cuatro subunidades idénticas arregladas simétricamente alrededor de un poro central. Al observarse el conducto de manera longitudinal (lateral) se nota que su diámetro no es constante, ya que forma un cono invertido con el filtro de selectividad cargado hacia el extremo externo, con una longitud total del poro conductor de 45 Å.[6] El filtro de selectividad está cubierto de átomos de oxígeno pertenecientes a grupos carbonilo de aminoácidos que previamente se habían ubicado en el poro del canal por experimentos de mutación dirigida. Estos grupos negativos forman un anillo que es capaz de coordinar (formar enlaces covalentes coordinados) iones K^+ (de aproximadamente 3 Å) pero no iones Na^+ más pequeños, ya que el diámetro del filtro es demasiado amplio para sustituir la energía de hidratación de los iones Na^+. Esta condición determina la selectividad a potasio de estos canales, lo cual era un misterio hasta entonces, pues no se explicaba cómo lograban pasar preferencialmente iones más grandes que otros con la misma carga. Se sabe también que, a nivel de su secuencia de aminoácidos, este canal es similar a los canales de K^+ activados por voltaje, por lo que esta información fue relevante para entender canales más complejos, como los que participan en los diversos potenciales de acción. La estructura cristalina del canal KcsA proporcionó la primera estructura tridimensional del poro de

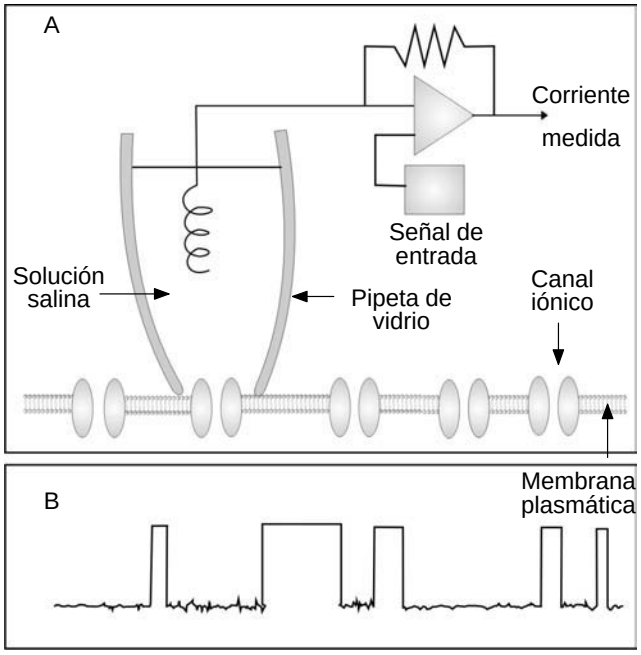


Figura 13–2. Registros de corrientes iónicas con la técnica del *patch–clamp.* ***A.*** Manera amplificada y esquemática de la pipeta de vidrio adosada a la membrana que permite el registro de un solo canal iónico. ***B.*** Corriente que fluye mientras el canal está abierto. Las corrientes se encuentran típicamente en el rango de 1 a 5 pA y podrían durar unos cuantos microsegundos o milisegundos. Nótese que los pulsos de corriente son constantes en la amplitud, pero variables en la duración.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

conducción que se ajustó consistentemente con el conocimiento funcional que se tenía de estos canales. Aún no se sabe con tanto detalle la estructura de los demás segmentos transmembrana (S1–S4), particularmente el sensor de voltaje, ni la compuerta que abre y cierra al canal; sin embargo, esta valiosa información permitió entender la estructura de un canal iónico a un nivel no alcanzado previamente, además de que se obtuvo el potencial para diseñar compuestos más selectivos al canal de K^+ con fines terapéuticos.

Los canales iónicos son esenciales en las células de todas las especies. En los mamíferos determinan procesos como la excitabilidad del nervio y del músculo, la secreción hormonal, la proliferación celular, la transducción sensorial, el control del equilibrio del agua corporal y de los electrólitos, la regulación de la presión sanguínea y procesos como el aprendizaje y la memoria, entre otros. La importancia fisiológica de la actividad de los canales iónicos se ilustra también por el hecho de que muchos agentes terapéuticos median sus efectos por la interacción con estas proteínas, por ejemplo algunos agentes ansiolíticos, antihipertensivos, antiarrítmicos, anestésicos, etc.

En la actualidad la visión inicial de los canales iónicos como entidades fijas y estáticas de la membrana se ha transformado en la de moléculas dinámicas y en estrecha relación con la fisiología y el metabolismo de la célula, adaptable a las diversas condiciones del medio, por lo que se constituyen como elementos centrales de la homeostasis de un organismo.

CLASIFICACIÓN DE LOS CANALES IÓNICOS

La variedad de canales iónicos es muy grande y aún continúa creciendo el número de canales caracterizados. Esta gran diversidad al principio produjo problemas en su clasificación y nomenclatura; no obstante, ha resultado muy útil clasificarlos en función del ion permeante y del gen que codifica para cada tipo de canal, aunque la lista es muy grande y no se incluye en este libro.

Con la finalidad de tener una idea general de las familias de los canales iónicos presentes en el ser humano, en el cuadro 13–1 se presenta un esquema con estos datos. Dicho cuadro se encuentra organizado en función del ion permeante y del estímulo que abre o cierra el canal. Es conveniente señalar que sólo se presentan los nombres de las familias y no los miembros que las forman.

Cuadro 13–1. Familias de canales iónicos encontradas en el ser humano

Canales de sodio activados por voltaje
Canales de potasio activados por voltaje
Canales de potasio de dos poros
Canales de potasio rectificadores entrantes
Canales de calcio activados por voltaje
Canales de cloro activados por voltaje
Canales activados por nucleótidos cíclicos
Canales activados por hiperpolarización y nucleótidos cíclicos
Canales de sodio epiteliales
Canales de calcio activados por ligando
Receptores a acetilcolina
Receptores a glutamato
Receptores a glicina
Receptores a $GABA_A$
Uniones comunicantes

ANESTÉSICOS GENERALES Y EL RETO DE CONOCER SU MECANISMO

Los anestésicos generales representan un grupo de fármacos ampliamente utilizados en la clínica, que se clasifican en función de su vía de administración en anestésicos inhalados y anestésicos intravenosos. Un ejemplo representativo de los inhalados es el isoflurano (1–cloro–2,2,2,–trifluoroetil difluorometil éter) y el prototipo de los anestésicos intravenosos es el propofol (2,6–diisopropilfenol). A pesar de su amplio uso, los mecanismos fundamentales por los cuales actúan no se conocen bien.

Durante mucho tiempo se pensó que los anestésicos generales eran "fármacos sin receptor" y que su mecanismo de acción se relacionaba únicamente con sus propiedades fisicoquímicas, como el tamaño de sus moléculas o su coeficiente de partición. Sin embargo, en la actualidad, y sobre todo en los últimos 10 años, esta idea ha cambiado progresivamente, pues se ha ido aceptando que los anestésicos generales interactúan con proteínas de membrana específicas, particularmente con los canales iónicos.[7–9] La estereoselectividad del efecto mostrada por los agentes anestésicos sentó las bases para proponer sitios de unión específicos en proteínas de membrana. La búsqueda de estos sitios no ha sido fácil, ya que la anestesia general es un proceso complejo compuesto de varias fases que incluyen analgesia, amnesia, hipnosis e inmovilidad. Cada una de estas fases supone la participación de diversas estructuras o rutas neurona-

les en el SNC, que a su vez podría involucrar la participación de diferentes proteínas blanco. Por otro lado, los anestésicos generales también producen efectos indeseables, sobre todo depresión respiratoria y cardiovascular. Estos efectos también involucran moléculas blanco, las cuales se desconocen a la fecha. Esta evidencia indica que no existe un blanco universal que explique todas las acciones de los anestésicos generales o incluso las acciones de un solo agente anestésico. Por esta razón, la identificación de los receptores o canales que median los componentes deseables del estado anestésico constituye un gran reto.

Se sabe que los anestésicos generales inhiben la transmisión sináptica en el SNC, es decir, disminuyen la liberación de neurotransmisores y la respuesta postsináptica. En general es posible suponer que su acción sobre los probables receptores llevaría a una potenciación en la liberación de neurotransmisores inhibidores, como el GABA, o a una inhibición en la liberación de neurotransmisores activadores, como la serotonina, o bien a ambas cosas. Sin embargo, para proponer una molécula blanco de los anestésicos generales se deben cumplir algunos requisitos que validen a los candidatos propuestos.

CRITERIOS FARMACOLÓGICOS PARA UN SITIO BLANCO

Los blancos putativos de los anestésicos generales deben ser capaces de regular la actividad neuronal en una escala de tiempo que sea consistente con el rápido inicio y recuperación del estado anestésico, además de que una molécula blanco potencial debe responder a concentraciones clínicamente relevantes del anestésico y la posible molécula blanco debe expresarse en estructuras anatómicas apropiadas relacionadas con los efectos conductuales específicos del anestésico. Por otro lado, los efectos estereoselectivos de los anestésicos observados *in vivo* deben correlacionarse con las acciones encontradas *in vitro* en las moléculas blanco candidatas. Finalmente, la molécula blanco debe presentar sensibilidad o insensibilidad apropiadas al probarse agentes anestésicos y compuestos no anestésicos estructuralmente relacionados.

Blancos farmacológicos propuestos

Entre las moléculas candidatas propuestas como mediadores de la respuesta anestésica que reúnen varios de los criterios expuestos se encuentran:

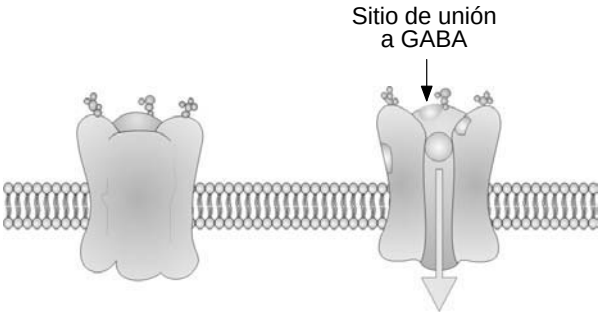


Figura 13–3. Receptor $GABA_A$ en la membrana celular. Esta molécula está compuesta de cinco subunidades que forman el conducto que transporta selectivamente el anión cloro y contienen sitios de unión a diversas sustancias, como su agonista endógeno: el GABA.

Receptor $GABA_A$

El receptor al GABA subtipo A ($GABA_A$) es un receptor del tipo ionotrópico (que moviliza iones) que está acoplado a un canal de cloro (figura 13–3). Al unirse el GABA a este receptor el canal de cloro se abre y permite la entrada de este anión, generando una hiperpolarización de las neuronas, es decir, aumenta la negatividad interna y, en consecuencia, disminuye la excitabilidad neuronal. Por ello, otra forma de considerar al receptor a GABA es como un canal de cloro activado por ligando. El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio, ya que un tercio de todas las sinapsis en el cerebro del mamífero son GABAérgicas.[10] El receptor a $GABA_A$ es un complejo heteropentamérico compuesto de cinco subunidades diferentes. La combinación más común de subunidades es α, β y γ, en una relación de 2:2:1 en la mayoría de los receptores a $GABA_A$. La subunidad γ podría ser reemplazada por una subunidad δ o ε dependiendo de la región del cerebro.[11] La composición de subunidades puede alterar las propiedades biofísicas de los receptores y la sensibilidad a los fármacos. El receptor a $GABA_A$ es uno de los principales mediadores propuestos en las acciones terapéuticas de los anestésicos generales, ya que la mayoría de los anestésicos inhalados, incluidos los anestésicos volátiles (isoflurano, sevoflurano, desflurano y enflurano), y algunos de los alcanos (halotano), aumentan la función del receptor a GABA[12]. La mayoría de los anestésicos intravenosos, incluido el propofol y el etomidato, modulan selectivamente a los receptores $GABA_A$ aumentando la capacidad de unión (afinidad) de los receptores al GABA.[13,14] Incluso algunos agentes anestésicos intravenosos en concentraciones altas llegan a activar los receptores $GABA_A$ en ausencia de GABA. El propofol lentifica la desensibilización de los receptores a $GABA_A$, una

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

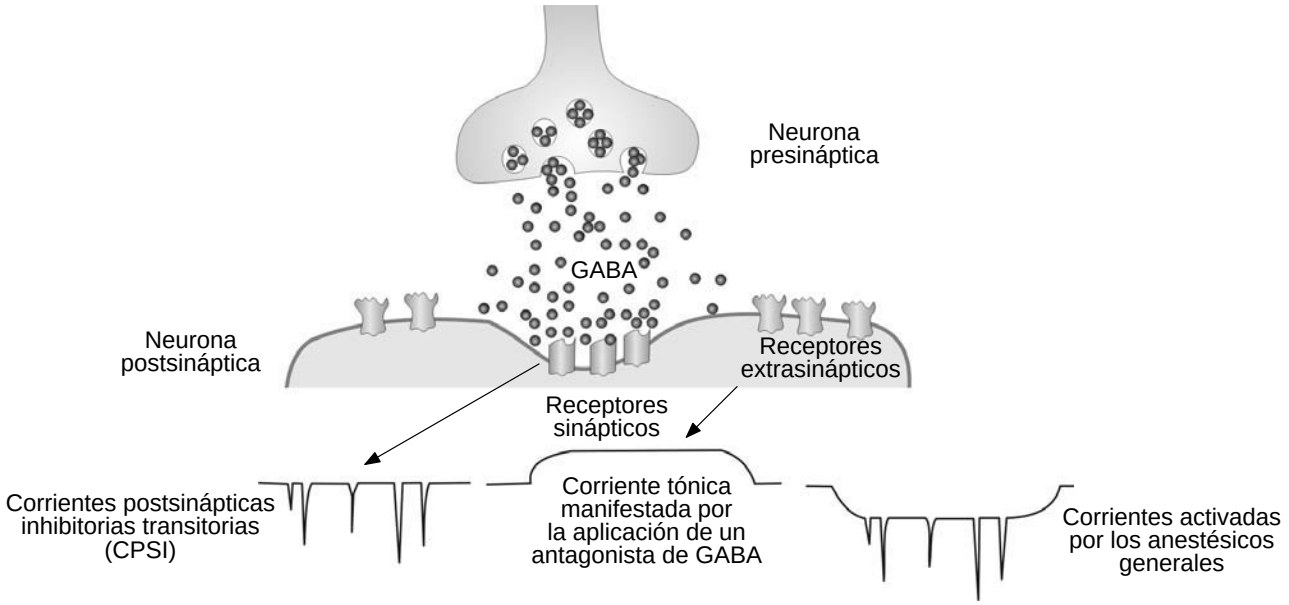


Figura 13–4. Actividad eléctrica sináptica producida por el GABA en los dos tipos de receptores $GABA_A$: los sinápticos y los extrasinápticos. Los receptores sinápticos de baja afinidad producen hiperpolarizaciones breves "cuantales" (CPSI). Los extrasinápticos producen hiperpolarizaciones sostenidas que se revelan si se aplica un antagonista de los receptores $GABA_A$. Los anestésicos generales activan ambas poblaciones de receptores, aumentando el efecto hiperpolarizante del GABA.

acción importante durante la activación repetitiva rápida de las sinapsis inhibitorias.[14,15] Para entender el efecto de los anestésicos en los receptores $GABA_A$ se consideran algunos aspectos de la fisiología de este receptor. El neurotransmisor GABA media la mayoría de la inhibición neuronal en el sistema nervioso al generar corrientes postsinápticas inhibitorias transitorias (CPSI), las cuales son hiperpolarizaciones reversibles en las neuronas postsinápticas (figura 13–4). Los receptores a $GABA_A$ agrupados en las terminales postsinápticas son activados por una concentración local relativamente alta de GABA liberada por la neurona presináptica. Al activarse estos receptores postsinápticos la célula se hiperpolariza en función de la concentración de GABA en la hendidura sináptica. A esta forma de inhibición neuronal inducida por el GABA se le llamó "cuantal" y se le atribuye la función de mantener una comunicación neuronal de "alta fidelidad", ya que produce una regulación de la frecuencia de disparo de la neurona postsináptica y una sincronización precisa de poblaciones neuronales enteras.[16,17] Durante muchos años se pensó que este proceso era el mecanismo único por el que actuaban el GABA y muchos fármacos GABAérgicos. Sin embargo, en la década pasada se identificó una forma diferente de acción GABAérgica en la sinapsis que dio una mejor idea de cómo actúan los anestésicos generales. Esta inhibición se presenta en diversas regiones del cerebro. En esta forma de inhibición, el GABA produce una hiperpolarización continua de las neuronas postsinápticas a la cual se le podría llamar "tónica". Esta conductancia inhibitoria tónica se genera por receptores $GABA_A$ ubicados por fuera de la hendidura sináptica llamados "extrasinápticos", los cuales se desensibilizan con mucha lentitud. Por otra parte, son receptores de alta afinidad, es decir, se activan con una concentración muy baja de GABA. Esta conductancia tónica se ha considerado como un mecanismo de regulación de la excitabilidad neuronal y del procesamiento de información tanto *in vitro* como *in vivo*.[18–20] La relación de esta conductancia tónica con las acciones anestésicas se demostró primero en las neuronas piramidales CA1 del hipocampo,[21] donde se describió una acción del propofol más potente sobre la conductancia tónica que en las CPSI. Este mismo efecto del propofol y de otros anestésicos generales se ha descrito en diversos tipos neuronales,[22–24] lo cual indica que los receptores $GABA_A$ extrasinápticos que generan la conductancia tónica son altamente sensibles a los anestésicos generales. Estos receptores extrasinápticos son activados a concentraciones locales muy bajas de GABA. Veamos la consecuencia de esta alta afinidad. Primero hay que considerar que la mayoría de los anestésicos incrementan la afinidad del receptor por el GABA[22], lo cual lleva a suponer que, en caso de que exista baja ocupancia del receptor (unos cuantos receptores con moléculas del agonista unidas), un incremento en la afinidad incrementaría la unión del GABA al receptor y, en consecuencia, aumentaría la amplitud de la corriente hiperpolarizante

de cloro, que llevaría a una mayor inhibición neuronal. Por el contrario, los receptores a $GABA_A$ possinápticos (los que se encuentran localizados exclusivamente en la membrana del espacio sináptico) son activados por concentraciones casi saturantes del neurotransmisor. Esta condición restringe un incremento adicional en la función del canal, ya que, aun cuando se aumente la afinidad del receptor a GABA, la respuesta no aumentaría porque están ocupados todos los receptores. Adicionalmente, los receptores extrasinápticos se desensibilizan a un grado menor que los receptores sinápticos,[21,22] aumentando la duración de la acción del GABA y permitiendo una acción continua del neurotransmisor. Se ha observado que los anestésicos generales aumentan la afinidad de los dos tipos de receptores de manera simultánea, lo que acentúa en gran medida la inhibición producida por el GABA; sin embargo, el efecto de los anestésicos es mayor en la corriente tónica extrasináptica en diversas regiones del cerebro. Al comparar los efectos del propofol,[21] el midazolam,[21] el etomidato[23] y el gaboxadol[24] sobre la conductancia tónica y sobre las CPSI, el aumento de la inhibición postsináptica mediado por la conductancia tónica fue varias veces más grande que la inhibición mediada por los CPSI en todos los reportes. Esto demuestra una participación fundamental de los receptores extrasinápticos en el efecto de los anestésicos generales. Se ha reportado que los receptores $GABA_A$ extrasinápticos se expresan en regiones cerebrales que están involucradas en las conductas que forman parte del estado de anestesia general, como la memoria, la cual depende del hipocampo y del estado de conciencia, que depende a su vez del tálamo. En este sentido, se han descrito con detalle las acciones de los anestésicos generales sobre los receptores $GABA_A$ extrasinápticos en las neuronas piramidales de las regiones CA1 del hipocampo[21] y en las neuronas VB talámicas.[24]

Las características hasta aquí descritas del efecto de los anestésicos generales llevan a la idea de un mecanismo mucho más complejo del que originalmente se había propuesto. En la actualidad se ha desarrollado un modelo de ratones genéticamente modificados en los cuales es posible realizar estudios *in vivo* de los efectos de los anestésicos generales a nivel conductual, lo que permite evaluar la participación de las proteínas (canales iónicos y receptores) en cada una de las fases o componentes de la anestesia general. Gracias a este gran avance metodológico ha sido posible ir descubriendo las regiones de cada canal o receptor involucradas en cada respuesta; por ejemplo, utilizando ratones que presentan cambios en la estructura de las subunidades del receptor $GABA_A$ se han buscado los dominios involucrados con cada uno de los componentes de la anestesia general. Los estudios de la conducta en estos ratones demuestran que los diferentes subtipos de receptores $GABA_A$ subyacen a cada componente. En uno de estos estudios se alteró la secuencia las subunidades β_2 y β_3. En el caso de la subunidad β_2 se cambió una asparagina por una serina (β_2N265S), mientras que en el caso de la subunidad β_3 se cambió una asparagina por una metionina (β_3N265M).[25,26] Al probar la respuesta de los ratones a anestésicos intravenosos (etomidato y propofol) se encontraron respuestas sedantes alteradas (β_2N265S) y respuestas anestésicas alteradas (β_3N265M).[26] Al probar los anestésicos inhalados en estos mismos ratones, la anestesia fue escasamente afectada en el ratón β_3N265M, ya que se encontró que esta mutación bloquea la modulación del receptor $GABA_A$ inducida por enflurano.[26] Al utilizar este modelo experimental se obtienen respuestas concretas de la relación estructura–efecto anestésico que presenta el receptor a GABA, remarcando la idea de que las acciones de los anestésicos generales son complejas y que difieren si se trata de anestésicos intravenosos o inhalados.[27–29] Actualmente se realizan investigaciones intensas para discernir con mayor detalle la participación del receptor $GABA_A$ y de otros canales iónicos en la respuesta diferencial a los agentes anestésicos mediante este valioso abordaje experimental.

Como nota adicional, cabe señalar que, además de los prominentes efectos sobre el receptor $GABA_A$ postsináptico, los anestésicos volátiles también deprimen la transmisión sináptica excitatoria presinápticamente. Esta acción parece deberse básicamente a una reducción en la liberación de glutamato.[30] Por el contrario, los anestésicos inhalados no halogenados —como el xenón, el óxido nitroso, el ciclopropano y el anestésico intravenoso ketamina— tienen poco o ningún efecto sobre los subtipos del receptor $GABA_A$ probados a la fecha y su efecto se atribuye a que deprimen postsinápticamente la transmisión sináptica excitatoria mediada por glutamato a través del bloqueo del receptor a glutamato NMDA.[31–35]

Canales de potasio de dos poros

Otros candidatos importantes para ser moléculas blanco de los anestésicos generales son los canales de K^+ de dos poros de permeación. La idea de proponer a estos canales como mediadores del efecto de los anestésicos generales nació de la observación de que algunas corrientes neuronales de K^+ "basales" (en reposo) son activadas por los anestésicos inhalados.[36–38] Estas corrientes forman parte de la actividad eléctrica intrínseca de las neu-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ronas, ayudando a mantener su potencial de reposo y, en consecuencia, a regular sus potenciales de acción. A mediados de la década de 1990 se descubrió una familia de genes que codifican para canales de potasio con dos poros transmembrana llamados K_{2P} o KCNK (por el nombre del gen). Esto proporcionó las bases moleculares de las propiedades funcionales de los canales de K^+ que establecen las corrientes basales o "de fuga" que mantienen el potencial de reposo de las neuronas.[39–41]

En teoría, cualquier canal de K^+ que mantiene actividad cerca del potencial de membrana en el reposo puede contribuir a la conductancia a K^+ basal. Los canales de K^+ activados por voltaje (familia Kv) y los canales de K^+ rectificadores entrantes (familia Kir) tienen un papel importante. Sin embargo, los canales K_{2P}, los cuales son estructuralmente distintos de los Kv y de los Kir, parecen estar exclusivamente dirigidos a establecer una corriente de mantenimiento del potencial de reposo al permitir la salida continua de K^+. Estos canales presentan poca dependencia del voltaje y de esta manera acarrean iones K^+ en un amplio rango de potenciales de membrana. A pesar de su contribución continua al mantenimiento del potencial de reposo, la actividad de los canales K_{2P} no es fija, ya que presentan modulación por factores fisicoquímicos, como el pH, la temperatura y el estiramiento de la membrana, así como por neurotransmisores que actúan a través de receptores acoplados a proteínas G y por diversos fármacos. Los anestésicos inhalados y los estimulantes respiratorios tienen poderosos efectos sobre estos canales.[42–44] La modulación de los canales K_{2P} puede tener una fuerte influencia en las propiedades eléctricas de las células. Por ejemplo, su inhibición produce una despolarización de la membrana. En el caso de las neuronas, esto incrementa su actividad eléctrica que se traduce en un aumento en la frecuencia de disparo (mayor número de potenciales de acción en el tiempo) o bien un aumento en la entrada de calcio que produce mayor liberación de neurotransmisores. Además se produce mayor capacidad de respuesta a otros estímulos despolarizantes. En pocas palabras, al bloquear estos canales las neuronas tienden a excitarse más fácilmente. Los efectos opuestos se observan cuando se aumenta la actividad de los canales K_{2P}: las células se hiperpolarizan, llevando a una actividad eléctrica disminuida y una capacidad de respuesta general disminuida. De esta manera, los canales K_{2P} tienen un papel clave en la regulación del potencial de membrana en el reposo de las neuronas y en la actividad celular en general.[40,41] Los canales K_{2P} comprenden una familia de canales de K^+ que comparten la característica única de tener cuatro dominios transmembrana y dos dominios formadores de poro.[39–41] Los 15 miembros de esta familia que se han encontrado en los mamíferos se han agrupado en seis subfamilias basándose en su función y similitud estructural: TWIK, THIK, TREK, TASK, TALK y TRESK. De éstos, los miembros TASK *(TWIK–related acid–sensitive K channels)* y los TREK *(TWIK–related K channel)* resaltan porque se expresan abundantemente en el SNC y porque presentan dominios críticos para las acciones de los anestésicos volátiles.[38–46] El canal TREK–1 presenta alta sensibilidad a la activación por anestésicos inhalados.[38] La mutación dirigida del canal TREK–1 en ratones —en los que se elimina por completo la expresión de este canal— reduce entre 7 y 37% la sensibilidad a la inmovilización inducida por anestésicos inhalados (comparada con los ratones control)[45] dependiendo del anestésico utilizado. La disminución de la sensibilidad a la anestesia fue valorada comparando el inicio de la acción anestésica, la pérdida de reflejos y los valores de la MAC para cada anestésico (la MAC se define en estos experimentos como la concentración alveolar estacionaria mínima de un anestésico inhalado requerida para suprimir una reacción motora fuerte en respuesta al estímulo de presionar fuertemente la cola del ratón en 50% de la población). En resumen, los ratones mutados presentaron una disminución sustancial en la sensibilidad a la inmovilización y a la hipnosis producida por varios anestésicos inhalados. Sin embargo, en el caso de la inmovilización hay que mencionar que es un efecto mediado espinalmente y que en este caso los canales TASK —en las motoneuronas—[47] junto con los canales TREK–1 —en las neuronas sensoriales—[48] son los principales blancos propuestos. Por su parte, las acciones hipnóticas podrían involucrar acciones sobre los canales K_{2P} en las neuronas que sintetizan noradrenalina o serotonina, y en las neuronas talamocorticales, ya que son grupos de células que expresan abundantemente los canales TASK y TREK, y contribuyen sustancialmente a los estados alterados de la vigilia.[47,49–51]

La investigación de los papeles de estos y otros canales K_{2P} que se activen por anestésicos permitirá lograr un mejor entendimiento de los efectos conductuales generados por estos agentes. Además se podrán obtener compuestos más selectivos para activar los canales K_{2P}, que permitirán alcanzar los efectos deseables y disminuir los efectos colaterales no deseados.

Canales HCN

Otros candidatos propuestos menos estudiados como blancos de los anestésicos generales son los canales de la familia HCN. Estos canales permiten la entrada de sodio a las células a potenciales hiperpolarizantes (más

negativos que el potencial de reposo), generando las corrientes catiónicas activadas por hiperpolarización sensibles a los nucleótidos cíclicos (cuadro 13–1) llamadas Ih, If e Iq, según el tejido en el que se encuentren.[52–54] Estas corrientes son llamadas también marcapaso, ya que median la actividad automática despolarizante subumbral que se observa en las células rítmicamente oscilantes del corazón y del cerebro.[55–58] Estas corrientes son fuertemente moduladas por los anestésicos inhalados, lo cual produce una disminución de la corriente.[59,60] Por ejemplo, cuando el halotano inhibe la conductancia Ih, mediada por canales HCN, lentifica la fase de despolarización del potencial de acción marcapaso y reduce la frecuencia de disparo de ciertas neuronas que presentan autorritmicidad.[60] En las neuronas centrales la corriente Ih contribuye al potencial de reposo, la tasa de disparo de los potenciales de acción, la integración dendrítica, la automaticidad neuronal y la sincronización de oscilaciones en muchas redes neuronales.[61] El enflurano y el halotano desvían el valor de la mitad del voltaje máximo (V½) requerido para la activación de la corriente Ih hacia potenciales más negativos y disminuyen la conductancia Ih en neuronas del ganglio de la raíz dorsal de la rana[62] y en neuronas motoras del tallo cerebral de la rata.[60] Recientemente se demostró que los canales HCN1 y HCN2 se modulan por halotano en concentraciones clínicamente relevantes.[63] Entre los anestésicos intravenosos, el pentobarbital inhibe en gran medida la corriente Ih en las neuronas talámicas.[64] Aunque está bien establecido que los canales HCN representan las bases moleculares de la corriente Ih nativa, no se sabe qué subunidades de estos canales median las acciones anestésicas ni cuáles dominios de la proteína son responsables de la inhibición del canal. Falta aún mucha investigación en la caracterización de la participación de estos canales en las fases del proceso anestésico; sin embargo, las posibilidades de que sean esenciales en el mecanismo son muy grandes, ya que estas corrientes gobiernan múltiples funciones del cerebro. No se duda que en los próximos años sean uno de los principales mediadores de las acciones de los agentes anestésicos.

Canales de sodio activados por voltaje

Los canales de Na^+ activados por voltaje son cruciales para la conducción axonal, la integración sináptica y la excitabilidad neuronal. Inicialmente se reportó que los potenciales de acción axonales eran relativamente resistentes a las concentraciones clínicas de los anestésicos volátiles,[65] lo cual era consistente con la insensibilidad relativa a los anestésicos inhalados de las corrientes de Na^+ del axón gigante del calamar[66] y del cangrejo.[67] Esto estableció la noción ampliamente difundida de que "las concentraciones clínicas de los anestésicos generales no actúan por bloquear a los canales de Na^+[67] o a cualquier otro canal de Na^+ activado por voltaje".[8] No obstante, se ha reportado que la conducción axonal en axones pequeños de neuronas de hipocampo no mielinizadas se deprime significativamente por los anestésicos inhalados[68,69] y que las pequeñas reducciones en la amplitud de los potenciales de acción generan cambios significativos sobre la liberación de neurotransmisores y, en consecuencia, sobre las respuestas postsinápticas.[68] Otra importante evidencia de que los canales de Na^+ activados por voltaje son sensibles a concentraciones clínicamente relevantes de anestésicos generales provino de un análisis biofísico detallado de los efectos de los anestésicos sobre los canales iónicos expresados de manera heteróloga, es decir, en sistemas celulares diferentes a la especie que pertenecen. Estos sistemas de expresión son adecuados para este tipo de estudio, ya que se logra obtener una gran cantidad de canales expresados, que facilitan su caracterización.

La familia del canal de Na^+ humano consiste de 10 subunidades α formadoras de poro homólogas que presentan distribuciones celulares y subcelulares diversas. Se ha descrito que una isoforma neuronal del canal de Na^+ —la Nav1.2— se inhibe por múltiples anestésicos inhalados.[71] Los anestésicos bloquean la corriente que fluye por el canal de manera independiente del voltaje, es decir, bloqueando un sitio en la entrada del canal (vestíbulo) y no en el poro conductor, ya que en este último se detecta el campo eléctrico a través de la membrana y los bloqueos que ocurren en él muestran dependencia del voltaje. Además, los anestésicos produjeron una desviación de la curva de activación en el estado estacionario hacia valores hiperpolarizantes en la dependencia del voltaje.[71] Esta curva describe el rango de voltaje donde los canales son activos (se abren), lo cual indica en conjunto que el anestésico bloquea la corriente máxima, por un lado, y favorece su apertura a voltajes más negativos, por el otro. El isoflurano, el halotano y otros anestésicos inhalados inhiben múltiples isoformas del canal de Na^+ de mamífero, que incluyen Nav1.2,[71,72] Nav1.5,[73] Nav1.4 y Nav1.6, pero no Nav1.8.[72] Los anestésicos inhalados también inhiben a los canales de Na^+ en las terminales nerviosas aisladas[74] y en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal en concentraciones clínicas.[75] Se propone que la inhibición de los canales de Na^+ presinápticos producida por los anestésicos inhalados explica la disminución de la liberación de neurotransmisores y la inhibición de la transmisión sináptica por parte de anestésicos inhalados.[76,77] Se sabe que el isoflurano inhibe las corrientes de Na^+ de las terminales

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

nerviosas y también disminuye la amplitud del potencial de acción mediante el bloqueo del canal de Na^+ en las terminales neurohipofisarias de la rata.[78,79] El isoflurano también disminuye la exocitosis de las vesículas sinápticas y disminuye la corriente postsináptica excitatoria con sólo una pequeña reducción en la amplitud de los potenciales de acción presinápticos y ningún efecto directo sobre la corriente de calcio.[70] En busca de la relación del efecto sobre los canales de Na expresados y los efectos celulares que se observan se generaron reducciones simuladas en la amplitud de los potenciales de acción reproduciéndose una relación altamente no lineal entre la inhibición de la corriente de Na^+ y la exocitosis. Estos hallazgos renovaron en conjunto el interés en los canales de Na^+ presinápticos como importantes blancos anestésicos, principalmente para los anestésicos inhalados, aunque se espera que pudieran participar como blancos que sinergizan el efecto anestésico de todo tipo de agente.

PARTICIPACIÓN DE LOS CANALES IÓNICOS EN LA HIPERTERMIA MALIGNA

Existen diversas patologías desencadenadas por la alteración estructural–funcional de los canales iónicos. En la actualidad existen tratados completos de las canalopatías descritas hasta la fecha, pero aquí se aborda una enfermedad que resalta en el contexto de este capítulo por estar vinculada con los anestésicos generales: la hipertermia maligna (HM).

La HM es un desorden neuromuscular autosómico dominante donde al aplicar anestésicos inhalados —como el enflurano o el halotano— (o algunos relajantes musculares) se dispara un estado potencialmente fatal, caracterizado por el metabolismo acelerado del músculo esquelético, contracturas musculares, hipercalemia, arritmias cardiacas, acidosis respiratoria y metabólica, y sobre todo un aumento acelerado de la temperatura corporal. Este último podría incrementarse tan rápido como 1 °C cada 5 min y puede sobrepasar los 43 °C. La condición afecta a uno de cada 20 000 adultos y usualmente es detectada cuando al paciente se le administran anestésicos volátiles o un relajante muscular despolarizante, como lo es el suxametonio. El incremento de la temperatura corporal puede ser fatal, a menos que el paciente reciba inmediatamente intervenciones encaminadas a disminuir la temperatura corporal (p. ej., enfriamiento con hielo) y la administración de dantroleno de sodio, que bloquea el canal de liberación de calcio del retículo sarcoplásmico del músculo esquelético. Este canal se llama también "receptor a la rianodina" y presenta diversas mutaciones que lo hacen susceptible de alterarse con la aplicación de anestésicos. La HM resulta de un incremento sostenido en la liberación de Ca^{2+} por este canal y, por ende, en un aumento continuo en la concentración de Ca^{2+} intracelular del músculo esquelético que activa intensamente tanto la actividad metabólica como la contráctil.[80] La HM se ha descrito como una enfermedad genéticamente heterogénea, ya que al estudiar el locus 19q13.1 en muchas familias —donde se codifica el receptor a la rianodina (RYR1)— se encontraron mutaciones, pero en otras la secuencia de RYR1 no estaba relacionada con la enfermedad y la causa aún se desconoce. Las bases genéticas de la hipertermia maligna primero fueron identificadas en los cerdos, donde la enfermedad se conoce como síndrome de estrés porcino, ya que el estímulo desencadenante es el estrés. Estos animales han representado un modelo invaluable para estudiar las bases moleculares de la HM. El análisis de las corrientes unitarias (en un solo canal) registradas después de la incorporación de canales RYR en bicapas lipídicas artificiales ha demostrado que los canales mutados presentan tiempos de apertura más largos y tiempos de cierre más cortos que los canales normales.[81] Esto produce un incremento en la probabilidad de apertura del canal, que explica el aumento en la liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+}, que sería la causa primaria de la enfermedad. En Europa la mutación más común es la G341R —encontrada en 10% de las familias con esta enfermedad—, pero existen al menos otras siete. Todas las mutaciones se ubican en dos regiones de una parte de la proteína, llamada "pie", que se encuentra del lado intracelular. El mecanismo mediante el cual la proteína altera su función aún no se ha descrito, pero llama la atención la forma en que el cambio en un aminoácido en la estructura de un canal puede llevar a consecuencias fatales al estimular su actividad por los anestésicos inhalados. Es necesario considerar la posibilidad de que esto ocurra en cualquier sala quirúrgica.

CONCLUSIÓN Y PERSPECTIVAS

La actividad orquestada de los canales iónicos determina las respuestas celulares integradas que se observan en los tejidos excitables, en particular en el SNC. En la actualidad existen muchas pruebas de que las concen-

traciones clínicas de la mayoría de los anestésicos generales influyen en la función de los canales iónicos, tanto activados por ligando como de otros tipos; se conoce sobre todo el modo de acción de los agentes anestésicos sobre el receptor a $GABA_A$. Pero esto no quiere decir que sea el principal mediador, sino que es probable que otros blancos de los anestésicos tengan una importancia relativa dependiendo de la estructura del SNC que se altere durante las fases que comprenden el estado de anestesia general.

En la actualidad aún se dispone de poca información y poco consenso acerca de cómo se modulan estos canales. En la medida en que avance el conocimiento de la neurofisiología y se conozca el funcionamiento de las rutas neurales de manera integrada, se deberá extender el conocimiento que se tiene de los efectos de los anestésicos desde el nivel sináptico hasta las acciones sobre las funciones cognitivas y motoras del organismo intacto. Los avances recientes en las neurociencias a nivel molecular continúan proporcionando grandes oportunidades para el entendimiento de las acciones de los anestésicos generales. Las mutaciones dirigidas de posibles moléculas blanco para los anestésicos generales en el ratón proporcionan un elegante abordaje para enlazar las observaciones *in vitro* con la conducta del animal completo, que es esencial para demostrar los componentes de la anestesia general. Sin embargo, la existencia de múltiples blancos para los anestésicos generales (particularmente para los inhalados) demandaría que se pudieran alterar múltiples genes de manera simultánea en estos modelos, para alterar significativamente la sensibilidad anestésica[82] y disecar sus componentes, aunque esta idea requiere el desarrollo de técnicas apropiadas. Se tiene la certeza de que en el futuro inmediato se contará con muchas más respuestas que aclararán las acciones de los agentes anestésicos.

REFERENCIAS

1. **Ordway RW, Singer JJ, Walsh JV:** Direct regulation of ion channels by fatty acids. *Trends Neurosci* 1991;14:96–100.
2. **Guhara F, Sachs F:** Stretch–activated single ion channel currents in tissue–cultured embryonic skeletal muscle. *J Physiology* 1984;352:685–701.
3. **Hamill OP, Marty A, Neher E, Sakmann B, Sigworth FJ:** Improved patch–clamp techniques for high–resolution current recordings from cells and cell–free membrane patches. *Pflügers Archiv* 1981;391:85–100.
4. **Noda A M, Takahashi H, Tanabe T, Toyosato M, Furutani Y *et al.:*** Primary structure of α–subunit precursor of *Torpedo californica* acetylcholine receptor deduced from cDNA sequence. *Nature* 1982;299:793–797.
5. **Noda M, Shimizu S, Tanabe T, Takai T, Kayano T *et al.:*** Primary structure of *Electrophorus electricus* sodium channel deduced from cDNA sequence. *Nature* 1984;312:121–127.
6. **Doyle DA, Morais CJ, Pfuetzner RA, Kuo A, Gulbis JM *et al.:*** The structure of the potassium channel: molecular basis of K^+ conduction and selectivity. *Science* 1998;280(5360):69–77.
7. **Franks NP, Lieb WR:** Do general anaesthetics act by competitive binding to specific receptors? *Nature* 1984;310:599–601.
8. **Franks NP, Lieb WR:** Molecular and cellular mechanism of general anaesthesia. *Nature* 1994;367:607–514.
9. **Krasowski MD, Harrison NL:** General anaesthetic actions on ligand–gated ion channels. *Cell Mol Life Sci* 1999;55: 1278–1303.
10. **Bloom FE, Iversen LL:** Localizing 3H–GABA in nerve terminals of rat cerebral cortex by electron microscopic autoradiography. *Nature* 1971;229:628–630.
11. **Barnard EA, Skolnick P, Olsen RW, Molher H, Sieghart W *et al.:*** International Union of Pharmacology. XV. Subtypes of gamma–aminobutyric acid A receptors: classification on the basis of subunit structure and receptor function. *Pharmacol* Rev 1998;50:291–313.
12. **Krasowski, MD, Harrison NL:** General anaesthetic actions on ligand–gated ion channels. *Cell Mol Life Sci* 1999;55: 1278–1303.
13. **Tomlin SL, Jenkins A, Lieb WR, Franks NP:** Stereoselective effects of etomidate optical isomers on gamma–aminobutyric acid type A receptors and animals. *Anesthesiology* 88:708–717.
14. **Hales TG, Lamber JJ:** The actions of propofol on inhibitory amino acid receptors of bovine adrenomedullary chromaffin cells and rodent central neurones. *Br J Pharmacol* 1991;104: 619–628.
15. **Bai D, Pennefather PS, MacDonald JF, Orser BA:** The general anesthetic propofol slows deactivation and desensation of GABA(A) receptors. *J Neurosci* 1999;19:10635–10646.
16. **Cobb SR, Buhl EH, Halasy K, Paulsen O, Somogyi P:** Synchronization of neuronal activity in hippocampus by individual GABAergic interneurons. *Nature* 1995;378:75–78.
17. **Pouille F, Scanziani M:** Enforcement of temporal fidelity in pyramidal cells by somatic feed–forward inhibition. *Science* 2001;293:1159–1163.
18. **Bonin RP, Martin LJ, MacDonald JF, Orser BA:** Alpha5 GABA–A receptors regulate the intrinsic excitability of mouse hippocampal pyramidal neurons. *J Neurophysiol* 2007.Ddoi:10.1152/jn.00482.
19. **Marchionni I, Omrani A, Cherubini E:** In the developing rat hippocampus a tonic $GABA_A$–mediated conductance selectively enhances the glutamatergic drive of principal cells. *J Physiol* 2007;581:515–528.
20. **Chadderton P, Margrie TW, Hausser M:** Integration of quanta in cerebellar granule cells during sensory processing. *Nature* 2004;28:856–860.
21. **Bai D, Zhu G, Pennefather P, Jackson MF, MacDonald JF *et al.:*** Distinct functional and pharmacological properties of tonic and quantal inhibitory postsynaptic currents mediated

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

by γ–aminobutyric acid(A) receptors in hippocampal neurons. *Mol Pharmacol* 2001;59:814–814.

22. **Orser BA, McAdam LC, Roder S, MacDonald JF:** General anaesthetics and their effects on GABA(A) receptor desensitization. *Toxicol Lett* 1998;100–101:217–224.
23. **Cheng VY, Martin LJ, Elliott EM, Kim JH, Mount HT *et al.:*** Alpha 5 $GABA_A$ receptors mediate the amnestic but not sedative–hypnotic effects of the general anesthetic etomidate. *J Neurosci* 2006;26:3713–3720.
24. **Cope DW, Hughes SW, Crunelli V:** $GABA_A$ receptor–mediated tonic inhibition in thalamic neurons. *J Neurosci* 2005; 25:11553–11563.
25. **Elsen FP, Liljelund P, Werner DF, Olsen RW, Homanics GE *et al.:*** $GABA_A$–R α1 subunit knocking mutation leads to abnormal EEG and anesthetic–induced seizure–like activity in mice. *Brain Research* 2006;1078:60–70.
26. **Jurd R, Arras M, Lambert S, Drexler B, Siegwart R *et al.:*** General anesthetic actions in vivo strongly attenuated by a point mutation in the $GABA_A$ receptor β3 subunit. *FASEB J* 2003;17:250–252.
27. **Reynolds DS, Rosahl TW, Cirone J, O'Meara GF, Haythornthwaite A, *et al.:*** Sedation and anesthesia mediated by distinct $GABA_A$ receptor isoforms. *J Neurosci* 2003;23: 8608–8617.
28. **Harrison NL:** Knockin'on the door of general anesthetic mechanisms: but will U.S. researchers be shut out? *Anesth Analg* 2003;97:616–618.
29. **Sonner JM, Antognini JF, Dutton RC, Flood P, Gray AT *et al.:*** Inhaled anesthetics and immobility: mechanisms, mysteries, and minimum alveolar anesthetic concentration. *Anesth Analg* 2003;97:718–740.
30. **MacIver MB, Mikulec AA, Amagasu SM, Monroe FA:** Volatile anesthetics depress glutamate transmission via presynaptic actions. *Anesthesiology* 1996;85:823–834.
31. **Franks NP, Dickinson R, de Sousa SL, Hall AC, Lieb WR:** How does xenon produce anaesthesia? *Nature* 1998;396:324.
32. **Jevtovic TV, Todorovic SM, Mennerick S, Powell S, Dikranian K *et al.:*** Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant, and neurotoxin. *Nat Med* 1998; 4:460–463.
33. **Raines DE, Claycomb RJ, Scheller M, Forman SA:** Nonhalogenated alkane anesthetics fail to potentiate agonist actions on two ligand–gated ion channels. *Anesthesiology* 2001;95:470–477.
34. **Zeilhofer HU, Swandulla D, Geisslinger G, Brune K:** Differential effects of ketamine enantiomers on NMDA receptor currents in cultured neurons. *Eur J Pharmacol* 1992;213:155–158.
35. **Floord P, Krasowski MD:** Intravenous anesthetics differentially modulate ligand–gated ion channels. *Anesthesiology* 2000;92:1418–1425.
36. **Franks NP, Lieb WR:** Volatile general anaesthetics activate a novel neuronal K^+ current. *Nature* 1988;333:662–664.
37. **Nicoll RA, Madison DV:** General anesthetics hyperpolarize neurons in the vertebrate central nervous system. *Science* 1982;217:1055–1057.
38. **Patel AJ, Honore E, Lesage F, Fink M, Romey G *et al.:*** Inhalational anesthetics activate two–pore–domain background K^+ channels. *Nat Neurosci* 1999;2:422–426.
39. **Lesage F, Lazdunski M:** Molecular and functional properties of two–pore–domain potassium channels. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;279:F793–F801.
40. **Goldstein SA, Bockenhauer D, O'Kelly I, Zilberberg N:** Potassium leak channels and the KCNK family of two–P–domain subunits. *Nat Rev Neurosc* 2001;2:175–184.
41. **Talley EM, Sirois JE, Lei Q, Bayliss DA:** Two–pore–domain (KCNK) potassium channels: dynamic roles in neuronal function. *Neuroscientist* 2003;9:46–56.
42. **Yost CS:** Update on tandem pore (2P) domain K^+ channels. *Curr Drug Targets* 2003;4:347–351.
43. **Gray AT, Zhao BB, Kindler CH, Winegar BD, Mazurek MJ *et al.:*** Volatile anesthetics activate the human tandem pore domain baseline K^+ channel KCNK5. *Anesthesiology* 2000;92:1722–1730.
44. **Cotten JF, Keshavaprasad B, Laster MJ, Eger EI II, Yost CS:** The ventilatory stimulant doxapram inhibits TASK tandem pore (K_{2P}) potassium channel function but does not affect minimum alveolar anesthetic concentration. *Anesth Analg* 2006;102:779–785.
45. **Heurteaux C, Guy N, Laigle C, Blondeau N, Duprat F *et al.:*** TREK–1, a K^+ channel involved in neuroprotection and general anesthesia. *EMBO J* 2004;23:2684–2695.
46. **Liu C, Au JD, Zou HL, Cotten JF, Yost CS:** Potent activation of the human tandem pore domain K channel TRESK with clinical concentrations of volatile anesthetics. *Anesth Analg* 2003;99:1715–1722.
47. **Sirois JE, Lei Q, Talley EM, Lynch C III, Bayliss DA:** The TASK–1 two–pore domain K channel is a molecular substrate for neuronal effects of inhalation anesthetics. *J Neurosci* 2000;20:6347–6354.
48. **Alloui A, Zimmermann K, Mamet J, Duprat F, Noël J *et al.:*** TREK–1, a K^+ channel involved in polymodal pain perception. *EMBO J* 2006;25:2368–2376.
49. **Washburn CP, Sirois JE, Talley EM, Guyenet PG, Bayliss DA:** Serotonergic raphe neurons express TASK channel transcripts and a TASK–like pH– and halothane–sensitive K^+ conductance. *J Neurosci* 2002;22:1256–1265.
50. **Heurteaux C, Lucas G, Guy N, El Yacoubi M, Thümmler S *et al.:*** Deletion of the background potassium channel TREK–1 results in a depression–resistant phenotype. *Nat Neurosci* 2006;9:1134–1141.
51. **Meuth SG, Aller MI, Munsch T, Schuhmacher T, Seidenbecher T *et al.:*** The contribution of TWIK–related acid–sensitive K^+–containing channels to the function of dorsal lateral geniculate thalamocortical relay neurons. *Mol Pharmacol* 2006;69:1468–1476.
52. **Biel M, Ludwig A, Zong X, Hofmann F:** Hyperpolarization–activated cation channels: a multi–gene family. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1999;136:165–181.
53. **Santoro B, Tibbs GR:** The HCN gene family: molecular basis of the hyperpolarization–activated pacemaker channels. *Ann NY Acad Sci* 1999;868:741–764.
54. **Kaupp UB, Seifert R:** Molecular diversity of pacemaker ion channels. *Annu Rev Physiol* 2001;63:235–257.
55. **DiFrancesco D:** Pacemaker mechanisms in cardiac tissue. *Annu Rev Physiol* 1993;55:455–472.
56. **Pape HC:** Queer current and pacemaker: the hyperpolarization–activated cation current in neurons. *Annu Rev Physiol* 1996;58:299–327.
57. **Clapham DE:** Not so funny anymore: pacing channels are cloned. *Neuron* 1998;21:5–7.
58. **Lûthi A, McCormick DA:** H–current: properties of a neuronal and network pacemaker. *Neuron* 1998;21:9–12.

59. **Sirois JE, Pancrazio JJ, Lynch II C, Bayliss DA:** Multiple ionic mechanisms mediate inhibition of rat motoneurones by inhalation anaesthetics. *J Physiol (Lond)* 1998;512:851–862.
60. **Sirois JE, Lynch III C, Bayliss DA:** Convergent and reciprocal modulation of a leak K^+ current and Ih by an inhalational anaesthetic and neurotransmitters in rat brainstem motoneurones. *J Physiol* 2002:541:717–729.
61. **Robinson RB, Siegelbaum SA:** Hyperpolarization–activated cation currents: from molecules to physiological function. *Annu Rev Physiol* 2003;65:453–480.
62. **Tokimasa T, Sugiyama K, Akasu T, Muteki T:** Volatile anaesthetics inhibit a cyclic AMP–dependent sodium–potassium current in cultured sensory neurones of bullfrog. *Br J Pharmacol* 1990;101:190–192.
63. **Chen X, Sirois JE, Lei Q, Talley EM, Lynch C III *et al.*:** HCN subunit–specific and cAMP–modulated effects of anesthetics on neuronal pacemaker currents. *J Neurosci* 2005;25:5803–5814.
64. **Wan X, Mathers DA, Puil E:** Pentobarbital modulates intrinsic and GABA–receptor conductances in thalamocortical inhibition. *Neuroscience* 2003;121:947–958.
65. **Larrabee MG, Posternak JM:** Selective action of anesthetics on synapses and axons in mammalian sympathetic ganglia. *J Neurophysiol* 1952;15:91–114.
66. **Haydon DA, Urban BW:** The effects of some inhalation anaesthetics on the sodium current of the squid giant axon. *J Physiol* 1983;341:429–439.
67. **Bean BP, Sharger P, Goldstein DA:** Modification of sodium and potassium channel gating kinetics by ether and halothane. *J Gen Physiol* 1981;77:233–253.
68. **Berg–Johnsen J, Langmoen IA:** The effect of isoflurane on unmyelinated and myelinated fibres in the rat brain. *Acta Physiol Scand* 1986;127:87–93.
69. **Mikulec AA, Pittson S, Amagasu SM, Monroe FA, Maclver MB:** Halothane depresses action potential conduction in hippocampal axons. *Brain Res* 1998;796:231–238.
70. **Wu XS, Sun JY, Evers AS, Crowder M, Wu LG:** Isoflurane inhibits transmitter release and the presynaptic action potential. *Anesthesiology* 2004;100:663–670.
71. **Rehberg B, Xiao YH, Duchs DS:** Central nervous system sodium channels are significantly suppressed at clinical concentrations of volatile anesthetics. *Anesthesiology* 1996;84: 1223–1233.
72. **Shiraishi M, Harris RA:** Effects of alcohols and anesthetics on recombinant voltage–gated Na^+ channels. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;309:987–994.
73. **Stadnicka A, Kwok WM, Hartmann HA, Bosnjak ZJ:** Effects of halothane and isoflurane on fast and slow inactivation of human heart hH1a sodium channels. *Anesthesiology* 1999;90:1671–1683.
74. **Ratnakumari L, Hemmings HC Jr:** Inhibition of presynaptic sodium channels by halothane. *Anesthesiology* 1998;88: 1043–1054.
75. **Ratnakumari L, Vysotskaya TN, Duch DS, Hemmings HC Jr:** Differential effects of anesthetic and nonanesthetic cyclobutanes on neuronal voltage–gated sodium channels. *Anesthesiology* 2000;92:529–541.
76. **Schlame M, Hemmings HC Jr:** Inhibition by volatile anesthetics of endogenous glutamate release from synaptosomes by a presynaptic mechanism. *Anesthesiology* 1995;82:1406–1416.
77. **Westphalen RI, Hemmings HC Jr:** Selective depression by general anesthetics of glutamate versus GABA release from isolated cortical nerve terminals. *J Pharmacol Exp Ther* 2003:304:1188–1196.
78. **Ouyang W, Wang G, Hemmings HC Jr:** Isoflurane and propofol inhibit voltage–gated sodium channels in isolated rat neurohypophysial nerve terminals. *Mol Pharmacol* 2003; 64:373–381.
79. **Ouyang W, Hemmings HC Jr:** Depression by isoflurane of the action potential and underlying voltage–gated ion currents in isolated rat neurohypophysial nerve terminals. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;312:801–808.
80. **Mickelson JR, Louis CF:** Malignant hyperthermia: excitation–contraction coupling, Ca^{2+} release channel, and cell Ca^{2+} regulation defects. *Physiol Rev* 1996;76:537–592.
81. **Shomer NH, Mickelson JR, Louis CF:** Caffeine stimulation of malignant hyperthermia–susceptible sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} release channel. *Am J Physiol* 1994;267: C1253–C1261.
82. **Rudolph U, Antkowiak B:** Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics. *Nat Rev Neurosci* 2004:5: 709–720.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 14

Contractilidad miocárdica en la insuficiencia cardiaca

Gustavo Sánchez Torres, Óscar Infante Vázquez

INTRODUCCIÓN

El síndrome de insuficiencia cardiaca congestiva es la manifestación terminal de muchas cardiopatías y su impacto poblacional no deja de constituir una inquietante preocupación.[1,2] Son diversas las patologías capaces de lesionar al corazón mediante procesos que varían en forma aislada o combinada, como son los estados isquémicos, las sobrecargas valvulares o sistólicas, la disfunción diastólica, la vulnerabilidad genética, el daño tóxico miocárdico, los medicamentos agresivos y los numerosos procesos inflamatorios que en forma directa o a través de la autoinmunidad actúan de manera protagónica en la consecución del daño.[3,4] La importancia de esta afección siempre recayó en el conocimiento de aspectos clínicos, fisiopatológicos, epidemiológicos y de salud pública que resaltan su gran prevalencia, el deterioro de la salud y una alta mortalidad, así como la posibilidad de aplicar medidas preventivas.[1]

Debe mencionarse que desde el siglo antepasado se inició el conocimiento del daño histopatológico del miocardio que acompaña al síndrome, el cual está constituido por infiltrados inflamatorios, fibrosis intersticial, valvulopatías, hipertrofias miocárdicas y zonas de destrucción celular, sea la lesión o necrosis reparativa o la recién descrita apoptosis,[5] que subyacen en la falla cavitaria. Desde entonces este cuadro patológico se vincula con las manifestaciones clínicas del desfallecimiento, desglosadas por los pioneros.

Con el advenimiento de la medicina molecular la investigación se dirigió al estudio de las alteraciones de la biología del miocito cardiaco como causa primordial del defecto contráctil, la cual cuantifica una reducción del acortamiento normal de las fibras de cerca de 50% en experimentos de miocitos humanos desfallecientes;[6] algunas de las causas de estos daños se resaltan en el cuadro 14–1.

Muchas de las mencionadas alteraciones deben actuar en forma combinada para ocasionar el trastorno, y así se considera a un grupo de genes regulatorios de la señalización betaadrenérgica, de la estructura del citoesqueleto o del manejo del calcio como elementos protagónicos.[11]

La complejidad que envuelve a los mecanismos de insuficiencia cardiaca ha dado pie a que el médico refiera que este síndrome se debe un tanto inespecíficamente a daño cardiaco, disfunción ventricular, fibrosis miocárdica y dilatación del corazón, debido a que desconoce los aspectos íntimos del proceso. No obstante, en las últimas décadas se han añadido dos elementos patogénicos de daño miocárdico: el asincronismo contráctil y el desacoplamiento aortoventricular, que se revisan en este capítulo.

Cuadro 14–1. Factores que lesionan las fibras miocárdicas

1. Pérdida de miofilamentos cardiacos[7]
2. Alteraciones en el acoplamiento excitación–contracción
3. Expresión disminuida de las cadenas pesadas de α–miosina con aumento de expresión de las cadenas pesadas de β–miosina[8]
4. Desensibilización de las señales β adrenérgicas[9]
5. Trastorno intracelular en el manejo del calcio[10]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

La definición del síndrome que nos ocupa implica "una falla de la bomba cardiaca para proporcionar un flujo adecuado a las necesidades metabólicas de los tejidos o bien que esta función solamente se realiza con gran consumo energético y con elevadas presiones intracavitarias".[11] Esta situación puede ocurrir de manera abrupta (p. ej., la pérdida anatomofuncional de una parte importante del músculo cardiaco en el infarto del miocardio o en la miocarditis sobreaguda) o crónica, como es habitual en la mayoría de las cardiopatías. El *primo movens* de este cuadro en la mayoría de los casos es la disminución del gasto cardiaco, lo cual establece un estado circulatorio hipovolémico capaz de ocasionar invalidez o la muerte. Sin embargo, en muchas ocasiones ocurre una serie de fenómenos compensadores que normalizan, o al menos atenúan, el estado crítico desencadenado por la falla hemodinámica. Entre estos últimos destacan la retención renal de sodio y la puesta en marcha de los sistemas adrenérgicos,[12] renina–angiotensina–aldosterona,[13,14] la activación de familias de sustancias vasodilatadoras (péptido natriurético, óxido nítrico y prostaglandinas) y otras proteínas (endotelina, factor de necrosis tumoral y citocinas)[15,16] que intentan minimizar la disfunción al reforzar la retención de Na^+, incrementar la contractilidad cardiaca y favorecer el flujo periférico para mantener una adecuada circulación de los órganos vitales. En esta actividad eminentemente compensadora, producto de la acción de los modelos cardiorrenal, hemodinámico y neurohormonal de la disfunción cardiaca, habitualmente subyace una etapa con pocos síntomas o sin ellos.[11] Empero, si la función alterada es importante o los mecanismos compensadores se sobresaturan o fallan, emerge la insuficiencia cardiaca con sus manifestaciones más obvias.

Durante las primeras etapas la compensación suele ser adecuada y el tratamiento farmacológico (diurético, inotrópico, betabloqueadores, antagonistas del sistema renina–angiotensina) casi siempre es efectivo e incluso en algunos casos se favorece una regresión de los cambios patológicos.[17] Un punto oscuro lo constituye el paso de un estado compensado a uno avanzado y refractario a las medidas terapéuticas. Se considera que la estimulación crónica neurohormonal produce una reestructuración o remodelación del ventrículo izquierdo (VI), la cual al principio es propicia, pero al andar del tiempo deteriora el desempeño del corazón y subyace el curso deletéreo del síndrome.[16,18] Para algunos el cambio de la geometría ventricular, de elipsoide alargado a un esferoide mecánicamente menos eficiente, característico de un estado avanzado,[19] simplemente es el resultado del efecto continuo de la patología básica (cuadro 14–2), aunque otros consideran que la reestructuración engendra nocividad por sí misma, relacionada con defectos biológicos (cuadro 14–2) y mecánicos[11] (cuadro 14–3). Pese a todos estos esfuerzos, por desgracia, la única solución terapéutica en algunos casos es el trasplante cardiaco.

Con un enfoque diferente, hoy se intenta aumentar el número de miocitos activos con la implantación de células madre, lo cual se espera que beneficie la estructura miocárdica.

Sin duda, la investigación futura desglosará la interrelación de los mecanismos intracelulares, moleculares y de la matriz extracelular responsables del fenotipo de la remodelación de la insuficiencia cardiaca, que hasta el momento es un tanto confuso.

Cuadro 14–2. Cambios biológicos de agravamiento de la insuficiencia cardiaca

Alteración en la composición de los cardiomiocitos[7]
• Pérdida de células contráctiles:
• Necrosis reparativa
• Apoptosis[20] desencadenada por:
Estrés oxidativo[5]
Angiotensina II[21]
Catecolaminas[22]
• Troponinemia 1 crónica: marcador de muerte celular[23]
Matriz extracelular alterada productora de:
• Fibrosis perivascular[24]
• Fibrosis intersticial[24]
• Activación de metaloproteinasas que promueven adelgazamiento y dilatación[25]

Cuadro 14–3. Efectos mecánicos de agravamiento de la insuficiencia cardiaca

1. Esfericidad del ventrículo izquierdo:[20]
• Aumento del volumen telediastólico
• Hipoperfusión
• Insuficiencia mitral funcional[19]
• Sobrecarga sistólica anterógrada
2. Asincronismo ventricular
3. Desacoplamiento aortoventricular:[26]
• Sobrecarga sistólica retrógrada
• Insuficiencia coronaria

VALORACIÓN DE LA CONTRACCIÓN MIOCÁRDICA

Hasta hace relativamente pocos años el estudio de la contractilidad miocárdica se infería o se basaba en observaciones clínicas, electrocardiográficas, radiológicas, angiocardiográficas, de medicina nuclear, ecocardiográficas y recientemente de resonancia magnética que en una forma un tanto gruesa dan cuenta de las alteraciones contráctiles del miocardio clasificadas, en general, como hipocinesia, discinesia o hipercinesia de carácter regional o general. La relativa poca accesibilidad a la práctica diaria de estos métodos ha limitado el estudio cotidiano de la disfunción. Por otro lado, el proceso alterativo se valora con mediciones globales de fisiología ventricular (p. ej., índices de contractilidad ventricular derecha e izquierda, determinación de la fracción de expulsión y la identificación del desempeño relajador, medición de los intervalos sistólicos, etc.), lo cual dio origen al acuñamiento de los términos "disfunción sistólica" y "disfunción diastólica" tan en boga en la actualidad para calificar a la insuficiencia cardiaca, aunque se conoce poco el papel que la coordinación contráctil tiene en el desempeño del órgano.

No debe sorprender que recientemente se haya resaltado que la función ventricular depende también de un sincronismo de la contracción auriculoventricular y septoventricular izquierda[27] y, como se tratará más adelante, de un adecuado acoplamiento mecánico ventriculoaórtico;[26] de hecho, las desviaciones de estos elementos desempeñan muchas veces una función en el desarrollo del desfallecimiento cardiaco.

ASINCRONISMO CONTRÁCTIL

La depresión de la contractilidad miocárdica se ha adscrito fundamentalmente al daño individual de las miofibrillas cardiacas o de la matriz extracelular, y cuando es extensa menoscaba la función de bomba del corazón.[6] La patogenia íntima de este proceso está vinculada con factores citológicos que transforman el actuar de la maquinaria contráctil y que la investigación actual intenta esclarecer con la esperanza de corregir el estado y proporcionarle salud a los individuos afectados; por ejemplo, se desconoce la función real de las "moléculas caminadoras" que distribuyen la energía a lo largo de la miosina[28] y de los receptores radiodínicos en los movimientos cálcicos que influyen en la electrocontractilidad de las unidades de miosina–actina.[29] Además de esta contractilidad molecular disminuida, recientemente se describió otra causa de disfunción debida a una falta de cooperación miocárdica en diferentes regiones del corazón, ocasionada por un asincronismo de la contracción ventricular.[27] Esta disfunción de la contractilidad cooperativa, como ha sido denominada,[30] se observa en casos con retardos espontáneos en la conducción eléctrica ventricular[31] o cuando un marcapaso ocasiona artificialmente una contracción local temprana en relación con la contractilidad de una región normal. En varias observaciones se resalta que la asincronía intraventricular izquierda es un factor de predicción independiente de sucesos graves acaecidos en el transcurso de la insuficiencia cardiaca,[27,31] lo cual dio origen a pensar que la resincronización con marcapasos puede constituir un tratamiento alternativo del síndrome en casos de miocardiopatía dilatada o de cardiopatía aterosclerosa, pues manifiesta un retardo de la conducción intraventricular, interventricular o auriculoventricular.[32] La experiencia clínica inicial de este procedimiento recayó en casos con insuficiencia cardiaca no responsiva a tratamiento farmacológico con bloqueo completo de la rama izquierda del haz de His y una duración del QRS mayor de 120 ms, los cuales son signos que se tomaron como indicadores del desorden contráctil.

ELECTROCARDIOGRAFÍA Y ASINCRONÍA CONTRÁCTIL

La excitación del ventrículo izquierdo está retardada en el bloqueo de la rama izquierda, en comparación con la del ventrículo derecho. En efecto, en el tercio superior o medio del *septum* en los casos de bloqueo avanzado de esta rama ocurre el fenómeno de salto de onda que lentifica la activación del *septum* inferior izquierdo y de las paredes inferior y lateral de este ventrículo (figura 14–1).[33,34] Por ello, tanto la apertura como el cierre valvular aórtico y la apertura de la válvula mitral están retardadas en relación con los sucesos valvulares del ventrículo derecho. Además, en este bloqueo el movimiento septal anormal ocasiona un aumento cavitario del diámetro sistólico final y una reducción de las fracciones de la eyección regional septal y global, con disminución del gasto cardiaco, del dp/dt ventricular y de la presión arterial.[32] Por otra parte, el cierre de la válvula mitral no es completo y produce una regurgitación mi-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

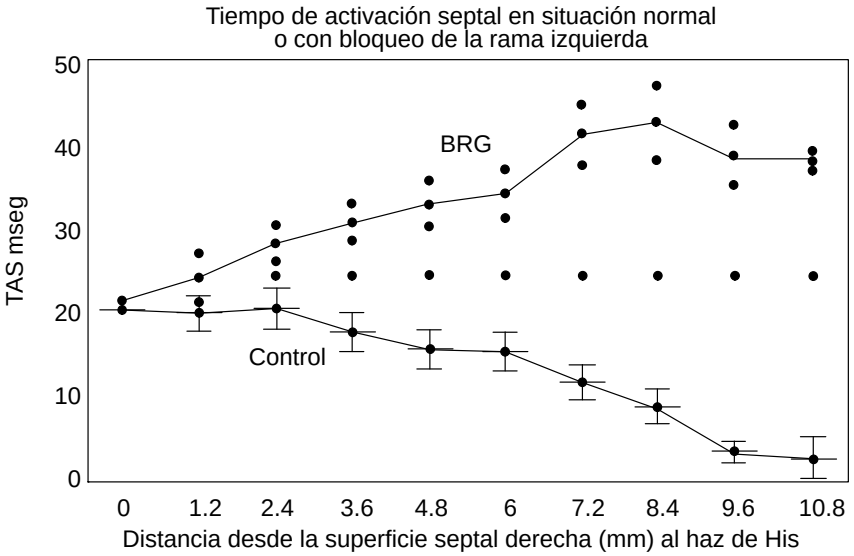


Figura 14–1. Diferencias promedio entre la actividad septal control (abajo) y la actividad septal retardada por bloqueo de la rama izquierda (BRI). La diferencia es significativa a partir de 2.4 mm de profundidad en adelante en relación con la superficie septal. TAS: tiempo de activación septal.[33]

tral diastólica. En los bloqueos de rama derecha la asincronía de ese ventrículo suele tener menos trastorno mecánico, quizá porque el daño anatomopatológico del tejido de conducción y del miocardio ordinario es menos extenso que en los corazones con bloqueo de rama izquierda.[35] En los bloqueos fasciculares, regionales o focales el trastorno afecta una o varias porciones más o menos restringidas del miocardio; sin embargo, si la suma de ellos es extensa, ocasiona discronismo de cuantía. El aumento en la duración del QRS depende del grado de rebasamiento de la conducción lenta sobre las áreas de conducción normal, lo cual es de cuantía en bloqueos avanzados tronculares o aun en periféricos múltiples. No debe llamar la atención que la indicación de la resincronización haya recaído en casos de insuficiencia cardiaca con un retardo importante de conducción.

RESINCRONIZACIÓN TERAPÉUTICA EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

En la miocardiopatía dilatada con insuficiencia cardiaca muchas veces existe un retardo contráctil, sobre todo de las regiones basales del miocardio, que ocasionan disfunción cardiaca. Esta situación disminuye la reserva contráctil miocárdica y el acoplamiento mecanoenergético.[36] Desde luego, se pensó que la resincronización ventricular izquierda o biventricular podría atenuar este trastorno; de hecho, en varios estudios esta intervención ha originado una mejoría funcional de grado variable. El tratamiento se ha extendido a casos con cardiopatía aterosclerosa avanzada y otras cardiopatías. El procedimiento logra una mejor sincronía al instalar un marcapaso con tres terminales: dos convencionales (colocadas en la aurícula derecha y en el ventrículo derecho) y una que a través del seno coronario se sitúa en una vena que estimula la pared libre del ventrículo izquierdo.[37]

No se conocen del todo los mecanismos mediante los cuales la resincronización terapéutica mejora la función sistólica.[38] Al parecer, este efecto no está vinculado con un mejor desempeño del sistema neurohormonal, aunque en un estudio, y no en otros, la resincronización produjo cambios de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, lo cual indicó una mejor actuación del sistema autónomo.[39]

Recientemente se observó una reducción del péptido natriurético cerebral y de la endotelina en casos con resincronización exitosa.[40] La resincronización eléctrica reduce la desincronía del bloqueo de rama entre los ventrículos izquierdo y derecho, así como el asincronismo intraventricular izquierdo; además, disminuye la discinesia septal, atenúa la insuficiencia mitral y aumenta el tiempo de llenado de la cavidad izquierda, tanto en etapas agudas como relativamente crónicas de la implantación del marcapaso. En numerosas observaciones se constatan estos efectos, por lo que se considera que la restauración contráctil que en mayor o menor grado ocurre en el VI durante el procedimiento constituye el mecanismo terapéutico principal.[32]

Cuadro 14–4.

La resincronización se dirige a los casos con insuficiencia cardiaca grados II y III a IV *(N. Y. Academy Classification)* no responsivos a tratamiento farmacológico intenso, que evolucionan con un QRS > 140 ms (casi siempre con BRI del haz de His) y con fracción de eyección menor de 35%
El uso del marcapaso no tiene complicaciones graves (la perforación de una vena o el hemopericardio ocurre en menos de 1% de los casos)
Se intenta lograr un intervalo P–R óptimo y un sincronismo *septum*–pared libre que mejoren la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, lo cual se constata durante el procedimiento
El seguimiento de estos casos revela una mejoría de los siguientes parámetros: fracción de eyección, presión sistólica, grado de insuficiencia mitral y mejor calidad de vida, lo cual desaparece al apagar el marcapaso
La indicación del procedimiento está restringida a pocos casos con insuficiencia cardiaca (cerca de 1%) y tiene un carácter paliativo
La comparación entre casos resincronizados con bloqueo de rama izquierda *vs.* sólo estimulación ventricular no mostró diferentes pronósticos después de un año de seguimiento[47]
La ablación del nodo auriculoventricular en sujetos con insuficiencia cardiaca y fibrilación auricular mejoró la disfunción cardiaca cuando se realizó la resincronización[46]
El uso de un desfibrilador más la terapia de resincronización redujo la muerte súbita en 56% de los casos (n = 595), en comparación con los casos en los que no se colocó el desfibrilador (n = 308), $p < 0.03$.[48] En otros estudios se obtuvieron resultados similares[49]
Limitaciones. Hasta el momento la experiencia en la mayoría de las series estudiadas no sobrepasa un año o dos de seguimiento. No se ha demostrado una disminución de la alta mortalidad del síndrome ni hay observaciones consistentes de que el procedimiento sea útil como puente para trasplante cardiaco. Además, el tratamiento es caro[50] y la selección de casos es difícil. No se ha establecido si en los pacientes isquémicos, debido a la alta posibilidad de desarrollar arritmias letales, sea útil instalar también un desfibrilador automático[51]

El método ha dado buenos resultados en enfermos con miocardiopatía isquémica y no isquémica, lo cual se observa en pequeñas series[41–42] y en estudios multicéntricos o institucionales.[30,34,38–45] La experiencia hasta ahora adquirida puede resumirse en el cuadro 14–4.

MARCADORES DE ASINCRONISMO CONTRÁCTIL

No en todos los casos el criterio electrocardiográfico de implantación del marcapaso es coronado por el éxito; por ejemplo, en estudios multicéntricos,[30,34,38,39] una tercera parte de la población no tuvo mejoría. Por demás, no todos los sujetos con BRI e insuficiencia cardiaca evolucionan con asincronía miocárdica y un QRS menor de 120 ms puede llevar un trastorno contráctil importante.[52,53] Estas experiencias han promovido la investigación encaminada a encontrar signos de predicción del beneficio contráctil. En el cuadro 14–5 se citan algunos de ellos.[53–58]

Reflexiones sobre la resincronización cardiaca

Se está consciente de que la prescripción de la resincronización se encuentra en el cruce de varios caminos.[52] Es necesario contar con instrumentos que se adapten mejor a las características del enfermo y hay problemas para identificar riesgos y costos, y desentrañar la complejidad de la programación.[60]

No hay un consenso que indique cuál es el mejor marcador de asincronía.

La insuficiencia de la miocardiopatía dilatada y la de la cardiopatía isquémica quizá tienen criterios de selección diferentes. Hay pocos datos ecocardiográficos que establezcan un óptimo programa de resincronización interventricular. Se desconoce la evolución de varios años del tratamiento; no obstante, se espera que la investigación futura logre establecer la utilidad de este novedoso procedimiento para beneficio del paciente congestivo.

Cuadro 14–5.

Retardo electromecánico: es el intervalo entre el comienzo de la onda Q del ECG de superficie al comienzo de la sístole sostenida de un segmento miocárdico
Índice de sincronía sistólica: es la desviación estándar del retardo electromecánico de los 12 segmentos estudiados (TS–SD)
Contracción longitudinal retardada que mide el acortamiento tardío postsistólico después del cierre aórtico
Índice TS–SD: desviación estándar de 12 regiones miocárdicas contráctiles medidas[59]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

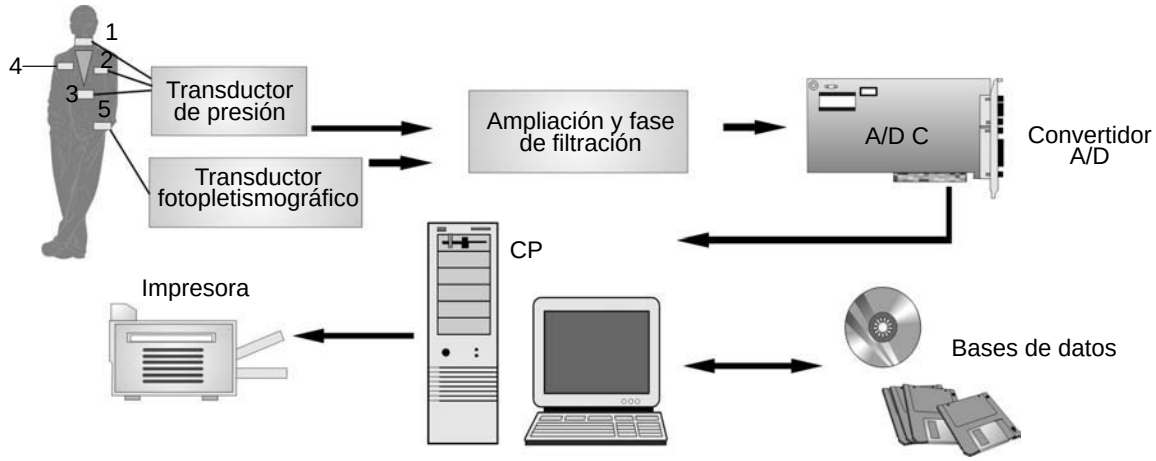


Figura 14–2. Esfigmoquinetocardiógrafo diseñado en el Instituto Nacional de Cardiología.

DESACOPLAMIENTO AORTOVENTRICULAR

La disfunción hemodinámica de la insuficiencia cardiaca y de otros estados circulatorios se explica aplicando la ley de Poiseuille, la cual asume que la presión arterial y el flujo sanguíneo son constantes. Sin embargo, este último no es laminar y tiene un carácter pulsátil que actúa contra una resistencia viscosa que acelera simultáneamente la masa sanguínea.[61] Por esta razón se considera que el sistema arterial es una sobrecarga a la expulsión ventricular que tiene dos componentes: uno resistivo, dependiente del modelo poiseuilliano circulatorio, y otro pulsátil, con propiedades de inercia desigual y distensibilidad heterogénea distribuidas a lo largo del árbol arterial. El exceso de rigidez arterial observable en la aterosclerosis hipertensiva,[62] en la aterosclerosis, [63] en la edad avanzada, en la diabetes,[64] en el síncope del adulto[65] y en la insuficiencia cardiaca[66] torna hiperpulsátil la onda de presión y altera la relación ventriculoarterial ocasionando hipertrofia ventricular, disfunción contráctil y cambios en el flujo coronario. La alteración de las propiedades viscoelásticas de las arterias favorece el desarrollo de aterosclerosis, por lo que el estudio de la mecánica pulsátil es relevante en la práctica diaria.[66–67]

ESFIGMOQUINETOCARDIOGRAFÍA

Este método exploratorio se describió desde hace más de cuatro décadas[68,69] y se ha empleado en la medición de intervalos sistólicos, especialmente durante el periodo expulsivo, y correlaciona bien con la fracción de eyección (Esc). En el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" se desarrolló un instrumento, denominado esfigmoquinetocardiógrafo[4,70] (figura 14–2), que incluye una computadora personal, una tarjeta convertidora analógica digital —que permite registrar una derivación del electrocardiograma—, un pulso pletismográfico del dedo índice, señales de detectores neumáticos para registrar oscilaciones pulsátiles arteriales de lugares accesibles (regiones carotídeas, humerales, radiales y cubitales, femorales, tibiales anteriores y posteriores, etc.) y tres signos o quinetocardiogramas QCG: dos provenientes del ventrículo izquierdo y uno del ventrículo derecho, que son recogidos de la superficie inferior del tórax y de la región anterior y superior de la parte alta del abdomen izquierdo.

El aparato obtiene tres señales simultáneas que son desplegadas en el monitor de una computadora personal y se guardan para obtener mediciones fuera de línea.

Para el registro del quinetocardiograma del ventrículo izquierdo se utilizan tres detectores, denominados D1, D2 y D3 (bolsas de hule de 4 x 12 cm), que se conectan a una bombilla de aire manual y a transductores de presión en la caja adecuadora de señales electrónicas que se despliegan en una computadora; para obtener una señal del ventrículo derecho se utiliza un detector D4.[4]

D1 registra la oscilación del pulso carotídeo en la cara lateral del cuello; D2 colecta oscilaciones que provienen de la cara anterior del ventrículo izquierdo (VI) en el cuarto y quinto espacios intercostales izquierdos, centrando la línea axilar anterior; D3 recoge vibraciones provenientes de la pared posterior del VI a través del diafragma, que se detectan en la región abdominal subcostal izquierda; y D4 registra los datos de la cara ante-

rior del hemotórax derecho (cuarto y quinto espacios intercostales, línea axilar derecha, cambios de volumen de la acción de la pared lateral del VD).

La versión esfigmoquinetocardiográfica de los autores tiene ventajas tecnológicas que incluyen la digitalización y el registro simultáneo del pulso carotídeo, que facilita la medición de los intervalos de acoplamiento aortoventricular y de sincronía interventricular. Además, el receptor mecánico permanece posicionado mediante un cincho peritorácico inexpandible, lo cual permite obtener señales en diferentes posiciones fisiológicas (clinostatismo, sedancia, ortostatismo, encuclillamiento, posesfuerzo, etc.). Con este método, el impulso sistólico ventricular está bien definido y tiene dos componentes gráficos: uno rápido, relacionado con la contracción ventricular inicial, y otro lento, que fundamentalmente expresa la relajación de la cavidad, como puede apreciarse en la figura 14–3. El análisis de las curvas de presión arterial y del quinetocardiograma humano efectuado hace varias décadas[71,73] demostraron que el punto "0" de la presión intraventricular y el impulso sistólico ventricular del apicograma ocurren de manera simultánea y que los contornos de ambas gráficas se superponen, por lo que se considera que las señales miden la duración de la contractilidad ventricular y otros intervalos sistólicos.

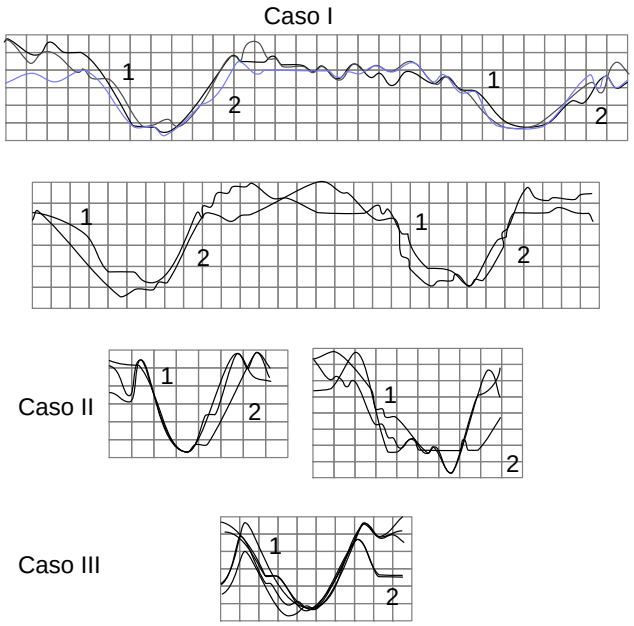


Figura 14–3. Tres casos de insuficiencia cardiaca congestiva con bloqueo de rama (dos de tipo izquierdo y uno derecho), donde el esfigmoquinetocardiograma revela una morfología esferoide. Observe la imbricación de las inflexiones contráctiles (1) y relajativas (2) de los quinetocardiogramas anterior, posterior y derecho.

Rebotes arteriales. El índice de reflexión

El pulso arterial tiene dos componentes:

1. Incidente o anterógrado.
2. Reflexivo o retrógrado en relación con el viaje corazón–periferia o el desplazamiento de la señal vibratoria, respectivamente.[72]

El componente periferia–corazón es el resultado de la suma de varias ondas reflexivas que se originan en los lugares de inicio de las grandes ramas arteriales o en sitios arteriolares distales. La importancia patológica de los rebotes arteriales ha sido estudiada experimentalmente en los perros con una aorta artificial rígida.[73,74] El paso de la columna sanguínea por el vaso endurecido aumenta instantáneamente la presión del pulso y el estrés parietal del ventrículo izquierdo, y altera el flujo coronario diastólico.[73] Todos estos fenómenos se asocian con un retorno temprano de las ondas reflexivas. Empero, cuando la sangre fluye por la aorta elástica normal, estos cambios desaparecen inmediatamente. Con la ayuda de la esfigmoquinetocardiografía se ha obtenido un índice de reflexión arterial que mide el tiempo aorta–onda de reflexión carotídea dividido entre el tiempo de expulsión del ventrículo izquierdo que revela la interferencia del flujo retrógrado (aortoventricular) sobre el anterógrado (ventriculoaórtico). A este fenómeno se le llama sobrecarga retrógrada, en contraposición con la sobrecarga anterógrada, que se aplica con base en el modelo poiseuilliano.[4] El factor retrógrado puede distender el ventrículo izquierdo durante la mesosístole y la telesístole, lo cual causa extrasistolia ventricular al despertar el fenómeno de retroalimentación mecanoeléctrica (figura 14–4).[74] En fechas recientes se observó que cuando los rebotes son conspicuos y precoces ocurre una distensión ventricular de morfología esferoide que se asocia en especial con casos con QRS mayor de 120 ms y que manifiestan un grave trastorno contráctil e insuficiencia cardiaca congestiva (figura 14–3).

Numerosas observaciones de la literatura médica han asociado el regreso temprano de los rebotes circulatorios con hipertrofia del ventrículo izquierdo, hipertensión arterial, edad avanzada, insuficiencia renal e insuficiencia cardiaca.[74] Casi todos estos estudios utilizan el "índice de aumento" *(augmentation index)* como marcador del efecto de las ondas reflexivas.[75] El índice mide el incremento de la presión sistólica aórtica causada por las ondas reflexivas utilizando una tecnología sofisticada que reconstruye el pulso intraaórtico a partir de un pulso tonométricamente obtenido en la arteria carotídea o en la subclavia y utilizando un modelo matemático transferencial.[75] El índice de reflexión arterial

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

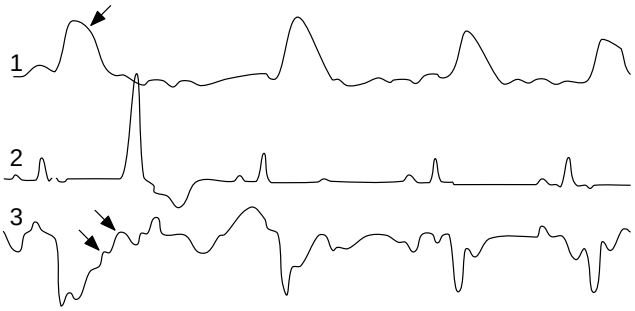


Figura 14–4. Extrasístole ventricular orientada por una onda de rebote carotídea. ***1.*** Pulso carotídeo. ***2.*** ECG. ***3.*** Quinetocardiograma: segmento parietal anterior del ventrículo izquierdo. Una onda carotídea de rebote (↙) provoca un incremento del periodo expulsivo (↘ ↘) y una extrasístole ventricular (EV), quizá debido a un fenómeno de retroalimentación mecanoeléctrica [75].

(IRA) descrito por los autores[76–78] mide la precocidad de la llegada de las reflexiones en relación con la expulsión ventricular (figura 14–5). De hecho, esto indica el porcentaje del tiempo de expulsión no influido por el fenómeno retrógrado (por ejemplo: un índice de 0.30 indica que 70% del flujo anterógrado mesotelesistólico es interferido por la sobrecarga pulsátil retrógrada).

En el IRA y en el índice de aumento infiere una rigidez de la aorta ascendente y de las arterias centrales de propiedades viscoelásticas semejantes, lo cual en realidad no ocurre. Sin embargo, la morfología de la curva aórtica reconstruida por las matemáticas de transferencia es similar a la de la arteria carotídea y por ello el estudio analítico de esta última onda no representa un impedimento relevante.[79] Desde luego, el tiempo requerido para que el pulso carotídeo llegue a la raíz aórtica debe tenerse en mente en la valoración de la temporalidad de los sucesos.

CONTRACTILIDAD COOPERATIVA NORMAL

Este tipo de función se ha estudiado relativamente poco en sujetos sanos de varias edades. En un estudio de Doppler tisular se analizaron cuatro regiones del ventrículo izquierdo *(septum* y paredes inferior, posterior y lateral) en 20 sujetos sanos (de 41 a 47 años de edad). Se midieron el acortamiento trasversal y la velocidad de contracción longitudinal de áreas miocárdicas específicas y se observó un sincronismo importante de la contracción transversal con una amplitud que disminuye de las regiones basales hacia las apicales. En sentido longitudinal se encontraron tres patrones de desplazamiento miocárdico longitudinal: uno sistólico dirigido al ápex y dos diastólicos (temprano y tardío) con dirección auricular. El mayor acortamiento ocurrió en la pared inferior y la elongación más amplia en la pared libre. En casos de conducción normal en un estudio de la imagen de velocidad tisular se encontró que el comienzo de la motilidad sistólica regional en relación con el inicio del QRS es de 100 a 110 ms y que la contracción miocárdica empieza en el segmento posterobasal con cierto retardo en otras paredes. En general, la contractilidad ventricular izquierda es casi sincrónica. Todos estos datos ayudarán a identificar etapas de patología miocardiopáticas.

EMC, 64 años ♀, caso con insuficiencia cardiaca, BRDHH y cardiopatía hipertensiva

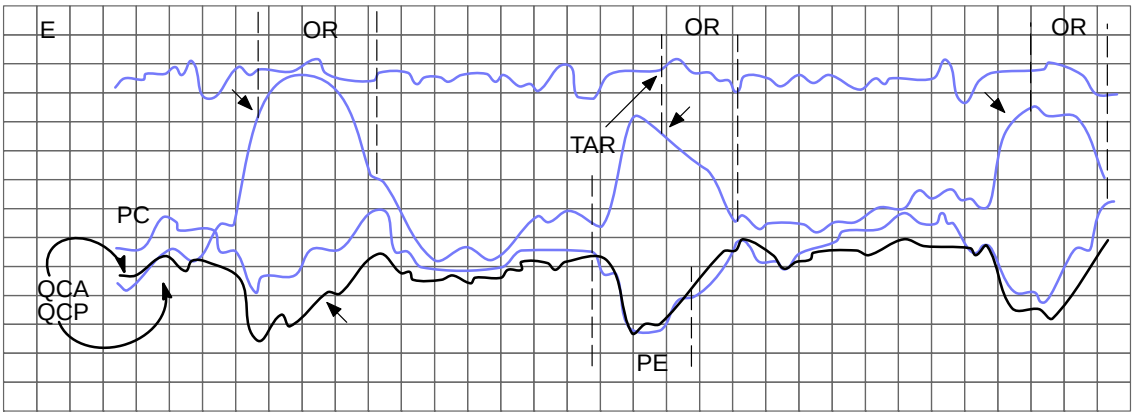
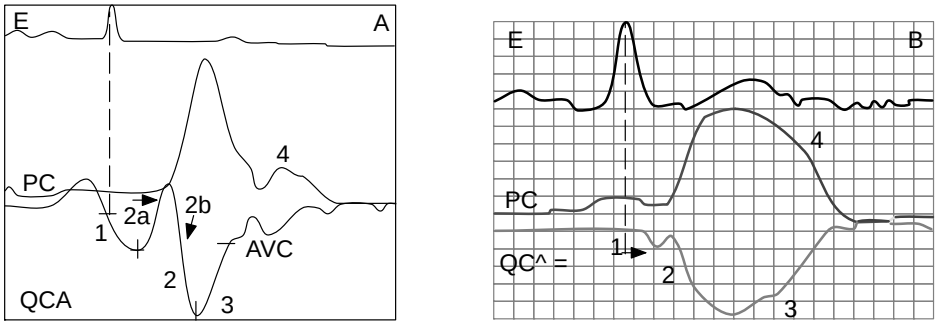


Figura 14–5. Tres latidos consecutivos. Observe que la onda de rebote carotídeo del primer latido es conspicua y llega tempranamente a la raíz de la aorta, provocando un aumento del periodo expulsivo del VI. En el segundo latido se señala la medición del índice de reflexión arterial, que en estos trazos varía de acuerdo con el latido. E: electrocardiograma; PC: pulso carotídeo; OR: ondas de rebote ↙; QCA y QCP: quinetocardiogramas anterior y posterior respectivamente; TAR: tiempo aorta rebote; PE: periodo expulsivo; IRA: índice de reflexión arterial.



A. Caso normal ♂ 48 años
1. Intervalo isovolúmico
2. Contracción ventricular expulsiva:
   2a. Deflexión inicial balísticamente
   2b. Deflexión dirigida posteriormente
3. Deflexión relajación
4. Onda de reflexión (rebote)

B. Caso hipertensivo (♂ 60 años) con BRI leyendas iguales que la figura A

Note el rebote conspicuo y la morfología esferoide del trazo QCZ

La línea punteada señala el inicio del periodo isovolúmico

Figura 14–6. Gráficas de quinetocardiogramas anteriores de dos casos clínicos: uno normal (A) y otro hipertenso (B). El registro simultáneo del pulso carotídeo y del electrocardiograma ayuda en la medición de los intervalos referidos en los trazos. E: electrocardiograma; PC: pulso carotídeo; QCA: quinetocardiograma anterior.

Por otra parte, mediante la esfigmoquinetocardiografía se estudia la secuencia contráctil de tres regiones de corazón correspondientes a las paredes anterior y posterior y del ventrículo izquierdo, y a la pared libre del ventrículo derecho en 21 sujetos sanos (42 ± 8 años de edad, 23♀ y 21♂) (figura 14–6). En ella se observan tres patrones de contracción secuencial:

- Tipo 1: en 71% de los casos la contracción del área de la pared libre del ventrículo derecho ocurrió primero, seguida de las áreas de la pared anterior y de la pared posterior del ventrículo izquierdo.
- Tipo 2: en 23% de los casos se contrajo primero la pared anterior del VI, después el área del VD y finalmente la región de la pared posterior del VI[73] (cuadro 14–6).
- Tipo 3: en el resto de los casos se contrajo primero la pared posterior del VI, seguida de la pared libre del VD o de la región anterior del VI.[72] En cerca de 30% de los casos se observó una imbricación parcial o total de dos secuencias, pero pocas veces se notó un traslape entre los segmentos de las curvas indicativas de un asincronismo regional acentuado.

QUINETOCARDIOGRAMA EN LOS BLOQUEOS DE RAMA

Todo fenómeno contráctil está precedido de un fenómeno eléctrico, por lo que los trastornos de conducción deben tener una expresión contráctil; como se infiere, en el bloqueo de la rama izquierda la contracción del ventrículo izquierdo está retardada y lo opuesto sucede en el bloqueo derecho. Cuando las subdivisiones de las ramas están afectadas se esperarían alteraciones contráctiles concordantes, por lo que la ECG puede indagar aspectos mecánicos de trastornos de conducción. Con este objetivo se estudiaron 39 pacientes (23 con BRD y 16 con BRI de tipo completo o incompleto).[72] El porcentaje de casos con patrones de secuencias 1, 2 y 3 pueden apreciarse en el cuadro 14–6.

No en todos los casos se encontró la concordancia esperada entre las secuencias de contracción y los bloqueos, lo cual implica que la electrogénesis de la excitación no se conoce bien. Debe haber combinaciones de bloqueo focal, de rama, fascicular, troncular y regional

Cuadro 14–6. Secuencias quinetocardiográficas anterior, posterior y derecha en casos normales y con bloqueos de las ramas derecha (BRD) e izquierda (BRI) del haz de His

Grupos				
A	21 casos sanos	R–A–P = 71%	A–R–P = 23%	P–R–A = 4%
B	36 casos con BRD	A–B–P = 65%	R–A–P = 26%	P–R–A = 4%
C	16 casos con BRI	R–A–P = 75%	R–D–P = 18%	P–A–R = 6%

R: ventrículo derecho; A: región anterior del ventrículo izquierdo; P: región posterior del ventrículo izquierdo.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

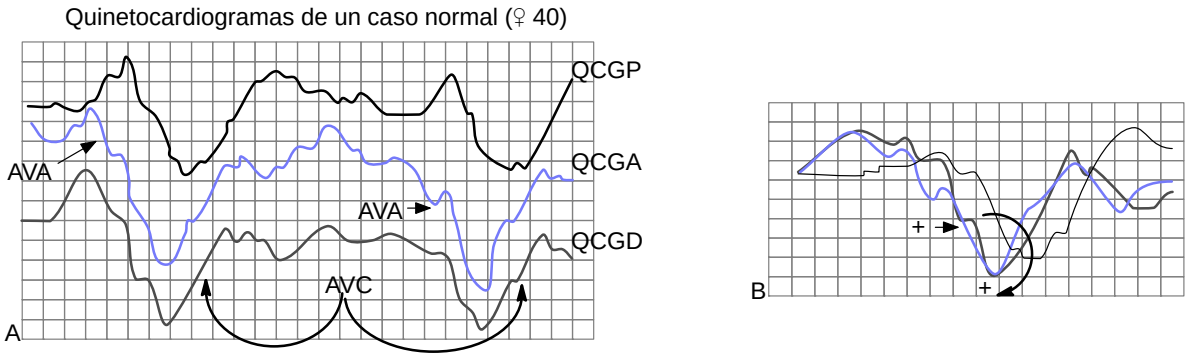


Figura 14–7. *A.* Los tres quinetocardiogramas obtenidos simultáneamente, mostrados en forma separada. ***B.*** Trazos imbricados. Note el asincronismo de las señales. QCGA, QCGP y QCGD: quinetocardiogramas posterior, anterior y derecho, respectivamente; AVA: apertura valvular aórtica; CVA: cierre válvula aórtica; +: el signo indica el asincronismo quinetocardiográfico.

que el ECG de superficie no identifica plenamente, lo cual implica estudiar con más profundidad el acoplamiento electrocontráctil. Es importante resaltar que la falta de asincronismo cooperativo sólo se observa en pocos casos de BRI, lo cual debe tenerse en mente cuando se piensa en indicar la resincronización miocárdica (figura 14–7).

QUINETOCARDIOGRAMA EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Por tratarse de un método de reciente desarrollo, la experiencia con este procedimiento en la insuficiencia cardiaca no es extensa. En 10 ejemplos de esta patología el hallazgo más llamativo, contra lo esperado, fue la simultaneidad de la contractilidad y de la relajación de las tres regiones parietales cardiacas estudiadas, las cuales están separadas por una meseta amplia, que le imprime una morfología esferoide (figura 14–3). La meseta se relacionó con una onda de rebote precoz y conspicua y un IRA disminuido, lo cual indica una significativa interferencia del flujo retrógrado a la expulsión ventricular (sobrecarga retrógrada; figura 14–5). Estos casos no manifiestan asincronismo interparietal importante. La observación es acorde con otros métodos de estudio, que revelan un porcentaje relativamente bajo (de 20 a 30%) de asincronismo en casos de insuficiencia cardiaca congestiva.[34,39] Por tratarse de un método incruento de fácil realización, conviene estudiar más profundamente este tipo de observaciones. Una ventaja del procedimiento de los autores consiste en la posibilidad de estudiar casos en el posesfuerzo inmediato y en varias posiciones fisiológicas, así como en casos con artefactos metálicos intracardiacos.

CONCLUSIÓN

Siguiendo la pauta de la evolución de la medicina, el desarrollo de la metodología ha permitido observar nuevos aspectos de la patología de siempre que introducen cambios diagnósticos y terapéuticos de los problemas médicos. El estudio de la contractilidad miocárdica siempre estuvo escondido entre una mecánica retorcida por la disposición anatómica de sus haces musculares, una funcionalidad compleja de interrelación circulatoria sistémica y pulmonar, una adaptación cardioendocrinoneurogénica y una emergente biología genética y molecular de unidades contráctiles, que en una forma un tanto cuanto oscura se alargan y contraen. Sin embargo, comienzan a salir a la luz nuevos conocimientos técnicos y científicos que ofrecen un mejor panorama fisiopatológico. Quizá la sincronización terapéutica de la insuficiencia cardiaca no sea el objetivo total por alcanzar, ya que el problema de esta complicación debe verse más en sentido preventivo que patológico; empero, el mejor conocimiento del actuar contráctil redundará en aquilatar la función circulatoria *in toto* y ayudará a practicar una cardiología profesional y científica de altura para beneficio del enfermo.

REFERENCIAS

1. **Sánchez TG, Casanova JM, Guerrero CG, García MF:** La disfunción ventricular crónica. Un marcador del actuar cardiológico. En: Sánchez TG (ed.): *Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en México*. México, Sociedad Mexicana de Cardiología, Piensa, 1992:153–168.
2. **Kannel WB, Belanger AD:** Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 1991;131:951–960.
3. **Aranda A, Ávila L, Barragón R, Hernández MM *et al.:*** *Miocarditis, miocardiopatía e insuficiencia cardiaca*. Sánchez TG (ed.). Sociedad Mexicana de Cardiología, 1992.
4. **Sánchez TG, Infante VO:** Myocardial contractility: from normality to heart failure. En: Fischer A, Stein J, Balague MJ (eds.): *Cardiovascular failure. Pathophysiological bases and management*. 4ª ed. Buenos Aires, Ediciones del Valle, 2005.
5. **Krown KA, Page MT, Hguyen C, Zochner D *et al.:*** Tumor necrosis factor alpha–induced apoptosis in cardiac myocites involvement of sphingolipid signalling cascade in cardiac cell death. *J Clin Invest* 1996;98:2854–2865.
6. **Davis CH, Davin K, Bennett JG, Pepper JR, Poule WPA *et al.:*** Reduced contraction and altered frequency response of isolated ventricular myocites from patients with heart failure. *Circulation* 1995;92:2540–2549.
7. **Schaper J, Fruede R, Hein ST, Buck A, Hashizome H *et al.:*** Impairment of the myocardial ultrastructure and changes of cytokine lepton in dilated cardiomiopathy. *Circulation* 1991;83:504–514.
8. **Lowes BD, Minobe W, Abraham WT, Rizeq MM, Buhimeye TJ *et al.:*** Changes in gene expression in the intact human heart. Down regulation for a myosin heavy champ in hypertrophied failing ventricular myocardium. *J Clin Invest* 1997; 100:2315–514.
9. **Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, Cubisiotti RR, Segeman WS *et al.:*** Decreased cathecholamine sensitivity and B–adrenergic receptor density in failing human. *N Engl J Med* 1982;307:205–211.
10. **Beuckelmann DJ, Nabauer M, Erdmann E:** Intracellular calcium handling in isolated ventricular myocites from patients with terminal heart failure. *Circulation* 1992;85(3): 1046–1055.
11. **Mann DL:** Mechanism and models in heart failure. A combinatorial approach. *Circulation* 1999;100:999–1008.
12. **Hasking GJ, Esler MD, Jennings FL, Burton D, Kurrier PL:** Norepinephrine spill over to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardio–renal sympathetic nervous activity. *Circulation* 1986; 73:615–621.
13. **Dzau VJ, Packer M, Lilly LS, Swortz SL, Hollenberg MK *et al.:*** Relation of the renin–angiotensin–aldosteron system to clinical state in congestive heart failure. *Circulation* 1981; 63:645–651.
14. **Sánchez TG, Posadas RC, Olvera S, Boyer MJL, Lara GC *et al.:*** El sistema renina–angiotensina en la insuficiencia cardiaca compensada y descompensada. *Arch Inst Cardiol Mex* 1981;51:147–152.
15. **Dzau VJ, Packer M, Lilly LS, Swartz SL, Hollengerg NK *et al.:*** Prostaglandins in severe congestive heart failure: relation to activation of the renin–angiotensin system and hyponatremia. *N Engl J Med* 1984;310:347–352.
16. **Givertz MM, Coluss WS:** New targets for heart–failure therapy: endothelin inflammatory and oxidative stress. *Lancet* 1998;352(Suppl 1):S134–S138.
17. **Cohn JN:** Structural bases for heart failure: ventricular remodelling and its pharmacological inhibition. *Circulation* 1995;91:2504–2507.
18. **Vasan RS, Larson MG, Benjamin ES, Evans JC, Levy D:** Left ventricular dilatation and the risk of congestive heart failure in people without myocardial infraction. *N Engl J Med* 1997;336:1350–1355.
19. **Kono T, Sabbah HN, Rosman H, Alam M, Jafri S *et al.:*** Left ventricular shape is the primary determinant of functional mitral regurgitation in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1594–1598.
20. **Olivetti G, Abbi R, Ovaini F, Kajstura J, Cheng W *et al.:*** Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med* 1997; 336:1131–1141.
21. **Levi A, Claudio PP, Li Q, Wang X, Malhotra A *et al.:*** Stretch mediates release of angiotensin II induces myocite apoptosis by activity. PS3 enhances the local renin–angiotensin system the Bel–2–to–Box protein in the cell. *J Clin Invest* 1998;101:1326–1342.
22. **Connunal C, Fingh K, Pimentel DR, Colucci WS:** Norepinephryne stimulates apoptosis in cardiac myocites by activation of the β–adrenergic pathway. *Circulation* 1998;97:1708–1715.
23. **Missov E, Calzolary C, Pau B:** Circulating cardiac troponin I in severe congestive failure. *Circulation* 1997;96:2953–2958.
24. **Weber KT, Brilla CG, Janicky JS:** Myocardial fibrosis–functional significance and regulatory factors. *Cardiovascular Research* 1993;27:341–348.
25. **Li YY, Feldman AM, Sun Y, McTiernann CF:** Differential gene expression in tissue inhibitor of metalloproteinases in the failing human heart. *Circulation* 1998;98:1728–1734.
26. **O'Rourk ME, Kelly RP:** Wave reflection in the systemic circulations and its implication in ventricular function. *J Hypertension* 1993;11:327–332.
27. **Shamin W, Francis DP, Yousufuddin:** Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1999;70:171–178.
28. **Mateos JL:** La física de los motores moleculares. En: García CN, Dagdug L, Miramontes P *et al*. (coord.): *La física biológica en México: temas selectos.* México, El Colegio Nacional, 2006:101–120.
29. **Bers DM:** Altered cardiac myocites Ca^{2+} regulation in heart failure. *Physiology (Bethesda)* 2006;21:380–387.
30. **Breithardt OA, Stellbrint C, Kramer AP *et al.*** (PATT–CHF Study Group): Echocardiographic quantification of left ventricular asynchrony predicts an acute homodynamic benefit of cardiac resynchronization therapy. *JACC* 2002;40: 536–345.
31. **Grines CL, Bashore TM, Boudulas H, Olson S, Shafer P *et al.:*** Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. *Circulation* 1989;79:845–853.
32. **Abraham WT, Heyes LD:** Cardiac resynchronization ther-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

apy for heart failure. Review: clinical cardiology: new frontiers. *Circulation* 2003;108:2596–2603.
33. **Medrano GA, de Micheli A, Aranda A, Iturralde P, Chávez DR:** An experimental contribution to the concept of "jumping wave" phenomenon in the interventricular septum. *Arch Cardiol Mex* 2002;72:282–289.
34. **Abraham WT, Fisher WG, Smith, Delurgio D, León AR *et al.*,** for the Miracle Study Group: Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845–1853.
35. **Lenegre JO:** Confrontation des electrocardiogrammes et des lesions histologiques du systeme de Tawara–His dans 46 cas (40 blocs de branches et hypertrophies ventriculaires). *Cardiologia* 1952;21:436–442.
36. **Nelson GS, Berger RD, Fetic BJ:** Left ventricular or biventricular pacing, improve cardiac function and diminished energy coupling in patients with dilated cardiomiopathy and left bundle branch block. *Circulation* 2001;103:476.
37. **Daubert JC, Ritter P, Le Breton H *et al.*:** Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:239–245.
38. **Leckerg C, Kass DA:** Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:194–201.
39. **Gras D, Leclereg C, Tang AS:** Cardiac resynchronization therapy in advance heart failure: the multicenter in sync study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:311–320.
40. **Menardi F, Vado A, Rossetti G *et al.*:** Cardiac resynchronization therapy modifies the neurohormonal profile, hemodynamic and functional capacity in heart failure patients. *Arch Med Res* 2008;39:702–708.
41. **Adamson PK, Kleckner K, van Houf WL:** Cardiac resynchronization therapy improves heart rate variability in patients with symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;108:266–569.
42. **Kass DA, Chen CH, Curry C, Talbot M, Berger R *et al.*:** Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation* 1999;99:1567–1573.
43. **Auricchio A, Stellbrink C, Block M, Sack S, Vogt J *et al.*:** Effect of pacing chamber and atrio–ventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure: the Pacing Therapies for Congestive Heart Study Group; the Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation* 1999;99:2993–3001.
44. **Lau CP, Yu CM, Chau E *et al.*:** Reversal of left ventricular remodelling by synchronous biventricular pacing in heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1722–1725.
45. **Nelson GS, Curry CW, Wyman BT *et al.*:** Predictors of systolic augmentation from left ventricular preexcitation in patients with dilated cardiomyopathy and intraventricular conduction delay. *Circulation* 2000;101:2703–2709.
46. **Gasparini M, Aurichio A, Metra M *et al.*:** Long–term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrio–ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008;29:1644–1652.
47. **Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C *et al.*:** Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873–880.
48. **Saxon LA, Bristow MR, Boehmir J *et al.*:** Predictors of sudden cardiac death and appropriate y shock in the comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in heart failure. Companion trial. *Circulation* 2006;114:2766–2772.
49. **Lindenfeld J, Feldman AM, Saxon L *et al.*:** Effects of cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillation on survival and hospitalization in patients with New York Heart Association class IV heart failure. *Circulation* 2007;115:204–212.
50. **Fox M, Mealy S, Anderson R *et al.*:** The clinical effectiveness and cost effectiveness of cardiac resynchronization (biventricular pacing) for heart failure: systematic review and economical model. *Heath Technol Assess* 2007;11:III, IV, IX, 248.
51. **Linde C:** Implantable cardio–verter–defibrilator treatment and resynchronization in heart failure. *Heart* 2004;90:231–234.
52. **Vinereanu D, Bleasdale R, Turner M, Frenneaux MP, Fraser AG:** Comparison of left ventricular–biventricular pacing on ventricular synchrony, mitral regurgitation, and global left ventricular function in patients with severe chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2004;94:519–521.
53. **Turner MS, Bleasdale RA, Vinereanu D, Mumford CE, Paul V *et al.*:** Electrical and mechanical components of desynchrony in heart failure patients with normal QRS duration and left bundle–branch block: impact of left and biventricular pacing. *Circulation* 2004;109:2544–2249.
54. **Knebel F, Reibis RK, Bondke HS, Witte J, Walde T *et al.*:** Tissue Doppler echocardiography and biventricular pacing heart failure: patient selection, procedural guidance, follow–up, quantification of success. *Cardiovascular Ultrasound* 2004;2:1–13.
55. **Breithardt OA, Herbots L, Houge JD, Claus P, Bijnens B *et al.*:** Strain rate image in CRT candidates. *Eur Heart J Suppl* 2004;6:D16–D24.
56. **Faucher L, Marie O, Senon DC, Babuty D, Cosnay P *et al.*:** Interventricular and intraventricular desynchrony in idiopathic dilated cardiomiopathy. *Am Coll Cardiol* 2002; 40:2022–2030.
57. **Gessner M, Blazek G, Kainz W *et al.*:** Application of pulsed–Doppler tissue imaging in patients with dual chamber pacing: the importance of conduction time and AV delay regional left ventricular wall dynamics. *PACE* 1998;21:2273–2279.
58. **Miyatake K, Yamagishi M, Tanaka N *et al.*:** New method for evaluating left ventricular wall motion by color–coded tissue Doppler imaging: in vitro and in vivo studies. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:717–724.
59. **Yu CM, Funj JW, Chang Qing, Chan CK, Chan YS *et al.*:** Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and post systolic shortening on the prediction of reserve remodelling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2004;110:66–73.
60. **Chu–Pak L:** Implantable device prescription in 2004: a complex business. *JHK Coll Cardiol* 2004;12:1–2.
61. **Darne B, Girerd X, Safar M, Camber F, Giose L:** Pulsatile *vs.* steady component of blood pressure: a cross sectional analysis and a prospective analysis of cardiovascular mortality. *Hypertension* 1989;13:329–400.
62. **Sánchez TG, Infante O, Sánchez MG, de León PA, Martínez MR:** Mechanical fractures of cardiovascular risk in

systemic arterial hypertension. A new sign of arterial rigidity. *Arch Cardiol Mex* 2003;4:261–270.
63. **Kass DA, Sacki A, Tinin RS, Rechia FA:** Adverse influence of systemic vascular stiffness on cardiac function and adaptation to acute coronary occlusion. *Circulation* 1996;93:1531–1541.
64. **Lacy PS, O'Brien DG, Stanley AG, Dewar MM, Swales PPR *et al.:*** Increased pulse wave velocity in not associated with elevated augmentation index in patients with diabetes. *J Hypertens* 2004;22:1937–1944.
65. **Chen CH, Hu HH, Lin YP, Chern CM, Hsu TL:** Increased arterial wave reflection may predispose syncopal attacks. *Clin Cardiol* 2000;23:825–830.
66. **Laskey WK, Kussmaul WG:** Arterial wave reflection in heart failure. *Circulation* 1987;75:711–722.
67. **Sánchez TG, Infante O:** Mecánica cardiovascular en la patología cardiovascular. *Arch Inst Cardiol Mex* 1996;4:301–305.
68. **Eddleman EE Jr:** Kinetocardiography. En: Weissler AM: *Non–invasive cardiology.* Nueva York, 1974:275–299.
69. **Eddleman EE, Willis F, Reever TJ, Grunner S, Harrison TR:** The kinetocardiogram I. Method of recording precordial movements. *Circulation* 1953;8:269–271.
70. **Infante VO, Sánchez TG, Martínez MR *et al.:*** A system for non–invasive measurements of arterial pulse velocity in different vascular territories. *Arch Inst Cardiol Mex* 1999;69: 330–337.
71. **Manulas J, Rutishauser W, Wirs P, Arbens V:** Time relation between apex cardiogram and left ventricular events using simultaneous high fidelity tracings in man. *Br Heart J* 1974;37:1263–1267.
72. **Berger DS, Kimberly A, Rubrason SG:** Wave propagation uncouple the left ventricular al system. Implications for aortic pressure. *Hypertension* 1996;27:1077–1089.
73. **London GM, Guerin AP, Marchais SS:** Influence of arterial pulse and reflected waves on blood pressure and cardiac function. *Am Heart J* 1999;138:200–224.
74. **Sánchez TG, Infante VO, Martínez MR, Flores P, Rodríguez RG:** Reflexión arterial y extrasistolia ventricular. Un mecanismo novel detectado por esfigmoquinetocardiografía. *Arch Inst Cardiol Mex* 2002;72:29–35.
75. **Nichols WW, Singh BM:** Augmentation index as a measure of peripheral vascular disease state. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17:543–551.
76. **Sánchez TG, Infante O, Sánchez MG *et al.:*** Mechanical factors of cardiovascular risk in systemic arterial hypertension. A new sign of arterial rigidity. *Arch Inst Cardiol Mex* 2003;4:261–270.
77. **Sánchez TG:** Rebotes arteriales en la clínica. Rigidez arterial. En: Sánchez TG (ed.): *Tecnología en desarrollo puntal en la evolución de la cardiología.* México, Prado.
78. **Sánchez TG, Infante VO, Martínez MR, Flores CP, Sánchez MG:** Provocación y medición de la onda pulsátil retrógrada en casos normales e hipertensos sistémicos. *Arch Cardiol Mex* 1999;69:234–240.
79. **Chair T, Marmor A, Ting CT, Chen JW, Lurc P *et al.:*** Validation of a method for non–invasive measurements of central arterial pressure. *Hypertension* 1996;21:79–87.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 15

Insuficiencia cardiaca

Amada Álvarez Sangabriel, Alexandra Arias Mendoza, Gustavo Rojas Velasco, Carlos Martínez Sánchez

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La función básica del corazón consiste en bombear sangre para satisfacer los requerimientos energéticos del organismo que, desde el punto de vista filológico, se expresan como gasto cardiaco (GC), que es producto del volumen sanguíneo expulsado por el corazón en cada latido, el cual se denomina volumen latido (VL), por la frecuencia cardiaca (FC). La insuficiencia cardiaca es la incapacidad del corazón para realizar esta función.

La insuficiencia cardiaca (IC) debe diferenciarse de otras causas en las que existe disminución del gasto cardiaco y, por lo tanto, de los requerimientos energéticos. Tal es el caso de la hipovolemia, donde la disminución del gasto cardiaco está dada por las bajas presiones de llenado ventricular, por lo que existe alteración de la precarga que constituye uno de los mayores factores determinantes del GC. Este estado debe diferenciarse de la limitación del llenado ventricular, bien sea por barrera mitral (estenosis mitral severa), masas ocupativas o síndromes pericárdicos restrictivos, como el tamponade cardiaco, donde las presiones de llenado ventricular pueden ser normales o altas, pero la reducción súbita del gasto cardiaco es consecutiva a esta dificultad en el llenado ventricular y no a la propiedad del corazón. Asimismo, en la estenosis aórtica severa o en otro tipo de miocardiopatías, existe dificultad para el vaciamiento del corazón, debido al incremento de la poscarga, que es otro factor determinante del GC. Las alteraciones del ritmo también originan alteración circulatoria por disminución del GC, ya que se modifica el tiempo de llenado y el de expulsión. Por eso, antes de catalogar a un paciente con IC —donde la función cardiaca esté realmente alterada (tanto en su fase de contracción como de relajación)— se requiere conocer las diferentes situaciones clínicas en las que el GC puede disminuir. Para ello es indispensable que siempre se intente establecer cuál de los determinantes mayores del GC se encuentra alterado (precarga, poscarga, frecuencia cardiaca o contractilidad). De esa manera será posible establecer otras causas que modifican estas importantes determinantes y que no es la función intrínseca del corazón lo que explica el síndrome de bajo gasto en los pacientes donde no se satisfacen los requerimientos energéticos del organismo de manera satisfactoria, lo cual se puede definir como insuficiencia circulatoria, que en su expresión máxima puede manifestarse como estado de choque de causas diversas y no como insuficiencia miocárdica, cuando la causa es el miocardio; la expresión máxima se conoce como choque cardiogénico.

Clasificación

1. Por su evolución:
   - **a.** Aguda.
   - **b.** Crónica.
2. Por su causa:
   - **a.** Daño miocárdico directo–infarto agudo del miocardio.
   - **b.** Daño por sobrecarga de trabajo–congénito o adquirido, valvulopatía o derivación.
   - **c.** Causa desconocida.
3. Por su fisiopatología:
   - **a.** Disfunción diastólica.
   - **b.** Disfunción sistólica.
4. Por su evolución:
   - **a.** Aguda.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El síndrome de insuficiencia cardiaca aguda se define como la presentación de signos y síntomas de disfunción ventricular, los cuales producen hipertensión pulmonar severa debido a una elevación de la presión del llenado del ventrículo izquierdo con o sin gasto cardiaco bajo, y requieren terapia urgente.

El síndrome de insuficiencia cardiaca aguda puede presentarse en pacientes con fracción de expulsión normal o disminuida, es decir, insuficiencia cardiaca diastólica y sistólica, respectivamente.

La insuficiencia cardiaca aguda puede dividirse en tres entidades clínicas:

1. Descompensación de la insuficiencia cardiaca crónica con función contráctil preservada o disminuida (70% de las hospitalizaciones)
2. De nueva presentación, cuando es el primer evento en un paciente sin disfunción cardiaca conocida (insuficiencia cardiaca en el infarto agudo del miocardio, por incremento súbito de la presión intraventricular en un corazón no distensible) (25% de las hospitalizaciones).
3. Insuficiencia cardiaca avanzada acompañada de severa disfunción sistólica, refractaria al tratamiento (5% de las hospitalizaciones).

El paciente con insuficiencia cardiaca aguda presenta una amplia gama de situaciones clínicas que van desde los signos y síntomas de insuficiencia cardiaca de moderada intensidad hasta los pacientes con edema pulmonar agudo y choque cardiogénico.

La insuficiencia cardiaca aguda se puede clasificar de acuerdo con las escalas de Killip–Kimball y de Forrester, basadas en características clínicas y hemodinámicas. Estas clasificaciones se utilizan principalmente en pacientes con insuficiencia cardiaca secundaria a infarto del miocardio; actualmente han sido validadas en la insuficiencia cardiaca aguda de nueva presentación y aguda.

Clasificación de Killip

Fue diseñada para proporcionar una estimación clínica de la gravedad del trastorno miocárdico en el infarto agudo del miocardio;[1] se divide en cuatro clases:

- Clase I: no hay insuficiencia cardiaca ni signos de descompensación cardiaca.
- Clase II: presencia de estertores crepitantes en la mitad inferior de los campos pulmonares, galope por tercer ruido e hipertensión venosa pulmonar.
- Clase III: presencia de edema pulmonar franco con estertores en la totalidad de ambos campos pulmonares.
- Clase IV: choque cardiogénico. Los signos incluyen hipotensión (presión arterial sistólica $\leq$ 90 mmHg) y evidencia de vasoconstricción periférica, como oliguria, cianosis y diaforesis.

Clasificación de Forrester

Esta clasificación para la insuficiencia cardiaca aguda fue desarrollada en pacientes con infarto agudo del miocardio y describe cuatro grupos de acuerdo con los estados clínico y hemodinámicos.[2] Los pacientes se clasifican clínicamente con base en la hipoperfusión periférica (pulso filiforme, diaforesis, cianosis periférica, hipotensión, taquicardia, confusión, oliguria) y la congestión pulmonar (estertores, radiografía con hipertensión venocapilar), mientras que desde el punto de vista hemodinámico se basan en un índice cardiaco disminuido ($\leq$ 2.2 L/min/m^2) y elevación de la presión capilar pulmonar (> 18 mmHg). El artículo original definió la estrategia terapéutica de acuerdo con el estado clínico y hemodinámico. La mortalidad fue de 2.2% en el grupo I, de 10.1% en el grupo II, de 22.4% en el grupo III y de 55.5% en el grupo IV (figura 15–1).[2]

Otra clasificación que se está utilizando actualmente es la de la gravedad clínica, que se basa en hallazgos clínicos de descompensación aguda. Se aplica con mayor frecuencia en la insuficiencia cardiaca crónica descompensada.[3] Según la gravedad clínica, esta clasificación se basa en la observación de la circulación periférica (perfusión) y en la auscultación de los pulmones (congestión). Los pacientes pueden ser clasificados en cuatro clases: clase I (grupo A) (caliente y seco), clase II (grupo B) (caliente y húmedo), clase III (grupo L) (frío y seco) y clase IV (grupo C) (frío y húmedo) (figura 15–2).

Esta clasificación también puede ser de utilidad para definir el tratamiento e identificar a los pacientes de alto riesgo de mortalidad (figura 15–3).

FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA

El proceso fisiopatológico se caracteriza por un incremento de la presión capilar pulmonar y una disminución del gasto cardiaco.

La mayoría de los pacientes se pueden presentar con presión arterial elevada e incremento de la presión de

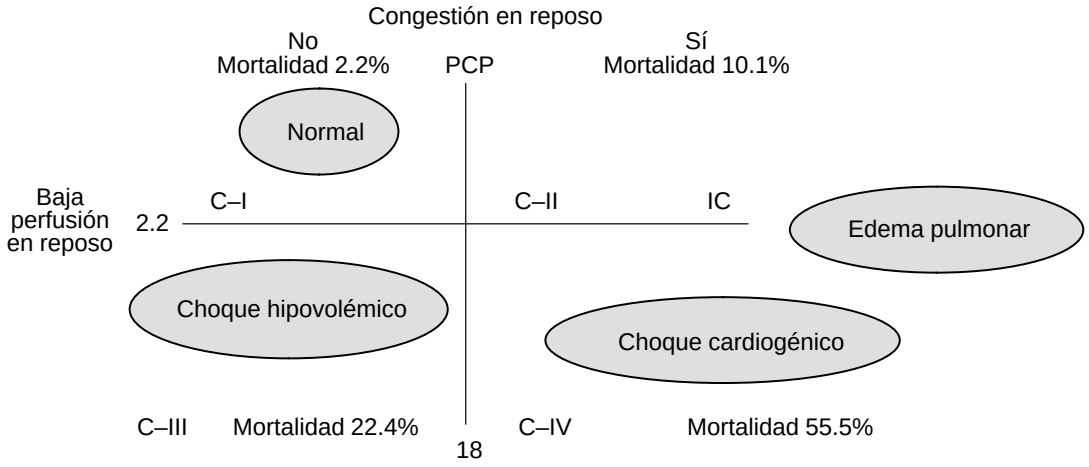


Figura 15–1. Tomada de la referencia 2.

llenado y del tono simpático; dichos pacientes generalmente son añosos, son mujeres y tienen la función contráctil conservada; los síntomas se presentan de manera abrupta con edema pulmonar agudo, antes que con congestión pulmonar.

Otro grupo de pacientes se caracterizan por tener presión arterial normal y antecedentes de insuficiencia cardiaca crónica; estos pacientes son jóvenes, presentan los síntomas de manera gradual entre días y semanas, y se caracterizan por congestión sistémica y disminución de la fracción de expulsión. Pueden tener poca congestión pulmonar clínica o radiológica, aunque tengan la presión de llenado ventricular elevada.

Un pequeño grupo de pacientes se presentan con hipotensión arterial, gasto cardiaco disminuido y datos de hipoperfusión tisular, que clínicamente se manifiesta como edema pulmonar o choque cardiogénico.

Durante el proceso de ICA existe daño miocárdico, aunque todavía no está bien entendido; al parecer, el empeoramiento de la función hemodinámica y la activación adicional del sistema neurohormonal, así como los medicamentos utilizados que incrementan la contractilidad, aumentan la presión diastólica ventricular izquierda y producen hipotensión y daño miocárdico, que se reflejan con la elevación de troponinas. Esto ocurre especialmente en pacientes con enfermedad arterial coronaria y miocardio hibernante, o en pacientes con cardiomiopatía primaria con miocardio viable, pero no contráctil.

La mayoría de los pacientes hospitalizados presentan congestión pulmonar, un mecanismo compensatorio donde el incremento de la presión de llenado ventricular aumenta el estrés parietal, cambiando la forma del ventrículo, reposicionando los músculos papilares y produ-

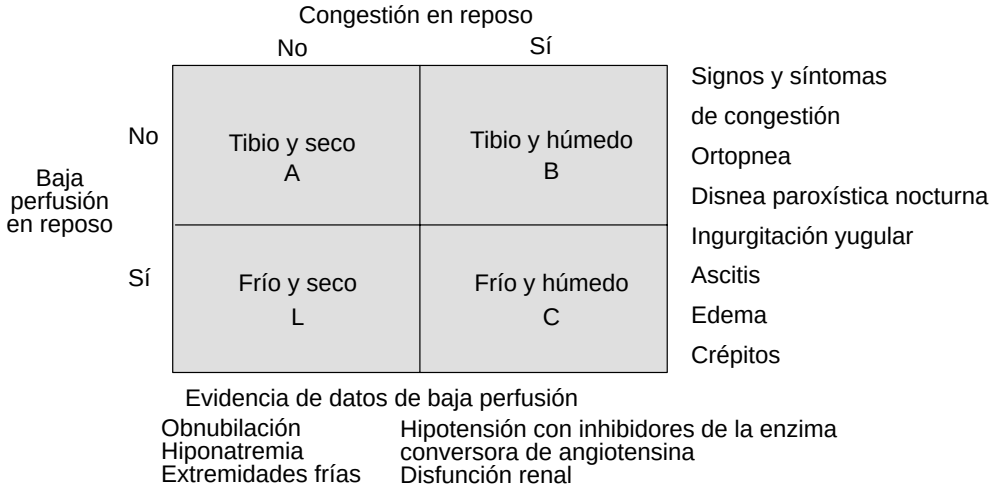


Figura 15–2. Stevenson LW: *Eur J Heart Fail* 1999;1:251–257.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

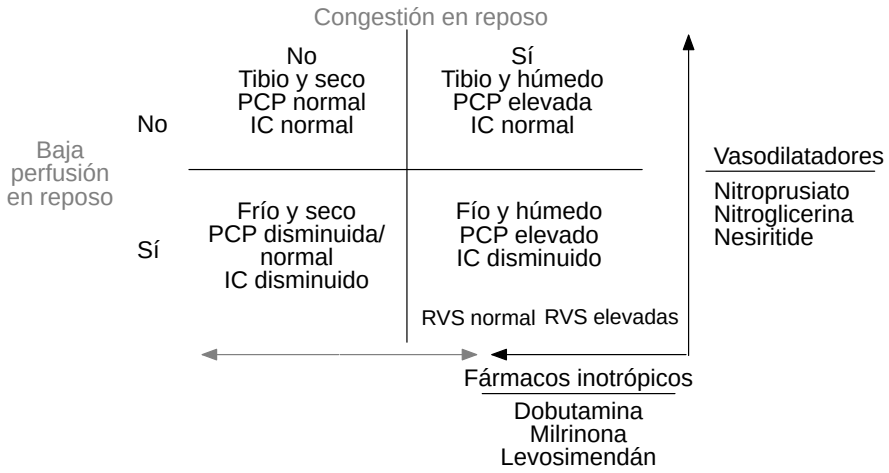


Figura 15–3. Fonarow GC: *Rev Cardiovasc Med* 2001;2(Suppl 2):S7–S12.

ciendo insuficiencia mitral. La congestión produce efectos adversos, sobre todo en los pacientes con enfermedad arterial coronaria y miocardio hibernante e hipotensión.

La disfunción renal en estos pacientes es de muy mal pronóstico, como se demostró en el estudio ADHERE.[4] Esta alteración debida a la disfunción cardiaca y a la activación del sistema neurohormonal produce retención de sodio y agua, y posteriormente activación del sistema renina–angiotensina–aldosterona, causando hipervolemia e hiponatremia. El incremento de la reabsorción de sodio aumenta la reabsorción de urea, así como el BUN, lo cual crea un círculo vicioso que promueve la progresión de la insuficiencia cardiaca, es decir, del síndrome cardiorrenal.

La mayoría de los pacientes con ICA tienen nefropatía vasomotora que produce vasoconstricción de la arteriola eferente, la cual es completamente reversible. Los pacientes se caracterizan por una elevación moderada del BUN y la creatinina, aunque los síntomas y signos de la ICA sean severos, a diferencia de los pacientes con IC crónica, que pueden tener insuficiencia renal permanente e independiente del estado hemodinámico del paciente.

En la actualidad se acepta que la insuficiencia cardiaca se produce por disfunción ventricular diastólica y disfunción ventricular sistólica. La primera se origina por alteración en la distensibilidad ventricular, por lo que aumenta la rigidez parietal consecutiva a la pérdida de la capacidad viscoelástica de la pared.[16] La disfunción sistólica es consecutiva a la pérdida de la capacidad contráctil del ventrículo. El punto es que ambas pueden existir en el paciente con insuficiencia cardiaca y el predominio de alguna de estas alteraciones depende de la entidad patológica y del momento de su evolución. Su diferenciación es muy importante, pues esto tiene una clara implicación terapéutica.

Monitoreo del paciente con insuficiencia cardiaca que va a ser sometido a cirugía no cardiaca

El paciente con insuficiencia cardiaca que va a ser sometido a cirugía debe tener un monitoreo invasivo, ya que puede desarrollar estados de bajo gasto o congestión pulmonar durante el procedimiento. Es muy importante conocer los medicamentos que ha estado utilizando de manera crónica y la clase funcional en la que se encuentra, y reiniciarlos tempranamente después de la intervención quirúrgica si las condiciones hemodinámicas lo permiten. El monitoreo no debe ser invasor, y para ello se cuenta con la oximetría de pulso, la presión arterial y el electrocardiograma. A través del monitoreo invasivo con catéter de Swan–Ganz se constata el estado hemodinámico del paciente, el control de la exacta administración de líquidos y la actuación oportuna ante una agudización de falla cardiaca.

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA

Deben tomarse en consideración los antecedentes patológicos de importancia asociados que aumentan la morbilidad y la mortalidad de la insuficiencia cardiaca aguda, como son diabetes mellitus, estado catabólico, insuficiencia renal e infecciones.

Medidas generales

a. Oxígeno y asistencia ventilatoria:

- Individualizar la administración de oxígeno.
- Mantener la saturación arterial de oxígeno entre 95 y 98%.
- Ventilación mecánica invasiva.

b. Llevar dieta hiposódica: se debe administrar una dieta con 2 g de sodio. La restricción de este elemento es muy importante, porque ayuda a restablecer la euvolemia.

c. Restricción hídrica: la restricción hídrica < de 2 L/día se recomienda en los pacientes con hiponatremia moderada, Na sérico < 130 mEq/L y signos de sobrecarga de volumen. Los pacientes en los que la hiponatremia se debe a depleción de volumen por tratamiento con diuréticos responderán con la administración de sodio y agua. La restricción hídrica mejora la concentración de Na en la hiponatremia leve.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Morfina y análogos

En la fase inicial del tratamiento se administran 3 mg de morfina en bolo intravenoso; esta dosis se puede repetir si es necesario a los 3 o 5 min.

Anticoagulación

La anticoagulación se debe administrar a todos los pacientes con síndrome coronario agudo y fibrilación auricular.

Vasodilatadores – no inodilatadores

Nitroglicerina

La nitroglicerina intravenosa disminuye la presión de llenado ventricular a través de su efecto venodilatador, disminuyendo la congestión pulmonar. Las dosis más elevadas pueden disminuir la poscarga sistémica e incrementar el gasto cardiaco. También mejora el flujo coronario, por lo que sería de mayor utilidad en pacientes con ICA por un evento isquémico.

Alrededor de 20% de los pacientes tienen resistencia a la nitroglicerina, por lo que si no se observa mejoría después de la administración de dosis de 200 μg/kg se deberá considerar el empleo de otro vasodilatador. Se debe administrar en infusión intravenosa de 20 μg/min al inicio e incrementarla paulatinamente hasta llegar a los 200 μg/min.

Nitroprusiato

El nitroprusiato de sodio y la nitroglicerina son vasodilatadores venosos y arteriales, cuya principal acción es la vasodilatación venosa, que es más selectiva con la nitroglicerina. Reducen la precarga y la poscarga incrementando el índice y el gasto cardiacos.

La toxicidad por tiocianato y cianato es una complicación que hay que tener en cuenta cuando se usa nitroprusiato, lo cual no lo convierte en el agente de primera elección en el tratamiento de insuficiencia cardiaca aguda; la nitroglicerina es el agente preferido, debido a su selectividad venosa y bajo riesgo de toxicidad, pero su uso es limitado debido al desarrollo de tolerancia. Se administra en infusión intravenosa en pacientes con insuficiencia cardiaca grave y aumento de la poscarga —p. ej., emergencia hipertensiva e insuficiencia mitral aguda. Se administra en dosis de 0.3 μg/kg/min e incrementos de hasta 1 μg/kg/min, hasta un máximo de 5 μg/kg/min.

El mayor beneficio del uso de estos medicamentos es porque disminuyen la presión capilar pulmonar.

Nesiritide

Otro vasodilatador que se está utilizando actualmente en la insuficiencia cardiaca aguda (ICA) es el nesiritide, que es un forma recombinante del péptido natriurético cerebral. Su efecto vasodilatador se produce cuando se une con los receptores de guanilato ciclasa en el músculo vascular liso, incrementando las concentraciones de 3'5'–monofosfato de guanosina cíclica.

En el estudio VMAC *(Vasodilation in the Management of Acute Congestive Heart Failure)*[5] se comparó la administración de nesiritide y de nitroglicerina durante 24 h, y se observó una mejoría de la disnea y de la presión capilar pulmonar en menos de tres horas en el grupo del nesiritide. Sin embargo, su papel aún no está bien establecido, ya que los estudios posteriores lo asociaron con un incremento de la mortalidad por deterioro de la función renal.

En pacientes con presión arterial adecuada (TA sistólica > 90 mmHg), signos de congestión y disminución de la diuresis (< 30 mL/h) se debe considerar el uso de vasodilatadores, como el nesiritide, que es una forma recombinante de péptido natriurético tipo cerebral (BNP), con una secuencia de aminoácidos idéntica a la de origen endógeno, que ejerce su acción farmacológica

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

al unirse al receptor de guanilato ciclasa, lo cual condiciona un incremento en las concentraciones de GMP cíclico. El nesiritide actúa mediante vasodilatación arterial y venosa, así como mediante un incremento en el volumen urinario y natriuresis por incremento del filtrado glomerular, y sus efectos se han asociado con una regulación neurohormonal con disminución en los niveles séricos de aldosterona, endotelina y norepinefrina.[6]

El paciente ideal para el uso de nesiritide es el que mantiene una función cardiaca aceptable con índice cardiaco mayor de 2.2 donde predomine la congestión pulmonar y las presiones de llenado altas con PCP mayor de 18 mmHg, sin olvidar que la hipotensión severa es una condición que impide la administración del fármaco. La dosis de carga recomendada es de 2 μg/kg/min, seguida de 0.01 μg/kg/min; esto no debe sustituir la terapia con diuréticos. Se observan mejores resultados que con la nitroglicerina, ya que tiene menos efectos colaterales.

Debe mencionarse que hay estudios que sugieren un incremento en los niveles séricos de creatinina asociado con el uso de este fármaco; sin embargo, los análisis posteriores no han confirmado una relación directa entre falla renal y el uso de nesiritide,[7] por lo que habrá que esperar los resultados de estudios posteriores o la experiencia adquirida en hospitales nacionales**.**

Diuréticos no inodilatadores

Los diuréticos de asa, como la furosemida y la bumentanida, son los principales componentes en la terapia de la insuficiencia cardiaca aguda. Inhiben la reabsorción de sodio y cloro en la rama ascendente del asa de Henle e incrementan la excreción de sodio, cloro, potasio y iones de hidrógeno, produciendo diuresis. Se recomiendan en falla cardiaca con datos de retención hídrica, congestión pulmonar severa o edema pulmonar agudo, y generalmente son los agentes de primera línea en estas patologías.

Si bien su seguridad y eficacia no se han valorado en un estudio aleatorizado, controlado, la experiencia observacional ha demostrado que son útiles para aliviar los síntomas de congestión en pacientes con datos de sobrecarga de volumen. Una de sus principales complicaciones es el deterioro de la función renal, pero deberá considerarse también la ototoxicidad cuando se asocia con dosis altas de diuréticos de asa o cuando se administra de manera conjunta con otros ototóxicos.

Los estudios indican que su administración en infusión continua produce un mejor efecto y menos deterioro de la función renal que la administración en bolos. La dosis promedio de infusión es de 690 mg/día, con rangos entre 250 y 2a000 mg /día[8]

La resistencia a los diuréticos se presenta en el paciente con ICA y en ella hay una falta de respuesta a los diuréticos. Esta entidad se ha asociado con depleción del volumen intravascular después de la administración de diuréticos de asa, hipertrofia de la neurona distal, activación neurohormonal y disminución de la perfusión renal (síndrome cardiorrenal), y se presenta con mayor frecuencia en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica en tratamiento con diuréticos durante un largo tiempo. Su tratamiento se basa en valorar primero el estado del volumen intravascular, para en caso de ser adecuado:

1. Incrementar las dosis y la frecuencia de los diuréticos; pasar de vía oral a vía intravenosa.
2. Usar combinaciones de diuréticos (diuréticos de asa y tiazidas, o diurético de asa y ahorrador de potasio).
3. Usar diuréticos con dopamina o dobutamina.
4. Disminuir las dosis de IECAs o suspenderlos.
5. Ultrafiltración.

Ultrafiltración

Algunos estudios pequeños han demostrado su utilidad en el manejo de pacientes con ICA y sobrecarga de volumen, pues ayuda a retirar grandes cantidades de volumen (de 3 a 4 L) en una sesión, sin deterioro de la función renal. Parece ser una alternativa terapéutica prometedora, pero hay que esperar estudios con un mayor número de pacientes.

Betabloqueadores

Los betabloqueadores han demostrado ser de gran utilidad en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica, pues disminuyen la mortalidad, pero no está indicado su inicio en la fase aguda, dado que en este estado hay que iniciar su administración una vez que el paciente esté estabilizado, lo cual generalmente ocurre después de cuatro o cinco días.

No obstante, en los pacientes que ya los usaban de manera crónica, los estudios recientes indican que no debe suspenderse, ya que ello se asocia con un incremento de la mortalidad a 60 días, debido a arritmias ventriculares.[9] La contraindicación absoluta en estos pacientes es el choque cardiogénico.

Inotrópicos inodilatadores

Estos fármacos se indican cuando hay hipoperfusión periférica con congestión o sin ella, o edema de pulmón

resistente a los diuréticos y vasodilatadores en dosis óptimas, con fracción de eyección sistólica < 35%.

A pesar de que los agentes inotrópicos incrementan el gasto cardiaco, esta mejoría en los parámetros hemodinámicos no se ha asociado con un cambio en el pronóstico de la insuficiencia cardiaca.

Dobutamina

Es un agonista betaadrenérgico que estimula los receptores B1 y B2, donde el efecto final de la estimulación del receptor B1 es el incremento del AMP cíclico a nivel intracelular —que condiciona liberación de calcio del retículo sarcoplásmico—, mientras que el receptor B2 tiene un predominante efecto vasodilatador. En los estudios con infusiones de más de 72 h se observó que el gasto cardiaco volvía a valores basales en algunos sujetos, lo cual indica el fenómeno de tolerancia en infusiones prolongadas.[10] La dosis para incrementar el gasto cardiaco está en un rango de 2.5 a 15 μg/kg/min.

Se han realizado estudios que comparan el efecto inotrópico de la dobutamina y el levosimendán. Los estudios LIDO[11] *(Levosimendan Infusión vs. Dobutamine)* y CASINO *(Calcium Sensitizer or Inotrope or None in Low Output Heart Failure Study)* demostraron beneficios en el perfil hemodinámico y en la mortalidad a seis meses en el grupo con administración de levosimendán. Sin embargo, otros estudios no han demostrado la superioridad del levosimendán sobre la dobutamina (SURVIVE y REVIVE).

Dopamina

No hay estudios aleatorizados controlados sobre el uso de la dopamina en pacientes con falla cardiaca aguda, pero pueden utilizarse dosis bajas (efecto dopa < 3 μg/kg/min), que causan vasodilatación por estimulación directa del receptor de dopamina presináptico y postsináptico a nivel del lecho esplénico y renal —en éste ejerce un efecto directo en las células del epitelio tubular con un efecto natriurético—, así como mejoría de la perfusión renal en las primeras 24 h; luego de este periodo el efecto del fármaco es mínimo. Las dosis mayores condicionan liberación de epinefrina de las neuronas simpáticas a nivel vascular, causando un incremento de la frecuencia y del gasto cardiacos por estimulación del receptor betaadrenérgico (dosis beta). Las dosis mayores de 10 μg/kg/min estimulan los receptores betaadrenérgicos y alfaadrenérgicos condicionando taquicardia y vasoconstricción periférica, y con esta dosis cuando se presentan los efectos adversos del medicamento, al incrementar el consumo de oxígeno miocárdico, por lo que se recomienda el cálculo de la dosis de acuerdo con el peso ideal del paciente.

Milrinona

Es un inhibidor de la fosfodiesterasa, que aumenta a corto plazo el gasto cardiaco y disminuye las resistencias pulmonares y sistémicas. La frecuencia cardiaca no se modifica mucho. A diferencia de la dobutamina, su acción no es mediada por estimulación de los receptores beta, por lo que su acción farmacológica no se ve interferida en los pacientes que están en tratamiento crónico con betabloqueadores. El tratamiento con milrinona se inicia con una dosis de carga de 50 ug/kg/min seguidos de infusión continua (de 0.25 a 1.0 ug/kg/min); el mayor problema de la dosis de carga es la hipotensión, por lo que se puede obviar dependiendo del caso. Algunos pacientes presentan mejoría de los parámetros hemodinámicos en entre 5 y 15 min después de su administración.

Tiene una vida media de 30 a 60 min en individuos sanos, pero en pacientes con insuficiencia cardiaca puede estar duplicada. Su uso intravenoso en descompensación aguda ha sido estudiado en pocos estudios aleatorizados. El estudio más grande es el OPTIME–CHF,[16] que incluyó a 944 pacientes con una edad promedio de 65 años, fracción de expulsión menor de 40% y descompensación aguda por disfunción sistólica, e hizo una comparación con placebo. La infusión se usó por no más de 48 a 72 h. Los resultados no mostraron diferencia en la mortalidad hospitalaria y a 60 días, ni en la rehospitalización y la estancia hospitalaria en los dos grupos. En este estudio se dividió a los pacientes en dos grupos de acuerdo con su etiología —isquémicos y no isquémicos— y se demostró que los pacientes no isquémicos tuvieron una menor tasa de rehospitalización a 60 días y menos mortalidad intrahospitalaria, aunque la mortalidad a 60 días fue igual que en el grupo con placebo. En el grupo de pacientes isquémicos se observó una mayor mortalidad y una mayor estancia hospitalaria; cabe mencionar que esta diferencia entre los dos grupos se hizo de manera retrospectiva, por lo que no es concluyente.

Levosimendán

Actúa mediante la apertura de los canales de ATP dependientes de potasio en células musculares lisas, por lo que su efecto es vasodilatador; sin embargo, su efecto principal consiste en que es sensibilizador de calcio al incrementar la respuesta de los miofilamentos a la unión con troponina C.[17]

Mediante este mecanismo dual el fármaco mejora el gasto cardiaco, disminuye las resistencias vasculares

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

sistémicas y ha mostrado un efecto protector contra daño por isquemia a nivel cardiaco, sin incremento en el consumo de oxígeno miocárdico. No presenta interacciones clínicas con otros fármacos usados en la ICA con IECA, betabloqueadores, anticoagulantes, etc. El metabolito efectivo del levosimendán tiene una vida media larga —de aproximadamente 75 a 80 h. Los estudios realizados han dado resultados contradictorios, dado que los primeros (LIDO, CASINO y RUSLAN) mostraron una reducción de la mortalidad, mientras que el SURVIVE no lo hizo.

Utilidad del poder cardiaco en el monitoreo hemodinámico del paciente con insuficiencia cardiaca

El poder cardiaco es una variable que puede ser de gran utilidad para determinar el estado hemodinámico del paciente con insuficiencia cardiaca, tal como lo estudiaron Tan y De Littler, quienes demostraron que la evaluación hemodinámica de la llamada "reserva cardiaca" puede proporcionar a través del poder cardiaco un criterio objetivo clínico para predecir la evolución de manera individual en el estado de choque cardiogénico.

El cálculo de ésta, como un elemento pronóstico, puede ser de gran utilidad para delinear también el manejo terapéutico inmediato de estos pacientes. Algunos estudios han mostrado que el poder cardiaco como un indicador directo de la función cardiaca, medida directamente o como una aproximación, es un factor determinante de mayor de capacidad de ejercicio y un poderoso predictor pronóstico en pacientes con falla cardiaca crónica. En la insuficiencia cardiaca aguda es de utilidad para subclasificar a los pacientes y seleccionar el tratamiento apropiado.[12]

El poder cardiaco (en watts) se calculó = [presión arterial sistémica media – la presión media de la aurícula derecha] x el gasto cardiaco x 2.2167 x 10 a la menos tres.

Así, el poder de la bomba que proporciona la energía se puede determinar mediante el "poder cardiaco", que es, de manera resumida, el producto del gasto cardiaco (flujo cardiovascular) y la presión arterial media (la presión intravascular).

En pocas palabras, el poder cardiaco refleja la habilidad de la función del corazón como bomba impulsora y es un buen parámetro para predecir la evolución inmediata de los enfermos con estado de choque cardiogénico.

La obtención de valores inferiores de 1 watt indica que existe una capacidad energética de bomba disminuida y sin reserva contráctil del miocardio. Los aspectos hemodinámicos pueden ser de enorme utilidad para normar la conducta terapéutica inmediata.

La determinación del poder cardiaco durante los episodios de exacerbación de la insuficiencia cardiaca puede revelar la profundidad de la falla contráctil del ventrículo izquierdo y la capacidad de reserva, los cuales son aspectos que están íntimamente relacionados con el pronóstico del paciente.

En la fase crónica de la IC, además de continuar con el tratamiento hemodinámico (mejorar la contracción y disminuir las presiones de llenado), es primordial bloquear el estímulo humoral que empezó con el proceso o daño inicial. El bloqueo neurohumoral aceptado actualmente se establece en el sistema adrenérgico con los bloqueadores β y en el sistema renina–angiotensina con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina I.[13]

La razón por la que estos medicamentos logran modificar la historia natural de la IC es porque, además de mejorar el estado hemodinámico —por ser vasodilatadores (IECA)—, disminuyen la poscarga, mientras que en el caso de los bloqueadores β aumentan el tiempo de llenado diastólico (precarga) y modifican los efectos celulares activados por el estímulo neurohumoral persistente, ya que interfieren con la remodelación al bloquear los promotores de factores de crecimiento, la regulación de receptores y el estímulo de muerte celular.[14]

REFERENCIAS

1. **Killip T, Kimball JT:** Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;20:457–464.
2. **Forrester JS, Diamond GA, Swan HJ:** Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1977;39:137–145.
3. **Nohria ATS, Fang JC:** Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Call Cardiol* 2003; 41:1797–1804.
4. **Fonarow GC *et al.:*** ADHERE, Acute Decompensated Heart Failure Registry. *JAMA* 2005;293:572–580.
5. Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF) Intravenous Nesiritide *vs.* Nitroglycerin for Treatment of Decompensated Congestive Heart Failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287(12):1531–1540.
6. **Young J:** Results of VMAC: Vasodilation in the management of acute congestive heart failure. *Circulation* 2000;102:2794.

7. **Sackner–Bernstein J, Skopicki HA, Aaronson K:** Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *Circulation* 2005;111: 1487–1491.
8. **Dormans TP, van Meyel JJ *et al.:*** Diuretic efficacy high dose furosemide in severe heart failure: bolus injection versus continuous infusion. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:376–382.
9. **Butler J, Young JB, Abraham WT, Bourge RC, Adams KF Jr *et al.*** for the ESCAPE investigators: Beta–blocker use and outcomes among hospitalized heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2462–2469.
10. **Scroggins N, Edwards M *et al.:*** Increased cost–effectiveness with nesiritide vs. milrinone or dobutamine in the treatment of acute decompensated heart failure. *Congest Heart Fail* 2005;11(6):311–314.
11. **Follath F *et al.:*** Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low–output heart failure (the LIDO study): a randomized double–blind trial. *Lancet* 2002;360(9328):196–202.
12. **Cotter G, Moshkovitz Y, Milovanov O *et al.:*** Acute congestive heart failure: a novel approach to its pathogenesis and treatment. *Eur J Heart Fail* 2002;4:227–234.
13. **Ruzumma P, Gheorghiade M, Bonow RO:** Mechanisms and management of heart failure due to diastolic dysfunction. *Curr Op Cardiol* 1996;11:269–275.
14. **Eichhorn EJ:** Medical therapy of chronic heart failure: role of ACE inhibitors and β–blockers. *Cardiol Clin* 1998; 16(4): 711–725.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 16

Choque cardiogénico

Héctor González Pacheco

A pesar de los avances en el cuidado y tratamiento de los pacientes con síndromes coronarios agudos y el gran beneficio que brinda la utilización temprana de las estrategias de reperfusión, el choque cardiogénico (CC) como complicación del infarto agudo del miocardio (IAM) es una condición de emergencia que pone en riesgo la vida y es la causa más común de muerte en pacientes hospitalizados con IAM. Como evidencia de lo anterior, está documentado que en el periodo de 1975 a 1997 los enfermos hospitalizados por IAM sin CC presentaron una mortalidad de 12%, en comparación con 72% de los enfermos que desarrollaron CC.[1]

DEFINICIÓN

Ha sido costumbre considerar que el CC es el resultado de un daño masivo al miocardio del ventrículo izquierdo.[2,3] La definición clínica de CC debe incluir la presencia de hipotensión persistente ocasionada por la disminución del gasto cardiaco y datos de hipoxia tisular en presencia de un adecuado volumen intravascular y de la presión de llenado ventricular izquierdo. Los signos clínicos incluyen hipotensión, taquicardia, oliguria, extremidades frías y alteraciones del estatus mental. Los criterios hemodinámicos constituyen, además de hipotensión sostenida con presión sanguínea sistólica < 90 mmHg durante más de 30 min o una presión arterial media de 30 mmHg por debajo de la basal, un índice cardiaco < de 2.2 L/min/m^2 y una elevada presión de oclusión de la arteria pulmonar: > de 15 mmHg.[4] El CC es diagnosticado, entonces, después de documentar tanto la disfunción miocárdica como la exclusión y corrección de factores como la hipovolemia, la hipoxia y la acidosis.

ETIOLOGÍA

La causa más común de CC es la falla ventricular izquierda en el contexto de un infarto agudo del miocardio extenso; sin embargo, los infartos pequeños en pacientes con antecedentes de infartos previos o función ventricular previamente comprometida pueden también llevar al CC. En el *SHOCK Trial Registry* la falla ventricular izquierda fue la causa de CC complicado con infarto agudo del miocardio en 78.5% de los casos. Las complicaciones mecánicas incluyeron insuficiencia mitral aguda (6.9%), ruptura septal ventricular (3.9%), infarto del ventrículo derecho (2.8%) y tamponade o ruptura cardiaca (1.4%)[5] (figura 16–1). Otras causas de CC —que no son producto de un infarto— incluyen la miocarditis, las cardiomiopatías en estadio terminal, la contusión miocárdica, el choque séptico con severa depresión miocárdica, la disfunción miocárdica después de cirugía cardiaca, la enfermedad valvular cardiaca y la miocardiopatía obstructiva hipertrófica.

INCIDENCIA

La incidencia de CC como complicación del IAM se presenta entre 5 y 15%, y la estimación de estos porcen-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

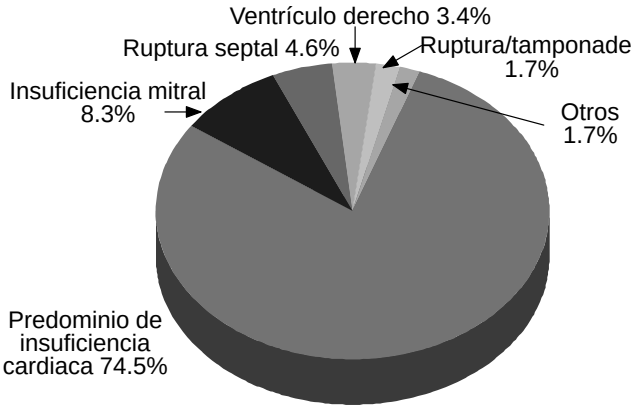


Figura 16–1. Etiología del choque cardiogénico por infarto agudo del miocardio: registro SHOCK.

tajes se debe a varias fuentes que han llegado a ser consistentes. El *Worcester Heart Attack Study*[6] encontró una incidencia de CC de 7.5%, la cual permaneció estable de 1975 a 1997.[7] En el estudio GUSTO *(Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries)* de terapia trombolítica el CC fue de 7.2%.[8] En el reporte del NRMI *(National Registry of Myocardial Infarction)* de 1995 a 2004 el CC se presentó en 8.6% de los pacientes con IAM con elevación del segmento ST hospitalizados en 775 centros con capacidad de revascularización[9] (figura 16–2). La incidencia de CC reportada en los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST es de 2.5%.[10]

El pronóstico de CC es extremadamente malo. En reportes previos se encuentra una mortalidad que abarca un rango de 50 a 80% de los pacientes.[4] La mortalidad hospitalaria en el estudio SHOCK mostró CC de 60%[5] y en el NRMI la mortalidad hospitalaria disminuyó de 60.3% en 1995 a 47.9% en 2004.[9]

Los pacientes pueden padecer CC al momento de su ingreso hospitalario, aunque se ha visto que generalmente se desarrolla varias horas después de haber sido hospitalizados. Hasta 29% de los pacientes con CC llegan con esta complicación al hospital y el restante 71% la desarrollan después de haber sido admitidos.[4] El grupo de pacientes mayor de 75 años de edad fue el que más se presentó con CC al momento de la hospitalización. En el registro del SHOCK la media en el tiempo desde el inicio del IAM al CC fue de siete horas y la localización anterior del infarto se presentó en 55% de los casos.[5] Los resultados del estudio GUSTO fueron similares; entre los pacientes con CC, 11% lo presentaron al momento del ingreso y 89% lo desarrollaron después de la hospitalización.[8]

Los factores que se han identificado para desarrollar CC en el contexto del IAM incluyen enfermedad coronaria de múltiples vasos, infartos o angina previa e historia de insuficiencia cardiaca.[11] El análisis del estudio GUSTO–3 identificó que la edad, la presión arterial sistólica baja, la frecuencia cardiaca y la clase Killip–Kimball fueron factores significativos para desarrollar CC después de la hospitalización.[12] Con el análisis anterior fue posible desarrollar una puntuación para identificar a los pacientes de alto riesgo que pueden desarrollar CC y así poder monitorear estrechamente a este grupo de enfermos en riesgo.

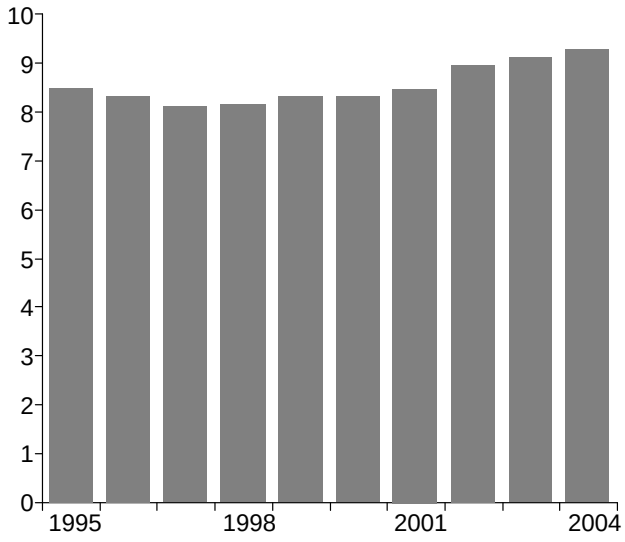


Figura 16–2. Incidencia del choque cardiogénico: registro NRMI de infarto (n = 25 311).

FISIOPATOLOGÍA

En el concepto habitual de la fisiopatología del CC se había considerado que cuando menos 40% de la masa del ventrículo izquierdo (VI) tenía que estar dañada para desarrollar CC por disfunción del VI, provocando una profunda depresión de la contractilidad miocárdica.[13]

El CC ocurre con mayor frecuencia después de un infarto extenso o en presencia de isquemia miocárdica severa que esté condicionando una disfunción ventricular izquierda. El choque cardiogénico se asocia con frecuencia con infartos anteriores. En el registro del estudio SHOCK, 55% de los infartos fueron anteriores, 46% inferiores, 21% posteriores y 50% de múltiples localizaciones.[14] Los estudios angiográficos han mostrado la existencia de enfermedad coronaria de múltiples vasos en este grupo de pacientes; enfermedad del tronco en

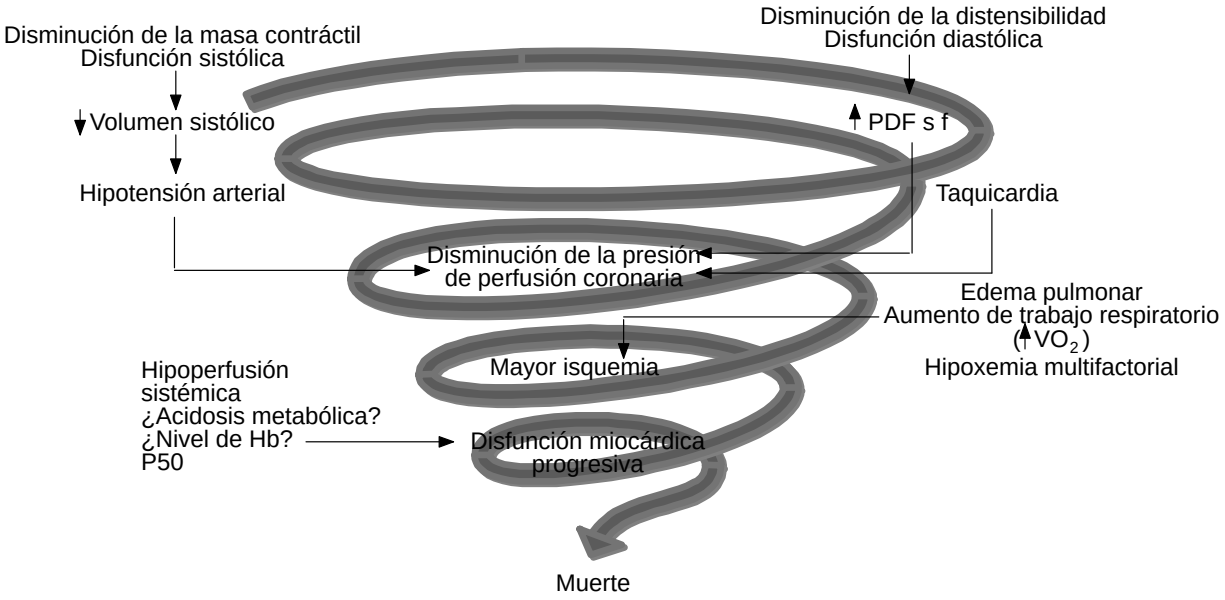


Figura 16–3. Fisiopatología: concepto "falla de bomba".

20% de los pacientes, enfermedad de tres vasos en 64%, enfermedad de dos vasos en 23% y enfermedad de un vaso en 13% de los casos.[14] La alta prevalencia de enfermedad coronaria de múltiples vasos condiciona que no existan zonas hiperquinéticas compensadoras en segmentos miocárdicos no comprometidos y, por lo tanto, que no puedan mantener el gasto cardiaco. La perfusión coronaria disminuye aún más y existe un mayor compromiso de la reserva coronaria. Se llegan a activar mecanismos compensatorios neurohumorales, como la activación simpática y el sistema renina–angiotensina, provocando vasoconstricción sistémica, taquicardia y retención de líquidos, mecanismos que empeoran la isquemia miocárdica, conduciendo hacia una espiral descendente progresiva que provoca empeoramiento de la isquemia, mayor deterioro de la función miocárdica y deterioro del estado de choque.[4]

Esta cascada isquémica resulta en alteraciones metabólicas y bioquímicas que conducen a disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, favoreciendo un aumento de las presiones de llenado ventricular izquierdo y ocasionando, además, congestión pulmonar y edema.[15] A su vez, hay un mayor estrés parietal y, en consecuencia, un gran compromiso de la perfusión coronaria.[16]

El grado de disfunción miocárdica que condiciona el CC es con frecuencia severo, pero en ocasiones la fracción de expulsión del VI (FEVI) puede estar moderadamente disminuida en pacientes que desarrollaron CC. De hecho, la FEVI promedio en el estudio SHOCK fue de 30%; dicha FEVI se observa en muchos estudios posinfarto, donde los pacientes no necesariamente presentan insuficiencia cardiaca[10,17–28] (figura 16–4). Las variaciones de las mediciones de la FEVI, de los diámetros ventriculares izquierdos y de las resistencias vasculares sistémicas en los pacientes con CC indica que los mecanismos fisiopatológicos pueden ser diferentes entre estos pacientes, por lo que se ha considerado un cambio en el paradigma de la fisiopatología del CC.[29] Alrededor de una quinta parte de los pacientes del registro del SHOCK presentaron evidencia clínica de una respuesta inflamatoria sistémica, caracterizada por fiebre severa, leucocitosis y resistencias vasculares sistémicas bajas.[30] Se ha considerado que esta respuesta inflamatoria sistémica (RIS) está favorecida por la alta síntesis y liberación de óxido nítrico, que es un vasodilatador endógeno producido por la sintetasa de óxido nítrico, que está expresada en niveles patológicos en múltiples líneas celulares, especialmente miocitos, y tiene efectos deletéreos, como disfunción ventricular izquierda[29–31] (figura 16–5). Los estudios enfocados en la disminución de la respuesta inflamatoria mediante el uso de inhibidores de la sintetasa de óxido nítrico (L–NMMA) tuvieron un efecto prometedor sobre el estado hemodinámico de los pacientes con CC.[32]

Por otra parte, se sugiere que esta vasodilatación inapropiada, como parte de la respuesta inflamatoria sistémica, resulta en isquemia intestinal, la cual favorece la transmigración de bacterias y el desarrollo de sepsis.[33] Es común que se presente la RIS cuando la duración del choque es más prolongada. Por otra parte, los niveles de citocinas están muy elevados y algunas de ellas, como la interleucina–6 y el factor de necrosis tumoral alfa, tie-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

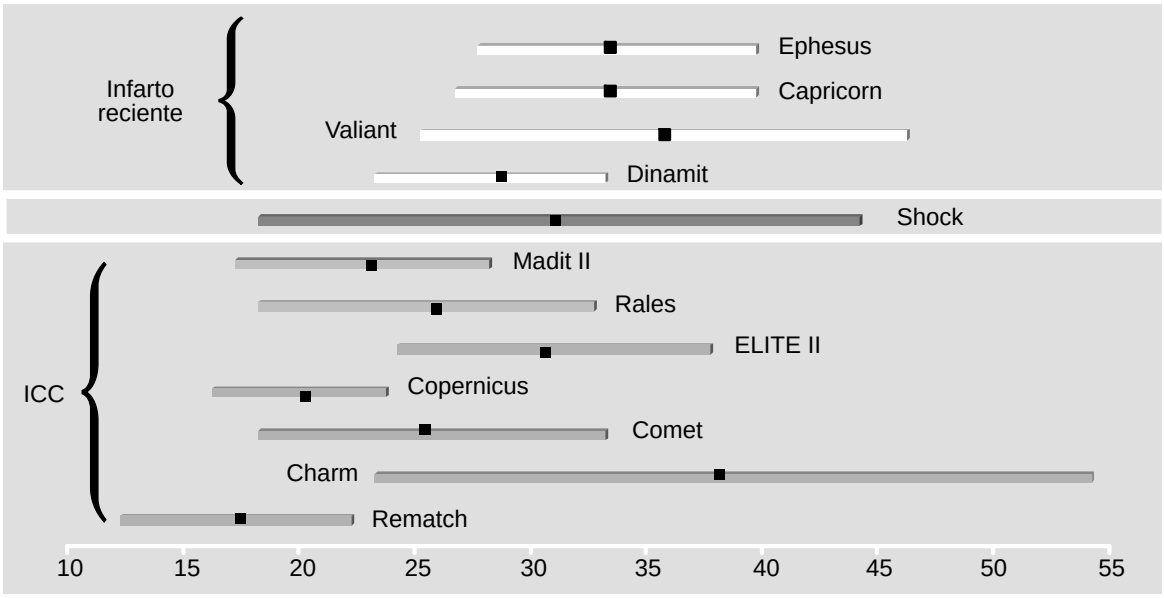


Figura 16–4. Rangos de la FEVI en estudios de ICC y en el estudio SHOCK. Reynolds HR. *Circulation* 2008;117:686–697.

nen un efecto depresor miocárdico e inducen la disfunción endotelial coronaria.[34,35]

TRATAMIENTO

El mejor conocimiento de la fisiopatología del CC ha traído mejorías en las estrategias terapéuticas, tales como la reversión de la disfunción miocárdica en áreas donde el miocardio es viable, pero disfuncional (miocardio aturdido e hibernante), y puede estar contribuyendo al desarrollo del CC (figura 16–6).

El aspecto más importante en el manejo de pacientes con CC es reconocerlo, conocer su etiología y transferir al paciente a un centro donde tenga disponibilidad de un laboratorio de hemodinámica para la angiografía coronaria y revascularización coronaria. Una rápida evaluación que incluya historia clínica, exploración física y radiografía de tórax es imperante para reconocer los signos de insuficiencia cardiaca y edema pulmonar, así como los datos de hipoperfusión tisular manifestados como hipotensión arterial, oliguria, cianosis, extremidades frías y alteraciones del estado mental, como agitación y confusión. El registro electrocardiográfico ayudará a documentar los signos de isquemia miocárdica aguda, incluido el infarto del miocardio y la detección de arritmias, que llegan a ser de suma importancia. La rápida evaluación ecocardiográfica es primordial para evaluar la función ventricular izquierda de manera global y regional, el tamaño y la función del ventrículo derecho, y la presencia de complicaciones mecánicas, como insuficiencia mitral, ruptura septal interventricular o derrame pericárdico.[36]

El objetivo del tratamiento es optimizar la función cardiaca para mantener una adecuada circulación y presión de perfusión, por lo que el manejo meticuloso de CC requiere monitoreo invasivo a través de un catéter arterial de flotación y monitoreo invasivo de la presión arterial.

Existe controversia acerca de la utilidad del catéter de Swan–Ganz en los pacientes críticos;[37,38] sin embargo, el análisis de 949 enfermos en el estudio GUSTO–1 encontró que la mortalidad fue menor en pacientes a los que se les colocó un catéter de flotación para el monitoreo de los parámetros hemodinámicos (45.2 *vs.* 63.4%).[39]

En el registro del estudio SHOCK a 94% de los enfermos se les colocó catéter de flotación y no se reportó un aumento en la mortalidad intrahospitalaria.

Lo anterior permite medir importantes variables que reflejen la funcionalidad cardiaca. Los parámetros hemodinámicos que se utilizan para el manejo del enfermo con CC incluyen:

- Gasto cardiaco.
- Índice cardiaco.
- Presión de la aurícula derecha y presión venosa central.
- Presión capilar pulmonar.

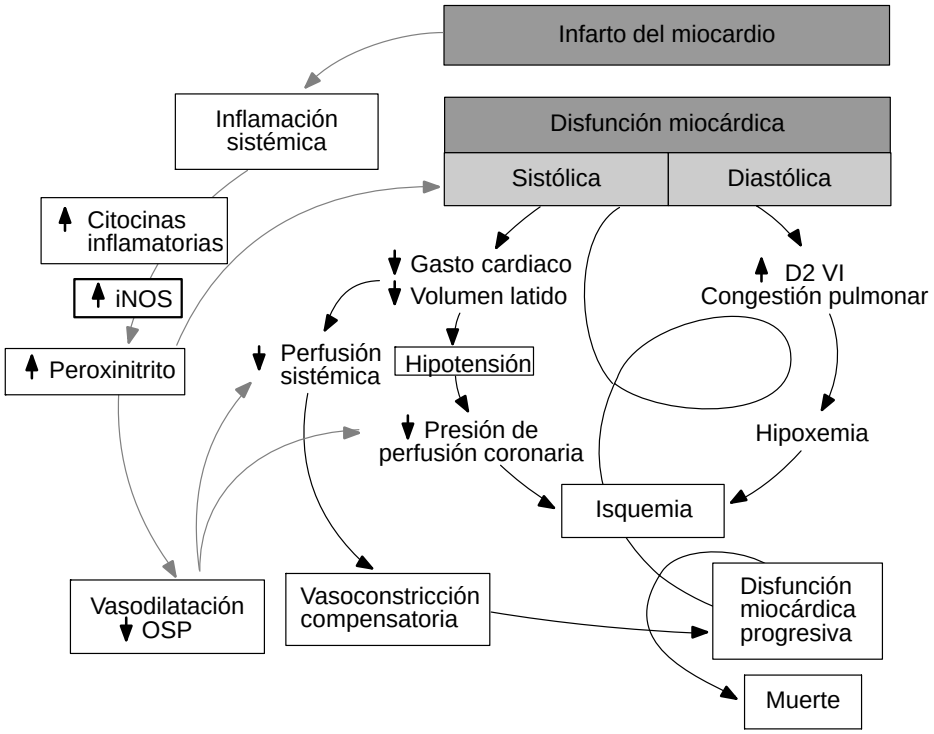


Figura 16–5. Nuevo paradigma de la fisiopatología.

El "poder cardiaco" es una manera hasta cierto punto pragmática de valorar la función del corazón como "bomba impulsora" y poder distinguir la calidad del trabajo desarrollado por este órgano; es llegar a poder percatarse si al hacer una maniobra terapéutica ésta es capaz de mejorar significativamente la función cardiaca.[40–43] Tan[44] señala la importancia de considerarla como un índice de reserva y de capacidad del corazón, que indica la habilidad global de este órgano para ejercer su función en los terrenos de la clínica. No hay duda de que la capacidad de reserva del miocardio se correlaciona con el pronóstico y de que en el síndrome de choque cardiogénico la condición basal funcional del corazón se encuentra marcadamente deprimida, pero si existe "suficiente reserva", es muy probable que posteriormente el corazón se recupere en sus aspectos funcionales. Para poder evaluar por completo esta capacidad de reserva el corazón necesariamente debe estimularse, sea incrementando su frecuencia cardiaca, la precarga o la contractilidad a partir de los valores que se hayan

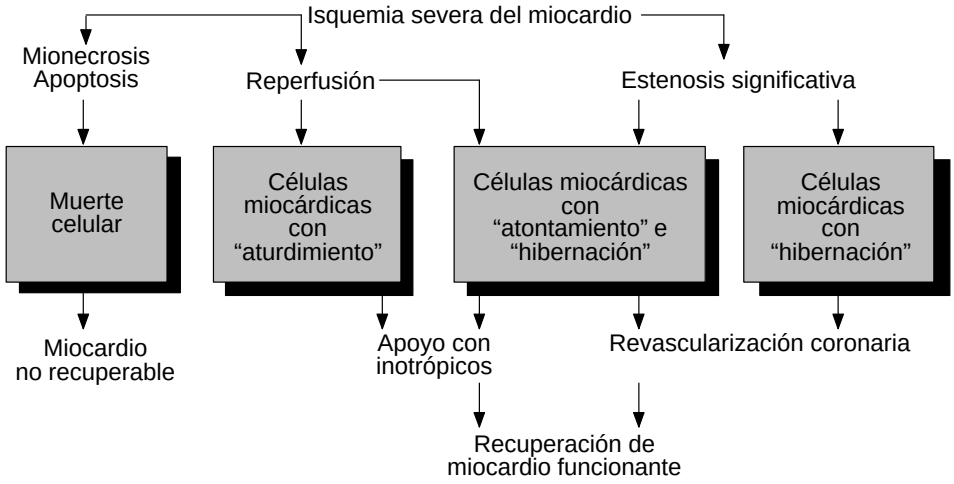


Figura 16–6. Efectos de la terapéutica.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

considerado como basales. En el estado de choque cardiogénico la reserva de la precarga está empleada al máximo (hay un incremento considerable de las presiones de llenado), aunque en algunos pacientes puede existir hipovolemia; en esta circunstancia el reto de administrar volumen de una manera muy cuidadosa puede indicar la magnitud de la "precarga de reserva existente"; en los casos donde no exista tal situación o se empeore la precarga es indicio de un mal pronóstico. Tan[44] demostró que la aplicación de agentes medicamentosos —como la dobutamina— que tienen efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos en pacientes con insuficiencia cardiaca grave o severa puede contribuir a valorar el pronóstico.

En 406 de 541 pacientes del registro del SHOCK[45] se analizó el intervencionismo percutáneo coronario (IPC) y se demostró que este parámetro (poder cardiaco), que en física es energía por unidad de tiempo y que en el contexto cardiológico es la frecuencia con la que el corazón imparte energía hidráulica al sistema arterial para mantener la circulación de la sangre a los tejidos (sin esta energía la circulación se detiene), ha resultado ser la determinación hemodinámica más importante establecida en la condición basal para predecir la mortalidad intrahospitalaria.

Así, a manera de consignar datos preliminares acerca del poder cardiaco, se señala que 71 enfermos en estado de choque cardiogénico por SICA —vistos de manera consecutiva en el Departamento de Urgencias y Unidad Coronaria del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"— tuvieron a su ingreso en el hospital una cifra promedio del poder cardiaco documentada de 0.701 ± 0.225 watts, con un estímulo inotrópico máximo apropiado de 0.968 ± 0.412 watts. Hasta el momento se ha documentado que, si el enfermo alcanza cifras de corte iguales o mayores de 0.7 watts, tendrá una menor mortalidad, en especial si esta situación acontece con más de 1 watt posterior a la reperfusión exitosa con intervenciones coronarias percutáneas (PCI). El grupo que no alcanzó la sobrevivencia posterior a las PCI mostró un incremento del poder cardiaco de 0.25 watts, mientras que en la cohorte que sí superó la muerte el acrecentamiento del poder cardiaco posterior a las PCI fue de 0.5 watts.

La Sociedad Americana del Corazón (AHA) y el Colegio Americano de Cardiólogos (ACC) puntualizaron que el catéter de flotación constituye una recomendación clase I en pacientes con hipotensión persistente a pesar de la administración de volumen o en caso de que se sospeche la presencia de las complicaciones mecánicas del infarto agudo del miocardio y no se cuente con un ecocardiograma. El catéter de flotación es una recomendación clase II–A para los pacientes con CC con signos persistentes de hipoperfusión tisular y en pacientes con administración de inotrópicos y vasopresores.[46,47]

La meta de la terapéutica médica inicial del CC consiste en mantener la presión arterial adecuada para una buena perfusión tisular. La terapia farmacológica adyuvante en el CC generalmente se basa en vasopresores e inotrópicos. Estos fármacos no pueden ser administrados como tratamiento único del CC isquémico; la meta de cualquier terapia farmacológica para el CC consiste en restablecer el flujo sanguíneo nutricional y prevenir más daño a los órganos vitales, lo cual se logra si se consigue una presión arterial media de 60 mmHg, la cual es la mínima necesaria para asegurar la perfusión tisular.

Los efectos hemodinámicos de las catecolaminas utilizadas en el CC implican vasoconstricción y algún efecto inotrópico positivo. No existen datos de mejoría en la evolución del paciente con CC tratado con cualquier catecolamina, por lo que su eficacia puede estar influida por la etiología fundamental del CC y la extensión de la perfusión miocárdica residual, contractilidad y vasoconstricción.

Mantener una adecuada presión arterial es esencial para interrumpir el ciclo vicioso de hipotensión y mayor isquemia miocárdica. La dopamina actúa directamente sobre los receptores adrenérgicos β_1 del miocardio y su acción indirecta está ocasionada por la liberación de norepinefrina. Por lo tanto, tiene un efecto inotrópico positivo y vasoconstrictor periférico, y su uso se prefiere en el grupo o cohorte de enfermos en estado de choque con una tensión arterial sistémica menor de 80 mmHg.[48–50] No obstante, hay que tener en mente que la administración de dopamina —que ocasiona taquicardia y acrecienta las resistencias periféricas— durante el estado de choque cardiogénico puede exacerbar la isquemia del miocardio y algunos disturbios en la extracción del oxígeno, los lactatos y los ácidos grasos libres.

En caso de que persista la condición de hipotensión arterial sistémica, es necesario el uso de norepinefrina (la catecolamina natural con potente acción alfa y beta 1 adrenérgica), con el fin de alcanzar presiones de perfusión aórticas medias óptimas que garanticen la irrigación de los órganos vitales.[51] En presencia de una inadecuada perfusión tisular con adecuado volumen intravascular, deberá iniciarse el soporte cardiovascular con agentes inotrópicos positivos. La dobutamina, agente selectivo β_1 de los receptores adrenérgicos, es capaz de mejorar la contractilidad del miocardio y favorecer el gasto cardíaco sin modificar de manera sustancial la frecuencia cardiaca o las resistencias vasculares periféricas. La mayoría de los autores la consideran el inotrópico de elección para los pacientes con una tensión arterial sis-

témica > 90 mmHg.[52–54] Es de hacer notar que en ocasiones la dobutamina puede ocasionar un descenso de la presión arterial sistémica y precipitar así taquiarritmias.

En relación con los inhibidores de la fosfodiesterasa, se señala que la amrinona y la milrinona, si bien tienen acción inotrópica positiva, también tienen funciones vasodilatadoras, las cuales se favorecen al tener ellas una vida media de acción muy larga. Se reservan (ya que no estimulan los receptores adrenérgicos de manera directa) para situaciones especiales (cuando otros medicamentos no han resultado efectivos) y siempre con la acción conjunta, o bajo ella, de las catecolaminas. En comparación con los efectos de las catecolaminas, los inhibidores de la fosfodiesterasa tienen una mínima acción cronotrópica y arritmogénica.[55–58]

El levosimendán es un inotrópico positivo de la clase de los sensibilizadores del calcio. La hipótesis indica que su acción se basa en que la contracción miocárdica está incrementada sin aumentar las concentraciones del calcio intracelular, estabilizando el complejo troponina C–calcio a través de la unión específica a la troponina C. Lo anterior trae como resultado un incremento de la contractilidad sin producir arritmias, como se confirmó en un metaanálisis reciente.[59] Entre otros, está el efecto vasodilatador sobre la vasculatura sistémica y pulmonar por medio de la apertura de los canales de potasio dependientes de ATP.[60]

Dos grandes estudios han demostrado que el levosimendán es efectivo, bien tolerado y seguro en pacientes con disfunción ventricular izquierda. El primero de ellos es el estudio RUSLAN,[61] donde se mostró una disminución de la mortalidad en el grupo de enfermos tratados con levosimendán. El segundo fue el estudio LIDO,[62] doble ciego y aleatorizado, que comparó el levosimendán *vs.* la dobutamina en 203 pacientes. La evolución del grupo con levosimendán fue significativamente mejor y se observó una estabilidad hemodinámica más rápida a las 24 h, así como una sobrevida a los 180 días. Un tercer estudio (CASINO)[63] fue diseñado para excluir la probabilidad del efecto negativo de la dobutamina sobre la mortalidad e incluyó a 600 enfermos en clase funcional IV de la NYHA con FEVI < 35%; este estudio demostró un franco beneficio del levosimendán sobre la dobutamina.

En los pacientes con choque cardiogénico posquirúrgico y no quirúrgico se ha utilizado como tratamiento adyuvante en la terapia de catecolaminas con una mejoría hemodinámica tanto en el índice cardiaco como en la disminución de las resistencias vasculares sistémicas[64] (figura 16–7).

Los diuréticos se emplean fundamentalmente para solucionar los problemas de la congestión pulmonar, como mejorar el intercambio gaseoso y, por ende, favorecer la oxigenación de la sangre capilar pulmonar. El empleo de la terapia vasodilatadora debe hacerse siempre con precaución extrema. En caso de utilizarla en el escenario del estado de choque cardiogénico se corre el riesgo natural de agravar la condición hemodinámica de la hipotensión arterial sistémica, lo que a su vez comprometería aún más la perfusión coronaria. Si se decide emplear nitroglicerina o nitroprusiato de sodio, la dosificación debe hacerse siempre bajo monitoreo o seguimiento hemodinámico hasta alcanzar las cifras óptimas de llenado, que es la posición donde la curva de función ventri-

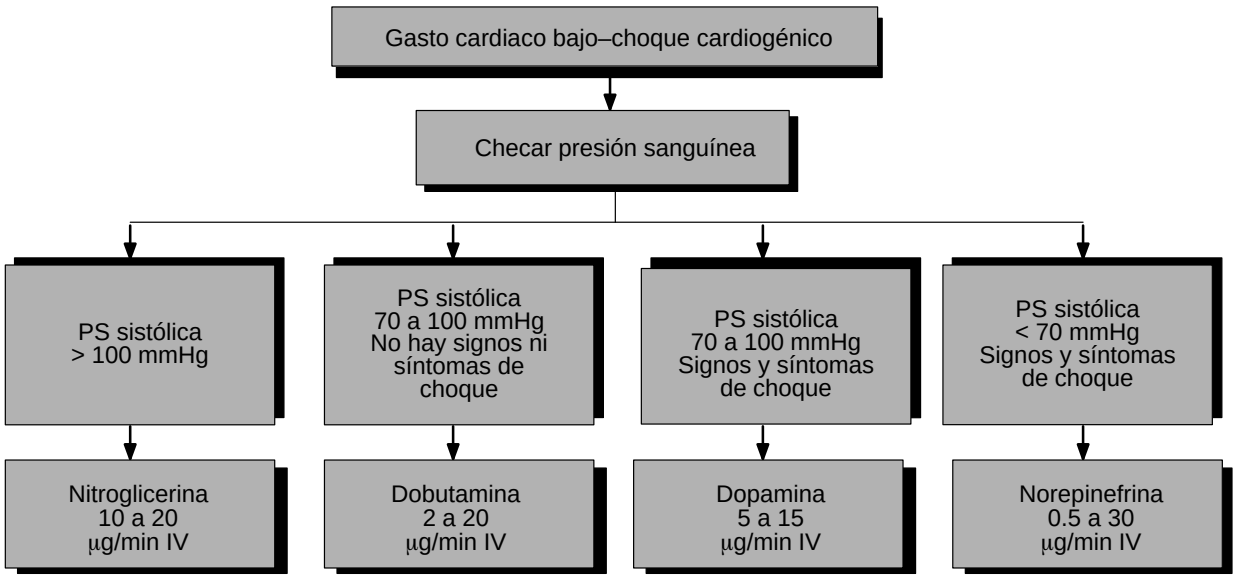


Figura 16–7. Guías de ACC/AHA. Tratamiento de gasto cardiaco bajo y choque cardiogénico.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cular denote el mejor punto de su trabajo de la cámara contráctil.[65,66]

Se ha considerado por varios autores que el CC en el grupo de enfermos con disfunción ventricular izquierda es heterogéneo. La presentación clínica de muchos pacientes se confunde con un síndrome de sepsis. Las observaciones de Hochman y col.,[29] donde el FE promedio es moderadamente deprimido (FEVI 30%), las resistencias vasculares sistémicas con tratamiento vasopresor no están elevadas, con frecuencia el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica es evidente en muchos pacientes con CC y muchos sobrevivientes se encuentran en case funcional 1, hacen suponer una respuesta inflamatoria mediada por citocinas que condiciona una vasodilatación inadecuada.

Cotter y col.[32] postularon que esta respuesta vasodilatadora se debe a un exceso de óxido nítrico (ON) y que no se debe puramente a una respuesta a la pérdida crítica de la función como bomba. El ON provoca disfunción miocárdica y disminución en la RVS, las cuales desempeñan un papel importante en la génesis y progresión del CC.

Casi una quinta parte de los pacientes con CC muestran signos de severa inflamación sistémica; los que presentan cultivo positivo con sepsis tienen el doble de riesgo de muerte; la presencia de RVS bajas al inicio del CC puede participar en gran medida en la patogenia y persistencia del choque, y el riesgo de infección.[30]

Cotter y col.[67] encontraron una terapéutica diferente con una mejoría en la evolución en enfermos con CC. Su hipótesis es que el exceso de ON es uno de los factores más importantes en la génesis y progresión del CC, y no necesariamente una pérdida crítica de la función cardiaca como bomba.

Además de la terapia vasopresora, Cotter y col. utilizaron L–NMMA (N–monometil–L–arginina) y L–NAME (N–nitro L–arginina metilester) como inhibidores de la sintetasa de óxido nítrico. En un estudio piloto 11 enfermos con CC persistente por más de 24 h, a pesar de la revascularización a través de intervencionismo, BIAC, catecolaminas y ventilación mecánica, fueron tratados durante cinco horas con L–NMMA. A los 10 min de la infusión del NOSi se observó un incremento de la presión arterial y de las resistencias vasculares sistémicas; el IC no se modificó, la diuresis se incrementó significativamente y siete enfermos estuvieron vivos un mes después. Cotter y col. incluyeron en un estudio prospectivo a 30 enfermos con CC por síndrome coronario agudo, que además de recibir terapia convencional recibieron un NOSi (L–NAME) durante cinco horas, resultando en un incremento de la presión arterial sistémica, aumento de las RVS y disminución del IC; sin embargo, la diuresis fue doble en el grupo de enfermos con el NOSi. En el seguimiento a un mes 73% de los enfermos del grupo de L–NAME estaban vivos *vs.* 33% del grupo control. Los autores concluyeron que la administración de L–NAME en enfermos con CC puede ser segura y eficaz. Sin embargo, el estudio *Tilarginine Acetate Injection Randomized International Study in Unstable* IAMI *Patients/Cardiogenic Shock* (TRIUMPH) no demostró beneficios con la administración del inhibidor de NOS, L–NMMA, en pacientes con IAM complicado con CC.[68]

Los pacientes en estado de choque séptico lucen "muy sensibles a la administración de vasopresina", lo cual ha hecho que en los casos de sepsis y de asistencia circulatoria en la CRVC se lleguen a reducir los requerimientos de las catecolaminas para mantener el estado hemodinámico.[69,70] Estas observaciones han estimulado la administración de vasopresina en algunos pacientes en estado de choque cardiogénico por IAM, lo cual ha llevado a la tendencia terapéutica de abatir los requerimientos de las catecolaminas, aspecto que luce favorable por el posible efecto deletéreo que puedan tener éstas en algún momento de la evolución del choque.[71,72] No obstante, se requieren observaciones sólidas antes de emplearla de manera rutinaria; este camino parece prometedor, sobre todo si se llega a emplear vasopresina en dosis bajas, ya que favorecería la restauración del tono vasomotor y la preservación del flujo renal y del gasto urinario, quizá sin ocasionar mayor daño a la circulación coronaria mediada a través del NO o con la asociación de inhibidores, sino produciendo vasodilatación en este territorio.

BALÓN INTRAAÓRTICO DE CONTRAPULSACIÓN

El balón intraaórtico de contrapulsación (BIAC) ha sido utilizado en pacientes con CC complicado por IAM desde la década de 1970.[73] El dispositivo incrementa el flujo sanguíneo coronario, disminuye la poscarga y la presión de llenado del ventrículo izquierdo sin incrementar la demanda de oxígeno; el gasto cardiaco aumenta modestamente.[73] A pesar de que no hay estudios aleatorizados que apoyen la eficacia del BIAC en la mejoría de la evolución de pacientes con CC, el registro del SHOCK sugirió que la estabilización inicial del enfermo con CC con la utilización de BIAC puede asociarse con una reducción de riesgo absoluto de 20% en la mortalidad.[74] El análisis retrospectivo del segundo Registro Nacional de Infarto del Miocardio ha demostrado

una reducción absoluta de 6% en la mortalidad hospitalaria con el uso de BIAC entre los pacientes con CC.[75] En el estudio SHOCK el BIAC se utilizó en 86% de los pacientes durante un tiempo promedio de tres días; la mortalidad en pacientes tratados con BIAC fue menor de 12 meses tanto en el grupo de estabilización médica inicial como en el de revascularización de urgencia.[76] El empleo de BIAC entre los pacientes que fueron tratados con terapia trombolítica brindó un beneficio especial.[74]

Es por ello que el uso de BIAC se recomienda ampliamente para el tratamiento actual de pacientes con CC, puesto que mejora el perfil hemodinámico a corto plazo y permite mejorar la función del miocardio isquémico. Sin embargo, el BIAC no mejora la evolución, a menos que se combine con una revascularización definitiva.[77]

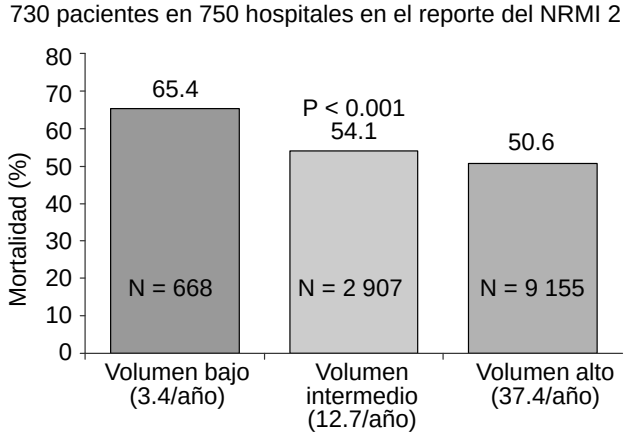


Figura 16–8. Relación entre el uso de BIAC y mortalidad por choque cardiogénico–IAM.

TERAPIA TROMBOLÍTICA

A pesar de que la terapia trombolítica ha demostrado una reducción de la mortalidad en pacientes con IAM, en el CC por infarto no es tan efectiva como cuando se administra en pacientes sin CC;[4,78] sin embargo, es importante señalar que la terapia trombolítica puede reducir la probabilidad de desarrollar posteriormente CC y que muchos pacientes presentan el CC después de haber sido hospitalizados.[8] Cuando la terapia trombolítica se administra antes de llegar al hospital —durante el transporte en ambulancia— la incidencia de CC subsecuente es menor (11.5 *vs.* 6.8%).[79] Una vez administrada la terapia trombolítica es más probable que ocurra el CC en pacientes de edad avanzada, en el grupo de pacientes con datos de disfunción ventricular al momento de la presentación (Killip Kimball II y III) y en pacientes con taquicardia e hipotensión.[80]

No se sabe con exactitud el motivo por el cual la terapia fibrinolítica no es efectiva, pero quizá se deba a factores hemodinámicos, mecánicos y metabólicos, como la escasa penetración del fibrinolítico hacia el trombo intracoronario y la disminución de la presión del flujo coronario. También puede contribuir el colapso pasivo de la arteria relacionada con el infarto debido a la hipotensión; además, se ha observado una mayor incidencia de reoclusión coronaria después de la trombólisis y se requiere más tiempo para lograr la reperfusión de la arteria obstruida.

Se ha encontrado que la acidosis inhibe la conversión de plasminógeno a plasmita.[78–81]

Varios estudios han demostrado que la terapia trombolítica no reduce la mortalidad en pacientes con CC establecido, aunque el número de pacientes con CC estudiados es pequeño.[78] La terapia trombolítica con BIAC en el estudio SHOCK determinó una disminución de la mortalidad de 63 a 47%, utilizando únicamente terapia trombolítica; [74] sin embargo, la mortalidad en estos pacientes (trombólisis + BIACP) fue mayor que la de los pacientes sometidos a una revascularización coronaria. Los pacientes tratados con terapia trombolítica mostraron una mortalidad más baja a 30 días que los que no fueron tratados con trombolíticos (54 *vs.* 64%, p = 0.005);[49] no obstante, hay que considerar que este último grupo tuvo factores de riesgo más altos: género femenino, edad avanzada, diabetes, hipertensión, insuficiencia cardiaca e infartos previos[74] (figura 16–8).

ESTRATEGIA DE REVASCULARIZACIÓN "TEMPRANA"

Revascularización

La estrategia más exitosa en el tratamiento del IAM es la rápida restauración del flujo sanguíneo en la arteria relacionada con el infarto,[82] que incluye la angioplastia primaria, cuyos resultados son mejores que los de la terapia trombolítica.[83]

Varios reportes retrospectivos han demostrado que una revascularización mecánica agresiva, sea por intervencionismo coronario percutáneo o por cirugía de revascularización, es favorable para mejorar la sobrevida de los pacientes con CC por IAM.

Los estudios de revascularización en pacientes con CC han sido retrospectivos y no controlados, con tenden-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

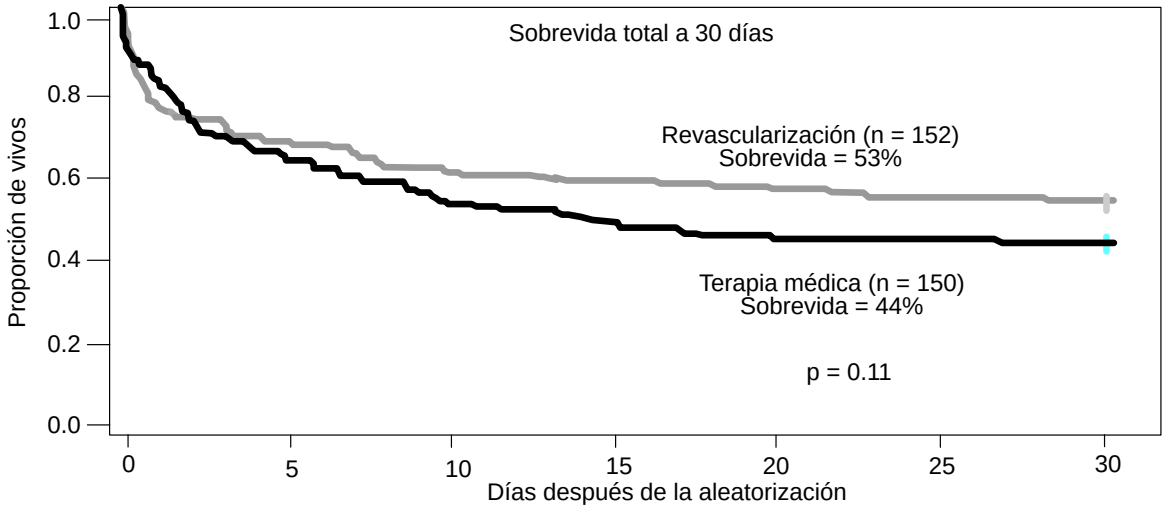


Figura 16–9. Revascularización temprana en el infarto agudo del miocardio complicado por choque cardiogénico. Hochman JS *et al.: N Engl J Med* 1999;341:625–634.

cia a revascularizar a pacientes más jóvenes y con menor índice de enfermedad crítica; muchos de ellos recibieron apoyo con BIACP y presentan menos comorbilidad.[8]

El estudio *Swiss Multicenter Evaluation of Early Angioplasty for Shock* (SMASH) llevó a cabo un análisis pequeño que no demostró diferencias significativas en la mortalidad entre los pacientes sometidos a angioplastia y los pacientes que recibieron terapia médica (69 *vs.* 78%).[84]

El estudio SHOCK analizó a 302 pacientes en estado de CC por IAM, que fueron aleatorizados a dos grupos: revascularización emergente (RE) por ICP, la cual se realizó en 64% de los casos, o por cirugía de revascularización, la cual se llevó a cabo en 36% de los pacientes; o estabilización médica inicial (EMI) a base de terapia médica y BIACP. La mortalidad a 30 días fue de 46.7% en los pacientes tratados con revascularización temprana y de 56% en el grupo de pacientes tratados con estabilización médica inicial. Sin embargo, esta diferencia no alcanzó una significancia estadística (p = 11) (figura 16–9), pero la mortalidad tardía fue significativamente mejor en el grupo de pacientes a quienes se les realizó la revascularización temprana (a los 6 meses) (50.3 *vs.* 63.1%; p = 0.027) y esta reducción del riesgo se mantuvo a los 12 meses (mortalidad: 54.3 *vs.* 66.4%; p = 0.03). A los seis años la sobrevida fue de 32.8% en el grupo de revascularización temprana y de 19.6% en el grupo de pacientes con estabilización médica inicial.[14,85,86] No existió una diferencia significativa entre el tipo de procedimiento de revascularización, el intervencionismo coronario percutáneo o la cirugía de revascularización, y la calidad de vida fue mejor en este grupo de pacientes.[87]

Por otra parte, es importante señalar que el grupo de pacientes con EMI tuvieron una mortalidad menor a la reportada en estudios previos, lo cual refleja el empleo agresivo de terapia trombolítica en 64% de los pacientes y de BIACP en 86% de ellos, lo cual indica que cuando no se dispone inmediatamente de la cateterización cardiaca la terapia trombolítica + BIACP puede ser una alternativa terapéutica.

Por desgracia, la edad influye en la respuesta terapéutica. En el registro del estudio SHOCK se mostró que los pacientes de edad avanzada fueron tratados de manera más conservadora y la mortalidad fue mayor que la de los pacientes jóvenes (76 *vs.* 55%). En el estudio SHOCK los pacientes > de 75 años de edad tuvieron una evolución menos favorable con la estrategia de RE que la del grupo de EMI, aunque el número de pacientes era pequeño.[14,86]

El conocimiento de lo anterior ha sido incorporado a las guías de ACC/AHA. La revascularización con ACP o cirugía es una recomendación clase I en pacientes menores de 75 años de edad[88,89] (figura 16–10).

Complicaciones mecánicas del infarto agudo del miocardio

Las complicaciones mecánicas causan 12% de CC en el IAM; incluyen el infarto del ventrículo derecho, la insuficiencia mitral aguda, la ruptura del *septum* ventricular y la ruptura de la pared libre.

El infarto del ventrículo derecho (IVD) se presenta en 30% de los pacientes con infarto inferior y es clínicamente significativo en 10% de los casos.[4,46] El diagnós-

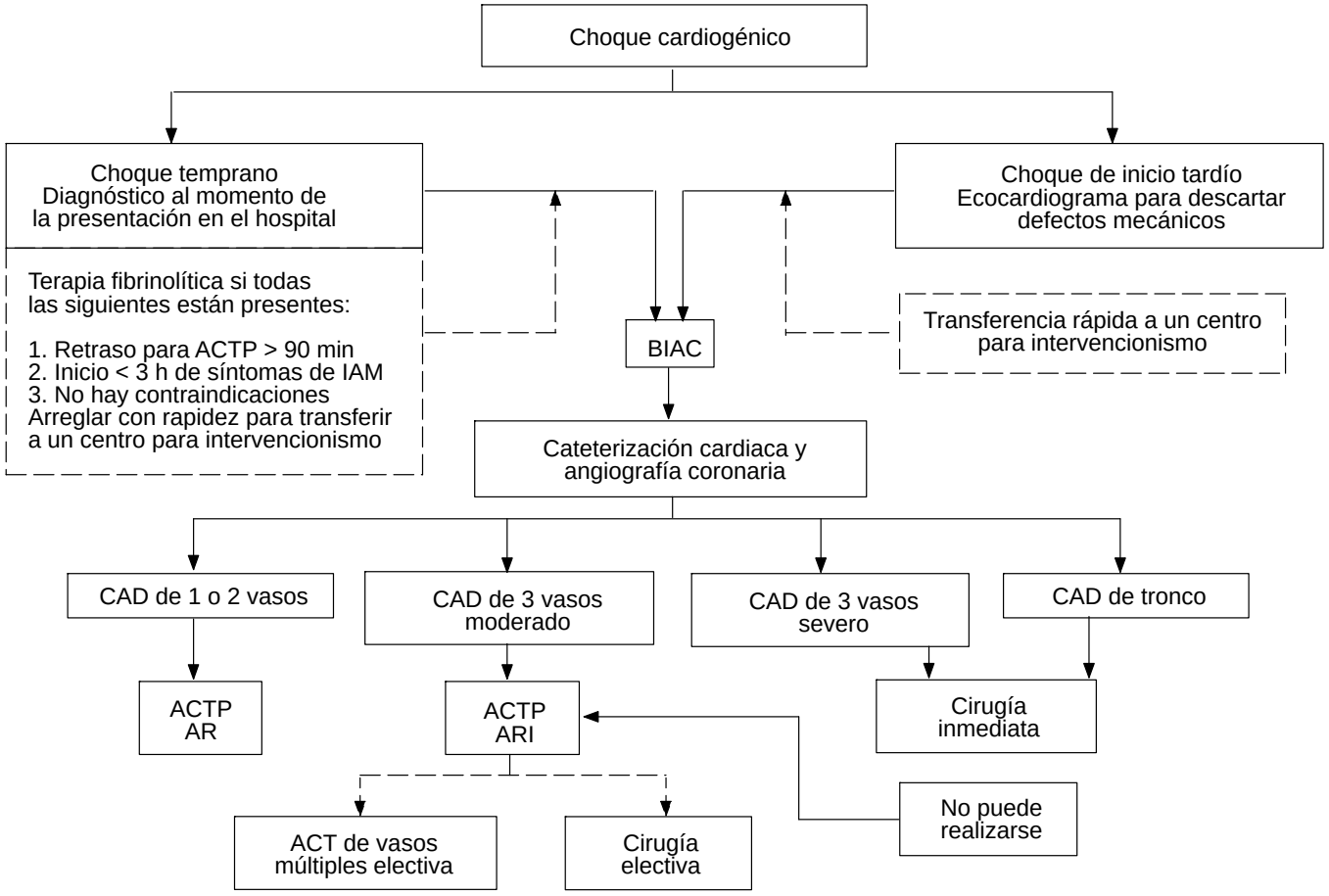


Figura 16–10.

tico se realiza identificando la elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas o por hallazgos hemodinámicos, como las elevadas presiones de la aurícula derecha y de la telediastólica del ventrículo derecho, así como una presión de oclusión de la arteria pulmonar normal o baja y un gasto cardiaco bajo. El ecocardiograma muestra depresión de la contracción del ventrículo derecho. El IVD se presentó en 2.8% de los casos de CC según el registro del SHOCK.[3]

La terapia de soporte para pacientes con IVD tiene el fin de mantener la precarga del ventrículo derecho con la administración de volumen; sin embargo, una gran cantidad de volumen puede causar una gran dilatación del ventrículo derecho y comprometer el gasto cardiaco del ventrículo izquierdo. La terapia inotrópica con dobutamina y la colocación de BIAC pueden ser más efectivos para incrementar el gasto cardiaco cuando no hay respuesta a la carga de líquidos, y el monitoreo con ecocardiogramas puede ser útil para detectar sobredistensión del ventrículo derecho.[46] Los trastornos del ritmo cardiaco, como la bradicardia y la presencia de bloqueos AV, deben ser corregidos; puede ser necesario el uso de un marcapaso bicameral para mantener la sincronía atrioventricular.

La reperfusión de la arteria coronaria ocluida también es crucial. Un estudio donde se realizó angioplastia directa demostró que el restablecimiento del flujo sanguíneo normal resultaba en una importante recuperación de la función ventricular derecha, con una disminución de la mortalidad de 2% en comparación con 58% de los casos donde la reperfusión no fue exitosa y persistía el compromiso hemodinámico.[90]

La insuficiencia mitral aguda severa ocasionada por disfunción o ruptura de una de las cabezas del músculo papilar se presentó en 6.9% de los CC, según el registro del SHOCK.[3,91] Esta complicación está relacionada principalmente con infartos posteroinferiores en 87% de los casos, pero la insuficiencia mitral puede presentarse en 34% de los casos de infarto de localización anterior. La insuficiencia mitral casi siempre ocurre dentro de los primeros cinco días posteriores al infarto y debe sospecharse cuando exista edema de pulmón agudo en un paciente con un infarto inferior. La ausencia de un soplo regurgitante mitral no debe descartar esta com-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

plicación debido a una alta presión auricular izquierda y a un bajo gradiente entre el ventrículo izquierdo y la aurícula izquierda, por lo que el ecocardiograma es extremadamente útil en el diagnóstico diferencial.

El manejo incluye una reducción de la poscarga con nitroprusiato y BIAC; los inotrópicos y los vasopresores pueden ser necesarios para mantener el gasto cardiaco y la presión arterial. La terapia definitiva es la reparación quirúrgica o cambio de la válvula mitral, que deberá realizarse lo más pronto posible debido a que el deterioro clínico puede ser súbito. En el registro del SHOCK los pacientes con cirugía valvular mitral tuvieron una mortalidad de 40%, mientras que en los que no se sometieron a esta operación la mortalidad fue de 71%.[91] De acuerdo con el registro del SHOCK,[3] la ruptura septal ventricular ocurrió en < 1% de los pacientes con IAM[46,92] y fue responsable del CC en 3.9%, y se presenta generalmente en las primeras 24 h del infarto.

Los pacientes con ruptura septal ventricular tienen una severa insuficiencia cardiaca o CC con la presencia de un frémito y soplo holosistólico paraesternal. Lo característico es un cortocircuito intracardiaco de izquierda a derecha (salto oximétrico de la aurícula derecha al ventrículo derecho). El trazo de presiones con el catéter de la arteria pulmonar puede registrar una onda V gigante y dificultar el diagnóstico diferencial con insuficiencia mitral, por lo que es urgente hacer un ecocardiograma.

La estabilización con medidas farmacológicas y BIAC es de vital importancia; sin embargo, la reparación quirúrgica es la única opción viable para la sobrevida a largo plazo. El momento quirúrgico es controversial, pero se sugiere que la cirugía no se retrase varios días y que se realice dentro de las siguientes 48 h de la ruptura. No obstante, la complicación se asocia con una alta frecuencia de mortalidad tanto con terapia médica como con terapia quirúrgica; en el registro del SHOCK la mortalidad fue de 81% a pesar de la cirugía.[93]

La ruptura de la pared libre del ventrículo izquierdo generalmente se presenta durante la primera semana después del infarto; ocurre entre 1 y 6% de los pacientes con IAM[46,92] y su incidencia ha disminuido. Los pacientes con mayor riesgo de ruptura de la pared libre son los de edad avanzada, las mujeres y los que presentan el antecedente de hipertensión. El diagnóstico se hace mediante una ecocardiografía, donde se documenta un derrame pericárdico y puede observarse el área de ruptura. En el registro del SHOCK la ruptura de la pared libre representó 1.4% de los CC; a 21 de los 28 pacientes se les realizó cirugía y la mortalidad fue de 62%.[94,95]

REFERENCIAS

1. **Lindholm MG, Kober L, Boesgaard S *et al.,*** on behalf of the TRACE study group: Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. Prognostic impact of early and late shock development. *Eur Heart J* 2003;24:258–265.
2. **Killip T:** Cardiogenic shock complicating myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:47–48.
3. **Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA *et al.,*** for the SHOCK investigators: Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. Etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK trial registry. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1063–1070.
4. **Hollenberg SM, Kavinsky CJ, Parrillo JE:** Cardiogenic shock. *Ann Intern Med* 1999;131:47–59.
5. **Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA *et al.:*** Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction–etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1063–1070.
6. **Leor J, Goldbourt U, Reicher RH, Kaplinsky E, Behar S:** Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction in patients without heart failure on admission: incidence, risk factors, and outcome. *Am J Med* 1993;94:265–273.
7. **Goldberg RJ, Samad NA, Yarzebski J, Gurwitz J, Bigelow C *et al.:*** Temporal trends in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999;340 (15):1162–1168.
8. **Holmes DR Jr, Bates ER, Kleiman NS *et al.:*** Contemporary reperfusion therapy for cardiogenic shock: the GUSTO–I trial experience. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:668–674.
9. **Babaev A, Frederick PD, Paste DJ *et al.:*** Trends in management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *JAMA* 2005;294:448–454.
10. **Hasdai D, Harrington RA, Hochman JS, Califf RM, Battler A *et al.:*** Platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade and outcome of cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes without persistent ST–segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:685–692.
11. **Lindholm MG, Kober L, Boesgaard S, Torp–Pedersen C, Aldershvile J:** Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: prognostic impact of early and late shock development. *Eur Heart J* 2003;24:258–265.
12. **Hasdai D, Califf RM, Thompson TD, Hochman JS, Ohman EM *et al.:*** Predictors of cardiogenic shock after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(1):136–143.
13. **Holmes DR, Bates ER, Kleiman NS *et al.:*** Contemporary reperfusion therapy for cardiogenic shock: The GUSTO–I trial experience. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:668–674.
14. **Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA *et al.:*** Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: SHOCK Investigators: should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999;341: 625–634.

15. **Kloner RA, Bolli R, Marban E *et al.:*** Medical and cellular implication of stunning, hibernation, and preconditioning: an NHLBI workshop. *Circulation* 1998;97:1848–1867.
16. **Reynolds HR, Anand SK, Fox JM *et al.:*** Restrictive physiology shock: observations from echocardiography. *Am Heart J* 2006;151:890.e9–890.e15.
17. **Ramanathan K, Harkness SM, Nayar AC, Cosmi JE, Sleeper LS *et al.:*** Cardiogenic shock in patients with preserved left ventricular systolic function: characteristics and insight into mechanisms. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:241A.
18. **Dargie HJ:** Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left–ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet* 2001;357:1385–1390.
19. **Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR *et al.:*** Prophylactic use of an implantable cardioverter–defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481–2488.
20. **Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ *et al.:*** Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877–883.
21. **Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA *et al.:*** Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. *Circulation* 2002;106:2194–2199.
22. **Pfeffer MA, McMurray JJ, Velázquez EJ, Rouleau JL, Kober L *et al.:*** Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893–1906.
23. **Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ *et al.:*** Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM–Overall programme. *Lancet* 2003;362:759–766.
24. **Pitt B, Poole WPA, Segal R, Martínez FA, Dickstein K *et al.:*** Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial: the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582–1587.
25. **Pitt B, White H, Nicolau J, Martínez F, Gheorghiade M *et al.:*** Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:425–431.
26. **Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A *et al.:*** Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709–717.
27. **Poole WPA, Swedberg K, Cleland JG, di Lenarda A, Hanrath P *et al.:*** Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362:7–13.
28. **Stevenson LW, Miller LW, Desvigne NP, Ascheim DD, Parides MK *et al.:*** Left ventricular assist device as destination for patients undergoing intravenous inotropic therapy: a subset analysis from REMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance in Treatment of Chronic Heart Failure). *Circulation* 2004;110:975–981.
29. **Hochman JS:** Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. *Circulation* 2003;107:2998–3002.
30. **Kohsaka S, Menon V, Lowe AM *et al.:*** Systemic inflammatory response syndrome after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Arch Intern Med* 2005;165:1643–1650.
31. **Feng O, Lu X, Jones DL *et al.:*** Increased inducible nitric oxide synthase expression contributes to myocardial dysfunction and higher mortality after myocardial infarction in mice. *Circulation* 2001;104:700–704.
32. **Cotter G, Kaluski E, Blatt A *et al.:*** L–MNMA (a nitric oxide synthase inhibitor) is effective in the treatment of cardiogenic shock. *Circulation* 2000;101:1359–1361.
33. **Brunkhorst FM, Clark AL, Forycki ZF, Anker SD:** Pyrexia, procalcitonin, immune activation and survival in cardiogenic shock: the potential importance of bacterial translocation. *Int J Cardiol* 1999;72:3–10.
34. **Theroux P, Armstrong PW, Mahaffey KW, Hochman JS, Malloy KJ *et al.:*** Prognostic significance of blood markers of inflammation in patients with ST–segment elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty and effects of pexelizumab, a C5 inhibitor: a substudy of the COMMA trial. *Eur Heart J* 2005;26:1964–1970.
35. **Zhang C, Xu X, Potter BJ, Wang W, Kuo L *et al.:*** TNF–alpha contributes to endothelial dysfunction in ischemia/reperfusion injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:475–480.
36. **Berkowitz MJ, Picard MH, Harkness S *et al.:*** Echocardiographic and angiographic correlations in patients with cardiogenic shock secondary to acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006;98:1004–1008.
37. **Connors AFJ, Speroff T, Dawson NV *et al.:*** The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *JAMA* 1996;276:889–897.
38. **Hasdai D, Holmes DR Jr, Califf RM *et al.:*** Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: predictors of death. *Am Heart J* 1999;138:21–31.
39. **McGhie AI, Golstein RA:** Pathogenesis and management of acute heart failure and cardiogenic shock: role of inotropic therapy. *Chest* 1992;102(Suppl 2):626S–632S.
40. **Chatterjee K, Parmley WW:** The role of vasodilator therapy in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 1976;19:301–325.
41. **Cohn JN, Franciosa JA:** Vasodilator therapy of cardiac failure. *N Engl J Med* 1977;297:27–31 .
42. **Franciosa JA, Pierpont G, Cohn JN:** Hemodynamic improvement after oral hydralazine in left ventricular failure. *Ann Intern Med* 1977;86:388–393.
43. **Chatterjee K, Drew D, Parmley WW, Klausner SC, Polansky J *et al.:*** Combination vasodilator therapy for severe chronic heart failure. *Ann Intern Med* 1976;85: 467–470.
44. **Tan LB:** Clinical and research implications of new concepts in the assessment of cardiac pumping performance in heart failure. *Cardiovasc Research* 1987;21:615–622.
45. **Fincke R, Hochman JS, Lowe AM, Menon V *et al.*,** for the SHOCK Investigators: Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK Trial Registry. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:340–348.
46. **Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER *et al.:*** ACC/AHA

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

guidelines for the management of patients with ST–elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). ACC/AHA Practice Guidelines 2004.

47. **Menon V, Hochman JS:** Management of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Heart* 2003;88: 531–537.
48. **Holzer J, Karliner JS, O'Rourke RA, Pitt W, Ross J:** Effectiveness of dopamine in patients with cardiogenic shock. *Am J Cardiol* 1973;32:79–84.
49. **Goldberg LI, Hsieh YY, Resnekov L:** Newer catecholamines for treatment of heart failure and shock: an update on dopamine and first look at dobutamine. *Prog Cardiovasc Dis* 1977;19:327–340.
50. **Moyer J, Skelton J, Millis L:** Norepinephrine: effect in normal subjects; use in treatment of shock unresponsive to other measures. *Am J Med* 1953;15:330–343.
51. **Tuttle RR, Millis J:** Dobutamine: development of a new catecholamine to selective increase cardiac contractility. *Circ Res* 1975;36:185–196.
52. **Gillespie TA, Ambos HD, Sobel BE, Roberts R:** Effects of dobutamine in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1977;39:588–594.
53. **Keung EC, Siskind SJ, Sonneblick EH, Ribner HS, Schwartz WJ *et al.:*** Dobutamine therapy in acute myocardial infarction. *JAMA* 1981;245:144–146.
54. **Benotti JR, Grossman W, Braunwald E, Davalos DD, Alousi AA:** Hemodynamic assessment of amrinone. A new inotropic agent. *N Engl J Med* 1978;299:1373–1377.
55. **Millard RW, Dube G, Grupp G, Grupp I, Alousi A *et al.:*** Direct vasodilator and positive inotropic actions of amrinone. *J Moll Cell Cardiol* 1980;12:647–652.
56. **Jaski BE, Fifer MA, Wright RF, Braunwald E, Colucci WS:** Positive inotropic and vasodilator actions of milrinone in patients with severe congestive heart failure. Dose–response relationships and comparison to nitroprusside. *J Clin Invest* 1985;75:643–649.
57. **Gage J, Rutman H, Lucido D, LeJemtel TH:** Additive effects of dobutamine and amrinone on myocardial contractility and ventricular performance in patients with severe heart failure. *Circulation* 1986;74:367–373.
58. **Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, Cibicciotti RS, Sageman WS *et al.:*** Decreased catecholamine sensitivity an beta–adrenergic–receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med* 1982;307:205–211.
59. **Lilleberg J, Ylonen V, Lehtonen L, Toivonen L:** The calcium sensitizer levosimendan and cardiac arrhythmias: an analysis of the safety database of heart failure treatment studies. *Scand Cardiovasc J* 2004;38:80–84.
60. **Schwinger RHG, Brixius K:** Sensitization of the myofilaments and its implication for treatment in human heart failure (in German). *Deutsch Med Wochenschr* 2005;30:969–973.
61. **Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N *et al.:*** Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction: a randomized, placebo–controlled, double–blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J* 2002;23:1422–1432.
62. **Follath F, Cleland JGF, Just H *et al.:*** Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low–output heart failure (the LIDO study): a randomized double–blind trial. *Lancet* 2002;360:196–202.
63. **Cleland JGF, Ghosh J, Freemantle N *et al.:*** Clinical trials update and cumulative meta–analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD–HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS–US, RIO–LIPIDS and cardiac resynchronization therapy in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004;6:501–508.
64. **Delle KG, Buberl A, Geppert A *et al.:*** Hemodynamic effects of a continuous infusion of levosimendan in critically ill patients with cardiogenic shock requiring catecholamines. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:1251–1256.
65. **Flaherty JT, Becker LC, Bulkley BH, Weiss JL *et al.:*** A randomized trial of intravenous nitroglycerin in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1983;68:576–588.
66. **Chatterjee K:** Vasodilator therapy for heart failure. *Ann Intern Med* 1975;83:421–423.
67. **Cotter G, Blatt A, Kaluski E *et al.:*** LINCS: L–NAME (a NO synthase inhibitor) in the treatment of refractory cardiogenic shock: a prospective randomized study. *Eur Heart J* 2003;24;1287–1295.
68. **Alexander JH, Reynolds HR *et al.*** TRIUMPH Investigators: Effect of tilarginine acetate in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock: the TRIUMPH randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:1657–1666.
69. **Argenziano M, Chen JM, Choudhri AF *et al.:*** Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: identification of predisposing factors and use of a novel pressor agent. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:973– 980.
70. **Holmes CL, Patel B, Russell JA, Walley KR:** Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest* 2001;120:989–1002.
71. **González PH, Martínez SCG, Vieyra HA, Arias MU, Juárez HE *et al.:*** *Vasopressin for treatment of cardiogenic shock in patients with acute coronary syndrome.* Word Congress of Cardiology, Barcelona 2006. Abstract (poster presentation) P2099.
72. **Jolly S, Newton G, Horlick E, Seidelin PH, Ross HJ *et al.:*** Effect of vasopressin on hemodynamics in patients with refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005;96(12):1617–1620.
73. **Lee MS, Makkar RR:** Percutaneous left ventricular support devices. *Cardiol Clin* 2006;24:265–275.
74. **Sanborn TA, Sleeper LA, Bates ER *et al.:*** Impact of thrombolysis, intra–aortic balloon pump counterpulsation, and their combination in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol* 2000;36(3 Suppl A):1123–1129.
75. **Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT *et al.:*** Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 through 1999: the National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2056–2063.
76. **Hochman JS, Sleeper LA, White HD *et al.:*** One–year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA* 2001;285:190–192.
77. **Trost JC, Hillis LD:** Intra–aortic balloon counterpulsation. *Am J Cardiol* 2006;97:1391–1398.
78. **Ellis TC, Lev E, Yazbek NF *et al.:*** Therapeutic strategies for

cardiogenic shock, 2006. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2006;8:79–94.
79. **Bjorklund E, Stenestrand U, Lindback J *et al.:*** Pre–hospital thrombolysis delivered by paramedics is associated with reduced time delay and mortality in ambulance–transported real–life patients with ST–elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27:1146–1152.
80. **Hasdai D, Califf RM, Thompson TD *et al.:*** Predictors of cardiogenic shock after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:136–143.
81. **Duvernoy CS, Bates ER:** Management of cardiogenic shock attributable to acute myocardial infarction in the reperfusion era. *J Intens Care Med* 2005;4:188–198.
82. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators. *N Engl J Med* 1993;329:1615–1522.
83. **Keeley EC, Boura JA, Grines CL *et al.:*** Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet* 2003;361:13–20.
84. **Urban P, Stauffer JC, Bleed D *et al.:*** A randomized evaluation of early revascularization to treat shock complicating acute myocardial infarction. The (SWISS) Multicenter Trial of Angioplasty for shock. *Eur Heart J* 1999;20:1030–1038.
85. **Hochman JS, Sleeper LA, White HD *et al.:*** One–year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA* 2001;285:190–192.
86. **Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG *et al.:*** Early revascularization and long–term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA* 2006;295:2511–2515.
87. **Ohman EM, Chang PP:** Improving quality of life after cardiogenic shock: do more revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:274–276.
88. **Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER *et al.:*** ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST–elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). ACC/AHA–Practice–Guidelines, 2004. http://www.acc.org/clinical/guidelines/stemi/index.pdf–.
89. **Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R *et al.:*** ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation* 2004;100:e340.
90. **Bowers TR, O'Neill WW, Grines C *et al.:*** Effect of reperfusion on biventricular function and survival after right ventricular infarction. *N Engl J Med* 1998;338:933–940.
91. **Thompson CR, Buller CE, Sleeper LA *et al.:*** Cardiogenic shock due to acute severe mitral regurgitation complicating acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1104–1109.
92. **Menon V, Hochman JS:** Management of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Heart* 2003;88:531–537.
93. **Menon V, Webb JG, Hillis LD *et al.:*** Outcome and profile of ventricular septal rupture with cardiogenic shock after myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1110–1116.
94. **Holmes DR Jr, Bates ER, Kleiman NS *et al.:*** Contemporary reperfusion therapy for cardiogenic shock after myocardial infarction: The GUSTO–I trial experience. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:668–674.
95. **Slater J, Brown RJ, Antonelli TA *et al.:*** Cardiogenic shock due to cardiac free–wall rupture or tamponade after acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1117–1122.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 17

Metabolismo cardiaco

Roxana Carbó Zabala, Martín Martínez Rosas, Pastor Luna Ortiz

El sistema cardiovascular consiste en un cúmulo de vasos sanguíneos, a través de los cuales fluye la sangre, y una bomba que produce el flujo. Los mamíferos tienen dos circuitos de circulación, cuyos inicio y final están en el corazón, dividiéndose en dos mitades funcionales.

El corazón es un músculo estriado estructurado de forma helicoidal y orientado tridimensionalmente que vacía un contenido viscoso contra unas resistencias periféricas, por lo que es energéticamente muy demandante y tiene la capacidad de adaptarse a bombear la cantidad de sangre necesaria para sus requerimientos orgánicos.

La función del corazón consiste en enviar sangre no oxigenada a los pulmones y sangre oxigenada a todo el cuerpo, lo cual mantiene un volumen mínimo adecuado a las necesidades periféricas de los tejidos. El ciclo cardiaco consta de la fase de relajación o diástole, en la cual el corazón se llena de sangre y se oxigena a sí mismo, y de la fase de contracción o sístole, durante la cual expulsa la sangre contenida en los ventrículos. Su función normal depende de una adecuada oxigenación y perfusión coronaria que lo provea también de nutrientes para su sobrevivencia.[1] El corazón se considera también como un órgano de descarga eléctrica con numerosas funciones endocrinas.

APORTE SANGUÍNEO DEL PROPIO CORAZÓN

El corazón es un órgano aerobio que depende principalmente de la oxidación de sustratos para la generación de energía. El consumo de O_2 del corazón (MVO_2) está determinado por la frecuencia y contractilidad cardiacas (reguladas por el tono simpático cardiaco) y la tensión de la pared ventricular durante la sístole. Esta última depende, a su vez, de la presión diastólica que distiende al ventrículo antes de contraerse (precarga) y de la fuerza contra la que se contrae el ventrículo (poscarga); en la práctica, ambos parámetros equivalen a la presión telediastólica ventricular izquierda y a las resistencias vasculares periféricas, respectivamente.[2] Son tres los factores que controlan el flujo sanguíneo coronario:

1. El gradiente de perfusión coronaria, que está determinado por la diferencia entre la presión diastólica aórtica y la presión telediastólica del ventrículo izquierdo. Cuanto mayor sea la diferencia, mayor será el flujo coronario.
2. La duración de la diástole, que es el momento del ciclo cardiaco en el que se realiza el flujo coronario efectivo.
3. Las resistencias vasculares coronarias, que a su vez están reguladas por factores intrínsecos (tono vegetativo, productos metabólicos) y extrínsecos (compresión mecánica de los vasos intramiocárdicos durante la sístole).

El corazón de los seres humanos utiliza 78 mL de su MVO_2 y emplea como sustrato, en primer lugar, los ácidos grasos (68%) y después el ácido láctico (15%) y la glucosa (16%). La despolarización del corazón no contráctil es de apenas 0.5% de su MVO_2, por lo que el mayor consumo está dirigido a la actividad contráctil y el máximo costo energético depende del acoplamiento excitación–contracción–relajación, específicamente del movimiento de calcio del retículo sarcoplásmico al

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

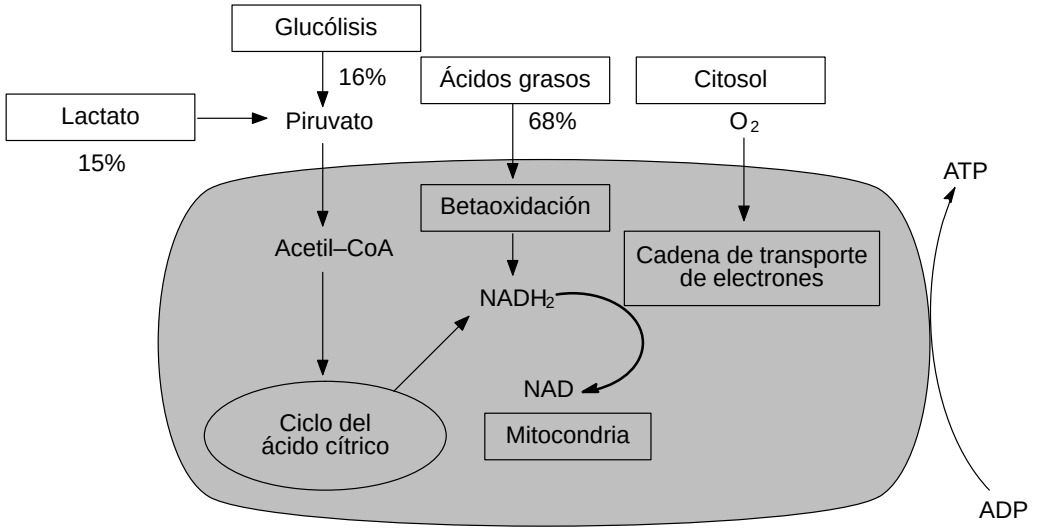


Figura 17–1. Metabolismo energético en la mitocondria. Modificado de la referencia 19. NAD: nicotinamida adenina dinucleótico; CoA: coenzima A; ADP: adenosín difosfato; ATP: adenosín trifosfato.

mioplasma (sístole) y del mioplasma al retículo sarcoplásmico (diástole) (figura 17–1).

MANEJO DE LOS LÍPIDOS POR PARTE DEL CORAZÓN

Como se sabe, el corazón requiere un elevado y continuo aporte de energía, por lo cual, a diferencia del músculo esquelético, presenta un metabolismo aerobio constante, lo cual explica por qué las mitocondrias representan la mitad de su volumen celular.[3]

En la matriz mitocondrial ocurre la ruta aerobia del metabolismo energético, originado por el ciclo de Krebs o ciclo del ácido cítrico, donde el principal impulsor es la acetilcoenzima A (acetil–CoA). La mayor parte de la acetil–CoA que oxida las mitocondrias del tejido cardiaco normal se deriva del catabolismo de los ácidos grasos, en especial oleico y palmítico.[4] Una vez dentro de la célula los ácidos grasos son esterificados a la acetil–CoA por la acil–CoA sintetasa y en las mitocondrias entran en la cascada de la betaoxidación. El proceso de la β oxidación consiste en la eliminación secuencial de una molécula de dos carbonos por oxidación del carbono en la posición beta de la molécula acil–CoA. El metabolismo de ácidos grasos es el mayor productor de ATP en el corazón; esta vía, a pesar de que requiere cerca de 11% más oxígeno, produce una cantidad equivalente de ATP a la obtenida por la oxidación de glucosa con tres veces menos moléculas.[5]

En el cuadro 17–1[6] se muestra el balance energético del metabolismo de la glucosa y de los ácidos grasos. Se puede observar que los ácidos grasos producen mayor cantidad de energía por cada molécula de sustrato que los carbohidratos.

La oxidación de ácidos grasos es la mayor fuente (entre 60 y 90%) de acetil coenzima A en la mitocondria, la cual puede provenir también de la transferencia de piruvato glucolítico. Dicha acetil coenzima A entra en el ciclo de ácidos tricarboxílicos (ciclo de Krebs), donde es oxidada y utilizada para producir las coenzimas reducidas (nicotina–adenina–dinucleótido o $NADH_2$ y flavin–adenin–dinucleótido o $FADH_2$) que se utilizan como cofactores enzimáticos para la cadena respiratoria o de transporte de electrones. En condiciones de oxigenación, la cadena de transferencia de electrones saca de la mitocondria protones y fosforila el ADP produciendo ATP; este proceso se denomina fosforilación oxidativa. Cuando el oxígeno está presente para la fosforilación

Cuadro 17–1. Balance energético del metabolismo de glucosa y ácidos grasos

Sustrato	Vía metabólica	Localización	Producto energético
Glucosa	Glucólisis	Citosol	2 ATP
	Ciclo de Krebs	Mitocondria	+ 2 AT y 2 GTP
	Fosforilación oxidativa	Mitocondria	32 ATP
			36 ATP
Pamitato	β oxidación	Mitocondria	129 ATP

oxidativa, la ATPasa actúa como sitio de producción de ATP en las células animales.[6]

Se sabe que 20% de todo el oxígeno consumido por cualquier tipo celular en los mamíferos se emplea en la fuga de protones de la mitocondria más que en la respiración mitocondrial y que del 80% restante que sí esta acoplado a la síntesis de ATP, 25% se utiliza para la síntesis de proteínas, 19% lo ocupa la ATPasa de Na^+/K^+, 5% lo usa la ATPasa de Ca^{2+}, 3% lo consume la ATPasa de actinomiosina y 7% se destina para la producción de sustratos gluconeogénicos, como el lactato, que se lleva a cabo en el hígado.[7]

Los cuerpos cetónicos son sustancias que normalmente no produce el organismo en grandes cantidades. Sin embargo, cuando ocurre la activación prolongada e intensa del proceso lipolítico, es decir de la hidrólisis de triacilgliceroles en el tejido adiposo con liberación de ácidos grasos a la circulación, una parte importante de éstos es captada por el hígado, que transforma el excedente de acetil–CoA en cuerpos cetónicos.[8] La producción de cuerpos cetónicos se da en condiciones como el ejercicio físico intenso, el ayuno prolongado y la diabetes mellitus mal controlada, en las cuales el organismo emite señales de alto requerimiento energético. Los tejidos musculares cardiaco y esquelético son capaces de utilizar cuerpos cetónicos para producir energía en la misma forma en que lo hacen otros tejidos, es decir, transformándolos nuevamente en acetil–CoA, con la cual alimentan su propio ciclo de Krebs y propician la síntesis de ATP.[9]

Los ácidos grasos son aportados al músculo cardiaco por la sangre, donde se encuentran como ácidos grasos libres (formando complejos con albúmina) o como triacilgliceroles (combinaciones de glicerol con ácidos grasos), formando parte de los quilomicrones o de las lipoproteínas de muy baja densidad (LPBD). Los quilomicrones son lipoproteínas que se forman en el intestino durante el posprandio y transportan triacilgliceroles y otros componentes lipídicos de la dieta, mientras que las LPBD transportan triacilgliceroles formados en el hígado a partir de los excedentes de la glucosa procedente de la dieta.[10] La extracción de ácidos grasos a partir de quilomicrones y LPBD se lleva a cabo mediante la enzima lipoproteína lipasa, que se localiza en el endotelio vascular.

Aunque originalmente se creía que la captura de ácidos grasos de cadena larga por parte de los cardiomiocitos era puramente por el proceso de difusión a través del sarcolema,[11,12] después se mostró que el transporte ocurre por un mecanismo predominantemente mediado por proteínas.[13–15] Los ácidos grasos que están libres son captados por los cardiomiocitos, donde forman complejos con las proteínas unidoras de ácidos grasos (FABP, por sus siglas en inglés), las cuales son necesarias para mantener estables a los ácidos grasos en el medio acuoso, dado el carácter fuertemente hidrofóbico de las cadenas de carbono de dichas sustancias.[16] La función de los genes que codifican para las FABP está conservada a través de la evolución, ya que estas proteínas se encuentran en diversos organismos que van desde levaduras, gusanos y bacterias hasta mamíferos, y son importantes en enfermedades como la diabetes y la obesidad, donde existe un mal funcionamiento de estos transportadores.[17]

Se han propuesto cinco proteínas como posibles mediadoras de la entrada de los ácidos grasos de cadena larga al interior de las células: FABPlpm *(liver plasma membrane*, hepática), 56 KDa FABP (renal), caveolina, translocasa de ácidos grasos (FAT/CD36) y 63 KDa FABP. El descubrimiento de esta familia diversa, pero altamente homóloga de FABPs, es reminiscente de la familia de transportadores de glucosa.[18] La translocasa de ácidos grasos (FAT/CD36) es una proteína que se expresa de manera abundante en los tejidos con alta actividad metabólica de ácidos grasos, como en el corazón, y tiene un papel importante en la producción de energía. El amplio margen de concentración de los ácidos grasos en el plasma se debe al control hormonal por la insulina y la noradrenalina en los tejidos. La insulina disminuye los niveles de ácidos grasos, como ocurre en el periodo posprandial. Por otro lado, la noradrenalina aumenta la liberación de ácidos grasos, por ejemplo durante el estrés, el ejercicio físico, el ayuno o la isquemia miocárdica.[19]

MANEJO DE LOS CARBOHIDRATOS POR PARTE DEL CORAZÓN

Los requerimientos metabólicos del corazón adulto son muy similares entre las diferentes especies de mamíferos.[20] Se ha demostrado que el metabolismo del corazón adulto utiliza ácidos grasos preferentemente sobre los carbohidratos para la obtención de energía tanto en estudios *in vivo* como *in vitro*,[21,22] y que este tipo de sustrato es el responsable de más de la mitad del consumo de oxígeno.[23] No obstante, en este órgano existe una tasa mínima de oxidación de glucosa para alimentar el ciclo de ácido cítrico con piruvato que pasa a acetil–CoA o a oxaloacetato. La utilización de carbohidratos y ácidos grasos está regulada por las tasas de consumo y producción de moléculas de alta energía en el músculo cardiaco.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El metabolismo de carbohidratos tiene dos componentes: glucólisis y oxidación de glucosa. La glucólisis, la cual constituye la primera etapa de la vía metabólica de los carbohidratos, tiene la ventaja de poder producir ATP sin necesidad de oxígeno. A pesar de que la glucólisis sólo contribuye con 1 a 5% de la formación de todo el ATP en el corazón aerobio normal, el ATP glucolítico parece tener un papel especial en el mantenimiento de la homeostasis de los cardiomiocitos. En el otro componente del metabolismo de la glucosa, la oxidación de la glucosa, el piruvato que se deriva de la glucólisis entra en la mitocondria y después es metabolizado para formar ATP. El piruvato también se forma por el lactato en el corazón de humanos sanos. La presencia y sobre todo el metabolismo de los ácidos grasos de cadena larga inhiben el transporte de glucosa. La presencia de altos niveles de ácidos grasos inhibe el complejo de la piruvato deshidrogenasa y la tasa de oxidación de glucosa es menor, de modo que la glucólisis que ocurre genera lactato en lugar de piruvato, produciendo la acidificación que se observa en la isquemia, donde además hay limitación del aporte de oxígeno. La glucólisis es una vía metabólica constitutiva vital y su ausencia no es compatible con la vida. Se la considera como la ruta metabólica que transforma la glucosa en piruvato en presencia de oxígeno con una ganancia neta de dos moléculas de alta energía (ATP). Si este proceso ocurre en ausencia de oxígeno, se genera lactato como producto final, con un rendimiento energético semejante. Durante la falta de oxígeno, tanto el ATP como el citrato disminuyen y estimulan la glucólisis. Esta vía tiene una función doble: degradar la glucosa para generar ATP y suministrar unidades de tres carbonos que se usarán en otros procesos metabólicos. La oxidación de glucosa se considera como la transformación total de la molécula de glucosa a CO_2 y H_2O generando un total de 38 moléculas de ATP.[6] Un punto en el que la glucólisis puede ser inhibida por los ácidos grasos es la conversión del piruvato a acetil–CoA, la cual se realiza en la mitocondria. La oxidación del piruvato a acetil–CoA es catalizada por el complejo de la piruvato–deshidrogenasa (PDH). Cuando se acelera el metabolismo del piruvato por la PDH las células cardiacas se benefician, ya que menos piruvato se convierte en lactato, el cual acidifica el interior celular.[24] La actividad de esta enzima es regulada por el nivel de ATP y de calcio. Cuando se elevan los niveles de ATP, que es el producto final del ciclo de Krebs y de la fosforilación oxidativa, el complejo PDH se inhibe y lentifica la formación de acetil–CoA y, por lo tanto, de ATP.[25,26] El hecho de que el metabolismo de ácidos grasos compita por sustratos, como la acetil coenzima A, puede interferir con la glucólisis[27] (figura 17–2).

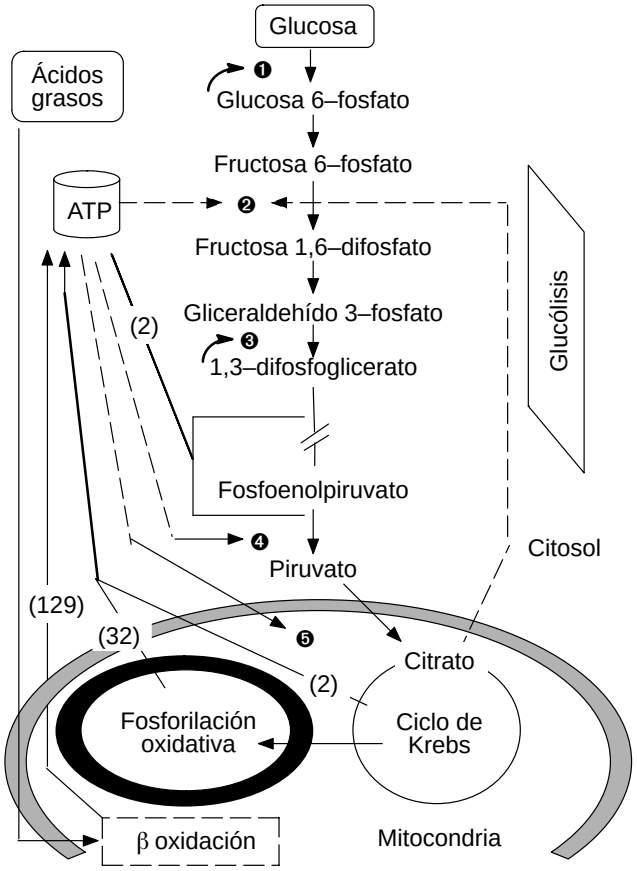


Figura 17–2. Regulación de la vía glucolítica. Inhibiciones representadas por las líneas punteadas. ❶ hexocinasa; ❷ fosfofructocinasa; ❸ gliceraldehído 3–fosfato deshidrogenasa (GADPH); ❹ piruvato cinasa; ❺ piruvato deshidrogenasa. ATP: adenosín trifosfato. Los números entre paréntesis son los ATP producidos por cada vía (Carbó, 2003).

En el músculo cardiaco, el metabolismo de ácidos grasos inhibe la glucólisis y el metabolismo de carbohidratos disminuye la oxidación de ácidos grasos, inhibiendo la carnitín–palmitoil transferasa (CPT–1), que transporta a los ácidos grasos al interior de la mitocondria. Los niveles elevados de acetil–CoA producidos tanto por la misma degradación de ácidos grasos (retroalimentación negativa) como por el metabolismo de carbohidratos (regulación) no atraviesan la membrana mitocondrial y para salir al citosol y participar en la biosíntesis de los ácidos grasos requieren mecanismos de transporte. Uno de ellos es el de la acetil carnitina, donde la acetil–CoA sale al citosol como acetil carnitina para aumentar los niveles de malonil CoA e inhibir a la CPT–1 y, por lo tanto, la entrada de ácidos grasos en la mitocondria para su oxidación[28] (figura 17–3). Esta vía es minoritaria, puesto que la mayor parte de la acetil–CoA se convierte en citrato utilizando la citrato sintetasa, que sale de la matriz mitocondrial a través del transpor-

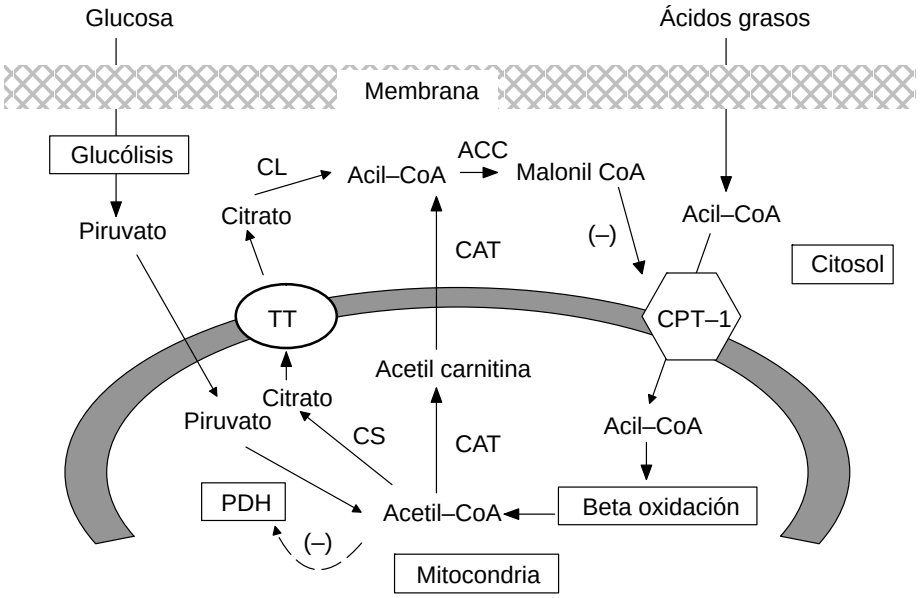


Figura 17–3. Regulación de la oxidación de ácidos grasos y glucólisis. ACC: acetil–CoA carboxilasa; CAT: carnitil acetil transferasa; CL: citrato liasa; CPT–1: carnitil palmitoil transferasa 1; CS: citrato sintetasa; PDH: piruvato deshidrogenasa; TT: transportador de tricarboxilato. Inhibiciones representadas por las líneas punteadas (Carbó, 2003).

tador de tricarboxilato y se reconvierte en acetil–CoA mediante la actividad de la citrato liasa.

Cuando la carga energética es grande se inhiben considerablemente dos enzimas de la β oxidación. El NADH inhibe a la 3–hidroxiacil–CoA deshidrogenasa y la acetil coenzima A a la tiolasa, que son las dos enzimas más importantes y recurrentes en la β–oxidación.[29]

La glucosa es una molécula que entra en las células a través de un proceso de difusión facilitada que depende de un gradiente de concentración, de los requerimientos metabólicos de la célula y de la regulación por otras vías metabólicas. En este proceso intervienen los transportadores de glucosa conocidos como Gluts, que son proteínas con algunas secuencias altamente conservadas, que translocan a la glucosa del espacio extracelular al citosol.

Son moléculas que no están acopladas a ningún componente que requiera energía y son diferentes del cotransporte dependiente de Na^+ del intestino. En función de sus similitudes estructurales, forman parte de una familia de facilitadores del transporte de azúcar–polioles, cuya nomenclatura se basa en los símbolos de los genes que codifican a estas proteínas (SLC2A). Se dividen en tres clases:

- Clase I (Glut 1 y 3, Glut 2 y 4): se distinguen por su distribución tisular y su regulación hormonal.
- Clase II (Glut 5 y 7, Glut 9 y 11): se caracterizan porque se encuentran en un sistema de vesículas recicladas.
- Clase III (Glut 8, Glut 10 y 12): se distinguen porque carecen de sitio de glucosilación en el primer dominio extracelular.[30]

Todos se expresan en una forma muy específica en los tejidos.[31] El corazón posee tanto Glut 1 como Glut 4, y recientemente se reportó que también están presentes los Glut 11 y 12, aunque no está muy clara su función.[30]

El Glut 1 es el encargado de introducir en las células la glucosa utilizada en el consumo basal, por lo que se encuentra en todos los tejidos; quizá es regulado por insulina de manera dosis–dependiente y por el sustrato que modula esta respuesta.[32] Esta hormona no sólo estimula la translocación de Glut 4, sino también la del Glut 1.[33] Se ha observado que durante la isquemia persistente hay un aumento en la expresión del Glut 1 en el tejido cardiaco y no tanto en la de Glut 4.[34]

A través de sus mecanismos de regulación mucho más eficientes, el Glut 4 le permite al órgano adaptarse a cambios violentos en los requerimientos energéticos cubiertos por este carbohidrato. Se expresa en tejidos donde la insulina estimula el transporte de glucosa. Esta hormona provoca una translocación rápida de los Glut 4 de los sitios intracelulares hacia la membrana plasmática. El estado basal del Glut 4 está concentrado en las estructuras tubulovesiculares de la región trans del aparato de Golgi, igual que el citosol.[35] Se ha observado que ante el estímulo de la insulina se vacían las pozas intracelulares de almacenaje de este transportador, llamadas microsomas de baja densidad.[36] Se ha observado al Glut

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

4 entrando en vesículas cubiertas y en endosomas tempranos, los cuales se consideran como las vías típicas para la endocitosis de receptores.[37] En la isquemia se induce la translocación de los Glut 4 a la membrana,[38] por lo que los Glut 4 son los responsables de la captura de glucosa,[39] y al administrar concentraciones altas de glucosa se protege al tejido isquémico a través de una mayor entrada de sustrato por medio de estos transportadores.[40]

Las FABPs, como los Gluts, difieren entre ellos debido a las especificaciones de sustrato, cinéticas de captura y regulación hormonal.[41] De hecho, los niveles de ácidos grasos de la sangre se pueden regular por la insulina y están mal regulados en enfermedades como la diabetes y la obesidad.[42] Las observaciones muestran el particular papel y la interrelación de los acarreadores de sustratos para glucosa y ácidos grasos de cadena larga en la modulación del metabolismo cardiaco y el desarrollo de las fallas cardiacas.

TRASTORNOS DEL APORTE SANGUÍNEO AL CORAZÓN

Bajo esta denominación se engloban diversos trastornos en los que existe un desequilibrio entre el aporte coronario de O_2 y las necesidades o consumo de O_2 miocárdico (MVO_2). Su manifestación clínica más frecuente es la angina de pecho, definida como dolor, opresión o malestar —generalmente torácico— atribuible a isquemia miocárdica transitoria. En ocasiones la isquemia cardiaca no produce síntomas, por lo que se le llama isquemia silente, mientras que otras veces la isquemia evoluciona hacia la necrosis cardiaca o infarto del miocardio. Los síndromes coronarios agudos (angina inestable e infarto del miocardio) se producen casi siempre por una reducción brusca del flujo sanguíneo coronario producida por la presencia de una placa de ateroma y la superposición de un trombo, y de un aumento brusco y transitorio del tono coronario (vasoespasmo).

El control del flujo sanguíneo coronario, como se sabe, se origina por:

1. El gradiente de perfusión coronaria, que es la diferencia entre la presión diastólica aórtica y la presión telediastólica del ventrículo izquierdo. Cuanto mayor sea la diferencia, mayor será el flujo coronario; por el contrario, una marcada hipotensión disminuye el gradiente y el flujo coronario, pudiendo llegar a producir cardiopatía isquémica.
2. La duración de la diástole, que es cuando se realiza el flujo coronario efectivo. Los fármacos que aumentan la frecuencia cardiaca acortan la duración de la diástole y disminuyen el aporte sanguíneo coronario.
3. Las resistencias vasculares coronarias, reguladas por factores intrínsecos y extrínsecos.

El MVO_2 está determinado por la frecuencia y contractilidad cardiaca, y la tensión de la pared ventricular durante la sístole. Esta última depende, a su vez, de la presión diastólica que distiende al ventrículo antes de contraerse (precarga) y de la fuerza contra la que se contrae el ventrículo (poscarga); en la práctica ambos parámetros equivalen a la presión telediastólica ventricular izquierda y a las resistencias vasculares periféricas, respectivamente. Un aumento de cualquiera de estos cuatro factores incrementa el MVO_2. El ejercicio físico y el aumento del tono simpático (emociones y estrés) aumentan la frecuencia y la contractilidad cardiacas, la presión arterial y el MVO_2, y disminuyen el aporte coronario (se acorta la diástole durante la taquicardia), facilitando la aparición de fenómenos de isquemia coronaria.[2]

Clasificación y tratamiento de la angina de pecho

Existen tres tipos de angina de pecho:

1. **Angina de esfuerzo.** Es la provocada por el ejercicio o por otras situaciones que impliquen un aumento del MVO_2. Se asocia con la presencia de placas de ateroma (lesiones fijas) en las arterias epicárdicas que ocluyen, en mayor o menor grado, la luz vascular. En estas condiciones, el flujo coronario suele ser suficiente en reposo, produciéndose la isquemia al aumentar el MVO_2, pues la estenosis coronaria no permite que el flujo sanguíneo aumente de forma paralela. Los objetivos del tratamiento de la angina de esfuerzo incluyen:
   a. Controlar la angina y mejorar la capacidad física.
   b. Mejorar el pronóstico, disminuyendo la morbilidad (urgencias, hospitalización, revascularización) y la incidencia de infarto del miocardio, y aumentando la supervivencia del paciente si fuera posible. Ambos objetivos pueden alcanzarse con el empleo de nitratos, bloqueadores betaadrenérgicos, antagonistas del calcio y antiagregantes plaquetarios.

c. Retrasar la progresión de la aterosclerosis coronaria con el uso de estatinas. A pesar de que todos estos fármacos producen una mejoría sintomática, sólo el ácido acetilsalicílico y las estatinas reducen la mortalidad.

2. **Angina de reposo.** Aparece de forma espontánea y se asocia con la presencia de un vasoespasmo coronario, por lo que el objetivo terapéutico es suprimirlo con nitratos y antagonistas del calcio.
3. **Angina inestable.** Implica la ruptura de la placa aterosclerótica que estimula la agregación plaquetaria y la formación de un trombo que ocluye, en mayor o menor grado, la luz vascular, y da lugar a la aparición de vasoespasmo coronario. La evolución del cuadro puede dirigirse hacia la lisis espontánea del trombo o hacia la necrosis cardiaca (infarto del miocardio) y la muerte del paciente. En este caso el objetivo consiste en controlar la crisis anginosa y prevenir el infarto del miocardio y la muerte del paciente con la administración de fármacos capaces de suprimir la agregación plaquetaria y la trombosis, y de paso la isquemia.[2]

HIPOXIA

La hipoxia es una isquemia severa donde el metabolismo cardiaco deja de depender de los ácidos grasos para hacerlo de los carbohidratos y optimizar la obtención de energía. La oxidación de carbohidratos y ácidos grasos disminuye, mientras que la glucólisis para producir ATP aumenta y el glucógeno se convierte en la mayor fuente de ATP.

El aporte de glucosa por sangre baja por la disminución o falta de flujo sanguíneo, así que la mayor parte de la glucosa para la glucólisis se origina del glucógeno intracelular. Esa disminución del flujo detiene, a su vez, la liberación de productos finales del metabolismo del corazón, provocando acumulación de lactato y protones, lo cual conlleva a la acidosis celular.[5] Existen pruebas de que la función eléctrica y mecánica del corazón adulto, cuyo metabolismo depende de los lípidos, se modifica por cambios en la concentración de glucosa extracelular en condiciones de hipoxia.[43–46]

Existen varios factores que controlan la glucólisis durante la hipoxia.

1. Control por nucleótidos de adenina: el ATP se rompe a AMP y fosfato, y ambos estimulan la actividad de la fosfofructocinasa y de la fosforilasa B, incrementando el metabolismo de carbohidratos.
2. Control por hidrogeniones y NADH: durante la glucólisis se forman iones hidrógeno y el NADH y la utilización de ellos por vías mitocondriales se ve inhibido por la hipoxia, cuando la conversión de piruvato a lactato utiliza protones y NADH. Durante una perfusión adecuada, casi todos los protones se difunden en el espacio extracelular, pero durante la isquemia se acumulan y exceden el sistema de amortiguamiento intracelular, por lo que afectan la actividad de la fosfofructocinasa. También inhiben la reoxidación mitocondrial de NADH y su subsecuente salida al citosol por la lanzadera de malato–aspartato para poder ser utilizado por la reacción de la deshidrogenasa del 3–fosfogliceraldehído.
3. Control por la disminución de la respiración por ácidos grasos: la oxidación de los ácidos grasos puede inhibir la glucólisis durante el metabolismo oxidativo a nivel de la actividad de la fosfofructocinasa y este proceso acumula citrato. Durante la hipoxia, los ácidos grasos no pueden ser metabolizados para ceder citrato, de modo que el flujo glucolítico no se inhibe. También cuando falta oxígeno, como en la hipoxia, disminuye el ATP cualquiera que sea su origen y, en consecuencia se reducen los procesos que lo utilizan. Disminuyen la inhibición del transporte y fosforilación de glucosa y la actividad de la piruvato deshidrogenasa, por el ATP producido por los ácidos grasos.[27]

En el corazón hipóxico también disminuye el consumo de oxígeno y las concentraciones de nucleótidos de adenosina y de potasio en las mitocondrias. La reducción en los procesos fosforilativos por estos cambios disminuye la actividad del ciclo de Krebs. La capacidad fosforilante de la mitocondria cae drásticamente, bloqueando el transporte de electrones.[47] El daño mitocondrial es decisivo para determinar la reversibilidad del daño cardiaco. Las mitocondrias se ven encogidas, hay condensación de la matriz y las crestas se ensanchan por el bloqueo de transporte de electrones. También se producen poros en la membrana interna y desorganización y transición de la permeabilidad mitocondrial, que es producida por la fuga del citocromo C al citosol ocasionando alteraciones, como apoptosis y necrosis.[48] Se cree que es a nivel de la mitocondria donde se encuentra el mecanismo que le confiere la sensibilidad al oxígeno (sensor de la presión parcial de O_2). La hipoxia produce una inhibición reversible de la citocromo oxidasa y es posible que estos cambios en la cinética de la actividad de dicha

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

enzima provoquen alteraciones en el estado de óxido–reducción de la mitocondria, lo cual le confiere sensibilidad al oxígeno.[49]

La hibernación es un fenómeno que consiste en una respuesta muy bien caracterizada durante la hipoxia crónica en el corazón de los mamíferos. Durante la hibernación, la llegada de oxígeno al miocardio disminuye, resultando en una disminución de la actividad contráctil y el consumo de oxígeno. Esta condición es reversible cuando el flujo sanguíneo se restituye, lo cual indica que esta anormalidad no se debe al daño celular.[6]

ISQUEMIA

Durante la isquemia también se incrementa el consumo de glucosa relativo al de ácidos grasos libres, de manera similar a lo que se describe que ocurre durante la hipoxia. En la manera en que disminuye el flujo de oxígeno, la demanda celular de ATP permanece constante en la mayoría de las células y los tejidos de los mamíferos, dejando un déficit energético que sólo se puede recuperar activando las fuentes de ATP de la vía anaerobia (efecto Pasteur). Sin embargo, la producción de ATP por la vía anaerobia no puede sostener las demandas de energía ya preexistentes por más de unos pocos minutos (cerebro) u horas (músculo), debido a la rápida utilización de los productos fermentables y la nociva acumulación de los productos finales de esta vía.[7] La mayor parte de la glucosa introducida en la célula es oxidada a bióxido de carbono en presencia de oxígeno. Cuando hay isquemia disminuye el oxígeno, se frena la oxidación de glucosa y el glucógeno se degrada para alimentar la glucólisis, que en ausencia de oxígeno tiene como producto final el lactato. En la isquemia, la glucosa es responsable de un porcentaje muy alto del consumo de oxígeno, el cual se reduce a un tercio del normal.

Se ha propuesto que durante la isquemia el flujo glucolítico se inhibe a nivel de la GADPH por acumulación de los productos finales de dicha vía, especialmente lactato, protones y NADH. Es bien sabido y aceptado que las enzimas glucolíticas durante la isquemia son inhibidas por la acumulación de metabolitos, por lo que el flujo también se inhibe.

Los cambios en el metabolismo del tejido infartado ocurren porque la captura y el metabolismo de los ácidos grasos se convierten en un método menos eficaz de generación de energía en ausencia de oxígeno. Además, en ausencia de oxígeno, el rompimiento de ácidos grasos genera la acil–CoA, la cual se acumula e inhibe la transferencia de energía a ATP.[50]

APOYO METABÓLICO

Durante la isquemia las células del músculo cardiaco cambian de combustible, se disminuye la síntesis aeróbica de ATP en las mitocondrias y se activan la glucólisis no oxidativa y la producción de lactato. Esto conduce a una disminución del pH y a la producción de acidosis intracelular con disminución de la función contráctil, pero afecta la ultraestructura y funcionalidad de las mitocondrias, debido a un aumento en la producción de especies reactivas del oxígeno (ERO); también se produce un aumento importante de la salida de potasio de la célula, lo cual despolariza a la célula y disminuye su excitabilidad. Durante los periodos de isquemia los ácidos grasos libres son dañinos para el miocardio porque aumentan el consumo de oxígeno, inhiben la utilización de la glucosa, reducen la contractilidad miocárdica, predisponen a las arritmias y aumentan la producción de radicales libres del oxígeno.[19]

El tratamiento tradicional para la isquemia miocárdica está dirigido a restaurar el balance entre la entrega de oxígeno, la formación de ATP y las demandas miocárdicas de ATP. Esto se ha logrado aumentando el flujo sanguíneo al miocardio por medio de vasodilatación coronaria o disminuyendo los requerimientos de oxígeno en el tejido isquémico por disminución de la frecuencia cardiaca, la presión arterial y la contractilidad, como ocurre con el nicorandilo, que produce una vasodilatación arteriovenosa y coronaria mediante un doble mecanismo:

a. Libera NO, que activa la guanilato ciclasa y los niveles celulares de GMPc, produciendo una vasodilatación venosa.
b. Activa los canales de K regulados por ATP, lo cual hiperpolariza el potencial de membrana y disminuye la probabilidad de apertura de los canales de Ca tipo–L y la [Ca]i, produciendo una vasodilatación arteriovenosa.
c. Estos efectos aparecen en dosis a las que apenas si modifica la frecuencia, la contractilidad o la velocidad de conducción cardiacas. También exhibe propiedades antiagregantes plaquetarias.

Estos métodos de tratamiento de la cardiopatía isquémica han mostrado ser relativamente efectivos, pero tam-

bién se pueden beneficiar con farmacoterapia que logre disminuir los síntomas de isquemia sin deprimir la hemodinamia, optimizando el metabolismo energético en el miocardio isquémico con agentes que mejoren el metabolismo con menor acumulación de lactato y disminución en el pH y el ATP.[19]

Existen diferentes métodos para manipular el metabolismo energético del corazón: uno es aumentando la captación de glucosa y disminuyendo los niveles de ácidos grasos circulantes. Esto se puede lograr con la trimetazidina, que es el primer fármaco antiisquémico cuyos efectos no se relacionan con cambios en las MVO_2 o en el flujo coronario, sino con un efecto protector del metabolismo cardiaco. La trimetazidina mantiene los niveles celulares de ATP y reduce la acidosis y la [Ca]i durante la isquemia. Además, previene el acortamiento de la duración del potencial de acción cardiaco que facilita la aparición de arritmias cardiacas (es decir, que ejerce una acción antiarrítmica del grupo III), reduce la frecuencia sinusal e inhibe la infiltración de neutrófilos (lo cual que le confiere al fármaco una cierta acción antiinflamatoria).[19]

La glucosa asume un papel central en la producción de energía en el corazón isquémico, contribuyendo en la producción de energía, y depende en gran parte de la severidad de la isquemia. En la isquemia moderada la captación de glucosa permanece sin cambios.[51] En la isquemia severa la extracción de glucosa está inversamente relacionada con el flujo coronario,[52] hasta que el grado de isquemia se hace muy severo cuando la glucólisis se inhibe por la acumulación de sus productos. Una vez que se inhibe la glucólisis, la captación de glucosa disminuye progresivamente. La disminución de captación de glucosa durante la isquemia severa y prolongada puede ser frenada por varias intervenciones que protegen el corazón contra la lesión isquémica, como el aumento de glucosa extracelular o la adición de insulina.[19] Existen diferentes métodos para manipular el metabolismo energético del corazón: unos consisten en aumentar la captación de glucosa y disminuir los niveles de ácidos grasos circulantes con el uso de infusión de glucosa e insulina, como se muestra en el cuadro 17–2.[53,54]

Otra forma de aumentar el metabolismo de la glucosa es estimulando la oxidación de glucosa por el aumento de la actividad de la PDH o estimulando indirectamente la PDH por inhibición de la oxidación de los ácidos grasos. El aumento de la oxidación de la glucosa se puede realizar con dicloroacetato, ranolazina, L–carnitina y propionil–L–carnitina, mientras que la disminución de la oxidación de los ácidos grasos se puede realizar inhibiendo la CPT–1 con etomoxil o oxfenicina, o inhibiendo la β–oxidación con trimetazidina y ranolazina (figura 17–4).

En la isquemia–reperfusión aguda, la terapia con glucosa, insulina y potasio (GIK) disminuye la oxidación de ácidos grasos y activa indirectamente la PDH. El corazón insuficiente tiene alteraciones de la homeostasis de calcio. El piruvato disminuye la concentración de protones y aumenta el calcio transitorio y la sensibilidad de los miofilamentos al calcio. La disminución de las concentraciones de protones y la restauración de la homeostasis de calcio se consideran críticas para explicar el efecto benéfico de los moduladores del metabolismo.

Solución polarizante

La primera descripción del tratamiento de insuficiencia cardiaca se hizo en 1912, cuando se observó que la morfología del trazo del pulso radial cambiaba antes y después de la ingestión de azúcar en estos pacientes; de ahí

Cuadro 17–2. Moduladores metabólicos en cardiopatía isquémica

Agente	Mecanismo
Glucosa–insulina–potasio (GIK)	Aumenta la captación y el metabolismo de glucosa; disminución de AGL
Dicloroacetato (DCA)	Activa el piruvato deshidrogenasa (PHD) y aumenta la utilización de glucosa y lactato
L–carnitina	Transporta ácidos grasos en la mitocondria, regula la producción de ATP y estimula el PDH
Ribosa	Acelera la producción de ATP
Ranolazina	Preserva AT y aumenta la actividad de PDH
Trimetazidina (TMZ)	Inhibe la 3 KAT y disminuye la oxidación de ácidos grasos
Piruvato	Disminuye la concentración de protones y aumenta el calcio transitorio y la sensibilidad de los miofilamentos al calcio
Taurina	Aumenta la liberación de calcio del RS y disminuye el estrés oxidativo
Etomoxir, oxfenicina	Activa el PDH, inhibiendo la CPT1

AGL: ácidos grasos libres; PDH: piruvato deshidrogenasa; ATP: adenosín trifosfato; 3 KAT: 3 ketoaciltiolasa; RS: retículo sarcoplásmico; CPT 1: carnitina palmitil transferasa 1.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

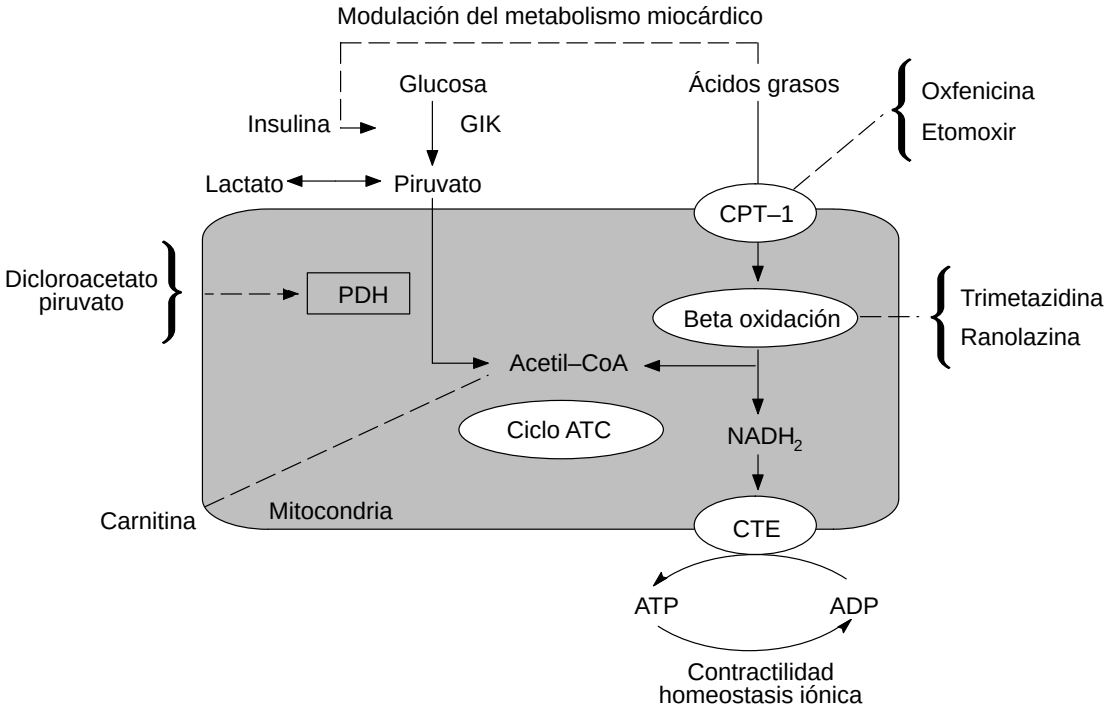


Figura 17–4. Modulación del metabolismo cardiaco isquémico. Algunos fármacos activan la piruvato deshidrogenasa (PDH) y otros inhiben la carnitil palmitil transferasa 1 (CPT–1) o la β–oxidación. CTE: cadena de transporte de electrones; ATC: ácidos tricarboxílicos; ATP: adenosín trifosfato; ADP: adenosín difosfato; $NADH_2$: nicotina–adenín–dinucleótido reducido; GIK: solución glucosa–insulina–potasio. Modificado de la referencia 19.

surgió la idea de un tratamiento nutricional con glucosa intravenosa.[55]

El concepto de apoyo metabólico fue aplicado en pacientes con infarto del miocardio por el Dr. Sodi Pallares en 1962[56] con la infusión de glucosa–insulina–potasio (GIK), a la que llamó "solución polarizante". Con ella se activa la ATPasa de sodio–potasio y se previene la pérdida de potasio intracelular. En los últimos años, con el advenimiento de la tecnología intervencionista, la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP), los *stents*, la trombólisis y la cirugía coronaria se ha renovado el interés en el apoyo metabólico del corazón en la cirugía cardiaca.

En 2000 Lazar y col. usaron la GIK, pero modificada, en pacientes diabéticos sometidos a cirugía, y demostraron índices cardiacos más altos, disminución del uso de inotrópicos, menor aumento de peso y menos tiempo en el ventilador.[57]

En 2004 De Micheli y col. hablaron de la utilidad de la terapéutica con GIK en la cirugía de cardiacos y en la intervención de las arterias coronarias.[58] Este mismo tratamiento se ha indicado en síndromes isquémicos y reperfusión.[59] Los posibles mecanismos de acción de la GIK incluyen efectos metabólicos, efectos hemodinámicos directos, aumento en el flujo coronario y efecto mediado por catecolaminas. El principal efecto benéfico de la solución polarizante es tal vez metabólico, debido a que la acción de la insulina promueve la entrada de glucosa, participa en la regulación de la captura y supresión de ácidos grasos libres, promueve la síntesis de proteínas y ayuda a la tonicidad vascular.[60] En 2003, en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", en el Departamento de Fisiología, se realizaron experimentos donde se observó que la GIK mejoraba las condiciones hipóxicas de las células cardiacas aisladas de ratas, que la glucosa de la GIK tenía un papel más importante en el mejoramiento metabólico y que en el proceso se movilizaban los Gluts 1 y 4.[61]

Durante las condiciones aeróbicas normales y con los sustratos en concentración normal, la oxidación de los aminoácidos es menor de 5%. El L–glutamato es el único aminoácido metabolizado por el miocardio normal. En el miocardio isquémico y contundido se ha visto que la infusión con glutamato en altas dosis y la combinación de glutamato con GIK tienen un efecto benéfico y exitoso en el tratamiento del síndrome de bajo gasto cardiaco después de la cirugía coronaria. El glutamato actúa quizá debido a que forma α–cetoglutarato, que puede entrar directamente en el ciclo de Krebs y sustituir indirectamente a los sustratos mediante la transamina-

ción. El metabolismo intracelular de los aminoácidos incluye transaminación y descarboxilación. Los aminoácidos tienen una función especial de reemplazo de intermediarios en el ciclo del ácido cítrico (anaplerosis).

El tratamiento con GIK por sí sólo tiene un efecto protector y, por ende, no puede restablecer un riego sanguíneo satisfactorio, por lo que debe combinarse con los procedimientos de revascularización. De ninguna manera se contraindica la asociación con otros fármacos, como los mencionados. La administración de GIK se considera como un coadyuvante en la protección miocárdica durante la isquemia y la reperfusión.[19]

Anaplerosis

Se define como el reemplazo de precursores de intermediarios en el ciclo del ácido cítrico cuando éstos están depletados.[62] Un ejemplo ocurre cuando hay disfunción contráctil y se perfunde acetoacetato y glucosa para revertir el efecto dañino. La anaplerosis y la normalización de la contracción miocárdica se logran con L–propionil carnitina, que es otro intermediario.[63] La isquemia miocárdica repleta al ciclo de Krebs en sus intermediarios, en especial succinato, y se especula que el aumento en los requerimientos de glucosa en el miocardio posisquémico puede ser un reflejo de las necesidades aumentadas para reemplazar el ciclo de ácido cítrico depletado.[19]

EDAD Y METABOLISMO

La edad es un factor de riesgo para el desarrollo de falla cardiaca.[64] El envejecimiento está asociado con un incremento en la rigidez cardiaca y un mal llenado ventricular, así como con enfermedad arterial coronaria.[65]

De los muchos factores que contribuyen a las fallas con bases celulares en el corazón senescente, parece que la disfunción mitocondrial desempeña un papel central.[66] La generación de energía oxidativa es fundamental para la función mitocondrial, y se ha demostrado que la función oxidativa está perturbada en el corazón viejo.[67] La reducción de los sustratos que proveen a la mitocondria, como el vaciado de la carnitina y la cardiolipina, o la disminución de la actividad de la CTP–1, todas juntas, además de un decremento de la actividad de la cadena transportadora de electrones, pueden contribuir al deterioro de la función mitocondrial y a disminuir la producción de energía miocárdica. Todo esto produce un estado de deprivación energética, la cual se ha observado en el corazón hipertrófico y con falla.

Desde que el corazón viejo y el corazón joven con hipertrofia parecen tener muchas cosas en común, en términos de remodelación y cambios adaptativos, las alteraciones en el perfil de preferencia del sustrato energético pueden desempeñar una función igualmente importante en el proceso del desarrollo de la falla del corazón envejecido.

Una reducción en la utilización de ácidos grasos y un aumento en el metabolismo de los carbohidratos son el elemento clave en el proceso adaptativo y un factor de contribución importante en la parte fisiopatológica de la falla y la hipertrofia.[68] En el corazón viejo se ha visto un patrón similar, como cuando se utilizan cantidades muy elevadas e incluso patológicas de ácidos grasos y mezclas de sustratos en niveles no fisiológicos, de modo que el perfil de oxidación de sustratos en el corazón viejo, con el uso de mezclas de sustratos, está por definirse.[69] Por ello es posible que los desarreglos en el metabolismo cardiaco y sus consecuencias de mala adaptación pudieran ser un factor importante en el deteriorado funcionamiento del corazón con mucha edad. De ahí que, cuando se le quiera brindar apoyo metabólico al corazón, también hay que considerar la edad como otro factor más que pudiera, *per se*, estar provocando la desestabilización del órgano.

CONCLUSIONES

Las enfermedades cardiovasculares representan la principal causa de muerte en los países occidentales y su incidencia sigue aumentando, lo cual explica la intensa investigación y los numerosos fármacos actualmente en desarrollo para su tratamiento. Los continuos avances en los conocimientos fisiopatológicos se traducen en la identificación de nuevas dianas y en el correspondiente desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. A su vez, los estudios de farmacogenómica utilizados en las vías de regulación del metabolismo cardiaco abren nuevas perspectivas que permitirán en un futuro no muy lejano realizar un tratamiento específico e individualizado del paciente.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

REFERENCIAS

1. **Tresguerres JAF:** Fisiología del sistema cardiovascular. En: *Fisiología humana.* 1ª ed. McGraw–Hill, 1992:500.
2. **Tamargo J, Delpón E:** *Futuro del tratamiento farmacológico de las enfermedades cardiovasculares.* www.ranf.com/publi/mono/015/10.pdf.
3. **Nelson DI, Cox MM:** *Lehninger principles of biochemistry.* 3ª ed. Word Publishers, 2000.
4. **Lopaschuk GD, Belke DD, Gamble J, Itoi T, Schönekess BO:** Regulation of fatty acid oxidation in the mammalian heart in health and disease. *Biochem Biophys Acta* 1994; 1213:263–276.
5. **Lopaschuk GD, Stanley WC:** Manipulation of energy metabolism in the heart. *Science Med* 1997;6:43–51.
6. **Carbó R, Guarner V:** Cambios en el metabolismo cardiaco y su posible aprovechamiento en la terapéutica (Parte I). *Arch Cardiol Mex* 2003;73:218–229.
7. **Boutilier RG:** Mechanisms of cell survival in hypoxia and hypothermia. *J Exp Biol* 2001;204:3171–3181.
8. **Stryer L:** Fatty acid metabolism. En: *Biochemistry.* 4ª ed. Cap. 24. Freeman, 1998:603–628.
9. **Mendoza A, Torres G:** Metabolismo energético del corazón normal e infartado. *Ciencia Ergo Sum UAEM* 2002;9(3): 282–292.
10. **Voet D, Voet JG:** Lipids and membranes. En: *Biochemistry.* Cap. 11. Wiley & Sons, 1990:271–313.
11. **Bassingthwaighte JB, Noodleman L, van der Vusse GJ, Glatz JF:** Modeling of palmitate transport in the heart. *Mol Cell Biochem* 1989;88:51–58.
12. **DeGrella RF, Light RJ:** Uptake of fatty acids by isolated heart myocytes. *Basic Res Cardiol* 1985;80(Suppl 2):107–110.
13. **Binas B, Danneberg H, McWhir J, Mullins L, Clark AJ:** Requirement for the heart–type fatty acid binding protein in cardiac fatty acid utilization. *FASEB J* 1999;13(8):805–812.
14. **Sorrentino D, Stump D, Potter BJ, Robinson RB, White R *et al.*:** Oleate uptake by cardiac myocytes is carrier–mediated and involves a 40–kD plasma membrane fatty acid binding protein similar to that in liver, adipose tissue, and gut. *J Clin Invest* 1988;82:928–935.
15. **Schaffer JE, Lodish HF:** Expression cloning and characterization of a novel adipocyte long chain fatty acid transport protein. *Cell* 1994;79:427–436.
16. **Glatz JF, Vork MM, van der Vusse GJ:** Significance of cytoplasmic fatty acid–binding protein for the ischemic heart. *Mol Cell Biochem* 1993;123:167–173.
17. **Hirsch D, Stahl A, Lodish HF:** A family of fatty acid transporters conserved from mycobacterium to man. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:8625–8629.
18. **McGowan KM, Long SD, Pekala PH:** Glucose transporter gene expression: regulation of transcription and mRNA stability. *Pharmacol Ther* 1995;66:465–505.
19. **Luna P, Serrano X, Rojas E, De Micheli A:** Apoyo metabólico del corazón isquémico en cirugía cardiaca. *Arch Cardiol Mex* 2006;76(4):121–136.
20. **Battaglia FC, Meschia G:** *An introduction to fetal physiology.* Nueva York, Academic Press, 1986.
21. **Neely JR, Rovetto MJ:** Myocardial utilization of carbohydrate and lipids. *Prog Cardiovasc Dis* 1972;15:289– 329.
22. **Neely JR, Morgan HE:** Relationship between carbohydrate and lipid metabolism and the energy balance of heart muscle. *Annu Rev Physiol* 1974;36:413–459.
23. **Bing RJ:** Cardiac metabolism. *Physiol Rev* 1965;45:171–213.
24. **Calvani M, Reda E, Arrigoni–Martelli E:** Regulation by carnitine of myocardial fatty acid and carbohydrate metabolism under normal and pathological conditions. *Basic Res Cardiol* 2000;95:75–83.
25. **Lehninger LA:** *Bioquímica.* 2ª ed. Barcelona, Omega, 1982: 427–452.
26. **Depre C, Vanoverschelde JLJ, Taegtmeyer H:** Glucose for the heart. *Circulation* 1999;99:578–588.
27. **Opie LH:** Substrate utilization and glycolysis in the heart. *Cardiology* 1971;72(56):2–21.
28. **Stanley WC, Lopaschuk GD, Hall JL, McCormack JG:** Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischaemic conditions. Potential for pharmacological interventions. *Cardiovasc Res* 1997;33:243–257.
29. **England PJ, Randle PJ:** Effectors of rat–heart hexokinases and the control of rates of glucose phosphorylation in the perfused rat heart. *Biochem J* 1967;105:907–920.
30. **Katz J, Kuwajima M, Foster DW, McGarry JD:** The glucose paradox: new perspectives on hepatic carbohydrate metabolism. *TIBS* 1986;11:136–140.
31. **Joost HS, Bell GI, Best JD, Birnbaum MJ, Charron MJ *et al.*:** Nomenclature of the GLUT/SLC2A family of sugar/polyol transport facilitators. *Am J Endocrinol Metab* 2002; 282:E974–E976.
32. **Rogers S, Macheda ML, Docherty SE, Carty MD, Henderson MA *et al.*:** Identification of a novel glucose transporter–like protein GLUT 12. *AJP Endocrinol Metab* 2002; 282(3):E733–E738.
33. **Laybutt DR, Thompson AL, Cooney GJ, Kraegen EW:** Selective chronic regulation of GLUT1 and GLUT4 content by insulin, glucose and lipid in rat cardiac muscle in vivo. *Am J Physiol* 1997;273(3Pt2):H13309–H13316.
34. **Zorzano A, Sevilla L, Camps M, Becker C, Meyer J *et al.*:** Regulation of glucose transport, and glucose transporters expression and trafficking in the heart: studies in cardiac myocytes. *Am J Cardiol* 1997;80:3A,65A–76A.
35. **Brosius FC III, Liu Y, Nguyen N, Sun D, Bartlett J *et al.*:** Persistent myocardial ischemia increases GLUT1 glucose transporter expression in both ischemic and non–ischemic heart regions. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29(6):1675–1685.
36. **Slot JW, Geuze HJ, Gigengack S, James DE, Leinhard GE:** Translocation of the glucose transporters GLUT4 in cardiac myocytes of the rat. *Proc Natl Acad Sci* 1991;88:7815–7819.
37. **James DE, Brown R, Navarro J, Pilch PF:** Insulin–regulatable tissues express a unique insulin–sensitive glucose transport protein. *Nature* 1988;333:183–185.
38. **Slot JW, Geuze HJ, Gigengack S, Leinhard GE, James DE:** Immuno–localization of the insulin regulatable glucose transporter in brown adipose tissue of the rat. *J Cell Biol* 1991;113:123–135.
39. **Sun D, Nguyen N, DeGrado TR, Schwaiger M, Brosius FC III:** Ischemia induces translocation of the insulin–responsive

glucose transporter GLUT4 to the plasma membrane of cardiac myocytes. *Circulation* 1994;89(2):793–798.
40. **Young LH, Renfu Y, Russell R, Caplan M, Ren J *et al.:*** Low–flow ischemia leads to translocation of canine heart GLUT–4 and GLUT–1 glucose transporters to the sarcolemma *in vivo. Circulation* 1997;95(2): 415–422.
41. **Thorens B:** Glucose transporters in the regulation of intestinal, renal, and liver glucose fluxes. *Am J Physiol* 1996;270: G541–G553.
42. **Boden G:** Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997;46:3–10.
43. **Macleod TF, Prasad K:** Influence of glucose on the transmembrane action potential of papillary muscle. *J Gen Physiol* 1972;53:792–815.
44. **Hoerter J:** Changes in the sensitivity to hypoxia and glucose deprivation in the isolated perfused rabbit heart during perinatal development. *Pflugers Arch* 1976;363:1–6.
45. **McDonald TF, MacLeod DP:** Effects of manganese, glucose and isoprenaline on the axion potential of anoxic ventricular muscle. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1972;275: 169–181.
46. **Gennser G:** Influence of hypoxia and glucose on the contractility of papillary muscles from adult and neonatal rabbits. *Biol Neonate* 1972;21:90–106.
47. **De Micheli A:** Trayectoria de la electrocardiografía mexicana. *Arch Inst Cardiol Mex* 1993;63:259–266.
48. **Weinberg JM, Venkatachalam MA, Roeser NF, Nissim I:** Mitochondrial dysfunction during hypoxia/reoxygenation and its correction by anaerobic metabolism of citric acid cycle intermediates. *Proc Natl Acad* 2000;97(6):2826–2831.
49. **Budinger GRS, Duranteau J, Chandel NS, Schumacker PT:** Hibernation during hypoxia in cardiomyocytes. Role of mitochondria as the O_2 sensor. *J Biol Chem* 1998;273(6): 3320–3326.
50. **Opie LH, Owen P:** Effect of glucose–insulin–potassium infusions as arteriovenous differences of glucose and of free fatty acids and on tissue metabolic changes in dogs with developing myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1976;38:310–321.
51. **Bolukoglu H, Goodwin GW, Guthrie PH:** Metabolic fate of glucose in reversible low–flow ischemia of the isolated working rat heart. *Am J Physiol* 1996;270:H817–H826.
52. **Stanley WC, Hall JL, Stone CK:** Acute myocardial ischemia causes a transmural gradient in glucose extraction but not glucose uptake. *Am J Physiol* 1992;262:H91–H96.
53. **Kjellman U, Bjork K, Ekroth R:** Alpha–ketoglutarate for myocardial protection in heart surgery. *Lancet* 1995;345: 552–553.
54. **Svedjeholm R, Huljebrant I, Hakanson E:** Glutamate and high–dose glucose–insulin–potassium in the treatment of severe cardiac failure after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1995;59:523–530.
55. **Dingle H:** A case of cardiac failure treated by cane sugar. *Br Med J* 1912;1:66–67.
56. **Sodi PD, Testelli MR, Fishleder BL, Bisteni A, Medrano GA *et al.:*** Effects of intravenous infusion of a potassium–glucose–insulin solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1962;9:166–118.
57. **Lazar HL, Chipkin S, Pilippides G, Bao Y, Apstein C:** Glucose–insulin–potassium solutions improve outcomes in diabetics who have coronary artery operations. *Ann Thorac Surg* 2000;70:145–150.
58. **De Micheli A, Medrano GA:** Utilidad de la terapéutica metabólica GIK en cirugía de cardiacos. *Arch Cardiol Mex* 2004;74(3):215–219.
59. **De Micheli A, Chávez E:** Consideraciones sobre el daño miocárdico por isquemia y reperfusión. *Arch Cardiol Mex* 2003;73(4):284–290.
60. **Bertrand L, Horman S, Beauloye C, Vanoverschelde JL:** Insulin signaling in the heart. *Cardiovasc Res* 2008;79(2): 238–248.
61. **Carbó R, Nava P, Guarner V:** Effects of polarizing solution on glucose uptake of rat oxygenated or hypoxic ventricular myocytes. *Clin Experimental Pharmacol Physiol* 2003;30: 64–71.
62. **Gibala MJ, Young ME, Taegtmeyer H:** Anaplerosis of the citric acid cycle: role in energy metabolism of heart and skeletal muscle. *Acta Physiol Scand* 2000;168:657–665.
63. **Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD:** Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev* 2005;85:1093–1129.
64. **Wei JY:** Age and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1993;328(17):1279–1280.
65. **Nikitin NP, Witte KK, Ingle L, Clark AL, Farnsworth TA *et al.:*** Longitudinal myocardial dysfunction in healthy older subjects as a manifestation of cardiac ageing. *Age Ageing* 2005;34(4):343–349.
66. **Hagen TM, Moreau R, Suh JH, Visioli F:** Mitochondrial decay in the aging rat heart: evidence for improvement by dietary supplementation with acetyl–L–carnitine and/or lipoic acid. *Ann N Y Acad Sci* 2002;959:491–507.
67. **Fannin SW, Lesnefsky EJ, Slabe TJ, Hassan MO, Hoppel CL:** Aging selectively decreases oxidative capacity in rat heart interfibrillar mitochondria. *Arch Biochem Biophys* 1999;372(2):399–407.
68. **Van Bilsen M, Smeets PJ, Gilde AJ, van der Vusse GJ:** Metabolic remodelling of the failing heart: the cardiac burn–out syndrome? *Cardiovasc Res* 2004;61(2):218–226.
69. **Sample J, Cleland JGF, Seymor AML:** Metabolic remodeling in the aging heart. *J Mol Cell Cardiol* 2006;40:56–63.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 19

Utilidad de la terapéutica metabólica con GIK

Alfredo de Micheli, Gustavo A. Medrano, Edmundo Chávez Cosío

CONSIDERACIONES SOBRE EL DAÑO MIOCÁRDICO POR ISQUEMIA Y REPERFUSIÓN

Alteraciones electrometabólicas

El corazón de los animales de sangre caliente puede tolerar la isquemia durante un breve tiempo —del orden de un minuto— sin sufrir alteraciones metabólicas ni funcionales. Una hipoxia más prolongada altera sensiblemente la función cardiaca; es decir, provoca una despolarización celular más o menos acentuada. El corazón isquémico y, por ende, hipóxico agota rápidamente sus reservas energéticas, debido a que la resíntesis de ATP se vuelve más lenta y más escasa. En esta fase hipóxica, el ATP se produce casi exclusivamente por la glucólisis y ocurre una mayor síntesis de triglicéridos. La disminución de oxígeno en el miocardio afectado causa una caída del pH celular (acidosis celular) y una reducción de energía útil por una menor disponibilidad de ATP y fosfocreatina, así como fenómenos de autólisis por aumento de la actividad de las enzimas lisosómicas. Dichos cambios llevan a la fase de apoptosis o de necrosis.

De hecho, el sustrato metabólico y bioquímico de la despolarización diastólica debida a hipoxia consiste fundamentalmente en una menor eficiencia de la fosforilación oxidativa, sobre todo en el paso entre los NAD y los FAD por la disminución temprana de los nucleótidos de nicotinamida adenina.[1] Más aún, existe una disminución celular de todos los nucleótidos de nicotinamida adenina y un aumento de radicales libres derivados del oxígeno.[2] Por otro lado aumentan ciertas enzimas en la sangre venosa: aldolasa, fosfohexosaisomerasa, deshidrogenasa málica, transaminasa glutámico–oxaloacética, etc. Debido a la falla de metabolismo energético se manifiestan pronto los signos electrocardiográficos de "lesión" más o menos acentuada; asimismo, provoca un verdadero bloqueo de los frentes de activación paralelo a la reducción de la contractilidad miocárdica en el área dañada (figura 18–1).

En efecto, la baja del nivel del potencial de reposo transmembrana (PRT) determina una menor velocidad de ascenso de la fase 0 y la disminución del voltaje al vértice y de la duración de la curva del potencial de acción transmembrana (PAT). Cuando este último es alterado, no puede actuar como un estímulo perfectamente válido para despolarizar el miocardio contiguo y asegurar así la propagación normal de los frentes de activación en la zona afectada. Por lo tanto, los frentes de onda avanzan lentamente del miocardio sano hacia el miocardio lesionado y a través de él, que se caracteriza por su heterogeneidad metabólica, bioquímica y eléctrica. Dichos frentes pueden representarse con otros tantos dipolos, procedentes con la carga positiva adelante y la negativa atrás, y sumarse en un único dipolo resultante —se indica con un vector dirigido de la carga negativa hacia la positiva.

Cuando el infarto no es muy extenso la actividad enzimática de las vías metabólicas de Embden–Meyerhof y de Krebs le aumentan un tejido limítrofe al miocardio afectado, lo cual se denomina hiperfunción compensadora. Por ello resulta fácil comprender que en la fase aguda del síndrome de infarto miocárdico, caracterizada por la presencia de signos de lesión más o menos acentuada, son frecuentes las arritmias activas y los

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

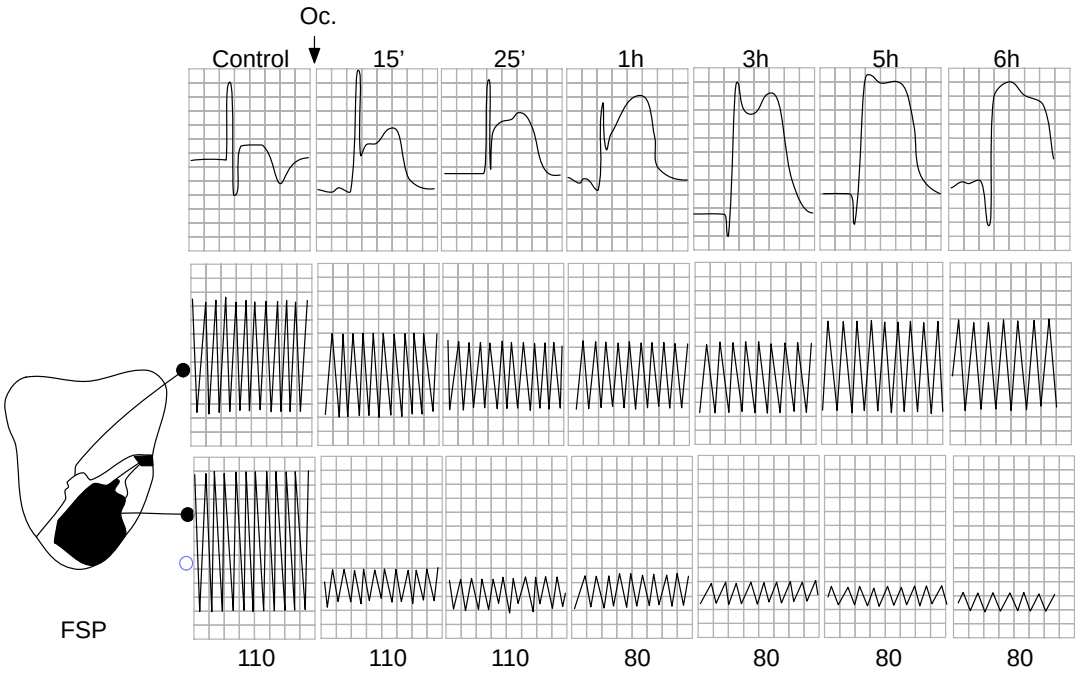


Figura 18–1. Evolución eléctrica y mecánica de un infarto experimental producido en el corazón de un perro por ligadura de la coronaria descendente anterior. Los trazos eléctrico, obtenido mediante una derivación unipolar epicárdica, y mecánico inferior, obtenido mediante un arco de Brodie, se registraron en el centro del área de infarto. El trazo mecánico superior se tomó en el miocardio lindante con la zona infartada. La amplitud de la contracción miocárdica (trazo mecánico inferior) se abate de manera paralela a la acentuación de los signos de lesión (trazo eléctrico). FSP: presión sistólica en la arteria femoral en milímetro de mercurio. Tomada de Sodi PD: Estudio experimental de la contracción miocárdica en el infarto agudo. En: *Libro Conmemorativo del Primer Centenario de la Academia Nacional de Medicina.* Tomo II. México, Comisión Organizadora del Congreso del Centenario, 1964:43–49.

trastornos de la conducción ventricular, así como la caída de la fuerza de contracción de las fibras miocárdicas.

Debe tenerse presente que cuando existen arritmias, los signos de isquemia, lesión y necrosis pueden presentarse en los complejos sinusales o únicamente en los extrasistólicos y los posextrasistólicos.[3] Las arritmias constituyen el equivalente de una prueba de tolerancia al ejercicio, puesto que al reducir el tiempo del llenado diastólico ventricular, reducen la eyección sistólica. Así que tienen una repercusión desfavorable sobre la circulación coronaria. Las modificaciones posextrasistólicas de tipo primario del segmento RS–T y de la onda T pueden ocurrir al producirse un déficit del riego coronario de cualquier grado, como única manifestación de daño miocárdico, aun cuando los complejos sinusales tienen una repolarización normal.

Alteraciones mitocondriales

Una publicación reciente del grupo de Coimbra[4] incluye una descripción clara y exhaustiva de las alteraciones mitocondriales debidas al síndrome de isquemia–reperfusión. De ahí se desprenden varios puntos de gran interés. Entre otros, cabe mencionar que el grado y la duración de la hipoxia celular en la fase de isquemia, i.e. de hipoxia inicial, son factores responsables de la regulación de los niveles de las enzimas antioxidantes y de otros atrapadores de radicales libres derivados del oxígeno, y determinan la gravedad del daño producido por la reperfusión.[5] La cadena respiratoria mitocondrial sometida a hipoxia y reoxigenación resulta menos eficaz a causa del daño oxidativo para sus propias proteínas y también de la lipoperoxidación de la membrana lipídica, manifestada por los niveles elevados de malonildialdehído, un marcador de dicho fenómeno. La producción de radicales libres mitocondriales puede ser estimulada aun por las citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral que aparece elevado después de haberse presentado el síndrome de isquemia–reperfusión.[6] En realidad, debido a la isquemia se bloquea la oxidación de los sustratos lipídicos, lo cual se acentúa durante la reperfusión. Esto induce la acumulación de varios metabolitos potencialmente tóxicos, como las acilcarnitinas, los fosfolípidos y la acil–coenzima A.[7] Además del daño en la oxidación, la reperfusión ejerce un efecto

adverso sobre la homeostasis del calcio *(calcium overload)* y sobre el pH intracelular.

Por cierto, el fenómeno *calcium overload* ocurre durante las fases de isquemia y de reperfusión, y el aumento del Ca^{2+} intracelular activa la proteólisis de proteínas, como la troponina I (TnI), a través del sistema calpaína–calpastatina.[8] La entrada excesiva de iones de calcio en las mitocondrias durante la reperfusión puede llevar a la inhibición de la fosforilación oxidativa y a una acentuada permeabilidad de la membrana mitocondrial interna. No debe extrañar que las mitocondrias cardiacas aisladas muestren cambios ultraestructurales significativos tras un periodo de reperfusión, que incluyen una gran acumulación de calcio por intercambio con iones de sodio,[9] así como la producción de una considerable cantidad de radicales libres derivados del oxígeno. Junto al aumento del calcio intramitocondrial puede ocurrir también la oxidación de los piridín nucleótidos, lo cual modifica la permeabilidad de la membrana mitocondrial, desacopla la fosforilación oxidativa y abate la síntesis de ATP (cuadro 18–1).[10]

ESTRÉS OXIDATIVO

El estrés oxidativo desempeña también un papel importante en el síndrome de isquemia–reperfusión,[11] dado que causa daño celular mediante la formación de especies reactivas derivadas del oxígeno. Estas especies son el radical superóxido ($*O_2^-$) y el radical hidroxilo (*OH), que pueden ser generados mediante la acción de la luz ultravioleta o químicamente por el efecto de los metales Fe^{3+} o Cu^{2+} sobre el O_2.

Sin embargo, las mitocondrias son las principales productoras de los radicales superóxido. Al menos 5% del oxígeno consumido se reduce por el transporte de electrones a nivel de los complejos I y III, formado por los citocromos bc_1 y CoQ (NADH ubiquinona óxido reductasa) con el oxígeno molecular como aceptor. El estrés oxidativo, junto con la acumulación masiva de Ca^{2+} (más de 50 mM) en las mitocondrias, induce un cambio en la permeabilidad selectiva de la membrana interna, de tal manera que ésta se vuelve permeable, indiscriminadamente, a moléculas con un peso menor de 1 500 Da, contenidas en la matriz mitocondrial. Este proceso, conocido como transición de la permeabilidad mitocondrial, se debe a la apertura de un poro inespecífico.[12] Los radicales libres derivados del oxígeno promueven la apertura de este poro mediante la oxidación de grupos tioles localizados en las proteínas membranales, produciendo su entrecruzamiento y la consecuente formación de canales transmembranales.[13] Los radicales libres también causan la formación de peróxidos derivados de los ácidos grasos, que forman parte de la bicapa. Dicha peroxidación forma una solución de continuidad en la membrana que permite el paso de aniones y cationes de la matriz.[14]

Asimismo, el estrés oxidativo es responsable de daño en el DNA mitocondrial, que produce mutaciones puntuales e inserción y pérdida de secuencias por oxidación de las bases nitrogenadas, principalmente de guanina, que se transforma en 8–oxo–dG.[15]

La función del Ca^{2+} en la transición de la permeabilidad es poco conocida. En un modelo propuesto por Brustevetsky y Clingenberg[16] se indica que el Ca^{2+} se une a las cargas negativas de las moléculas de fosfolípido cardiolipina, que están íntimamente asociadas con la adenín nucleótido translocasa. Esta interacción del Ca^{2+} promueve la repulsión de cargas positivas localizadas en los monómeros de la translocasa formando un túnel inespecífico. La pérdida de la permeabilidad selectiva, sea por estrés oxidativo o por la acumulación del Ca^{2+} *(calcium overload)*, hace que se pierda el gradiente eléctrico transmembranal ($\Delta\Psi m$)[17] formado por la cadena respiratoria, que resulta necesario para la síntesis del ATP.

Cuadro 18–1. Cambios bioquímicos y eléctricos durante la isquemia (a la izquierda) y la reperfusión miocárdica (a la derecha). Las diferencias son de tipo cuantitativo más que cualitativo

Isquemia			Reperfusión		
Bioquímica	↑	ECG	Bioquímica		ECG, MEC
Nucleótido de nicotinamida adenina	↓	Lesión	Calcio intramitocondrial	↑↑↑	Lesión
Calcio intramitocondrial	↑	Arritmias	Radicales libres de O_2	↑↑	Arritmias
Fosforilación oxidativa	↓	Bloqueos	Met tóxicos	↑	Bloqueos
		Contractilidad miocárdica ↓	Estrés oxidativo	↑	Contractilidad miocárdica ↓
			Fosforilación oxidativa	↓↓↓	

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La transición de la permeabilidad está involucrada también en la muerte celular programada o apoptosis.[18] Tal proceso permite la liberación del citocromo c a través del poro inespecífico y dispara la cascada de las proteasas caspasas para activar el complejo APAFI–caspasa 9, que a su vez activa las caspasas 3, 6 y 7 llegando a la fase de ejecución de la apoptosis. El proceso es inhibido por el Bel–2 mitocondrial y activado por otro producto mitocondrial: el Bax.

Hay diferentes moléculas que inhiben el daño mitocondrial causado por el estrés oxidativo y el *calcium overload*, que ocurre en el síndrome de isquemia–reperfusión. Entre las más representativas están el ADP, la ciclosporina A[19] y el inhibidor natural de calcaína, llamado calpastatina, y tienen diferente mecanismo de acción. El ADP cierra el poro transmembranal por unirse a la translocasa del ADP/ATP fijándola del lado de la matriz mitocondrial, en tanto que la ciclosporina A interactúa con la enzima ciclofilina que, al unirse a la translocasa, la convierte en el poro inespecífico.

RECURSOS TERAPÉUTICOS

Desde el punto de vista terapéutico, vale mencionar el concepto de terapéutica metabólica, formulado hace muchos años por varios autores, en particular los del grupo de Nancy,[20] quienes proponían una reintegración iónica celular como una ley de patología general. Más tarde se volvió a insistir en este tema,[21] criticando la escasa atención prestada por la mayor parte de los investigadores clínicos a un aspecto fundamental de la fisiopatología del infarto miocárdico.

Puesto que dicha terapéutica —en la modalidad de soluciones de glucosa–insulina–potasio (GIK)—[22] es primordialmente una medida de protección del miocardio dañado, el resultado definitivo del tratamiento varía según la compensación o no del déficit del riego sanguíneo, del restablecimiento de un aporte adecuado de oxígeno al músculo cardiaco o de la normalización del metabolismo celular al eliminar la causa de agresión al tejido. Las investigaciones llevadas a cabo en la década de 1980[23] han permitido que los autores formulen la hipótesis de que estas soluciones podrían actuar como acarreadoras de radicales libres derivados del oxígeno. La acción benéfica de la mezcla glucosa–insulina en corazones de ratas durante la fase de reperfusión miocárdica, tras 15 min de isquemia, fue comprobada en la década de 1990.[24]

UTILIDAD DE LAS SOLUCIONES GIK EN CIRUGÍA

Las soluciones glucosadas a 10% con 20 unidades de insulina simple y 40 mEq de KC1 administradas con una bomba de infusión se emplearon en la *Mayo Clinic* tras la cirugía de reemplazo valvular.[25] Se este modo se observó una importante reducción de los cuerpos cetónicos totales y un aumento significativo del potasio plasmático durante las infusiones. Cabe mencionar que los 50 enfermos tratados tenían un bajo nivel de potasio sérico al final de la intervención quirúrgica, que es cuando se originan las arritmias ventriculares la mayoría de las veces.[26,27] Otros autores[28] emplearon dichas soluciones en el periodo preoperatorio de enfermos programados para reemplazo de la válvula mitral.

En la década de 1980 en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" se utilizó la solución GIK en cirugía cardiaca con circulación extracorpórea, pero no se publicó nada al respecto. Tampoco informó nada el servicio de cirugía cardiaca del Hospital Central Sur de Pemex "Picacho", donde también se empleó la solución mencionada con buenos resultados. De todos modos, el Dr. G. Medrano, coautor de este capítulo, usó las soluciones GIK en 25 pacientes con cardiopatía hipertensiva sistémica, *cor pulmonale* crónico o infarto miocárdico antiguo, controlados médicamente en aparente equilibrio bioquímico y electrolítico. Dichas soluciones incluyeron 1,000 mL de glucosa a 10%, 20 o 40 mEq de KCl y 20 unidades de insulina simple, administradas a razón de 35 a 45 gotas por minuto durante el preoperatorio, el transoperatorio y el posoperatorio inmediato, *i.e.* de 3 a 6 h del traslado de los enfermos a la zona de cuidados intensivos posquirúrgicos. La mayoría de los pacientes fueron sometidos a colecistectomía clásica, prostatectomía, colectomía por cáncer y gastrectomía por úlcera péptica recurrente. Unos cuantos fueron sometidos a intervención ocular por catarata o angioplastia coronaria. A los enfermos en fibrilación auricular también se les administró una solución de 500 mL de glucosa a 5% más 15 a 20 mg de verapamilo durante el transcurso de la operación. Los resultados de la cirugía fueron totalmente satisfactorios, sin mortalidad a corto plazo y sin complicaciones evidentes.

El estudio del grupo de Taegtmeyer[29] acerca de la mejoría de la función miocárdica con soluciones GIK concentradas tras la colocación de *bypass* aortocoronario data de 1989.

En 1992 apareció una excelente publicación de algunos cirujanos de Lyon[30] que utilizaron con éxito la solu-

ción polarizante en sus enfermos para prepararlos para intervenciones a corazón abierto.

Svedjeholm y col.[31] demostraron el fundamento racional de la administración de aminoácidos, en particular el glutamato, y de la solución GIK en dosis elevadas, para mejorar las condiciones metabólicas del músculo cardiaco y su función durante la fase de recuperación de un traumatismo quirúrgico. Dichos autores, con base en su experiencia,[32] propusieron que una terapéutica metabólica con glutamato y dosis altas de glucosa–insulina–potasio constituye un tratamiento seguro y de gran éxito en la insuficiencia cardiaca grave consecutiva a intervenciones quirúrgicas sobre el corazón. Asimismo, algunos autores de Boston[33,34] llegaron a la conclusión de que la terapéutica con soluciones GIK mejora la función cardiaca y favorece una recuperación más rápida tras un injerto de urgencia en alguna arteria coronaria. Unos años después, los mismos autores[35] señalaron que la mejora de los sustratos tisulares con soluciones GIK en sujetos diabéticos favorece la función del miocardio y produce una recuperación más rápida.

Algunos autores turcos[36] publicaron en 1999 un artículo sobre los efectos del pretratamiento con GIK en enfermos que iban a ser sometidos a reemplazo valvular mitral y se hallaban en las clases funcionales III y IV de la NYHA, mientras que algunos cirujanos italianos de Milán[37] señalaron la acción favorable de la mezcla GIK sobre la reducción de los signos de isquemia miocárdica aguda, tras intervenciones quirúrgicas con creación de un *ductus* aortocoronario. Por otro lado, Harold y col.[38] ya habían comunicado datos concernientes a la protección del miocardio con soluciones GIK en casos de isquemia miocárdica aguda debida a intervenciones quirúrgicas. Un estudio publicado en México en 2001[39] señaló que el uso de las soluciones mencionadas, compuestas de suero glucosado hipertónico, cloruro de potasio e insulina simple, administradas por vía venosa antes de la intervención quirúrgica y durante la misma, reducía la complicación del íleo reflejo causado al manipular o traccionar las asas intestinales, sin producir hiperglucemia ni efectos secundarios.

Por su lado, Szabó y col.[40] señalaron que la administración de soluciones glucosa–insulina–potasio en dosis elevadas permite aumentos sustanciales de la glucosa a infundir en los sujetos diabéticos y en los no diabéticos en estado crítico, debido a que mantiene el control de una glucemia aceptable. Los mismos autores[41] informaron más tarde que las dosis elevadas de GIK pueden ser utilizadas con toda seguridad en la práctica clínica y que, bajo un monitoreo cuidadoso, pueden servir para el tratamiento de enfermos en estado crítico después de una cirugía cardiaca.

En fechas recientes los cirujanos de Birmingham[42] comunicaron que la terapéutica con GIK incrementa el gasto cardiaco y reduce las resistencias vasculares y los requerimientos inotrópicos en los síndromes de bajo gasto consecutivos a cirugía coronaria. Por su parte algunos cardiólogos de Dallas[43] observaron que las venoclisis con GIK asociadas con una coronarioplastia primaria abaten de manera significativa el nivel de los ácidos grasos libres circulantes. Estos últimos, como se sabe, desempeñan un papel importante en el origen de las arritmias posoperatorias.

No cabe ninguna duda, pues, de que el sistema glucosa–insulina–potasio es un poderoso donador de energía y que su aporte generoso es muy útil para el miocardio dañado, tanto en la insuficiencia cardiaca como en la cardiopatía isquémica aguda y el manejo quirúrgico del corazón.[44] Sin embargo, fue necesario racionalizar y sistematizar dicha terapéutica, lo cual realizó con éxito Sodi Pallares en la década de 1960.

Ahora se ha señalado, con razón, que las concentraciones de glucosa, insulina y potasio propuestas en el pasado no logran ser suficientes en la práctica clínica.[45,46] Más aún, es lógico pensar que la asociación de las soluciones mencionadas con procedimientos de reperfusión miocárdica (farmacológicos, hemodinámicos y quirúrgicos) debe lograr mejores resultados respecto a los de la terapéutica polarizante aislada. Ésta no puede restaurar por sí sola una reperfusión adecuada del miocardio isquémico, aunque logra solamente protegerlo hasta que se restablezca un riego sanguíneo suficiente, limitando así la pérdida definitiva de músculo cardiaco. De hecho, la mezcla GIK fue propuesta originalmente como una medida de protección en contra de la pérdida de la capacidad contráctil del miocardio y para prevenir o limitar los trastornos electrolíticos generadores de arritmias.[47]

En lo relacionado con sus aplicaciones en cirugía, debe tenerse presente que los distintos planos de anestesia que requieren las técnicas quirúrgicas y las acciones farmacocinéticas y farmacodinámicas de los múltiples agentes anestésicos, así como los efectos de la medicación preanestésica traen consigo mecanismos diversos de adaptación, que afectan la presión arterial y provocan fenómenos reflejos en las áreas renal, laringotraqueal y cardiovascular que repercuten en el equilibrio hidroeléctrico, a través de los mecanismos de reabsorción renal o de alteraciones circulatorias. Las hemorragias y transfusiones sanguíneas constituyen otro parámetro de riesgo. Debido a lo mencionado, disminuye la excreción de sodio y agua durante un periodo variable de 48 a 72 h y se incrementa la excreción de cationes potasio entre 24 y 48 h. Por eso, en las operaciones extracardia-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cas no se requiere una vigilancia cardiológica especial, a menos que el equipo quirúrgico trate de forzar la diuresis por oliguria debida a desequilibrio hidroelectrolítico y, sobre todo, hídrico.

No ocurre lo mismo en los pacientes cardiacos con hipertensión arterial controlada, cardiopatía isquémica, infarto del miocardio cicatrizado o insuficiencia cardiaca de grado II aparentemente compensada. En ellos, la asociación de diuréticos o de diabetes, o de ambos, reduce los depósitos totales de potasio a expensas de su concentración intracelular. Por lo tanto, cualquier intervención quirúrgica puede desencadenar arritmias por vía refleja (intubación, tracción de mesos, etc.) o por dispersión de la repolarización ventricular, que puede acompañarse de depresión o elevación del segmento RS–T y de ondas T de inscripción lenta, anchas, negativas o difásicas.

Todo esto puede causar arritmias potencialmente letales aun durante la intubación o la extubación traqueal. Por consiguiente, la administración de las llamadas soluciones polarizantes parece de gran utilidad.

Sería de esperar que los resultados alentadores de la terapéutica metabólica aquí descrita se confirmaran con ulteriores estudios multicéntricos, sistematizados y homogéneos. De este modo, dicha terapéutica podría convertirse en una medida rutinaria en todos los centros de cardiología médica y quirúrgica, así como en los centros de medicina y cirugía generales.

REFERENCIAS

1. **De Micheli A, Medrano GA:** ¿Qué debemos entender por isquemia, lesión y necrosis? *Arch Inst Cardiol Mex* 1994;64 (2):205–221.
2. **De Micheli A, Aranda A, Chávez E:** Sustratos celulares del síndrome de infarto miocárdico agudo. *Arch Inst Cardiol Mex* 1995;65(1):79–88.
3. **Bisteni A, Medrano GA, Sodi PD:** Ventricular premature beats in the diagnosis of myocardial infarction. *Br Heart J* 1961;23:521–532.
4. **Monteiro F, Oliveira PJ, Gonçalves L, Povidência LA:** Mitocondrias: que papel na isquémia, reperfusão o morte celular? *Rev Port Cardiol* 2003;22(2):233–254.
5. **Kirshenbaum LA, Singal PK:** Antioxidant changes in heart hypertrophy: significance during hypoxia–reoxygenation injury. *Can J Physiol Pharmacol* 1992;70:1330–1335.
6. **García RC, Colell A, Mari M, Morales A, Fernández CJ:** Direct effect of ceramide on the mitochondrial electron transport chain leads to generation of reactive oxygen species. Role of mitochondrial glutathione. *J Biol Chem* 1997;272 (17):11369–11377.
7. **Spedding M, Tellement JP, Morin D, Le Ridant A:** Medicines interacting with mitochondria: anti–ischemic effects of trimetazidine. *Therapie* 1999;54(5):627–635.
8. **Kositprapa C, Zhang B, Berger S, Canty JMJR, Lee TC:** Calpain–mediated proteolytic cleavage of troponine I induced by hypoxia or metabolic inhibition in cultured neonatal cardiomyocytes. *Mol Cell Biochem* 2000;214(1–2):47–55.
9. **Grifiths EJ, Ocampo GJ, Savage GA, Hansford RG, Silverman HS:** Mitochondrial calcium transporting pathways during hypoxia and reoxygenation in single rat cardiomyocytes. *Cardiovasc Res* 1998;39(2):423–433.
10. **Costantini P, Cherny BV, Petronilli V, Bernardi P:** Modulation of the mitochondrial permeability transition by pyridine nucleotides and dithiol oxidation at two separate sites. *J Biol Chem* 1996;271(12):6746–6751.
11. **Akao M, O'Rourke B, Teshima Y, Seharaseyon J, Marban E:** Mechanistically distinct steps in the mitochondrial death pathway triggered by oxidative stress in cardiac myocytes. *Circ Res* 2003;92(2):186–194.
12. **Crompton M, Costi A, Hayat L:** Evidence for the presence of a reversible Ca^{2+} dependent pore activated by oxidative stress in mitochondria. *Biochem J* 1987;245:915–918.
13. **Kowaltowski AJ, Netto LES, Vercesi AE :** The thiol–specific antioxidant enzyme prevents mitochondrial permeability transition. Evidence for the participation of reactive oxygen species in this mechanism. *J Biol Chem* 1998;273: 12766–12769.
14. **Bindoli A:** Lipid peroxidation in mitochondria. *Free Radic Biol Med* 1988;5:247–261.
15. **Zentella A:** En: Vázquez MME, Tuena de Gómez PMM (eds.): *Mitocondria. Una mirada a la evolución de los conceptos básicos y modernos.* México, Prado, 2002;8:169–210.
16. **Brustovetsky N, Dlingenberg M:** Mitochondrial ADP/ATP carrier can be reversible converted into a large channel by Ca^{2+}. *Biochemistry* 1996;35:8483–8488.
17. **Chávez E, García N, Zazueta C, Correa F, Avilés C *et al.:*** The composition of the incubation medium influences the sensitivity of mitochondrial permeability transition to cyclosporin. *A Bionerg Biomembr* 2003;35:149–156.
18. **Petronilli V, Penzo D, Scorrano L, Bernardi P, Di Lisa F:** The mitochondrial permeability transition, release of cytochrome c and cell death. *J Biol Chem* 2001;276:12030–12034.
19. **Arteaga D, Odor A, López RM, Contreras G, Pichardo J *et al.:*** Impairment by cyclosporin A of reperfusion induced arrhythmias in rats. *Life Sci* 1992;51:1127–1134.
20. **Larcan A, Huriet C:** *L'électrocardiogramme dysmétabolique.* París, Masson, 1959.
21. **Olson RE:** Metabolic interventions in the treatment of infarction myocardium. *Circulation* 1969;40(Suppl 4):195–201.
22. **Sodi PD, De Micheli A:** Un tentativo direintegrazione ionica cellulare in alcune malattie cardiovascolari. *Atti Acc Med Lombarda* 1962;17(4):509–519.
23. **Hess ML, Okabe E, Poland J, Werner M, Stewart JR *et al.:*** Glucose, insulin, potassium protection during the course of hypothermic global ischemic and reperfusion; a new proposed mechanism by the scavenging of free radicals. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983;5:35–42.

24. **Doenst T, Richwine RT, Bray MS, Gary W, Goodwin W *et al.:*** Insulin improves functional and metabolic recovery of reperfused working rat heart. *Ann Thorac Surg* 1999;67(6): 1682–1688.
25. **Moffitt EA, Rosevear JW, Molnar GD, McGoon DC:** Effect of glucose, insulin, potassium solution on ketosis following cardiac surgery. *Anesth Analg* 1971;50:291–297.
26. **Moffitt EA, Rosevear JW, McGoon DC:** Myocardial metabolism in children having open–heart surgery. *JAMA* 1970; 211:1518–1524.
27. **Moffitt EA, Rosevear JW, McGoon D:** Myocardial metabolism during and after mitral valve replacement. *Ann Thorac Surg* 1970;10:169–179.
28. **Oldfield GS, Commerford PJ, Opie HL:** Effect of preoperative glucose–insulin–potassium on myocardial glycogen levels and on complications of mitral valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;91:874–876.
29. **Gradinac S, Coleman GM, Taegtmeyer H, Sweeney MS, Frazier OH:** Improved cardiac function with glucose–insulin–potassium after aortocoronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1989;48:484–489.
30. **Girard C, Quentin P, Bouvier H, Blanc P, Bastien O *et al.:*** Glucose and insulin supply before cardiopulmonary bypass in cardiac surgery: a double–blind study. *Ann Thorac Surg* 1992;54:259–263.
31. **Svedjeholm R, Hakanson E, Vanhanen I:** Rationale for metabolic support with amino acids and glucose–insulin–potassium (GIK) in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1995;59: S15–S22.
32. **Svedjeholm R, Huljebrant I, Hakanson E, Vanhanen I:** Glutamate and high–dose glucose–insulin–potassium (GIK) in the treatment of severe cardiac failure after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1995;59:S23–S30.
33. **Lazar HL, Zhang X, Rivers S, Bernard S, Shemin RJ:** Limiting ischemic myocardial damage using glucose–insulin–potassium solutions. *Ann Thorac Surg* 1995;60:411–416.
34. **Lazar HL, Philippides G, Fitzgerald C, Lancaster D, Shemin RJ *et al.:*** Glucose–insulin–potassium solutions enhance recovery after urgent coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:354–362.
35. **Lazar HL, Chipkin S, Philippides G, Bao Y, Apstein C:** Glucose–insulin–potassium solutions improve outcomes in diabetic who have coronary artery operations. *Ann Thorac Surg* 2000;70:145–150.
36. **Besogul Y, Tunerir S, Asian R, Isiksoy S, Colak O *et al.:*** Clinical, biochemical and histochemical assessment of pretreatment with glucose–insulin–potassium for patients undergoing mitral valve replacement in the third and fourth group of the New York Heart Association. *Cardiovasc Surg* 1999;7(6):645–650.
37. **Dainese L, Polvani GL, Fumero A, Spirito R, Alamanni F *et al.:*** Glucosa–insulina–potassio(GIK) nella riduzione dell'ischemia miocardica acuta dopo intervento di bypass aorto–coronario. *G Ital Cardiol* 1999;29(5):575–579.
38. **Harold L, Lazar MD:** Enhanced preservation of acutely ischemic myocardium using glucose–insulin–potassium solution. *J Cardiovasc Surg* 1994;9(Suppl):474–478.
39. **Cutler G, Arellano UJ:** Solución de glucosa, insulina y potasio, en el tratamiento del íleo postoperatorio. Observación clínica preliminar. *Cirujano General* 2001;23(4):296–300.
40. **Szabó Z, Arnqvist H, Hakanson E, Svedjeholm R:** Effects of high–dose glucose–insulin–potassium on myocardial metabolism alter coronary surgery in patients with type II diabetes. *Clin Sci* 2001;101:37–43.
41. **Szabó A, Hakanson E, Maros T, Svedjeholm R:** High–dose glucosa–insulin–potassium after cardiac surgery:a retrospective analysis of clinical safety issues. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:383–390.
42. **Quin DW, Pagano D, Bonser RS:** Glucose insulin potassium therapy reduces the incidence of low cardiac output syndrome following coronary artery surgery. *Circulation* 2003;108(Suppl 17):IV–510. No. 2325.
43. **Addo TA, Keely EC, de Lemos JA, Dobbins RL, Baker SH *et al.:*** Suppression of circulating free fatty acids (FFAs) associated with glucose–insulin–potassium (GIK) infusion in the setting of primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;108(Suppl 17):IV–673 No. 3060.
44. **Apstein CS, Opie LH:** Glucose–insulin–potassium (GIK) for acute myocardial infarction:a negative study with a positive value. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999;13(3):185–189.
45. **Díaz R, Paolasso EA, Piegas LS, Tajer CD, Gil MM *et al.:*** Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA glucose–insulin–potassium pilot trial. *Circulation* 1998;98:2227–2234.
46. **Ceremuzynski L, Budoj A, Czapiel A, Burzkowski T, Achremczyk P *et al.:*** Low–dose glucose–insulin–potassium is ineffective in acute myocardial infarction: results of a randomized multicenter Pol–GIK trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999;13(3):191–200.
47. **De Micheli A:** La terapéutica metabólica con glucosa–insulina–potasio. Bosquejo histórico. *Arch Inst Cardiol Mex* 2000;70(6):609–615.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 19

Los nuevos síndromes isquémicos coronarios agudos. Preacondicionamiento miocárdico

Eulo Lupi Herrera, Sergio Mario Férez Santander

INTRODUCCIÓN

En los últimos 30 años ha existido un tremendo esfuerzo en la investigación de la cardiopatía isquémica aguda.[1–4] Como consecuencia de esta conducta, el conocimiento en la biología básica de la isquemia miocárdica se ha incrementado de manera significativa y ha aparecido en el escenario clínico moderno una variedad de nuevos conceptos no imaginados por los investigadores del pasado. Estos nuevos fenómenos, de los cuales algunos están identificados de manera parcial, establecen los nuevos conceptos de la relación de la isquemia breve y la reperfusión. Entre los antecedentes históricos se cita que la década de 1978 a 1988 fue la más productiva en cuanto a la identificación y adquisición de los conceptos relacionados con los nuevos síndromes isquémicos coronarios. El primero se refiere al hallazgo de Heyndrickx y col.[5] en 1978, cuando demostraron un defecto contráctil persistente en el miocardio reperfundido después de un episodio isquémico no letal. El concepto fue popularizado en 1982 por Braunwald y Kloner,[6] que designaron el concepto "aturdimiento" *(stunning)* para los casos en los que la falla contráctil persiste por más de 24 a 48 h de haberse llevado a cabo la reperfusión, por lo que este concepto es de enorme importancia hoy en día en el manejo de enfermos con cardiopatía isquémica aguda. Asimismo, implica como resultante final de manera llana y muy concreta una "anomalía de la relación entre irrigación y función contráctil, y no en paralelo de la perfusión y la contractilidad ventricular", es decir, cuando existe recuperación de la perfusión, mas no del vigor de la fuerza en contracción del miocito. El segundo concepto está relacionado con la "hibernación" *(hibernation)*, que es un término acuñado por Rahimtoola en 1989,[3] con fundamento experimental en el trabajo de Matsuzaki y col.[7] en 1983, que de manera simplista Rahimtoola describió como "poco flujo–escaso trabajo" sostenido a relativo largo plazo, donde la reperfusión de los tejidos conduce a que se recobre la función de los miocitos y la función contráctil. El tercer fenómeno es el de "preacondicionamiento miocárdico con isquemia" *(preconditioning myocardium with ischemia)*, descrito por Murry y col.[8] en 1986, quienes demostraron que el miocardio sujeto a episodios "breves" de isquemia tolera mejor la isquemia que el miocardio virgen. Hay un cuarto concepto, mucho menos popularizado en la clínica: "miocardio lisiado" o "tejido cardiaco tullido" *(maimed myocardium)*, enfatizado y propuesto por Boden[4] en 1997, el cual se refiere a la recuperación retrasada o tardía incompleta funcional del miocardio posterior a la reperfusión del infarto agudo del miocardio. De acuerdo con la opinión clínica de los autores de este capítulo, un concepto mucho más integral y real de lo que se ve de manera mayoritaria en la práctica cotidiana consiste en las ideas de los tres aspectos de los nuevos síndromes isquémicos coronarios agudos: el preacondicionamiento, el aturdimiento y la hibernación, con la salvedad de que ocurre en un episodio de isquemia "prolongada", donde el sujeto es sometido a reperfusión y se origina una menor masa de tejido miocárdico salvado en relación con el área tisular en riesgo. Por supuesto que este concepto no excluye la identidad real de los otros, que también se observan en la clínica y que son signos objetivos de alteraciones inducidas por la isquemia breve y prolongada en miocitos vivos que han sufrido una lesión potencial-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

mente "reversible".[1,2] Existe una total conciencia de que los "episodios breves de isquemia" tienen una influencia clara sobre el miocardio y que ésta puede ser de consecuencia negativa, pero también pueden ser positiva, y que tal efecto puede durar horas, días o semanas. Por lo tanto, el concepto de recuperación inmediata, y también tardía, no debe desaparecer de la mente del clínico, puesto que tiene su origen en la isquemia no sostenida, con la peculiaridad de ser "reversible" y ese gran apartado clínico implícito de miocardio viable o salvable de la cardiopatía isquémica aguda.

ISQUEMIA MIOCÁRDICA

Aunque en la actualidad puede haber controversia en su definición, de manera muy simplista el término isquemia (del griego *ischo–haima)* equivale a que el suministro o el aporte de sangre al miocardio es inadecuado o inapropiado.[9] La fase temprana de la isquemia se reconoce cuando es lo suficientemente severa para producir cambios metabólicos, mecánicos, electrocardiográficos y alteraciones reversibles cuando cesa. Por lo tanto, por definición la isquemia se inicia como una deficiencia "reversible" del suministro de sangre al corazón. Si ésta prospera a ser absoluta, se convierte en irreversible y se establece el infarto del miocardio, donde las células se dañan y finalmente se presenta necrosis *(necro:* muerte), la cual se puede reconocer al ser vista en un microscopio de luz. A continuación se revisarán los cambios de orden fisiológico y bioquímico que se encuentran en el miocardio lesionado por isquemia, pero que son reversibles o tienen la peculiaridad de serlo, sin que exista muerte celular. La oclusión aguda de una arteria epicárdica es seguida por cambios metabólicos y fisiológicos que aparecen a los segundos de haber cesado el flujo coronario. El metabolismo energético gira del aeróbico al mitocondrial anaeróbico después de ocho segundos, en el momento en que el oxígeno es atrapado en los tejidos y se acaban algunos componentes, como la oxihemoglobina y la oximioglobina.[10,11] Con este cambio metabólico, al mismo tiempo la contracción pierde inicialmente su eficiencia, para luego cesar; el miocardio se estira más de lo que se acorta con cada evento de la sístole. El potencial de membrana disminuye y aparecen los cambios clásicos en el electrocardiograma. En razón de que las demandas de los miocitos por energía exceden con mucho al suministro de la glucólisis anaeróbica y las reservas de los fosfatos de alta energía, los depósitos de ATP disminuyen y se inicia la acumulación del ADP. La mayor fuente de los fosfatos de alta energía, la creatinfosfocinasa, está depletada 90% a los 30 seg de la isquemia, declinando más lentamente el ADP. Aun en la fase reversible de la isquemia, entre 75 y 80% del ATP disponible al inicio de la isquemia desaparece.[12] Los nuevos fosfatos de alta energía son suministrados por la glucólisis anaeróbica en 80% en las zonas de isquemia severa o total.[13] En vista de que la glucosa es atrapada en poca cuantía en el espacio extracelular, la glucólisis anaeróbica utiliza glucosa–1–fosfato de la glucogenólisis como sustrato. Los lactatos se acumulan y después de 10 min de isquemia el pH intracelular disminuye de 6.0 a 5.8, estableciéndose una carga de partículas intracelulares osmóticamente activas, lactatos, fosfatos inorgánicos y creatina.[14] Esta carga osmótica sólo causa un ligero incremento del agua intracelular, porque la disponibilidad del agua es escasa en el espacio extracelular del tejido isquémico y el edema es visible en la microscopia electrónica de transmisión en el espacio sarcoplásmico.[12,15] Se sabe que disminuye el glucógeno tisular y aumentan los productos como la glucosa–1–fosfato, la glucosa–6–fosfato, el alfa glicerol fosfato y los lactatos. Las reservas de los nucleótidos de adenina son degradados a medida que el ADP es formado por la acción de las ATPasas, en vista de que el ADP se está formando rápidamente, mientras la refosforilación del ADP a ATP, vía glucólisis anaeróbica, se torna lenta por la acidosis y acción de los lactatos.[10,11,16] Los fosfatos de alta energía provenientes del ADP son capturados para su uso mediante la acción de la cinasa adenilato. En este proceso el AMP es formado y acumulado en el espacio intracelular, donde es degradado para convertirse en adenosina. La adenosina se difunde al espacio extracelular, donde es nuevamente degradada a inosina e hipoxantina, y ambos metabolitos se acumulan. Los resultados de estas reacciones originan una reducción de las reservas de la adenosina (suma de ATP + ADP + AMP) y en la fase tardía de la fase reversible de la isquemia caen entre 30 y 40% de su nivel inicial.[17] Una variedad de sustancias, como la bradiquinina, los opioides, la norepinefrina y la angiotensina, son liberadas al espacio extracelular durante los primeros minutos de la isquemia.[18–22] Éstas se unen a la adenosina como agentes que pueden juntarse con los receptores de los miocitos y estimular así el sistema de señales dentro de las células. Estos eventos ocurren rápidamente y la fosforilasa es activada pocos segundos después de haberse iniciado la isquemia por la norepinefrina liberada de las terminaciones del sistema nervioso simpático intramiocárdico como una respuesta a la isquemia. Es reciente la información acerca del ion de calcio y otros productos. Hay pruebas de que el calcio intracelular se eleva ligeramente en la fase tardía de la isquemia reversi-

ble.[12,23] De acuerdo con los investigadores de este tema, esto ha sido difícil de confirmar *in vivo,* pero es muy probable que ocurra, porque la elevación de hidrogeniones intracelulares durante la isquemia incrementa el sodio intracelular mediante el intercambio sodio–hidrógeno. El aumento del sodio intracelular debe servir para aportar calcio intracelular a través del intercambio sodio–calcio.

EFECTOS DE LA REPERFUSIÓN EN EL TEJIDO CON ISQUEMIA BREVE

La restauración súbita del flujo arterial a los miocitos vivos, pero isquémicos, resulta en un restablecimiento de la cadena metabólica aeróbica y en el hecho de salvar estas células cardiacas. El tejido desarrolla una intensa hiperemia reactiva (de 400 a 600% de incremento en el flujo en relación con el basal) que alcanza su pico máximo a los cinco minutos de reperfusión, para posteriormente declinar.[24] El flujo arterial retorna a su nivel basal entre 15 y 20 min de haberse iniciado la reperfusión. Un exceso de radicales libres de oxígeno aparecen en los primeros minutos de la reperfusión con un pico máximo entre 4 y 7 min.[25] En asociación con este cambio, en el microscopio electrónico se observa edema en las mitocondrias y en las células. Los cambios en el electrocardiograma desaparecen entre 60 y 120 min de la reperfusión, que es el tiempo durante el cual 90% de los depósitos de los nucleótidos de adenina son convertidos en ATP mediante la refosforilación de ADP y AMP que se habían acumulado durante el periodo de isquemia tisular. A medida que el lactato es lavado hacia la circulación sistémica, éste disminuye o es oxidado a CO_2 y agua. El pH regresa a valores control en cuestión de 30 seg a 2 min. La creatina fosfatasa aumenta de manera considerable de 30 a 40 micromolas/g de peso de tejido seco en el corazón del perro a entre 65 y 75 micromolas/g de peso de tejido seco, lo cual se conoce como fosfato creatina sobregiro.[26–28] Por otro lado, el nivel de glucosa tisular se incrementa de cuatro a seis veces. Este hecho ocurre al revertirse la isquemia, ya que ésta había ocasionado translocación del receptor GLUT–4 (transportador de la respuesta de glucosa a la insulina) a la membrana de los miocitos cardiacos.[29] Se sabe que en este escenario los cambios isquémicos del ECG persisten menos de un minuto de reperfusión, mientras que la hiperemia desaparece entre 10 y 20 min.[12,24] Los cambios ultraestructurales de la isquemia reversible desaparecen a los cinco minutos de reperfusión, excepto el de las rara vez rotas mitocondrias. Las mitocondrias engrosadas observadas durante los primeros minutos de reperfusión vuelven a su volumen basal y las miofibrillas se contraen, más que estrecharse.[12,30] Empero, el exceso de agua y potasio que se ha encontrado en la reperfusión temprana persiste, lo cual se documenta hasta tres horas después de haberse realizado la reperfusión, y es muy probable que persista más tiempo, aunque se desconoce en qué momento desaparece.[12,31] El sobregiro de la fosfato creatina persiste más de tres horas, pero en este momento ya no hay aumento de la glucosa intracelular. Las reservas deprimidas de los nucleótidos de la adenina, que es una consecuencia importante de la lesión isquémica, permanece abatida y requiere horas para restablecerse. Este retraso es producto de la lentitud con que ocurre la resíntesis de los nucleótidos de la adenina en el miocardio.[28] En cambio, cuando la isquemia dura de 2 a 3 min ocasiona una menor reducción de las reservas de los nucleótidos de la adenina y es posible que éste se restituya en minutos o en horas, pero no en días. Es relevante mencionar que este abatimiento de los nucleótidos de la adenina no parece tener un gran impacto en la función, puesto que la administración de catecolaminas resulta en una respuesta contráctil y hemodinámica esperada, lo cual requiere que las reservas de fosfatos de alta energía hayan regresado rápidamente. Otro aspecto importante relacionado con la isquemia es el incremento de una variedad de proteínas dentro del miocito, las que incluyen superóxido dismutasa, proteína de choque y óxido nítrico sintetasa inducible.[32–34] Estas proteínas nuevas son sintetizadas durante la reperfusión, son detectables a las 24 h de ésta y representan una respuesta del miocito a la lesión. El proceso de señalización que da origen a la activación genética involucrada en su síntesis aún se desconoce. Finalmente, este miocardio lesionado reperfundido —pero reversible— es preacondicionado por el episodio de isquemia–reperfusión y tendrá la capacidad de tolerar mejor un episodio más prolongado de isquemia que un miocardio virgen. Es importante mencionar que este miocardio también se encuentra "aturdido", puesto que denota o exhibe una falla contráctil temporal, aunque está en condiciones aeróbicas y vivo.[1,2]

ISQUEMIA PREACONDICIONADA

En 1986 Murry, Jennings y Reimer, investigando los efectos que tenían los episodios repetitivos de isquemia en el perro anestesiado, documentaron hallazgos inesperados que dieron origen al concepto novedoso de ada-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

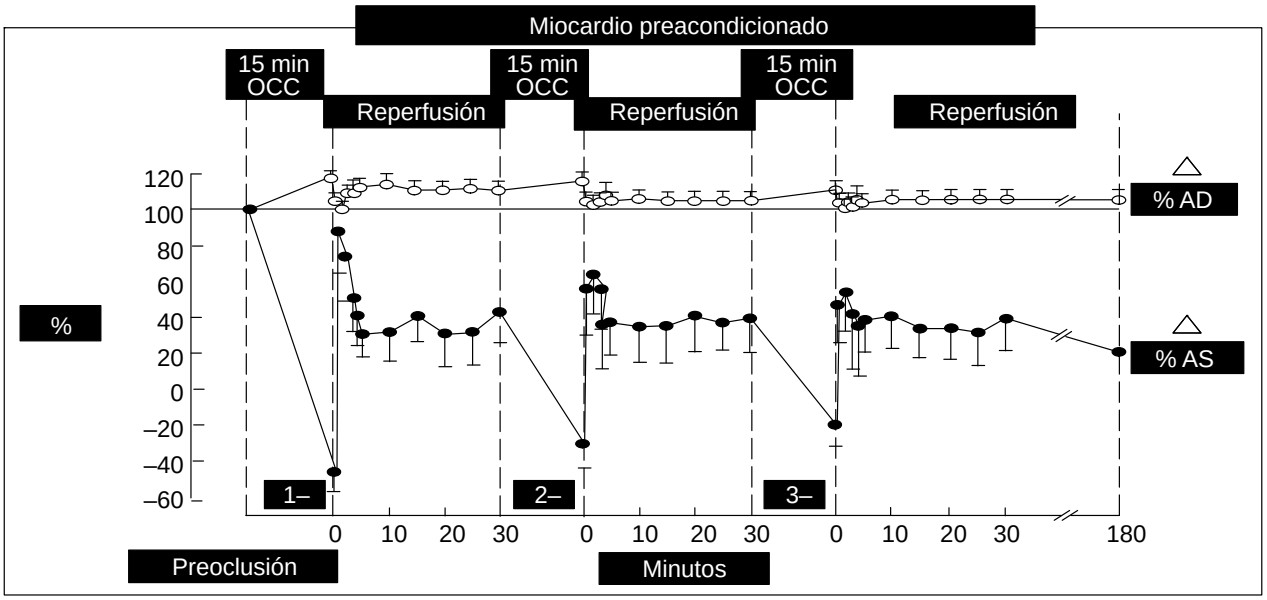


Figura 19–1. Estudio experimental en el que se muestra el proceso de "preacondicionamiento del miocardio". Después del segundo periodo de oclusión completa coronaria (OCC) de 15 min no se produce una disminución mayor del acortamiento sistólico (AS) del que se había ocasionado inicialmente. El acortamiento diastólico (AD) se acrecienta durante la OCC y tiende a ser menor con las reperfusiones subsiguientes. Modificado de la referencia 33.

ptación endógena miocárdica como respuesta a lesiones isquémicas subletales, lo cual le brindaba protección al miocardio en episodios subsecuentes de isquemia (figura 19–1).[8,15] Ellos designaron por primera vez a este hecho como isquemia preacondicionada. Los investigadores, basados en su modelo experimental, deseaban separar los efectos que tenía la depleción de los depósitos de los fosfatos de alta energía y la acumulación de los catabolitos, para poder conocer la importancia de estos mecanismos en la muerte de los miocitos. Provocaron episodios subletales de isquemia de 10 min para depletar los depósitos de los fosfatos de alta energía y los alternaron con periodos de reperfusión (para lavar los catabolitos), con lo que esperaban notar una caída progresiva de ATP con cada episodio adicional de isquemia. Sin embargo, encontraron que con cada episodio adicional de isquemia, la reducción inicial de ATP no era modificada por los episodios subsecuentes similares de isquemia. Fue así como se percataron de que el primer episodio de isquemia había resultado en una condición que le permitía a los miocitos tener una mayor tolerancia a la isquemia y que no ocurría un descenso nuevo en las reservas de ATP. Este concepto fue extendido a la posibilidad de que este estado de "adaptación del miocardio" pudiera persistir o sostenerse y proteger al miocardio de lesiones isquémicas posteriores, que originaran grandes áreas de necrosis. Su hipótesis fue confirmada.[8,35,36] Sometieron a perros anestesiados a 40 min de oclusión de la arteria circunfleja y les permitieron cuatro días de reperfusión, después midieron el tamaño del infarto como porcentaje del área de miocardio en riesgo dado por la mencionada arteria. Un grupo de animales se preacondicionó con periodos de 4 o 5 min de isquemia alternados con cinco minutos de reperfusión e inmediatamente se provocó una isquemia sostenida con 40 min de oclusión. El otro grupo se sometió sólo a una oclusión de 40 min y sirvió de grupo control. El área de infarto fue de sólo 25% en relación con la del grupo control ($p < 0.001$), a pesar de que el grupo de animales preacondicionado había sido sometido a un periodo mayor de 20 min de isquemia. Los autores tuvieron la precaución de demostrar que tal efecto era independiente de la circulación colateral.[35] Por lo tanto, la isquemia preacondicionada puede ser definida como una rápida adaptación del miocardio como una respuesta a periodos breves de isquemia y de reperfusión, que resulta en una protección del miocito, que le da un retraso a la muerte en episodios subsecuentes de isquemia más prolongados (figura 19–1).[8,15] Un punto importante es que el "preprocedimiento isquémico" o la fase de esta condición es obligada antes de que se instale la condición isquémica permanente y que no existe ningún método que prevenga el infarto; si el miocardio isquémico no es reperfundido, la necrosis es una condición obligada o inevitable.[2,8,35–41] Se sabe que el beneficio de este mecanismo miocárdico existe o está presente mientras

las demandas energéticas estén abatidas en el tejido preacondicionado. El miocardio puede estar continuamente preacondicionado por episodios repetidos de oclusiones breves, que si son muy frecuentes o muy cercanas entre sí pueden incitar la aparición del fenómeno de taquifilaxis.[42] Aunque la definición de preacondicionamiento isquémico concierne la reducción del tamaño del infarto, algunos investigadores han ampliado el concepto para describir el efecto benéfico o protector que tienen los episodios breves de isquemia en la función cardiaca y sobre el desarrollo de las arritmias letales.[2,43] No obstante, hay que hacer notar que estos efectos no son tan consistentes como el que se ha observado en la reducción del tamaño del infarto. Los componentes mediante los cuales acontece el preacondicionamiento miocárdico isquémico parecen complejos y están involucrados los caminos de un segundo mensajero. También los mecanismos de la fase tardía de este fenómeno difieren de los documentados en la fase inicial o clásica.[44,45] Kloner y Jennings[2] señalan que los responsables de la protección para la muerte celular, producto de la observación pionera de Cohen, Baines y Downey,[44] son el miocardio, que ha adquirido el poder de estar completamente preacondicionado y muestra los cambios metabólicos de alteraciones metabólicas y fisiológicas de la lesión reversible del miocardio, lo cual incluye una reserva baja de nucleótidos de adenina, así como el exceso de glucosa intracelular, el sobregiro de la creatina fosfato y el aturdimiento. El miocardio reacciona al segundo episodio de isquemia de una manera diferente al que es virgen a esta condición, utiliza ATP y acumula lactato e hidrogeniones de una manera mucho más lenta. Esta situación de glucólisis anaeróbica lenta o retardada, que es el principal mecanismo de formación de ATP en la isquemia severa —a pesar de repletarse lentamente los depósitos de los fosfatos de alta energía—, se explica a través de la hipótesis de que la demanda energética está reducida en los tejidos preacondicionados. En vista de que las cantidades de ATP reducidas y de que las de hidrogeniones y lactatos aumentadas están asociadas con los fenómenos de muerte celular, se ha postulado que el tejido preacondicionado por isquemia muere con mayor lentitud como resultado del abatimiento de las demandas energéticas metabólicas.[44–48] El cambio o los cambios que acontecen durante el episodio isquémico que preacondiciona al tejido y las causas que detonan la respuesta a este importante fenómeno no se han identificado con precisión; asimismo, tampoco se han puntualizado las alteraciones que persisten dentro del tejido preacondicionado durante la fase de reperfusión y que proporcionan una memoria de este evento.[49] Empero, se han señalado como posibles mediadores de la isquemia preacondicionada los canales de potasio y las isoformas específicas de la proteína cinasa, así como la adenosina y otros intermediarios, como la bradiquinina y los opioides, los cuales pueden actuar de una manera aislada o sinérgica.[50–58] Cabe mencionar que no parecen estar involucrados factores de orden genético, ya que parece difícil que el preacondicionamiento clásico esté mediado por la síntesis instantánea de proteínas nuevas, ya que ocurre de una manera muy rápida (entre 3 y 5 minutos de isquemia y cinco de reperfusión), y porque la inhibición de la síntesis de proteínas con productos como la actinomicina o la ciclohexamida no afecta el preacondicionamiento isquémico. Las observaciones indican que la activación genética efectiva no ha ocurrido en el intervalo tan corto que se requiere para crear la precondición isquémica clásica.[59] Un nucleótido que es liberado de manera muy rápida en la isquemia es la adenosina, que de hecho está presente en concentraciones mucho más elevadas de las que se requiere para estimular su receptor. Se le ha considerado como un posible mediador del preacondicionamiento isquémico. Las observaciones *in vivo* en el corazón de conejos y perros han demostrado que la adenosina o los agonistas A1 de ella pueden, desde el punto de vista farmacológico, preacondicionar el corazón contra los efectos de un episodio de isquemia.[60,61] Más aún, estos efectos pueden ser bloqueados por la administración de un antagonista de la adenosina (8–(p sulfofenil teofilina) o por un inhibidor de los canales de KATP, como la glibenclamida.[62] Los resultados de estas investigaciones analizadas en conjunto proporcionan pruebas de que la adenosina está involucrada en el preacondicionamiento isquémico y que los canales de potasio a su vez también lo están en el efecto de la adenosina.[60,61] Por otro lado, hay importantes evidencias de que esta acción benéfica de la adenosina está mediada por el receptor A1 y que este receptor estimula la translocación de la isoforma de CPK.[44] Después de estas aclaraciones, se procederá a analizar los hechos conocidos en el humano y su posible impacto en la clínica.

PREACONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO EN EL SER HUMANO

Este interesante fenómeno del miocardio sometido a isquemia "breve" ha sido demostrado prácticamente en todas las especies donde se le ha estudiado o se le ha investigado.[2] Hay estudios en el ser humano donde se le ha consignado, como ha sido en los procedimientos co-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

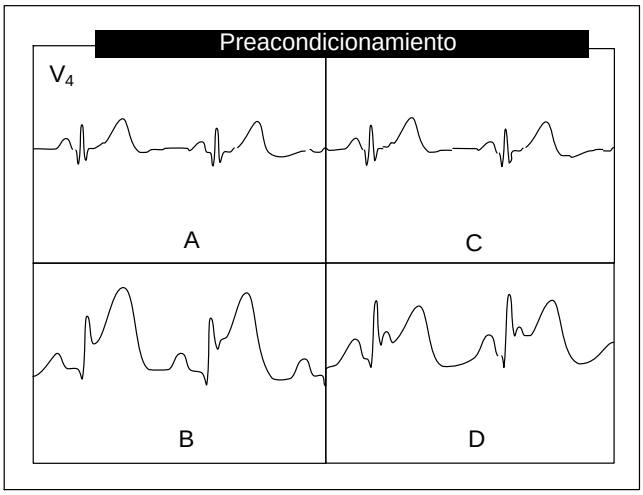


Figura 19–2. ***A.*** Antes de la primera insuflación del balón en angioplastia de la arteria descendente anterior (V4). ***B.*** Después de la primera insuflación: elevación significativa del SST. ***C.*** Antes de la tercera insuflación: el SST volvió a la normalidad (como en A). ***D.*** Después de la tercera insuflación: nótese la menor elevación del SST con respecto a la observada en B.[62–65]

ronarios intervencionistas (PCI) con la insuflación repetida del balón, donde se demuestra una menor intensidad y frecuencia del dolor coronario, así como menor elevación del segmento ST y de los lactatos que en las subsiguientes (figura 19–2).[62–65] En algunas afecciones, como en la angina preinfarto, se ha asociado con infartos de menor tamaño y con mejor evolución clínica. En el llamado fenómeno de calentamiento hay menos angina y demostración electrocardiográfica de isquemia en un segundo periodo de ejercicio, cuando éste se hace después de un corto momento de reposo. De igual forma ocurre en estudios realizados en cardiomiocitos aislados, en tiras de músculo y en biopsias tomadas al momento de realizarse la cirugía de revascularización coronaria. Así, cuando las células miocárdicas humanas aisladas en cultivo se someten a hipoxia severa durante 90 min y se les reoxigena, sólo algunas mueren, lo cual se puede cuantificar por exclusión con azul de tripán.[2] Ikonomidis y col.[66] demostraron que al exponer células a periodos breves de hipoxia y reoxigenarlas antes de 90 min se reduce la magnitud de la muerte celular miocítica. Esta observación parece importante, pues sugiere que las células humanas miocárdicas pueden ser preacondicionadas y que no se requiere otro tipo de células para que ocurra este fenómeno. El beneficio del preacondicionamiento es, por lo tanto, un atributo del cardiomiocito y de sus propiedades primarias bioquímicas y no necesariamente de cambios en la vasculatura o del tejido intersticial o en él. Este hallazgo concuerda con la observación general de que el preacondicionamiento no es dependiente del reclutamiento de vasos colaterales, ya que algunas especies sin estas estructuras —como ratas, cerdos y conejos— pueden ser preacondicionadas. Otros estudios en células cardiacas de humanos, como los realizados por Yellon y col.,[64] Walker y col.[67] y Speechly–Dick y col.,[68] han demostrado que en el material de biopsias tomadas en sujetos que se han sometido a revascularización coronaria se demuestran aspectos histológicos sugestivos de este mecanismo, así como la preservación de los niveles de ATP. En el escenario de los PCI, las insuflaciones repetidas del orden de 60 a 90 seg y las desinsuflaciones se observan menos alteraciones de tipo clínico, electrocardiográfico y metabólico en sujetos que no presentan reclutamiento de la circulación colateral.[63,69,70] Por otro lado, hay sustancias —como el nicorandil y la adenosina— que mimetizan el preacondicionamiento.[69,71,72] Por el contrario, otros agentes, como la glibenclamida, que al bloquear los canales de potasio interfieren con las vías que producen el preacondicionamiento, hacen desaparecer el efecto mecánico benéfico de las insuflaciones repetidas alternadas con la desinsuflación del balón durante los PCI, con la consecuencia de perderse el efecto benéfico del preacondicionamiento isquémico.[73] Hay estudios clínicos que indican que los episodios breves de isquemia, expresada como angina, que ocurren el día previo o en los días que anteceden al infarto tienen una acción protectora. En un estudio del grupo TIMI–4 con terapia trombolítica, la angina preinfarto se asoció con infartos de menor tamaño, los cuales fueron medidos con curvas de creatina–cinasa, una reducción de la mortalidad hospitalaria y episodios menos frecuentes de insuficiencia ventricular y de estado de choque (figuras 19–3 y 19–4).[73–77] Es importante mencionar que no hubo diferencia en los patrones de circulación colateral entre los grupos estudiados y tampoco el beneficio fue obtenido o pudo ser atribuido al uso de Aspirina® o de medicación antianginosa. En otro estudio del grupo TIMI–9, donde el tiempo de angina fue valorado en relación con el infarto, sólo los sujetos con isquemia en las 24 h previas al infarto recibieron beneficios por haberla tenido en el tamaño del infarto y en la evolución clínica.[78] Los numerosos estudios donde se empleó la terapia trombolítica han consignado que la angina preinfarto reduce el tamaño del infarto y mejora la sobrevida, la función ventricular izquierda y la frecuencia de las arritmias ventriculares malignas.[69,74–78] Todos estos hechos indican que la angina preinfarto está ligada al fenómeno de preacondicionamiento isquémico y es muy probable que los episodios de isquemia que anteceden las 24 h al infarto y los episodios de angina asintomática o subclí-

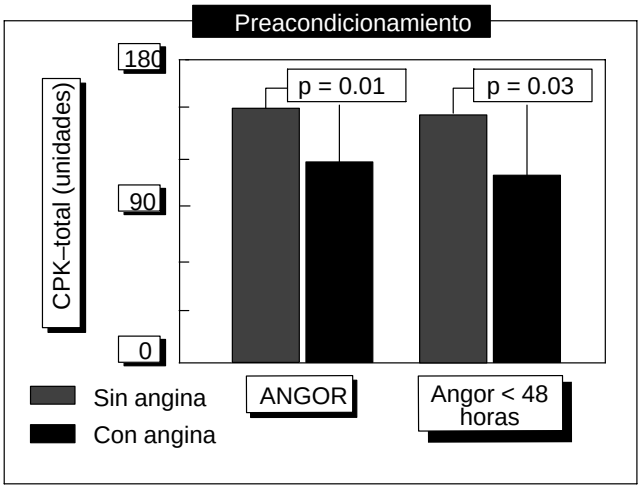


Figura 19–3. Posible "limitación del IAM" por el preacondicionamiento en los humanos. La magnitud de la elevación de la CPK total fue menor en los enfermos que tuvieron cualquier tipo de angina o en los que ésta se presentó antes de las 48 h o a las 48 h del IAM en el TIMI–4. Modificado de Kloner *et al.*[74]

nica puedan brindar beneficios a través del mecanismo de preacondicionamiento tardío o retrasado, cuyo efecto parece persistir hasta por 48 h. Se ha señalado que la angina preinfarto puede crear o inducir un estado de "preacondicionamiento vascular". Andreotti y col.[79] dieron a conocer el concepto fascinante de que la angina preinfarto está relacionada con una trombólisis más rápida y efectiva. Se sabe que los periodos breves de

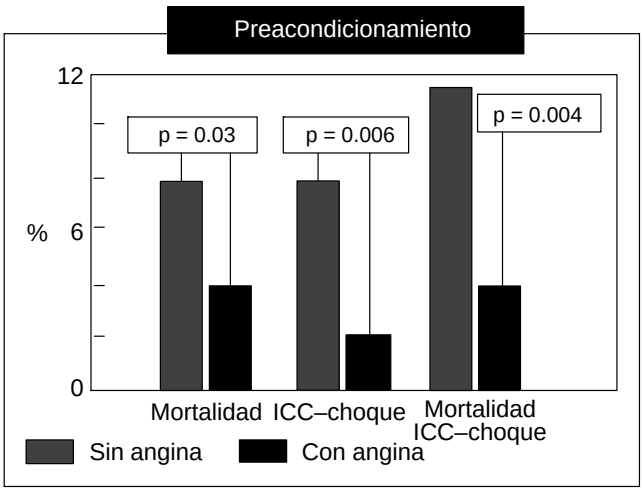


Figura 19–4. Posible "limitación de estados adversos" por el preacondicionamiento en los humanos. La frecuencia de mortalidad, de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) y de estado de choque fue menor en los enfermos que tuvieron cualquier tipo de angina cuando ésta se presentó antes del IAM en el TIMI–4. Modificado de Kloner *et al.*[74]

isquemia preinfarto ocasionan liberación de adenosina, la cual puede interferir favorablemente con la agregación plaquetaria. Mas no todos los estudios han dejado ver claramente el beneficio de la angina preinfarto. Zahn y col.[80] no demostraron diferencias cuando la reperfusión fue realizada por PCI o por medio de lisis exógena, una observación que tiende a dar soporte a la idea de Andreotti y col.[79] de que este tipo de recurso terapéutico en presencia de angina preinfarto crea el efecto de "preacondicionamiento vascular". Un grupo donde hay controversia en cuanto a la presencia de angina preinfarto es el de los sujetos añosos, y hay estudios en la clínica donde la angina preinfarto brinda beneficio en unos y en otros no.[81–84] Otra manifestación clínica de isquemia preacondicionada del miocardio es el llamado fenómeno de "calentamiento",[63,69,85–87] el cual se ejemplifica en el escenario clínico donde los sujetos son ejercitados hasta el punto de presentar angina; ellos se detienen, reposan y son capaces de realizar nuevamente el ejercicio, pero sin presentar angina nuevamente. Así, cuando los sujetos se ejercitan, reposan 15 min y repiten el ejercicio, muestran una mejor tolerancia al ejercicio y tienen menos depresión del segmento ST en la segunda fase del ejercicio que en la primera. Se ha demostrado un menor consumo regional de oxígeno en la segunda prueba que en la primera, ante el hecho de que el flujo en la vena cardiaca es similar y no difiere en las dos etapas del ejercicio. Williams y col.[86] obtuvieron resultados similares con la estimulación con marcapaso sin obtener diferencias en el flujo coronario, lo cual indica que no hubo un mayor reclutamiento de vasos en el segundo periodo de estimulación (figura 19–5). Este fenómeno parece estar más relacionado con el preacondicionamiento temprano y no con el tardío.[87] Es importante mencionar que, de acuerdo con las autoridades en este tema, el efecto benéfico del preacondicionamiento miocárdico por isquemia es mas difícil de demostrar cuando se utiliza como punto final la recuperación de la función ventricular que el tamaño del infarto.[36] Independientemente de factores como las diferencias metodológicas y los parámetros de la función mecánica utilizada para valorarla, es que la función posisquémica miocárdica depende tanto de la magnitud de tejido dañado permanente (la necrosis) como del grado de miocitos potencialmente reversibles (aturdidos). Esta última condición, el aturdimiento, habitualmente es una de las partes con la que se cuenta para explicar la reversibilidad de la función cardiaca después de una cirugía cardiaca y del infarto agudo del miocardio. En corazones aislados se ha demostrado que el preacondicionamiento previo al periodo global de isquemia resulta un factor determinante en la recuperación de la disfunción ventri-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

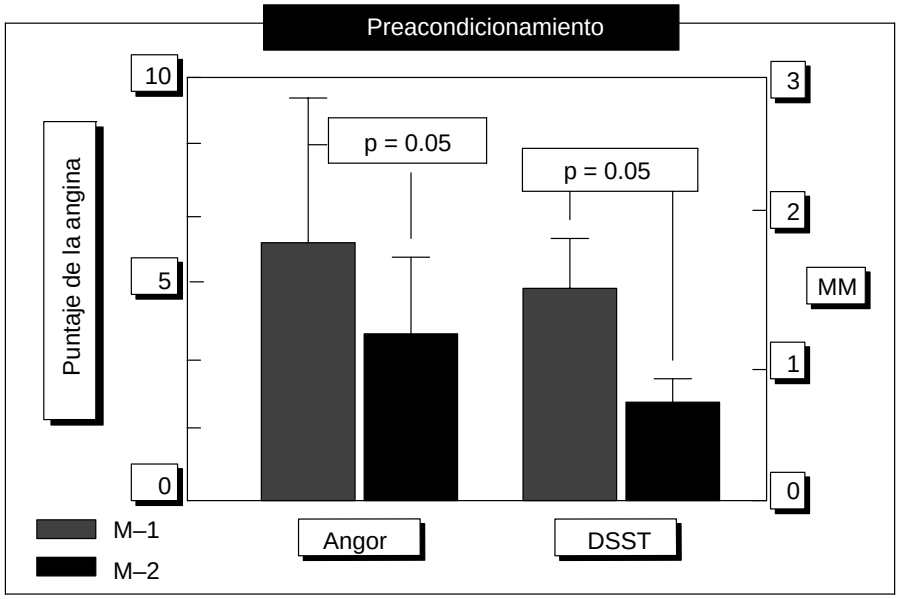


Figura 19–5. Efectos de la producción de taquicardia sinusal inducida por marcapaso (M) sobre el desencadenamiento de angor *pectoris* y en la depresión del segmento ST (D SST). La acción nociva de M–1 comparada con la de M–2 es menor en ambos puntos clínicos y en el electrocardiográfico analizados. Modificado de Williams *et al.*[86]

cular isquémica.[88–91] Sin embargo, se desconoce en que grado ésta es una manifestación de la necrosis miocítica y cuánto corresponde al aturdimiento, ya que la lesión isquémica en estas preparaciones es habitualmente prolongada, para dar cierto grado de necrosis. No se sabe si el preacondicionamiento ha sido capaz de reducir la necrosis o el aturdimiento, o los dos. No obstante, los estudios en este sentido orientan a pensar que el mayor beneficio alcanzado parece estar vinculado con la reducción del tamaño del infarto.[92–95] Otros estudios *in vivo*, donde se ha monitoreado la función miocárdica regional y se ha seguido la movilidad regional de la pared ventricular mediante el uso de cristales ultrasónicos, han demostrado una mejoría en el acortamiento segmentario en corazones preacondicionados, pero esos animales también tenían infartos más pequeños. Por lo tanto, en este estudio los resultados obtenidos en la movilidad regional también estuvieron influidos por la magnitud de la necrosis.[95] Al conjuntar las experiencias en este sentido, todo parece indicar que cuando el preacondicionamiento favorece la función ventricular posisquémica (al menos la que es consecuencia de largos periodos de isquemia) se obtiene una disminución de la necrosis más que del aturdimiento.[36,92–95]

La asociación entre angina preinfarto y el menor riesgo que puede ofrecer el infarto agudo del ventrículo derecho (IAVD) fue establecida por Shiraki y col.,[96] quienes sostuvieron la hipótesis de que la angina preinfarto reduciría la incidencia de IAVD y mejoraría la evolución clínica en sujetos con infarto inferior. En este estudio retrospectivo investigaron la asociación entre angina preinfarto e IAVD en 113 enfermos con un primer infarto de la cara inferior causado por oclusión de la arteria coronaria derecha. También investigaron el tiempo entre la angina y el infarto en la última semana previa a éste y la evolución clínica. Los autores encontraron que la ausencia de "angina preinfarto" predice el desarrollo de IAVD (razón de momios: 6.3; 95% de intervalo de confianza; 2.7 a 15.1; $p < 0.001$), el desarrollo de bloqueo auriculoventricular avanzado (razón de momios: 3.6; 95% de intervalo de confianza; 1.4 a 10.3; $p < 0.01$) y el punto combinado de hipotensión y estado de choque (razón de momios: 12.4; intervalo de confianza de 95.%; 4.5 a 40.6; $p < 0.001$). En cambio, la angina preinfarto de 24 a 72 h se relacionó con una clara reducción en la frecuencia de IAVD (razón de momios: 0.2; 95% de intervalo de confianza; 0 a 0.8; $p < 0.02$) y con el punto combinado de hipotensión sistémica y choque (razón de momios: 0.1; 95% de intervalo de confianza; 0 a 0.5; $p < 0.02$). Su conclusión fue que la angina preinfarto puede predecir la "ausencia" de IAVD en enfermos con infarto posteroinferior y que estos sujetos tienen un mejor pronóstico que los que no padecen angina preinfarto. Estos hechos parecen estar ligados al fenómeno de preacondicionamiento miocárdico isquémico y pueden explicar, en parte, por qué la incidencia de IAVD resulta menor a la esperada por la oclusión proximal de una arteria coronaria derecha, puesto que cuando se compara

al VD con el VI, el primero tiene ciertas características que parecen protegerlo más de la lesión isquémica, como son el menor requerimiento de oxígeno debido a su menor masa muscular y carga de trabajo ventricular, mayor aporte de oxígeno potencial por su extensa red de vasos colaterales y la posible difusión de oxígeno de la cavidad ventricular derecha.[97] Esto factores, entre otros, pueden limitar el tamaño del infarto, pero no explican por completo las diferencias en las características entre los sujetos con infarto del VD o sin él. De acuerdo con el hallazgo de Shiraki y col.,[96] pudiera ser explicado o estar asociado con el hecho de haber tenido "angina preinfarto" durante un lapso de 24 a 72 h. Estos investigadores notaron que el principal hallazgo electrocardiográfico específico para el diagnóstico de IAVD —la elevación del segmento ST en V4r— estuvo ausente en los enfermos con angina preinfarto, mientras que en los que no la presentaron ocurrió lo contrario. Por otro lado, el análisis multivariado indicó que la ausencia de angina preinfarto predijo de manera determinante el desarrollo de IAVD más que el tener una oclusión proximal de la arteria coronaria derecha. Por lo tanto, la angina preinfarto puede ayudar a explicar por qué frente a una oclusión coronaria completa se observa una frecuencia relativa de una menor incidencia de IAVD, que a su vez es una explicación alternativa de la relativa poca tendencia que hay de extensión del infarto hacia la pared libre y anterior del VD. Varios investigadores han demostrado la asociación entre el tamaño del infarto y la presencia de bloqueo auriculoventricular avanzado.[100,101] En el grupo con angina preinfarto que ellos estudiaron, la baja incidencia de esta anomalía en la conducción auriculoventricular pudo haberse debido al desarrollo de infartos de menor tamaño. En relación con este hecho, Lupi y col.[102] encontraron que en sujetos con IAVD la frecuencia de bloqueo auriculoventricular que requiere marcapaso en enfermos sin disfunción ventricular derecha es de 16%, en los que tienen disfunción ventricular derecha es de 23% y en los que permanecen en estado de choque es de 47% (figura 19–6). Esto es acorde con el concepto que indica que, a menor tamaño del infarto o de involucro anatómico, se espera una menor frecuencia de esta complicación de la conducción auriculoventricular en el IAVD. Otro hallazgo interesante de este estudio fue la documentación de presiones capilares pulmonares en los dos grupos estudiados, pero menores presiones diastólicas finales ventriculares derechas y mayores gastos cardiacos en los sujetos con el antecedente de angina preinfarto. La angina preinfarto se ha asociado con infartos más pequeños, mejor preservación de la función ventricular, menor incidencia de estado de choque, mejor reperfusión con la terapia

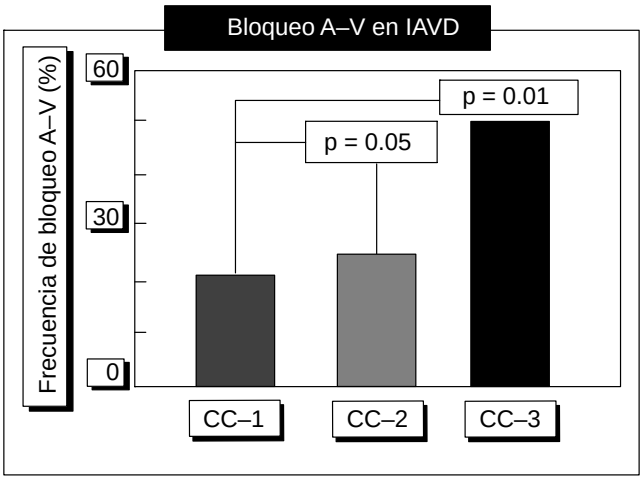


Figura 19–6. Frecuencia con la que se observó el bloqueo auriculoventricular completo que requirió el uso de marcapaso transitorio de acuerdo con la clase clínica en el IAVD. Lupi *et al.*[102]

trombolítica y menor reoclusión coronaria, lo cual puede favorecer a los enfermos con este antecedente de isquemia en caso de infartos posteriores o inclusive que lleguen a padecer IAVD.[102–104] Por el tiempo en el que ocurrió la angina —de 24 a 72 h— antes del infarto y en vista de que la lesión isquémica duró más del tiempo conferido por Murry y col.[35] en su comunicación original para isquemia preacondicionada miocárdica en este escenario clínico descrito por Shiraki y col.[96] corresponde más al fenómeno de isquemia preacondicionada retardada o tardía. La fase de la isquemia preacondicionada, llamada también segunda ventana de protección, al parecer dura hasta 48 h y, de acuerdo con Kloner y Jennings,[2] es ligeramente más débil que la que brinda la clásica primera fase de preacondicionamiento, lo cual ha sido demostrado en cerdos, conejos y perros. Otro aspecto que no puede dejar de comentarse en este escenario clínico es el relacionado con la circulación colateral. Se sabe que la extensión de la necrosis dentro de la zona de riesgo guarda una relación inversa con la magnitud del flujo de la circulación colateral. Cuanto menor sea la circulación colateral, mayor será la zona del área en riesgo que se convierte en necrosis. En animales instrumentados para desarrollar isquemia preacondicionada esta relación se pierde.[2,36] Aun en los que tienen flujo colateral bajo, la extensión de la necrosis se reduce significativamente. Shiraki y col.[96] encontraron que el grupo con angina previa al infarto, aunque no tenía diferencias estadísticas significativas, tendía a tener un mayor grado de circulación colateral. Por lo tanto, es posible que alguna parte de los efectos clínicos benéficos notados pueda atribuirse al papel tan importante de esta con-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

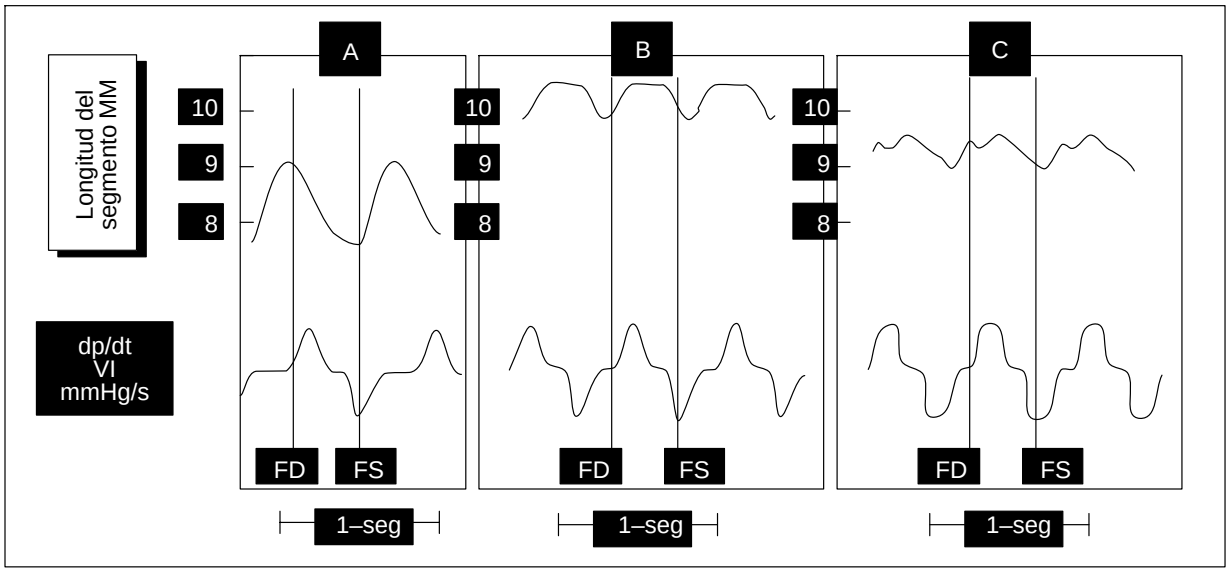


Figura 19–7. Aturdimiento del miocardio. ***A.*** preoclusión coronaria. ***B.*** Cinco minutos después de la oclusión. ***C.*** Ciento ochenta minutos después de la reperfusión. FD: final de la diástole; FS: final de la sístole. Nótese el acortamiento que sufre la longitud del segmento posisquemia (B), el cual no se recupera con la reperfusión (C). Modificado de Heyndrickx *et al.*[102]

dición anatómica y funcional. Hay que recordar que la pared anterior del VD recibe un suplemento arterial doble, que proviene de la arteria descendente anterior y le aporta el ramo del cono de la arteria coronaria derecha u otras variantes que ya han sido consignadas en el capítulo correspondiente. Estos mecanismos combinados —el de angina preinfarto, su relación con el preacondicionamiento tardío y el papel de la circulación colateral— se encaminan a una mejor evolución clínica de los enfermos con IAVD.

MIOCARDIO ATURDIDO

Braunwald y Kloner[6] describieron y definieron al miocardio aturdido como la disfunción prolongada de naturaleza posisquémica del tejido viable salvado por la reperfusión coronaria (figura 19–7). La condición básica en su producción es que requiere *a priori* un episodio de isquemia, y en el terreno experimental se ha demostrado que la recuperación funcional de los segmentos posreperfusión guardan una correlación (r = 0.70) con la que existió en los periodos de oclusión coronaria. Es decir, al haberse restaurado el flujo coronario, los que presentaron un mayor trastorno del acortamiento sistólico tendrán una disfunción contráctil más severa —la situación opuesta también cierta (figura 19–8). En los modelos experimentales caninos, un minuto de isquemia habitualmente no ocasiona aturdimiento, cinco minutos de deprivación del flujo coronario originan disfunción posisquémica moderada y los periodos de 15 min se asocian con mayor frecuencia con el fenómeno del aturdimiento.[1,2,6,105,106] En la clínica, el miocardio aturdido es habitualmente secundario a una oclusión coronaria total por ruptura de una placa aterosclerosa activa y con la carac-

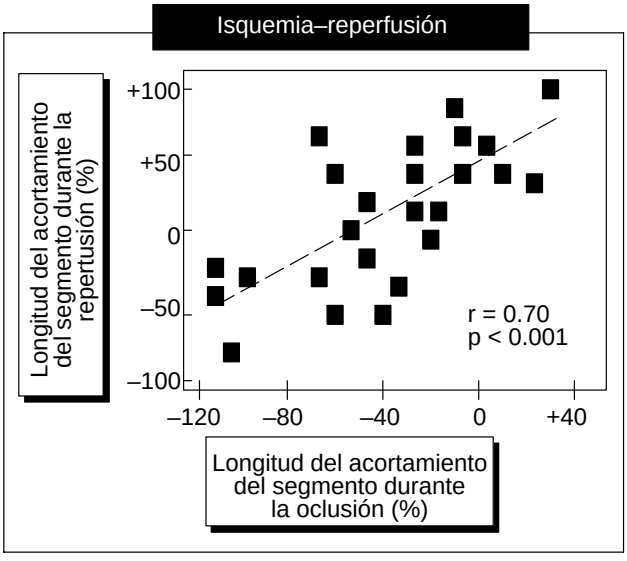


Figura 19–8. Longitud del segmento miocárdico medido durante la isquemia y la reperfusión. El grado de acinesia o de discinesia determinado razonablemente durante la isquemia predice su comportamiento en el estado posreperfusión. Modificado de Przyklenk y Kloner.[173]

terística trombosis subsecuente y que da cómo consecuencia infarto agudo del miocardio. En algunos sujetos es producto del espasmo coronario importante y sostenido, o consecuencia de isquemia inducida donde se produce incremento en las demandas de oxígeno, como acontece durante el ejercicio donde hay abatimiento en las reservas del flujo coronario o existe estenosis coronaria significativa. Durante el episodio de isquemia aparecen las anormalidades de la contracción regional, producto de la isquemia de esa área, ya que los miocitos de esa zona cesan su contracción normal en cuestión de segundos después de haberse instalado el déficit irrigatorio. Si por alguna circunstancia el corazón entra en isquemia global, como sucede en la cirugía con circulación extracorpórea, entonces todo órgano puede presentar disfunción contráctil. En caso de liberarse el espasmo coronario por la rápida lisis del trombo, interrumpirse el ejercicio y establecerse el flujo nuevamente, el miocardio viable posisquémico requiere horas, días o semanas para restaurar por completo su función. Es precisamente esta recuperación lenta y progresiva de la función contráctil después de haberse solucionado la isquemia del miocardio, la que se designa como "aturdimiento".[6] El tiempo que requiere la función deprimida para retornar depende de varios factores, que incluyen la duración de la lesión isquémica original, de la severidad de la isquemia y de la calidad con la que se restauró el flujo arterial.[30] El hecho de que el tejido lesionado de miocardio —pero potencialmente reversible— falle al contraerse después del episodio isquémico, se denomina aturdimiento, el cual fue descrito por primera vez por Heyndrickx y col. a mediados de la década de 1970.[105,107] En su descripción original, el engrosamiento de la pared ventricular y la longitud regional miocárdica fue medida en perros sometidos a una oclusión arterial coronaria que duró de 5 a 15 min y fue seguida por reperfusión. A los cinco minutos de la oclusión coronaria, y una vez realizada la reperfusión, la función regional permaneció deprimida durante dos horas, pero se recuperó seis horas después. Cuando la isquemia duró 15 min, la función ventricular regional permaneció abatida más de seis horas después de haberse restaurado el flujo coronario (figura 19–7). Es importante anotar que, aunque las anormalidades electrocardiográficas se revirtieron y el flujo coronario se restableció a la normalidad o cercano a ella, la disfunción segmentaria permaneció deprimida. Por lo tanto, en el aturdimiento hay una pérdida de la muy estrecha relación normal entre el flujo coronario y la función contráctil, y en este caso se ha resuelto la isquemia, pero no la anomalía de la contractilidad miocárdica. En perros anestesiados se ha visto que el retorno a la normalidad de la función de la contractilidad regional después de 1, 5 y 15 min de ausencia de perfusión, y de 3 h de reperfusión guarda el siguiente camino al ser medida por métodos de sonomicrometría. Se ha visto que el grado de la recuperación de la función sistólica depende del tiempo que haya durado la oclusión (figura 19–8).[30] Con obstrucciones coronarias de un minuto, las anormalidades de la función sistólica se recuperan en 30 min. Con cinco minutos de oclusión, ésta no se recupera más que en dos terceras partes a los 30 min y el resto permanece deprimida hasta por 60 min. Con rangos de ausencia de perfusión coronaria de 15 min a 3 h existe una protrusión sistólica paradójica persistente hasta por tres horas. Charlat y col.[108] estudiaron un modelo experimental canino no anestesiado y demostraron que con periodos de 15 min de oclusión coronaria se requerían hasta 48 h de reperfusión para que se restableciera la función sistólica. Un aspecto que se considera muy relevante y que se relaciona con la biología del miocardio aturdido y con su evolución natural, es que el tejido aturdido tiene la propiedad de responder al estímulo con inotrópicos positivos. Está demostrado que la dopamina, la dobutamina, el isoproterenol, la potencialización posextrasistólica y el calcio exógeno son capaces de restaurar la contracción del tejido aturdido.[108–115] No hay duda de que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) favorecen de manera aguda la función contráctil del miocardio aturdido que resultó de un periodo breve de isquemia. No hay la menor duda de que los IECA tienen un efecto hemodinámico y antiisquémico que favorece la contractilidad ventricular, que es independiente de la vasodilatación sistémica y coronaria. Incluso se ha demostrado que estos agentes atenúan de manera efectiva la disfunción posisquémica, aunque se administren en el momento de la reperfusión. El efecto cardioprotector de los IECA se ha vinculado con el que tiene el grupo sulfohidrilo (SH), como son el captopril y el zofenopril, a los que se les ha conferido un efecto antioxidante y eliminador, gracias a la presencia de esta molécula. Se ha demostrado consistentemente que este grupo de IECA mejora la función del miocardio aturdido, lo cual se ha ligado en parte a su acción antioxidante. Pero algunos IECA que no contienen este grupo SH, como el enalapril, han probado ser igualmente efectivos para atenuar la disfunción miocárdica posisquémica. Debe quedar claro que toda la evidencia que existe de los IECA se ha obtenido de modelos *ex vivo* o *in vivo* que han sido sometidos a periodos breves de isquemia, donde no ha existido necrosis subendocárdica, y se han empleado altas dosis de ellos. Por lo tanto, aún hay aspectos de orden experimental y clínicos en relación con los IECA y el comportamiento mecánico del tejido aturdido.[116]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Una duda importante en relación con la utilización de inotrópicos positivos ha quedado resuelta; se refiere a que se pensó que su aplicación comprometería aún más el estado de aturdimiento de éste y entorpecería su curso natural hacia la recuperación funcional completa, pero afortunadamente éste no ha sido el caso. Se ha demostrado que al suspender el estímulo inotrópico positivo, la recuperación del tejido aturdido regresa a la normalidad en el mismo tiempo que hubiese empleado si no se le aplica el estímulo inotrópico positivo. Asimismo, se ha documentado que la aplicación de estímulos inotrópicos negativos, como con betabloqueadores, potencian el aturdimiento, pero al retirarlos no se acelera la recuperación de este tipo tan especial de tejido.[111] Por lo tanto, el tejido aturdido, a diferencia del miocardio preacondicionado por isquemia, no se considera un mecanismo esencialmente protector del miocardio.[1] En relación con el conocimiento del mecanismo del aturdimiento, éste proviene de diversos estudios experimentales y se deriva de ocasionar isquemia por lo menos 15 min, donde los cambios son más marcados en animales anestesiados.[117] Es totalmente cierto que el aturdimiento también ocurre en circunstancias donde hubo isquemia hasta por periodos de una a tres horas, mas hay que reconocer que en este tiempo también ocurrieron grados variables de necrosis miocárdica. Los miocitos vivos en estas zonas estarán aturdidos, pero el estudio de la función contráctil se dificulta por la presencia de las zonas de necrosis. Por este motivo, los estudios de los mecanismos del aturdimiento han sido estudiados *in vivo*, donde se ha demostrado la isquemia reversible sin tejido con necrosis. Los estudios de Bolli y col.[25] han demostrado claramente que entre 50 y 70% del efecto del aturdimiento se debe a la acción de prorrumpir una liberación de radicales libres de oxígeno durante los primeros minutos de la reperfusión arterial coronaria. Estos radicales libres tienen una vida corta e incluyen el anión superóxido y radicales libres, mismos que son generados por las reacciones de la vía de los superóxidos catalizadores de metales pesados. Por ende, el efecto de aturdimiento y es una complicación de la reperfusión, por lo que es una forma de daño por reperfusión. La evidencia de que los radicales libres son la causa del aturdimiento tiene sólidas bases y recae en haber demostrado que mucho del efecto del aturdimiento puede ser bloqueado con el empleo de infusiones intravenosas que actúan eliminando los radicales libres de oxígeno con el superóxido dismutasa y la catalasa (figura 19–9).[117–124] También se ha consignado que durante la reperfusión se libera óxido nítrico, el cual puede reaccionar con el superóxido y formar peroxidonitrito, que es otro enérgico radical libre que puede ocasionar aturdimiento, el cual puede ser eliminado por la N–2–mercaptopropionil glicina (MPG).[1] Aunque los radicales libres aparecen como los responsables más involucrados en el mecanismo y producción del aturdimiento, y se sabe que el empleo de antirradicales libres o de eliminadores aplicados tras el periodo de isquemia breve reducen significativamente el aturdimiento, éstos no han demostrado el mismo efecto en ensayos clínicos, aunque es de reconocer-

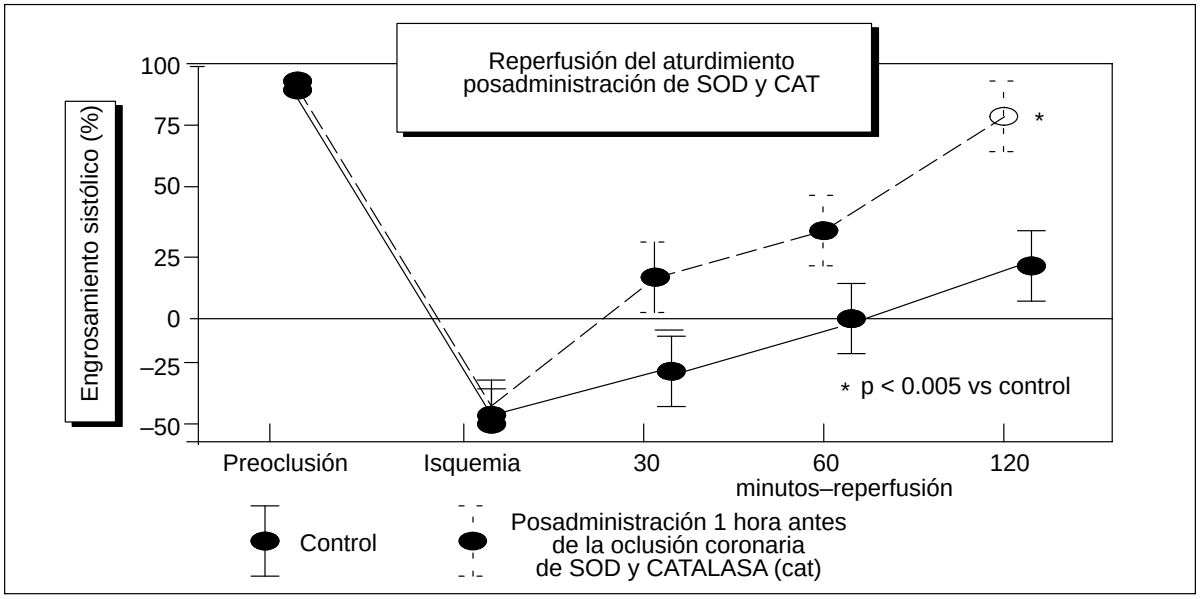


Figura 19–9. Efecto de la administración de superóxido dismutasa (SOD) y catalasa (CAT), las cuales aceleran la recuperación del miocardio aturdido. Modificado de Triana *et al.*[117]

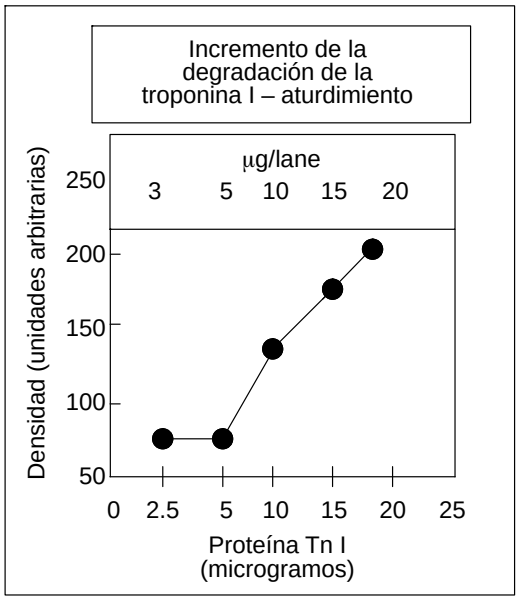


Figura 19–10. Teoría de la mayor degradación de la troponina I, producto de la proteólisis limitada de los miofilamentos por la calpaína I, donde la degradación de la troponina T e I ocurre a los 60 min de la isquemia del miocardio.[127,128]

se que hasta el momento hay muy pocos ensayos en este sentido.[1,125,126] Se desconoce el mecanismo exacto mediante el cual permanece deteriorada la contractilidad, aunque entre las posibilidades más factibles están las alteraciones en la bioviabilidad del calcio y en la sensibilidad del aparato que maneja este ion. Al momento, las alteraciones en la homeostasis del calcio parecen ser la causa más importante, pero esto necesita aclararse. Por ejemplo, los radicales libres de oxígeno pueden alterar la permeabilidad de las membranas celulares y favorecer así una sobrecarga del calcio durante la reperfusión, lo cual alteraría la troponina y reduciría la sensibilidad de los miofilamentos al calcio. De manera alterna, los radicales libres de oxígeno pueden contribuir directamente a la ruptura de la troponina (figuras 19–10 y 19–11).[127–129] Como se sabe, el miocardio preacondicionado siempre incluye el fenómeno del aturdimiento y virtualmente está presente de manera constante. Empero, aunque el efecto benéfico del preacondicionamiento miocárdico isquémico desaparece por completo en el perro reperfundido después de 180 min de haberse hecho, el efecto de aturdimiento en este tejido no se ve modificado. Por lo tanto, el preacondicionamiento y el aturdimiento coexisten, mas no están necesariamente guardando una relación causa–efecto. No ha sido posible demostrar en vivo el beneficio del "preacondicionamiento clásico" en el tejido aturdido. En cambio, hay pruebas experimentales establecidas por Tang y col.,[130] y por Takaro y col.[131] de que el "preacondicionamiento tardío" protege tanto al aturdimiento como al desarrollo de muerte celular, lo cual parece estar mediado por la sintetasa del óxido nítrico (NOS). Grandes cantidades de NOS son inducidas como una respuesta inicial a los episodios de isquemia, resultando en un incremento en la producción del óxido nítrico durante el estrés isquémico.

ASPECTOS CLÍNICOS DEL MIOCARDIO ATURDIDO

Hay varias situaciones o momentos en la clínica donde puede acontecer el aturdimiento del miocardio y hay caso donde se ha documentado.[113,114,131,132] El escenario humano donde este fenómeno es semejante o se acerca más a lo observado de manera experimental es el que acontece durante la realización de los PCI. Durante oclusiones coronarias con balón con una duración menor de 60 seg, mismas que se consideran muy breves para ocasionar anormalidades sistólicas de la pared ventricular, pero capaces de dar origen a las anormalidades diastólicas, hay grupos de investigadores que han argumentado a favor estas anomalías mecánicas de la relajación ventricular, con duración de las mismas hasta de 12 min después de colapsar el balón de angioplastia. Los sujetos muestran una relación presión–volumen, donde para un determinado volumen ventricular mantienen una presión diastólica final más elevada.[133,134] Si bien esta información es valiosa, más lo es la comunicación de Sheiban y col. al realizar PCI.[135] Los autores inflaron el balón de angioplastia durante cinco minutos y observaron una depresión segmentaria de la función ventricular izquierda hasta las 24 h, con una eventual resolución a las 36 h. Las observaciones paralelas a las documentadas inicialmente equivalen a las que incluyeron obstrucciones coronarias breves en el perro, por lo que estos hallazgos constituyen una sólida evidencia de que en el ser humano existe el fenómeno de miocardio aturdido. Este comportamiento del tejido miocárdico también se ha documentado en sujetos con angina inestable y en los sometidos a isquemia inducida mediante el estrés.[136,137] Robertson y col.[138] demostraron esto mediante estudios ecocardiográficos en enfermos con patología coronaria bivascular y trivascular quienes consignaron alteraciones de la movilidad regional parietal hasta 30 min después de haber cesado el ejercicio. En vista de que estas anomalías permanecieron a pesar de que desaparecieron la angina y los cambios electrocar-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

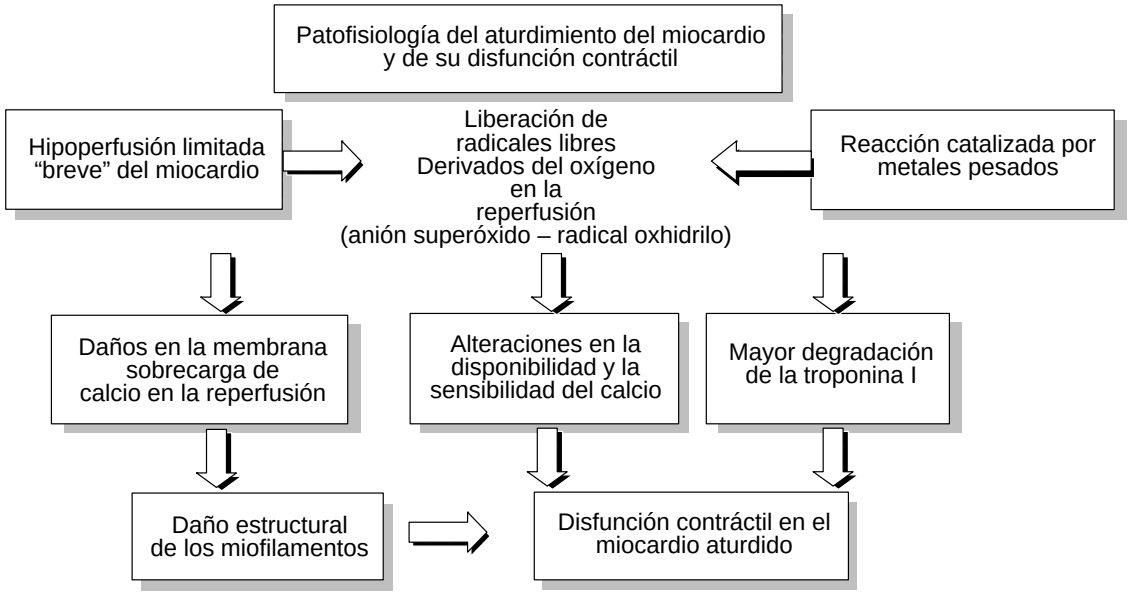


Figura 19–11. Aspectos a considerar en la patofisiología del "miocardio aturdido" y en su disfunción contráctil de acuerdo con los hallazgos experimentales contemporáneos.[117–124,127–129]

diográficos que indican isquemia, no pueden ser atribuidas a isquemia en evolución. Hay poca duda de que los sujetos con IAM —lo que no excluye a los de iAVD— reperfundidos no sufran de aturdimiento miocárdico, mas este escenario se ve complicado y difícil de analizar, ya que existe una mezcla de tejido necrosado o de células con daño irreversible, y por otro lado están las que recibieron el beneficio de la reperfusión y, por lo tanto, de miocardio salvado. En su estudio clásico, Reimer y Jennings[139] demostraron de manera experimental que después de una oclusión coronaria abrupta hay un frente de onda de necrosis celular, el cual se extiende de las capas del subendocardio hacia las hojas del epicardio (figura 19–12). Por otro lado, se sabe que el miocardio salvado por la reperfusión está preferentemente ubicado en el subepicardio y en las capas medias del espesor del miocardio. Estas zonas son las más pronas a desarrollar tejido aturdido y son las áreas donde se ha visto su recuperación al cabo de una semana —áreas que descansan sobre una capa de tejido necrosado que nunca recobrarán la función contráctil o difícilmente lo harán (figura 19–13). Sin embargo, puede existir cierta imbricación de estos dos tipos de tejidos comprometidos, lo cual hace perder el límite exacto entre los mismos, lo cual constituye una condición anatomopatológica *sui generis* que complica la interpretación de lo que está aconteciendo en la movilidad regional de la pared ventricular de un individuo infartado y posteriormente reperfundido. El análisis del comportamiento de la función ventricular en relación con el miocardio aturdido se complicada aún más cuando aparecen algunos factores, como los cambios en la geometría ventricular inducidos por la cicatrización del tejido muerto, como cuando la cicatriz del área infartada se reduce o se expande,

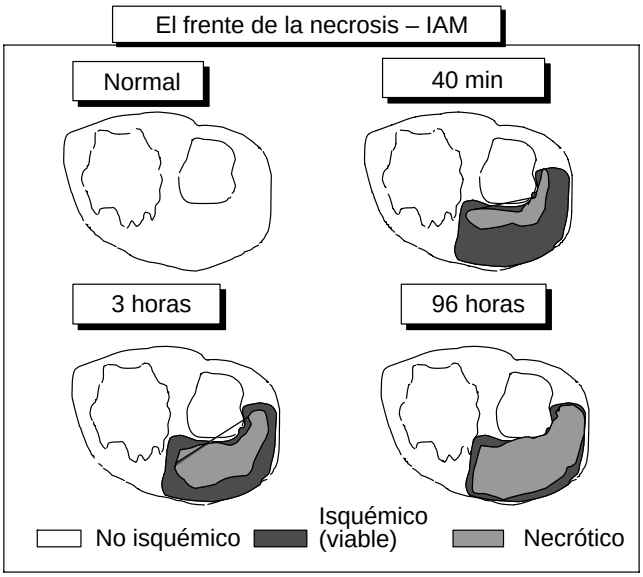


Figura 19–12. Diagrama que muestra los cortes transversales de ambas cámaras ventriculares. En este caso se ilustra el grado de extensión de la necrosis (o la isquemia) en el IAM anterior experimental, de acuerdo con el tiempo de la isquemia a la que es sometido el miocardio. El fenómeno del "frente de necrosis" avanza del subendocardio al epicardio. Modificado de Reimer y Jennings.[139]

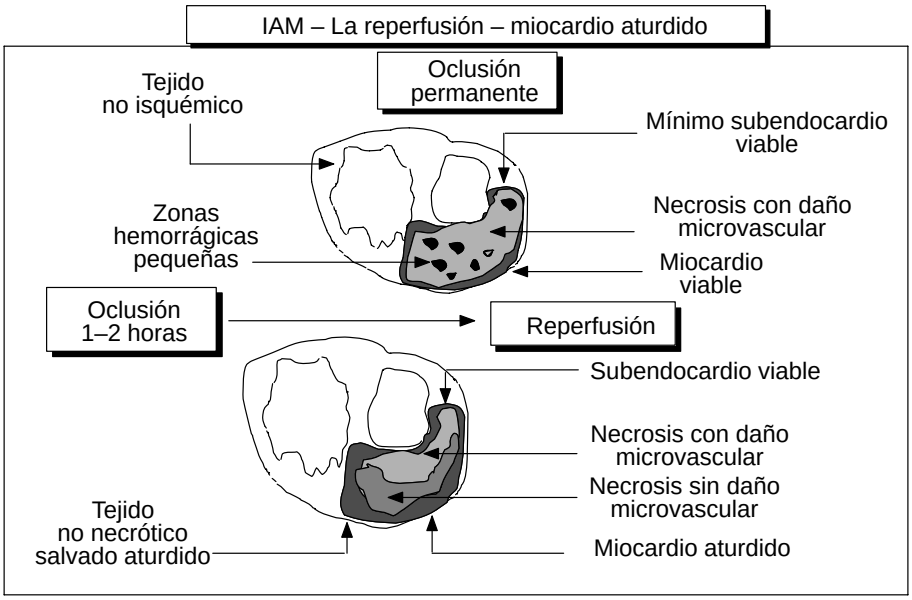


Figura 19–13. Diagrama que muestra los cortes transversales de ambas cámaras ventriculares. Se ilustra el grado de la "limitación" de la extensión de la necrosis en el IAM anterior experimental sometido a la reperfusión entre 1 y 2 h. El fenómeno del "frente de la necrosis" se confina más hacia el subendocardio. El daño microvascular hacia el subepicardio es menor. En el epicardio hay tejido salvado y "aturdido" que permanece así durante horas, días o semanas. Modificado de Braunwald y Kloner.[6,174]

dando una formación aneurismática, donde la zona cicatricial resulta de mayor tamaño que el infarto original. Por otro lado, la pared no infartada de los ventrículos puede encaminarse hacia la hipertrofia concéntrica o brindar hipercontractilidad compensadora. A pesar de que existen todas estas variables que introducen dudas en relación con este tema del aturdimiento, en los estudios donde se ha realizado infusión de la terapia trombolítica o se han efectuado PCI se ha demostrado que la función ventricular deprimida se logra recuperar como consecuencia del aturdimiento miocárdico entre 3 días y 6 meses. De acuerdo con la autorizada opinión de Kloner y Jennings,[1,2] en su muy completa y reciente revisión del miocardio aturdido, el restablecimiento tardío de la función ventricular en esta condición del binomio isquemia–reperfusión ocurre en el escenario clínico en un periodo de semanas, más que de meses (figura 19–13). Varios estudios han valorado el comportamiento de la función regional de la pared ventricular, pero dos grupos de investigadores lo han hecho después de la reperfusión en relación con el tamaño del infarto o en función de la zona en riesgo, y hay numerosas observaciones que han demostrado una recuperación lenta de la función ventricular después la reperfusión en el IAM.[136–145] En el área de cirugía cardiovascular no complicada, con circulación extracorpórea, los estudios iniciales de Gray y col.[146] revelaron que en los sujetos que van a ser sometidos a la colocación de injertos aortocoronarios, donde se administra cardioplejía con cristaloides, tienen una reducción de la fracción de eyección ventricular y del índice latido el primer día del posoperatorio. La fracción de eyección aumenta a las 48 h, pero el índice latido permanece deprimido durante ese tiempo. De igual manera, las curvas de función ventricular muestran el mismo comportamiento los dos primeros días del posoperatorio. Breisblatt y col.[146] también han descrito periodos prolongados de recuperación de la función ventricular izquierda en el posoperatorio de estos enfermos, donde se ha utilizado cardioplejía intermitente con sangre. Se considera que este tipo de cardioplejía provee una excelente protección al miocardio en la cirugía de revascularización coronaria cuando se colocan injertos. No obstante, 96% de los enfermos desarrollaron una disminución de la fracción de eyección del VI y del VD, determinada por angiografía radioisotópica, y requirieron entre 24 y 48 h para recuperarse. Bolli y col.[148] demostraron una disminución del grosor de la pared del ventrículo izquierdo después de este tipo de manipulación quirúrgica, la cual requiere entre 24 y 48 h de recuperación. Kloner y Jennings[1,2] señalan que este tipo de fenómeno ocurre independientemente de la precarga, la poscarga y el tipo de cardioplejía utilizada. Al parecer, el aturdimiento del miocardio posterior a la cirugía de revascularización coronaria es frecuente en la clínica y requiere el empleo de inotrópicos positivos en las primeras horas o días de la evolución que sigue a la cirugía hasta que se resuelva.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

REFERENCIAS

1. **Kloner RA, Jennings RB:** Consequences of brief ischemia: Stunning, preconditioning and clinical implications. Part 1. *Circulation* 2001;104:2981–2989.
2. **Kloner RA, Jennings RB:** Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning and clinical implications. Part 2. *Circulation* 2001;104:3158–3167.
3. **Rahimtoola SH:** The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989;117:211–221.
4. **Boden WE:** "Maimed myocardium": Incomplete, delayed functional recovery late after reperfusion following acute myocardial infarction. En: Yellon DM, Rahimtoola SH, Opie LH (eds.): *New ischemic syndromes.* Filadelfia, Lippincott Raven, 1997:136–157.
5. **Heyndrickx GR, Baig H, Nellens P *et al.:*** Depression of regional blood flow and wall thickening after brief coronary occlusions. *Am J Physiol* 1978;234:H653–H659.
6. **Braunwald E, Kloner RA:** The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982;66:1146–1149.
7. **Matsuzaki M, Gallagher KP, Kemper SW, White F, Ross JA:** Sustained regional dysfunction produced by prolonged coronary stenosis: gradual recovery after reperfusion. *Circulation* 1983;68:170–182.
8. **Murry CE, Jennings RB, Reimer KA:** Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124–1136.
9. **Opie LH:** Ischemia and the new ischemic syndromes. En: Yellon DM, Rahimtoola SH, Opie LH (eds.): *New ischemic syndromes.* Filadelfia, Lippincott Raven, 1997:2–9.
10. **Kloner RA, Ganote CE, Whalen D *et al.:*** Effect of transient period of ischemia on myocardial cells. II. Fine structure during the first few minutes of reflow. *Am J Pathol* 1974;74: 399–422.
11. **Jennings RB, Murry CE, Steenbergen C Jr *et al.:*** Development of cell injury in sustained acute ischemia. *Circulation* 1990;82(Suppl):II–2–II–12.
12. **Jennings RB, Schaper J, Hill ML *et al.:*** Effect of reperfusion late in the phase of reversible ischemic injury: changes in cell volume, electrolytes, metabolites and ultrastructure. *Circ Res* 1985;56:262–278.
13. **Jennings RB, Reimer KA, Hill ML *et al.:*** Total ischemia in dog's hearts in vitro. I. Comparison of high energy phosphate production, utilization and depletion and of adenine nucleotide catabolism in total ischemia in vitro *vs.* severe ischemia in vivo. *Circ Res* 1981;49:892–900.
14. **Fleet WF, Johnson TA, Graebner CA *et al.:*** Effect of serial brief ischemic episodes on extracellular K. pH and activation in the pig. *Circulation* 1985;72:922–932.
15. **Jennings RB, Reimer KA, Steenbergen C Jr:** Myocardial ischemia revisited: the osmolar load, membrane damage and reperfusion. *J Mol Cell Cardiol* 1986;18:769–780.
16. **Rovetto MJ, Lamberton WF, Neely JR:** Mechanisms of glycolytic inhibition in ischemic rat hearts. *Circ Res* 1975; 37:742–751.
17. **Jennings RB, Steenbergen C Jr:** Nucleotide metabolism and cellular damage in myocardial ischemia. *Ann Rev Physiol* 1985;47:727–749.
18. **Wall TM, Sheehy R, Hartman JC:** Role of bradykinin in myocardial preconditioning. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 270:681–690.
19. **Noda K, Sasaguri M, Ideishi M *et al.:*** Role of locally formed bradykinin in the reduction of myocardial infarct size in dogs. *Circ Res* 1993;27:334–340.
20. **Martorana PA, Kettenbach B, Briepohl G *et al.:*** Reduction of infarct size by local angiotensin converting enzyme inhibition is abolished by a bradykinin antagonist. *Eur J Pharmacol* 1990;182:395–396.
21. **Schultz JEJ, Rose E, Yao Z *et al.:*** Evidence for involvement of opioid receptors in ischemic preconditioning in rat hearts. *Am J Physiol* 1995;268:H2157–H2161.
22. **Schömig A:** Catecolamines in myocardial ischemia. *Circulation* 1990;82(Suppl II):II–13–II–22.
23. **Steenbergen C, Murphy E, Levy L *et al.:*** Elevation in cytosolic free calcium concentration early in myocardial ischemia in perfused rat heart. *Circ Res* 1987;60:700–707.
24. **Jennings RB, Murry CE, Reimer KA:** Myocardial effects of brief periods of ischemia followed by reperfusion. En: Kellerman JJ, Braunwald E (eds.): *Advances in cardiology.* Vol. 37. Suiza, Basel, 1990:7–31.
25. **Bolli R, Patel BS, Jeroudi MO *et al.:*** Demonstration of free radical generation in "stunned" myocardium of intact dogs with the use of the spin trap alpha–phenyl N tertiary butyl nitrone. *J Clin Invest* 1988;82:476–485.
26. **Allison TB, Ramey CA, Holsinger JW Jr:** Transmural gradients of left ventricular tissue metabolites after circumflex artery ligation in dogs. *J Moll Cell Cardiol* 1977;9:837–852.
27. **Swain JL, Sabina RL, Hines JJ *et al.:*** Repetitive episodes of brief ischemia (12 min) do not produce a cummulative depletion of high energy phosphate compounds. *Cardiovasc Res* 1984;18:264–269.
28. **Jennings RB, Sebbag L, Schwartz LM *et al.:*** Metabolism of preconditioned myocardium: effect of loss and reinstatement of cardioprotection. *J Moll Cell Cardiol* 2001;33: 1571–1588.
29. **Sun DQ, Nguyen N, DeGrado TR *et al.:*** Ischemia induces translocation of the insulin–responsive glucose transporter GLUT 4 to the plasma membrane of cardiac myocytes. *Circulation* 1994;89:793–798.
30. **Kloner RA, Ellis SG, Lange R *et al.:*** Studies of experimental coronary artery reperfusion: effects on infarct size, myocardial function, biochemistry, ultrastructure and microvascular damage. *Circulation* 1983;68(Suppl I):I–8–I–15.
31. **Basuk WL, Reimer KA, Jennings RB:** Effect of repetitive brief episodes of ischemia on cell volume, electrolytes and ultrastructure. *J Am Coll Cardiol* 1986;8(Suppl):A33–A41.
32. **Reimer K, Hill ML, Jennings RB:** Prolonged depletion of ATP and of the adenine nucleotides pool due to delayed resynthesis of adenine nucleotides following reversible myocardial ischemic injury in dogs. *J Moll Cell Cardiol* 1981;13: 229–239.
33. **Lange R, Ingwall JS, Hale SL *et al.:*** Effects of recurrent ischemia on myocardial high energy phosphate content in canine heart. *Basic Res Cardiol* 1984;79:469–478.
34. **Hoshida S, Zuzya T, Fuji H *et al.:*** Sublethal ischemia alters

myocardial antioxidant activity in canine heart. *Am J Physiol* 1993;33:H33–H39.
35. **Hearse D, Bolli R:** Reperfusion induced injury: manifestations, mechanisms, and clinical evidence. *Cardiovasc Res* 1992;26:101–108.
36. **Jenkins DP, Yellon DM:** The general biology of ischemic preconditioning. En: Yellon DM, Rahimtoola SH, Opie LH (ed.): *New ischemic syndromes.* Filadelfia, Lippincott Raven, 1997:34–55.
37. **Jennings RB, Sebbag L, Schwartz LM *et al.:*** Metabolism of preconditioned myocardium: effects of loss and reinstatement of cardioprotection. *J Moll Cell Cardiol* 2001;33:1571–1588.
38. **Miura T, Goto M, Urabe K *et al.:*** Does myocardial stunning contribute to infarct size limitation by ischemic preconditioning? *Circulation* 1991;84:2504–2512.
39. **Kuzuya T, Hoshida S, Yamashita N *et al.:*** Delayed effects of sublethal ischemia on the acquisition of tolerance to ischemia. *Circ Res* 1993;72:1293–1299.
40. **Marber MS, Latchman DS, Walker JM *et al.:*** Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation* 1993;88:1264–1272.
41. **Murry CE, Richard VJ, Reimer KA *et al.:*** Ischemic preconditioning slows energy metabolism and delays ultrastructural damage during a sustained ischemic episode. *Circ Res* 1990;66:913–931.
42. **Cohen MV, Yang XM, Downey JM:** Conscious rabbits become tolerant to multiple episodes of ischemic preconditioning. *Circ Res* 1994;74:998–1004.
43. **Hagar JM, Hale SL, Kloner RA:** Effects of preconditioning ischemia on reperfusion arrhythmias after coronary artery occlusion and reperfusion in the rat. *Circ Res* 1991;68:61–68.
44. **Cohen MV, Baines CP, Downey JM:** Ischemic preconditioning from adenosine receptor to K ATP channel. *Annu Rev Physiol* 2000;62:79–109.
45. **Bolli R:** The late phase of preconditioning. *Circ Res* 2000;87: 972–983.
46. **Fleet WF, Johnson TA, Graebner CA *et al.:*** Effect of serial brief ischemic episodes on extracellular K, pH and activation in the pig. *Circulation* 1985;72:922–932.
47. **Weis RG, de Alburquerque CP, Vandegauer K *et al.:*** Attenuated glycogenolysis reduces glycolytic catabolite accumulation during ischemia in preconditioned rat hearts. *Circ Res* 1996;79:435–446.
48. **Reimer K, Hill ML, Jennings RB:** Prolonged depletion of ATP and of the adenine nucleotides pool due to delayed resynthesis of adenine nucleotides following reversible myocardial ischemic injury in dogs. *J Moll Cell Cardiol* 1981;13: 229–239.
49. **Downey JM:** The biology of preconditioning. En: Heyndrickx GR, Vatner SF, Wijns W (eds.): *Stunning, hibernation and preconditioning: clinical pathophysiology of myocardial ischemia.* Filadelfia, Lippincott Raven, 1997:105–119.
50. **Downey JM, Cohen MV:** Mitochondrial KATP channel opening is important during index ischemia and following myocardial reperfusion in ischemic preconditioned rat hearts. *J Moll Cell Cardiol* 2001;33:651–653.
51. **Pryer RM, Hsu AK, Gross GJ:** Mitochondrial KATP channel opening is important during index ischemia and following myocardial reperfusion in ischemic preconditioned rat hearts. *J Moll Cell Cardiol* 2001;33:831–834.
52. **Yao Z, Cabero I, Gross GJ:** Activation of cardiac KATP channels: an endogenous protective mechanism during repetitive ischemia. *Am J Physiol* 1993;264:H495–H504.
53. **Auchampach JA, Grover CJ, Gross GJ:** Blockade of ischemic preconditioning in dogs by the novel ATP dependent potassium channel antagonist sodium 5–hydroxydecanoate. *Cardiovasc Res* 1992;26:1054–1062.
54. **Garlid KD, Paucek P, Yarov–Yarovoy V *et al.:*** The mitochondrial KATP channel as a receptor for potasium channel openers. *J Biol Chem* 1996;271:8796–8799.
55. **Wall TM, Sheehy R, Hartman JC:** Role of bradykinin in myocardial preconditioning. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 270:681–690.
56. **Goto M, Liu Y, Yang XM *et al.:*** Role of bradykinin in protection of ischemic preconditioning in rabbit hearts. *Circ Res* 1995;77:611–621.
57. **Schultz JEJ, Rose E, Yao Z *et al.:*** Evidence for involvement of opioid receptors in ischemic preconditioning in rat hearts. *Am J Physiol* 1995;268:H2157–H2161.
58. **Schwartz LM, Jennings RB, Reimer KA:** Premedication with the opioid analgesic butorphanol raises the threshold for ischemic preconditioning in dogs. *Basic Res Cardiol* 1997; 92:106–114.
59. **Thorton J, Striplin S, Liu GS *et al.:*** Inhibition of protein synthesis does not block myocardial protection afforded by preconditioning. *Am J Physiol* 1990;259:H1822–H1825.
60. **Liu GS, Thornton J, van Winkle DM *et al.:*** Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A1 adenosine receptors in rabbit heart. *Circulation* 1991;84: 350–356.
61. **Grover GJ, Sleph PG, Dzwonczyk S:** Role of myocardial ATP–sensitive potassium channels in mediating preconditioning in the dog heart and their possible interaction with adenosine A1 receptors. *Circulation* 1992;86:1310–1316.
62. **Takano H, Bolli R *et al.:*** A1 or A3 adenosine receptors induce late preconditioning against infarction in conscious rabbits by different mechanisms. *Circ Res* 2001;88:520–528.
63. **Kloner RA, Yellon D:** Does ischemic preconditioning occur in patients? *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1113–1142.
64. **Yellon D, Alkulaifi AM, Pugsley WB:** Preconditioning the human myocardium. *Lancet* 1993;342:276–277.
65. **Dana A, Sumeray MS, Yellon DM:** Ischaemic preconditioning: a clinical perspective. *Hosp Med* 1998;59:216–220.
66. **Ikonomidis JS, Tumiati LC, Weisel RD *et al.:*** Preconditioning human ventricular cardiomyocytes with brief periods of stimulated ischemia. *Cardiovasc Res* 1994;28:1285– 1291.
67. **Walker DM, Walker JM, Pugsley WB *et al.:*** Preconditioning in isolated superfused human muscle. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:1349–1357.
68. **Speechly–Dick ME, Grover GJ, Yellon DM:** Does ischemic preconditioning in human involve protein kinase C and the ATP–dependent K^+ channel? Studies of contractile function after simulated ischemia in an atrial in vivo model. *Circ Res* 1995;77:1030–1035.
69. **Yellon DM, Dana A:** The preconditioning phenomenon: a tool for the scientist or a clinical reality? *Circ Res* 2000; 87:543–550.
70. **Deutsch E, Berger M. Kussmaul WG *et al.:*** Adaptation to ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty: clinical, hemodynamic and metabolic features. *Circulation* 1990;82:2044–2051.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

71. **Lessar MA, Stoddard M, Almed M *et al.:*** Preconditioning of human myocardium with adenosine during coronary angioplasty. *Circulation* 1997;95:2500–2507.
72. **Saito S, Mizumura T, Takayama T *et al.:*** Anti–ischemic effects of nicorandil during coronary angioplasty in humans. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995;9:257–263.
73. **Tomai F, Crea F, Gaspardone A *et al.:*** Ischemic preconditioning during coronary angioplasty is prevented by glibenclamide, a selective ATP–sensitive K^+ channel blocker. *Circulation* 1994;90:700–705.
74. **Kloner RA, Shook T, Przylenk K *et al.:*** Previous angina alters in–hospital outcome in TIMI 4: a clinical correlate to preconditioning? *Circulation* 1995;91:37–45.
75. **Anzai T, Yoshikawa T, Asakura Y *et al.:*** Preinfarction angina as a major predictor of left ventricular function and long–term prognosis after a first Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:319–327.
76. **Ottani F, Galvani M, Ferrini D *et al.:*** Prodromal angina limits infarct size: a role for ischemic preconditioning. *Circulation* 1995;91:291–297.
77. **Ishihara M, Sato H, Tateishi H *et al.:*** Implication of prodromal angina pectoris in anterior wall acute myocardial infarction: acute angiographic findings and long–term prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:970–975.
78. **Kloner RA, Shook T, Antman EM *et al.*** and the TIMI–9B Investigators: Prospective temporal analysis of the onset of preinfarction angina versus outcome. *Circulation* 1998;97: 1042–1045.
79. **Androtti F, Pasceri V, Hackett DR *et al.:*** Preinfarction angina as a predictor of more rapid coronary thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996;334:7–12.
80. **Zahn R, Schiele R, Schneider S *et al.*** for the Miocardial Infarction Registry Study Group. Effect of preinfarction angina pectoris on outcome in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty (results from the Myocardial Infarction Registry (MIR). *Am J Cardiol* 2001; 87:1–6.
81. **Kloner RA, Przyklenk K, Shook T *et al.:*** Protection conferred by preinfarct angina is manifest in the aged heart: evidence from the TIMI 4 Trial. *J Thromb Thrombolysis* 1998; 6:89–92.
82. **Jiménez NM, Gómez DJJ, Alonso BJ *et al.:*** Does angina the week before protect against first myocardial infarction in elderly patients? *Am J Cardiol* 2001;87:11–15.
83. **Abete P, Ferrara N, Cacciatore F *et al.:*** Angina–induced protection against myocardial infarction in adult and elderly patients: a loss of preconditioning mechanism in the aging heart? *J Am Coll Cardiol* 1997;30:947–954.
84. **Abete P, Ferrara N, Cioppa A *et al.:*** Preconditioning does not prevent postischemic dysfunction in aging heart. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1777–1786.
85. **Okazaki Y, Kodama K, Sato H *et al.:*** Attenuation of increased regional myocardial oxygen consumption during exercise as a major cause of warm–up phenomenon. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1597–1604.
86. **Williams DO, Bass TA, Gerwitz H *et al.:*** Adaptation to the stress of tachycardia in patients with coronary artery disease: insight into the mechanism of the warm–up phenomenon. *Circulation* 1985;71:687–692.
87. **Tomai F:** Exercise–induced myocardial ischemia triggers early phase of preconditioning but not the late phase. *Am J Cardiol* 1999;83:586–588.
88. **Asimakis GK, Inners–McBride K, Medellin G, Conti VR:** Ischemic preconditioning attenuates acidosis in isolated rat heart. *Am J Physiol* 1992;263:H887–H894.
89. **Cave AC, Hearse DJ:** Ischemic preconditioning and contractile function: studies with normothermic and hypothermic global ischemia. *J Mol Cell Cardiol* 1992;24:1113–1123.
90. **Cave AC, Collis CS, Downey JM, Hearse DJ:** Improved functional recovery by ischemic preconditioning is not mediated by adenosine in the globally ischemic rat heart. *Cardiovasc Res* 1993;27:663–668.
91. **Lasley RD, Anderson GM, Mentzner RM:** Ischemic and hypoxic preconditioning enhance postischemic recovery of function in the rat heart. *Cardiovasc Res* 1993;27:565–570.
92. **Sandhu R, Díaz RJ, Wilson GJ:** Comparison of ischemic preconditioning in blood and buffer perfused isolated heart models. *Cardiovasc Res* 1993;27:602–607.
93. **Jenkins DP, Pugsley WB, Yellon DM:** Ischemic preconditioning in a model of global ischemia: infarct size limitation but no reduction of stunning. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27: 1623–1632.
94. **Walker DM, Walker JM, Yellon DM:** Global myocardial ischemia protects the miocardium from subsequent regional ischemia. *Cardioscience* 1993;4:263–266.
95. **Cohen MV, Liu GS, Downey JM:** Preconditioning causes improved wall motion as well as smaller infarcts after transient coronary occlusion in rabbits. *Circulation* 1991;84: 341–349.
96. **Shiraki H, Yoshikawa T, Anzai T *et al.:*** Association between preinfarction angina and a lower risk of right ventricular infarction. *N Engl J Med* 1998;338:941–947.
97. **Setaro JF, Cabin HS:** Right ventricular infarction. *Cardiol Clin* 1992;10:69–90.
98. **Haupt HM, Hutchins GM, Moore GW:** Right ventricular infarction: role of the moderator band artery in determining infarct size. *Circulation* 1983;67:1268–1272.
99. **Kinch JW, Ryan TJ:** Right ventricular infarction. *N Engl J Med* 1994;330:1211–1217.
100. **Opolski G, Kraska T, Ostrzycki A, Zielinski T, Korewicki J:** The effect on infarct size on atrioventricular and intraventricular conduction disturbances in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1986;10:141–147.
101. **Nicod P, Gilpin E, Dittrich H, Polikar R, Henning H *et al.:*** Long–term outcome in patients with inferior myocardial infarction and complete atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:589–594.
102. **Lupi HE, Lasses LA, Cosio AJ *et al.:*** Acute right ventricular infarction: clinical spectrum, results of reperfusion therapy and short–term prognosis. *Coron Artery Dis* 2002;13: 57–64.
103. **Lowe JC, Haffajee CI, Gore JM, Alpert JS:** Reversibility of hypotension and shock by atrial or atrioventricular sequential pacing in patients with right ventricular infarction. *Am Heart J* 1984;108:5–13.
104. **Goldstein JA, Tweddell JS, Barzilai B, Yagi Y, Jaffe AS *et al.:*** Importance of left ventricular function and systolic ventricular interaction to right ventricular performance during acute right heart ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:704–711.

105. **Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ *et al.:*** Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *J Clin Invest* 1975;56:978–985.
106. **Bolli R, Zhu WX, Thornby JI *et al.:*** Time–course and determinants of recovery of function after reversible ischemia in conscious dogs. *Am J Physiol* 1988;254:H102–H114.
107. **Heyndrickx GR, Baig H, Nellens P *et al.:*** Depression of regional blood flow and wall thickening after brief coronary occlusion. *Am J Physiol* 1978;234:H653–H659.
108. **Charlat JL, O'Neil RG *et al.:*** Prolonged abnormalities of left ventricular diastolic wall thinning in the "stunned" myocardium in conscious dogs: time course and relation to systolic function. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:185–194.
109. **Ambrosio G, Jacobus WE, Mitchell MC *et al.:*** Effect of ATP precursors on ATP and free ADP content and functional recovery of postischemic hearts. *Am J Physiol* 1989;256: H560–H566.
110. **Ellis JG, Wynne J, Braunwald E *et al.:*** Response of reperfusion–salvaged stunned myocardium to inotropic stimulation. *Am Heart J* 1984;107:13–19.
111. **Arnold JMO, Braunwald E, Sandor T *et al.:*** Inotropic stimulation of reperfused myocardium, effects on infarct size and myocardial function. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:1026–1034.
112. **Becker LC, Levine JH, DiPaula AF *et al.:*** Reversal of dysfunction in postischemic stunned myocardium by epinephrine and post extra systolic potentiation. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:580–589.
113. **Patel B, Kloner RA, Przylenk K *et al.:*** Postischemic myocardial "stunning": a clinical relevant phenomenon. *Ann Intern Med* 1988;108:626–629.
114. **Kloner RA, Przylenk K, Patel B:** Altered myocardial states: the stunned and hibernating myocardium. *Am J Med* 1989;86(Suppl 1A):14–22.
115. **Ito BR, Tate H, Kobayashi M *et al.:*** Reversibly injured, postischemic canine myocardium retains normal contractile reserve. *Circ Res* 1987;61:834–846.
116. **Przyklenk K:** Angiotensin converting enzyme inhibitors. En: Kloner RA, Przyklenk K (ed.): *Stunned myocardium. Properties, mechanisms, and clinical manifestations.* Nueva York, Marcel Dekker, 1993:321–336.
117. **Triana JF, Li X–Y, Jamaluddin U *et al.:*** Postischemic myocardial "stunning", identification of a major difference between the open–chest and the conscious dog and evaluation of the oxygen radical hypothesis in the conscious dog. *Circ Res* 1991;69:731–747.
118. **Myers ML, Bolli R, Lekich RF *et al.:*** Enhancement of the recovery of myocardial function by oxygen free–radical scavengers after reversible regional ischemia. *Circulation* 1985; 72:915–921.
119. **Przyklenk K, Kloner RA:** Superoxide dismutase plus catalase improve contractile function in the canine model of the "stunned myocardium". *Circ Res* 1986;58:148–156.
120. **Murry CE, Richard VJ, Jennings RB *et al.:*** Myocardial protection is lost before contractile function recovers from ischemic preconditioning. *Am J Physiol* 1991;260:H759–H804.
121. **Bolli R, Jeroudi MO, Patel BS *et al.:*** Direct evidence that oxygen–derived free radicals contribute to postischemic myocardial dysfunction in the intact dog. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:4695–4699.
122. **Jeroude MO, Triana FJ, Patel BS *et al.:*** Effect of superoxide dismutase, catalase, given separately on myocardial "stunning". *Am J Physiol* 1990;259:H889–H901.
123. **Gross GJ, Farber NE, Hardman HF *et al.:*** Beneficial actions of superoxide dismutase and catalase in stunned myocardium of dogs. *Am J Physiol* 1986;250:H372–H377.
124. **Bolli R, Jeroudi MO, Patel BS *et al.:*** Marked reduction of free radical generation and contractile dysfunction by antioxidant therapy begun at the time of reperfusion: evidence that myocardial "stunning" is a manifestation of reperfusion injury. *Circ Res* 1989;65:607–622.
125. **Flaherty JT, Pitt B, Gruber JW *et al.:*** Recombinant human superoxide dismutase (h–SOD) fails to improve recovery of ventricular function in patients undergoing coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 1994;89: 1982–1991.
126. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:154–160.
127. **McDonough JL, Arrell DK, van Eyk JE:** Troponin I degradation and covalent complex formation accompanies myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circ Res* 1999;84:9–20.
128. **Gao WD, Atar D, Liu Y *et al.:*** Role of troponin I proteolysis in the pathogenesis of "stunned" myocardium. *Circ Res* 1997;80:393–399.
129. **Matsuda M, Catena TG, van der Heide RS *et al.:*** Cardiac protection by ischemic preconditioning is not mediated by stunning. *Circ Res* 1993;27:585–592.
130. **Tang X–L, Qiu Y, Park SW *et al.:*** Time course of late preconditioning against myocardial stunning in conscious dogs. *Circ Res* 1996;79:424–434.
131. **Takaro H, Manchikalapudi S, Tang XL *et al.:*** Nitric oxide synthase is the mediator of late preconditioning against myocardial infarction in conscious rabbits. *Circulation* 1998; 98:441–449.
132. **Bolli R:** Basic and clinical aspects of myocardial stunning. *Prog Cardiovasc Dis* 1998;40:477–516.
133. **Wijns W, Serruys PW *et al.:*** Effect of coronary occlusion during percutaneous transluminal angioplasty in humans on left ventricular chamber stiffness and regional diastolic pressure radius relations. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:455–461.
134. **Carlson EB, Hinohara T, Morris K:** Recovery of systolic and diastolic left ventricular function after a 60–second coronary arterial occlusion during percutaneous transluminal coronary angioplasty for angina pectoris. *Am J Cardiol* 1987; 60:460–466.
135. **Sheiban I, Tonni S, Marini A *et al.:*** Clinical therapeutic implications of chronic left ventricular dysfunction in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995;73:23E–30E.
136. **Nixon JV, Brown CN, Smitherman TC:** Identification of transient and persistent segmental wall motion abnormalities in patients with unstable angina by two–dimensional echocardiography. *Circulation* 1982;65:1497–1503.
137. **Jeroudi MO, Cherif J, Habib G *et al.:*** Prolonged wall motion abnormalities after chest pain at rest in patients with unstable angina: a possible manifestation of myocardial stunning. *Am Heart J* 1994;127:1241–1250.
138. **Robertson WS, Feigenbaum H, Armstrong WF *et al.:*** Exercise echocardiography: a clinically practical addition in the evaluation of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:1085–1091.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

139. **Reimer KA, Jennings RB:** The "wave front phenomenon" of myocardial ischemic cell death II: transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. *Lab Invest* 1979;40: 633–644.
140. **Kloner RA, Allen J, Cox TA *et al.:*** Stunned left ventricular myocardium after exercise treadmill testing in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991;68:329–334.
141. **Bolli R:** Myocardial "stunning" in man. *Circulation* 1992; 86:1671–1691.
142. **Homans DC, Sublett E, Dai XZ *et al.:*** Persistence of regional left ventricular dysfunction after exercise–induced myocardial ischemia. *J Clin Invest* 1986;77:66–73.
143. **Ambrosio G, Betocchi S, Pace L *et al.:*** Prolonged impairment of regional contractile function after resolution of exercise–induced angina: evidence of myocardial stunning in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1996;94: 2455–2464.
144. **Christian TF, Gitter MJ, Miller TD *et al.:*** Prospective identification of myocardial stunning using technetium–99m sestamibi–based measurement of infarct size. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1633–1640.
145. **Kloner RA, Przyklenk K, Kay GL:** Clinical evidence for stunned myocardium after coronary artery bypass surgery. *J Card Surg* 1994;9(Suppl):397–402.
146. **Gray R, Maddhai J, Berman D *et al.:*** Scintigraphic and hemodynamic demonstration of transient left ventricular dysfunction immediately after uncomplicated coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;77:504–510.
147. **Breisblatt WM, Stein RL, Wolfe CJ *et al.:*** Acute myocardial dysfunction and recovery: a common occurrence after coronary bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1261–1269.
148. **Bolli R, Hartley CJ, Chelly JE *et al.:*** An accurate nontraumatic ultrasonic method to monitor myocardial wall thickening in patients undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1055–1065.

Capítulo 20

El posacondicionamiento del miocardio

Eulo Lupi Herrera, Gustavo Pastelín Hernández, Edmundo Chávez Cosío, Pastor Luna Ortiz

INTRODUCCIÓN

El único método terapéutico que ha sido capaz de limitar el tamaño del infarto agudo del miocardio (IAM) es la reperfusión oportuna y exitosa de la arteria responsable de él (ARI), que ha logrado reducir la morbimortalidad de los síndromes coronarios agudos con elevación del segmento ST (SICA C ESST).[1–4] Aunque el pronóstico del IAM ha mejorado, aún representa una causa mayor de mortalidad y de desarrollo de insuficiencia cardiaca en los países desarrollados y en los que están en vías de industrialización. Se sabe que el tamaño del IAM determina la sobrevivencia a corto y a largo plazos,[5,6] y que la reperfusión se acompaña de situaciones fisiopatológicas que no se consideran favorables para obtener un resultado final óptimo, lo cual incluye el desencadenamiento de una mayor proporción de miocardio afectado o la presencia del llamado fenómeno de no reflujo.[7,8] En general, este proceso deletéreo se conoce como daño por reperfusión y es una condición patológica asociada con el infarto, que no acontece durante el periodo de isquemia que le precede y que a la vez pudiera ser atenuada mediante alguna acción al momento de restablecer la permeabilidad de la ARI. El daño ocasionado después de la reperfusión se considera un problema mayor por resolver, en especial después de que se reperfunde oportunamente el miocardio que sufrió isquemia prolongada.[8,9] Es interesante señalar que la existencia de esta condición fue cuestionada en el pasado por investigadores muy connotados en el tema como Kloner,[9] Ferrari y Hearse.[10] Esta duda tuvo su origen en la problemática que resulta de seguir el curso de la necrosis en el tiempo, tanto en modelos animales como en seres humanos que sufren isquemia aguda prolongada. Para resolver esta situación académica adversa, los investigadores han utilizado un camino experimental ideológico opuesto, que consiste en modificar la naturaleza de la reperfusión y cuantificar si la magnitud de la necrosis se ve finalmente reducida.[8] Por otro lado, el preacondicionamiento isquémico del miocardio se conoce desde 1996, cuando Murry, Jennings y Reimer[11] establecieron el concepto revolucionario que incluía que los episodios repetidos y breves de isquemia protegen en lugar de acentuar el daño miocárdico final. Así, mediante esta maniobra de preacondicionamiento, se logra alcanzar una reducción de hasta 75% del deterioro del miocardio en un animal de experimentación. Sin embargo, el mayor problema clínico y práctico con el preacondicionamiento isquémico radica en que la protección que brinda éste tendría que aplicarse antes de que aconteciera la oclusión de la ARI es decir, el de un IAM no anunciado. En 2003 Zhao y col.[12] hicieron una comunicación muy relevante al demostrar que la aplicación del mecanismo de posacondicionamiento del miocardio una vez realizada la permeabilidad de la ARI reduce el daño posterior a la reperfusión, basados en que la liberación enzimática (utilizada como índice de afección miocárdica irreversible) es abatida de manera significativa. Esta valiosa indagación ha sido confirmada por otros investigadores en los escenarios experimentales que analizan el daño letal después de la reperfusión, incluidos Staat y col.,[13] en los SICA C ESST.

En este capítulo se incluyen los conceptos actuales del daño posterior a la reperfusión, del daño relacionado con el posacondicionamiento y de los aspectos del posible impacto que tenga éste al aplicarlo en la reperfusión

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de la ARI en la clínica. Se irá, entonces, de los hallazgos experimentales básicos documentados en el laboratorio del daño posterior a la reperfusión al mecanismo de posacondicionamiento del miocardio reperfundido, analizando el posible impacto que tenga en la cabecera del enfermo con SICA C ESST.

DAÑO LETAL POSREPERFUSIÓN

Es el deterioro causado por la restauración del flujo coronario que acontece después de un episodio isquémico prolongado que produjo cierta magnitud de daño a las células miocárdicas. Para que se acepte el concepto, la isquemia previa no debe haber ocasionado un daño final irreversible o total. Por lo tanto, hay que incluir en el corolario que las alteraciones parciales de las células del miocardio son un prerrequisito de la isquemia previa, para que pueda acontecer el daño posterior a la reperfusión (figura 20–1). De acuerdo con Piper y col.,[8] es técnicamente imposible evaluar las manifestaciones de la lesión miocárdica irreversible en la misma pieza del miocardio antes y después de la reperfusión, así como distinguir en el análisis si la muerte celular fue producto de la isquemia previa o de la maniobra de la reperfusión. Ellos señalan que la aplicación de este criterio directo no es permisible, pero sí existe uno de tenor indirecto que ha validado la presencia del deterioro letal después de la reperfusión, el cual se basa en el concepto de modificación de las condiciones de la reperfusión, para finalmente cambiar la posibilidad de prevenir la muerte celular que de manera natural acontecería en el binomio isquemia–reperfusión. Este razonamiento puede parecer simple, pero hay que estar conscientes de que, aunque se realicen maniobras encaminadas a modificar la reperfusión, no encontrar el deterioro no niega la existencia del daño ocasionado por la reperfusión. En algunos modelos experimentales el punto final de la muerte celular se analizó horas después de haberse efectuado la reperfusión, lo cual no está ligado necesariamente al proceso de protección de la nueva irrigación, pero sí parece estar dirigido a la valoración de la reducción final del tamaño del infarto.[9] Puesto que el proceso de acondicionamiento posterior a la reperfusión ocurre durante los primeros segundos a minutos de haber alcanzado la permeabilidad de la ARI, esta revisión del daño posterior se concentrará principalmente en los mecanismos por los que acontece la muerte celular, es decir, entre los primeros minutos y las primeras horas en los que se consumó ésta.[10–14] En el escenario clínico, el daño del miocardio, producto del complejo isquemia–reperfusión, debe considerarse como una sola entidad en la práctica cardiológica. El perjuicio que ocasiona la isquemia–reperfusión del miocardio es complejo e igual perturba a las estructuras celulares de los vasos y a los cardiomiocitos. Sin embargo, también debe tenerse en cuenta que la afección letal inmediata y la tardía pueden hacer

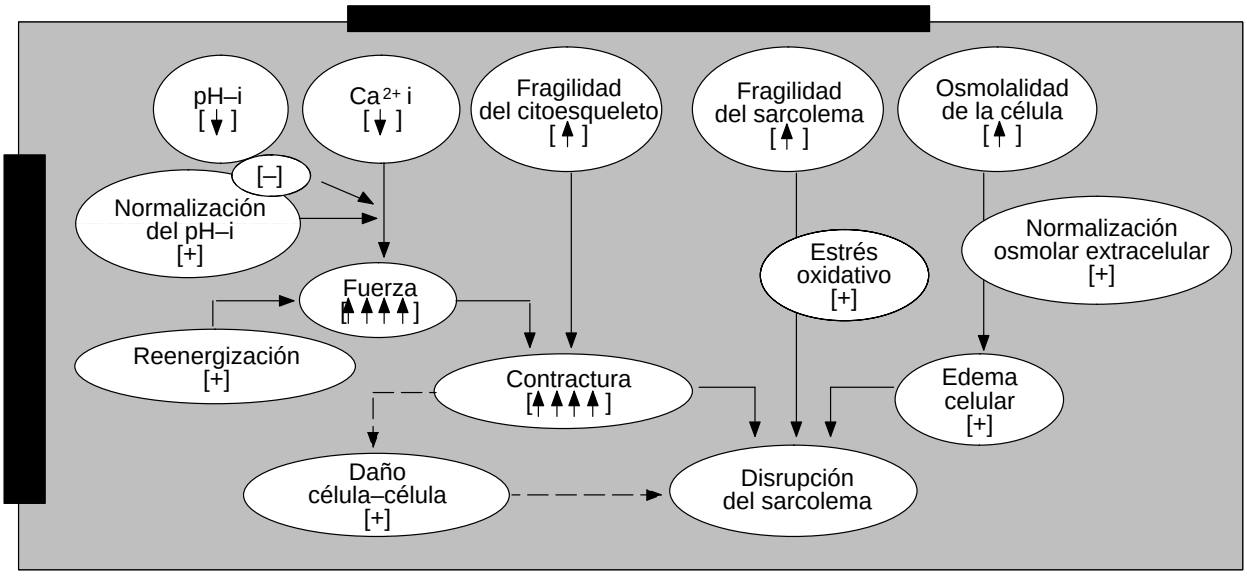


Figura 20–1. Factores que aparecen durante el proceso de la isquemia prolongada y los que contribuyen al daño letal posreperfusión del cardiomiocito en la fase inmediata de la nueva irrigación. Los diferentes factores que la propician están marcados con +. Para una explicación detallada pueden consultarse los diferentes apartados del texto. Modificado de la referencia 8.

sufrir al cardiomiocito al activarse los neutrófilos polimórficos y producir una inducción de la apoptosis en el miocardio reperfundido.

DETERIORO LETAL INMEDIATO

En los ensayos experimentales se han investigado los efectos de los antioxidantes en este escenario, partiendo de la hipótesis que señala que durante la reperfusión se liberan o se producen radicales libres derivados del oxígeno (ROS) y que éstos son la causa fundamental de la afección posterior a la reperfusión.[8] La presunción anterior se fundamenta en dos hechos bien documentados:

1. Que los ROS sí se promueven durante la reperfusión.
2. Que la administración exógena de los ROS tiene efectos negativos en los sistemas celulares y subcelulares.

De acuerdo con Piper, García Dorado y Ovize,[8] la presunción anterior se ha limitado porque no existe en el mecanismo un vínculo estrecho que explique el daño que ocasionan los ROS con la hipercontractura de las miofibrillas y la muerte celular (figura 20–1) y porque la mencionada hipótesis era confusa al establecer el mecanismo productor entre el aturdimiento y el desarrollo de la apoptosis posterior a la reperfusión. La mezcla de estas razones llevó a negar la existencia del daño posterior a la reperfusión y a que los ROS no eran indispensables para su producción. En contraste con estos aspectos, sí hay una certidumbre contundente de que los ROS desempeñan un papel importante en la génesis del aturdimiento del miocardio y que los antioxidantes lo alivian.[14] Sin embargo, hoy en día se sabe que los ROS no son los únicos candidatos para la producción del daño letal posterior a la reperfusión y que hay otros caminos que intervienen en su génesis. Además de la función que puedan desempeñar los ROS, se han involucrado en el daño inicial posterior a la reperfusión:

1. El proceso de la reenergización.
2. La rápida normalización del pH tisular.
3. La regulación vertiginosa de la osmolaridad tisular.

Estas causas no son totalmente independientes y la ruptura mecánica del sarcolema parece ser el punto final al daño inmediato por la reperfusión. De igual forma, es muy probable que la hipercontractura de las miofibrillas sea una de las fuentes terminales mayores, la cual es producida por la reenergización de las células isquémicas donde se generan fuerzas contráctiles anormales, como producto de la sobrecarga del calcio y de la fragilidad incrementada del citoesqueleto. Se sabe también que la acidosis de naturaleza isquémica atenúa la activación de la hipercontractura. La rápida normalización del pH tisular puede actuar como factor permisivo para la hipercontractura favorecida por la reenergización y a la vez contribuir a la mayor sobrecarga del calcio. En la condición de la reperfusión se produce edema, lo cual se considera también una causa final del daño letal inmediato posreperfusión. El edema se origina como producto de una normalización muy rápida de la osmolaridad extracelular, dejando hiperosmolar el fluido intracelular.[14–20]

REENERGIZACIÓN

En 1973 Hearse y col.[15] demostraron que en el miocardio depletado de oxígeno y nuevamente oxigenado el daño se caracteriza por hipercontractura miofibrilar y por la disrupción del sarcolema. Esta consideración fue avalada por Ganote y col.,[16,17] quienes demostraron que se debe a la nueva producción de energía cuando acontece la reoxigenación del miocardio previamente sometido a la isquemia prolongada. Este fenómeno de daño celular del miocardio, producido de manera inmediata por la reenergización, se ha designado como la paradoja del oxígeno.[15] Sin embargo, a pesar de estas aportaciones de la investigación, la duda vigente es si la paradoja del oxígeno representa una genuina lesión de la reoxigenación o es una representación espectacular por el daño acontecido durante el periodo de la depleción del oxígeno. La presencia de las bandas de contracción en el tejido miocárdico infartado es un indicador histológico del daño de la paradoja del oxígeno en el lecho miocárdico sometido a isquemia–reperfusión. El análisis histológico ha demostrado que cuando la reperfusión se realiza de manera oportuna para salvar el tejido miocárdico los infartos se componen principalmente de bandas de contracción, lo cual refleja la hipercontractura de los miocitos; además, hay datos que soportan que el mencionado proceso contráctil anómalo acontece durante los primeros minutos del reflujo coronario.[9,16,17] Aunque las bandas de contracción pueden llegar a observarse en ausencia de necrosis, como consecuencia de la

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

aplicación de artefactos durante las tomas de biopsias, en el escenario de la reperfusión la hipercontractura de los miocitos acontece en asociación con la necrosis. Este hecho indica que, contrario a lo que sucede con los miocitos aislados, la hipercontractura inducida por el reflujo está ligada a la disrupción del sarcolema y a la muerte celular (figura 20–1). Los estudios realizados en cardiomiocitos aislados han demostrado que la paradoja del oxígeno constituye una ofensa, producto del proceso de la reoxigenación, cuyo mecanismo acontece dentro del cardiomiocito. La reenergización causa daño por reperfusión al provocarse la hipercontractura y el mecanismo expresado de manera simplista es el siguiente: después de haber existido un estado donde la energía está depletada, la concentración del calcio del citosol queda drásticamente elevada. El proceso de reenergización de la célula miocárdica es posible cuando la mitocondria se suple nuevamente de oxígeno; en este momento hay dos causas que se activan de manera simultánea: la energía suministrada por la bomba de cationes inicia el recobro del balance celular de éstos y la actividad contráctil se inicia al reasumir la energía a los elementos miofibrilares.[8,9,15–20] Mediante el método *in vitro* es posible proteger a las células miocárdicas reoxigenadas de los estados hipercontráctiles, pues se abaten los movimientos oscilatorios del calcio, reduciendo las concentraciones elevadas de este ion, mediante el bloqueo específico de la captura del calcio en el retículo sarcoplasmático con ácido ciclopiazónico o con rianodina. La acción del anestésico volátil halotano también puede inhibir la función del retículo sarcoplasmático y, por lo tanto, brindar protección en este sentido. El halotano aplicado durante la reoxigenación ha demostrado que protege contra la hipercontractura y el daño posterior a la reperfusión de los cardiomiocitos aislados en corazones sometidos a hipoxia y posteriormente reoxigenados, y en el miocardio *in vivo* sometido a isquemia y reperfusión.[21–25]

NORMALIZACIÓN DEL pH TISULAR

El pH de los cardiomiocitos sometidos a reperfusión tiene una profunda influencia sobre la desproporción que se ha notado de la contractura. Después de una isquemia prolongada, el pH del citosol desciende de manera significativa como consecuencia de haberse establecido el metabolismo anaeróbico, el cual aumenta la degradación del ATP y produce un exceso de la concentración de los iones de hidrógeno (figura 20–1). Esto ocasiona una acidificación del medio en los espacios intracelular y extracelular. Al acontecer la reperfusión, el pH del espacio intersticial se normaliza nuevamente, lo cual genera un gradiente entre el citosol, que contiene aún elevadas cantidades del ion H^+ y el intersticio donde la concentración del ion H^+ ya está regularizada. Este proceso tiene dos consecuencias:

1. La acidosis intracelular es velozmente reducida.
2. La rápida extrusión del exceso de protones de las células remueve el efecto potencialmente protector del agente y la activación del intercambio Na^+/H^+ causa un influjo neto del Na^+ al citosol.[26–28]

Dependiendo de la habilidad de la bomba de sodio para remover el exceso de éste, se establece un segundo mecanismo de intercambio Na^+/Ca^{2+}, que transporta el Na^+ en una dirección opuesta a la del Ca^{2+}. Este mecanismo puede favorecer la carga elevada preexistente del Ca^{2+} en las células. La remoción rápida del H^+ y la captación secundaria del calcio favorecen el desarrollo de la hipercontractura si las células miocárdicas sometidas a isquemia y reperfusión son capaces de restablecer su balance ácido–base intracelular.[28,29] Se ha demostrado *in vitro* que el efecto continuado de la acidosis dentro de la célula durante la fase temprana de la reoxigenación protege las células miocárdicas, impidiendo que desarrollen hipercontractura en esta fase. Hay que subrayar que para el miocardio *in vivo,* y en estas circunstancias de la reperfusión, la situación es menos clara. Asimismo, por desgracia, los ámbitos de la investigación básica aún no incluyen inhibidores netamente específicos de dichos mecanismos.[9,26–30]

NORMALIZACIÓN DE LA OSMOLARIDAD TISULAR

Una de las principales causas del paso de agua a las células del miocardio sometidas a la isquemia–reperfusión es la sobrecarga de Na^+ en el citosol. El intercambio de Na^+/H^+ desempeña un papel mayor en la regulación del volumen celular. En el caso del miocardio isquémico, los productos finales del metabolismo anaeróbico se acumulan y aumentan la carga osmótica en los espacios intracelular y extracelular.[29,30] Si durante la reperfusión se lava el exceso de moléculas osmóticas activas, se genera un gradiente de esta naturaleza entre los espacios

intracelular y extracelular. Cuando existe una mayor captación celular de agua, con el consecuente incremento de la presión intracelular, se produce un estiramiento mecánico del sarcolema con un aumento de la fragilidad mecánica, que ya existía durante el periodo de depleción de la energía. Como es el caso de la hipercontractura, el edema de por sí no es capaz de romper el sarcolema, situación que se ha demostrado en condiciones de cardiomiocitos aislados sometidos a estrés osmótico en condiciones de oxigenación normal donde el sarcolema mantiene su integridad.[31–33] En los cardiomiocitos aislados el estrés induce oncosis sólo si existe hipercontractura y si de manera prolongada se han sometido a la deprivación prolongada de energía. Así, la combinación de estos factores aumenta la fragilidad y hace que la célula sea más susceptible al efecto del estrés osmótico. Los estudios realizados con reperfusiones altamente hiperosmóticas por investigadores como Kloner y col.[34] indican que atenuar el efecto adicional mecánico del estrés osmótico impuesto por el edema limita la zona de la necrosis miocárdica durante la reperfusión. En cuanto al mecanismo de la fragilidad del sarcolema secundario a la deprivación de la energía, aún no se conoce a detalle. Sin embargo, las alteraciones en la composición de los lípidos de la membrana, los cambios en las proteínas del sarcolema y las modificaciones entre el sarcolema y el citoesqueleto pueden desempeñar una función. También se ha demostrado que la isquemia induce fragilidad del sarcolema y que ésta es agravada durante los primeros momentos de la reperfusión.[8] En este escenario es de imaginarse que los ROS constituyen un factor secundario en la génesis del daño posterior a la reperfusión.

INTERACCIÓN CÉLULA–CÉLULA

Varias líneas de investigación han demostrado que la reoxigenación induce hipercontractura y la ruptura del sarcolema, que a la vez son influidas por la interacción célula–célula.[21,26,29,30] Las observaciones histológicas indican que las bandas de contracción de necrosis, que son producto de las oclusiones temporales de las arterias y son seguidas de reperfusión, se componen de miocitos hipercontraídos que están conectados unos a otros y llegan a formar un manto de continuidad, lo cual resulta en un complejo geométrico que no puede explicarse con fundamento en gradientes de flujo o en la distribución del daño microvascular (figura 20–1). Los estudios de simulación computacional han indicado que debe tomarse en cuenta cierta interacción de célula a célula para explicar este panorama histológico anormal, ya que en ausencia de tal interdependencia los miocitos con hipercontractura deberían representar áreas aisladas en la zona de riesgo en vez de formar un manto de continuidad.[8] En este sentido, se ha postulado que dicha interacción de célula a célula debe tener una naturaleza mecánica, producto de fuerzas intercambiables impuestas por las estrechas uniones intercelulares que desgarran los sarcolemas de los miocitos con hipercontractura durante la reperfusión *in situ*, que a la vez deteriora el sarcolema de estos elementos adyacentes. Sin embargo, también se acepta que la interacción entre las células puede ser de naturaleza bioquímica.[35–37] Los estudios recientes de cardiomiocitos aislados han demostrado que la hipercontractura inducida por la ruptura del sarcolema o por la microinyección de calcio produce la hipercontractura de las células adyacentes.[8,35–37] Se ha visto que la administración intracoronaria de heptanol durante los primeros minutos de la reperfusión abate significativamente el tamaño del infarto del corazón en los animales de experimentación (como es el caso del cerdo) que son sometidos a una oclusión coronaria transitoria. Hay resultados que apoyan el hecho hipotético de que la transmisión célula–célula, producto de la hipercontractura, puede ser una causa por la que se extienda la necrosis en el momento del daño por la reperfusión.

APOPTOSIS Y NECROSIS TARDÍA

Algunas intervenciones con miras a modificar las consecuencias de la reperfusión pueden reducir la extensión del daño tisular cuando se investiga esta posibilidad de manera temprana; sin embargo, lo único que puede acontecer es que en realidad retrasen la aparición del daño final irreversible del miocardio. Si ésta es la situación, tal manipulación no brinda una protección real en la reperfusión. De acuerdo con Piper y col.,[8] este aspecto debe distinguirse claramente de las causas presentes no en el momento de la reperfusión, sino más tarde, como la que constituyen los neutrófilos activados que producen invasión tisular con su respectivo daño. En este mismo grupo de alteraciones tardías está la posibilidad de que el miocardio sujeto a reperfusión pueda sufrir el proceso de la apoptosis, aunque sea protegido inmediatamente del daño. La muerte de la célula es una consecuencia de un grave detrimento estructural y no es

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

mediada por transcripción, mientras que la apoptosis sí lo es y acontece en células con deterioro moderado como consecuencia de la acción de las citocinas. Los estudios recientes informan que en el transcurso de la isquemia–reperfusión, y en particular en los bordes isquémicos, se ha demostrado la presencia de la apoptosis. Las observaciones han dado lugar al cuestionamiento acerca de si la reperfusión del miocardio isquémico es seguida por la apoptosis, lo que finalmente limitaría el efecto benéfico que ella proporciona.[37–39] De acuerdo con la opinión de Piper y col.,[8] en la contribución del proceso de apoptosis aún no se han establecido los factores que lo inician en el miocardio sometido a isquemia y reperfusión. Tampoco se ha puntualizado si los generadores de la apoptosis ocurren en el periodo de isquemia o en el lapso de la reperfusión.

Una vez que el miocardio se somete a una isquemia prolongada y acontece la reperfusión, el daño letal inmediato por la nueva irrigación puede ser producto de:

1. La rápida normalización del pH.
2. El nuevo aporte de energía.
3. El aumento de la fuerza de contracción, que produce hipercontractura.
4. La disrupción del sarcolema.
5. Probablemente la transmisión de daño célula–célula.[8,21,22,26–32,34–39]

Conocer y tener presentes estas causas básicas, que no son deseables en el proceso de recuperación del miocardio, permiten entender mejor la limitación del recurso terapéutico de la reperfusión en los SICA C ESST.

POSACONDICIONAMIENTO

Aunque la reperfusión salva parte del miocardio sometido a la isquemia prolongada, que finalmente moriría si no se lleva a cabo, restaurar el flujo coronario puede implicar la potencialidad de exacerbar el daño ya presente, de tal manera que con la maniobra mencionada se opaca, en cierto modo, el beneficio que pretende alcanzarse con la cirugía de revascularización coronaria (CRVC), con los procedimientos coronarios intervencionistas (PCI) o con la fibrinólisis. Las estrategias iniciales de ofrecer protección o de atenuar el deterioro posreperfusión del miocardio han estado presentes desde que se aplican los métodos quirúrgicos en este órgano. Las manipulaciones miocardioprotectoras en este escenario se han centrado en modificar las diversas condiciones de la reperfusión, como son la temperatura, la presión de reperfusión y la aplicación de las llamadas infusiones cardiopléjicas (pH, osmolaridad y utilización de sustratos como la glucosa, los aminoácidos y algunos medicamentos), que modifican la composición del fluido reperfundido; todas estas situaciones administradas a baja presión han logrado limitar el tamaño del infarto o hacer menos probable la presencia del llamado corazón de piedra.[40,41] En resumen, se modifican las condiciones o los compuestos de la reperfusión, mismos que se han usado por más de 30 años y que han demostrado que abaten algunos aspectos deletéreos de ésta en la CRVC. Así, todas las estrategias iniciadas antes o al momento del reflujo coronario y que incluyen la utilización de fármacos se pueden considerar como medidas encaminadas a modificar la reperfusión. En 1986 Okamoto y col.[42] hicieron una observación que puede considerarse pionera y relevante, referida al hecho de haber notado que el reinicio del flujo coronario a una presión baja o atenuada (inicio lento del reflujo) reduce el tamaño del infarto. Esta nueva promoción gentil de la reperfusión arterial coronaria minimiza el área del infarto, el edema de la zona en riesgo y tal vez la posibilidad de que aparezca el déficit circulatorio conocido como fenómeno de no reflujo.

El posacondicionamiento del miocardio es un conocimiento y una estrategia que tuvo su origen en una idea paralela al concepto del preacondicionamiento del miocardio. Los investigadores responsables de ello fueron Zhao y col.[12] (figuras 20–2 a 20–4), quienes desplazaron esta estrategia de irrigación previa a la isquemia al inicio de la reperfusión, modificando favorablemente esta última. Los ensayos experimentales realizados 20 años atrás, donde se aplicaban ciclos alternos de cinco minutos de reperfusión y cinco de oclusión coronaria, y precedían la restauración completa del flujo coronario, no fueron capaces de expresar una reducción del tamaño del infarto.[43] Con fundamento en estas observaciones experimentales, que fueron negativas, el concepto de posacondicionamiento del miocardio en el contexto del daño posreperfusión se consideró concluido y permaneció olvidado durante más de 10 años en el terreno de la investigación básica. De acuerdo con Viten, Johansen y col.,[43] la razón de tal interpretación se debió a que el diseño de los protocolos iniciales encaminados a este análisis de la isquemia en general fueron subóptimos. Por suerte, y debido al mejor entendimiento y a la maduración académica del fenómeno del daño posterior a la reperfusión, se apreció lo importante que es considerar el tiempo en segundos a minutos en el contexto patológico del miocardio con isquemia prolon-

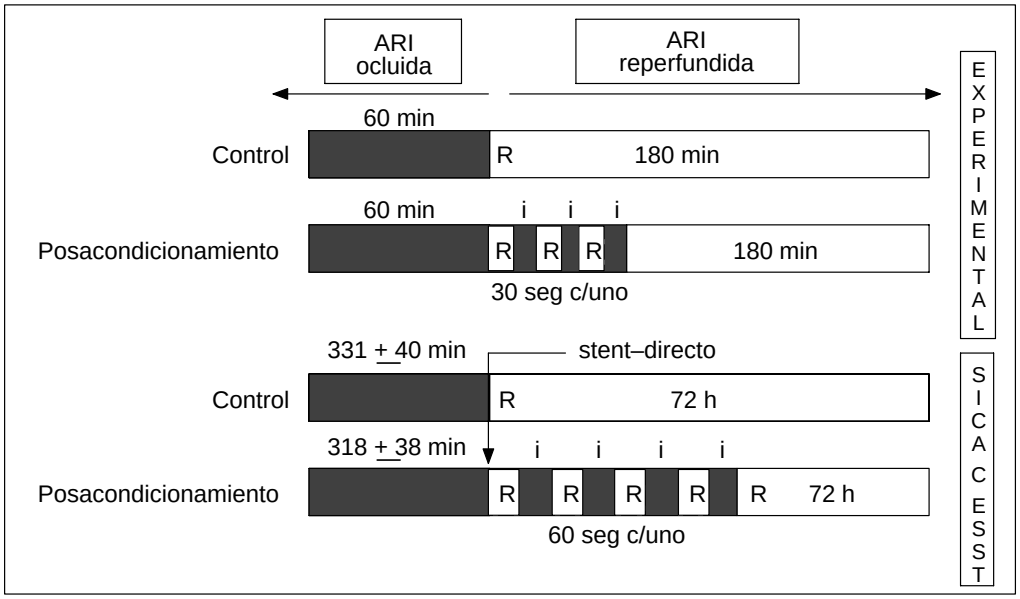


Figura 20–2. Protocolos de posacondicionamiento empleados por Zhao y col.[12] en el escenario experimental y por Staat y col.[13] en el enfermo con SICA C ESST. Pueden apreciarse las diferencias que existen entre el tiempo de isquemia y el tiempo que se puede considerar para el humano (tomando como punto de partida el inicio de los síntomas) hasta realizar la reperfusión, que en este último caso fue de 4.6 a 5.9 h para toda la cohorte. Este lapso es entre 3 y 4 veces mayor que el que se describió en el diseño experimental pionero en el que se puntualizó el fenómeno de posacondicionamiento. Esto demuestra que aun con periodos de ventana a la reperfusión de casi seis horas es factible obtener beneficios del mecanismo de posacondicionamiento del miocardio en algunos enfermos con SICA C ESST. Es posible que este periodo de mayor isquemia pueda explicar en parte las diferencias porcentuales documentadas entre los porcentajes de tejido salvado por el mecanismo de posacondicionamiento señalados en los modelos experimentales animales y los que se consignan en los humanos.

gada. Gracias a los avances de la medicina experimental básica se documentó que muchas de las alteraciones

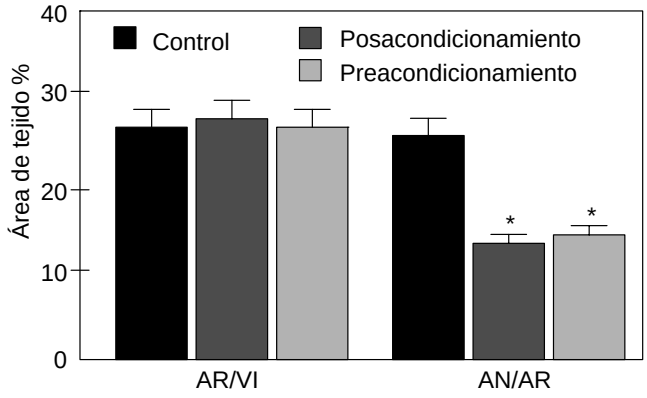


Figura 20–3. Cada barra muestra la magnitud del tamaño del infarto producido de manera experimental, la cual fue determinada por medio de la técnica histopatológica de tinción con trifeniltetrazolio.[85] Con el posacondicionamiento hubo una disminución de 48% en la relación área de necrosis (AN)–área en riesgo (AR), al ser comparada con los valores controles, lo cual indica una cardioprotección similar a la que brindó el preacondicionamiento. * $p < 0.05$ *vs.* el grupo control. VI = ventrículo izquierdo. Modificado de la referencia 12.

acontecían en este escenario en cuestión de segundos a minutos una vez provocada la reperfusión. Se ha documentado que numerosas reacciones físicas y mecanismos bioquímicos acontecen muy rápidamente al instalarse la reperfusión. Así, en este lapso se generan los ROS, la activación de los neutrófilos y su adherencia al endotelio vascular coronario, el daño continuado del mismo a medida que progresa la reperfusión y la homeostasis anormal del calcio que daña las estructuras celulares más íntimas.[43–47] Estos conocimientos nacientes sobre la rápida acción de estos generadores del daño posterior a la reperfusión han hecho resurgir el concepto del posacondicionamiento y han permitido modificar la secuencia experimental que iba de varios minutos en los ciclos de oclusión–reperfusión a la modalidad de segundos a un minuto (figura 20–2). El establecimiento de esta secuencia en este lapso ha demostrado que se atenúa el detrimento en los cardiomiocitos y se reducen el tamaño del infarto, la apoptosis y el menoscabo del endotelio vascular coronario. El posacondicionamiento mitiga la acción de muchos provocadores del daño posterior a la reperfusión, que incluyen los oxidantes, las citocinas proinflamatorias, los neutrófilos y los reguladores de la proapoptosis, que comprenden un amplio es-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

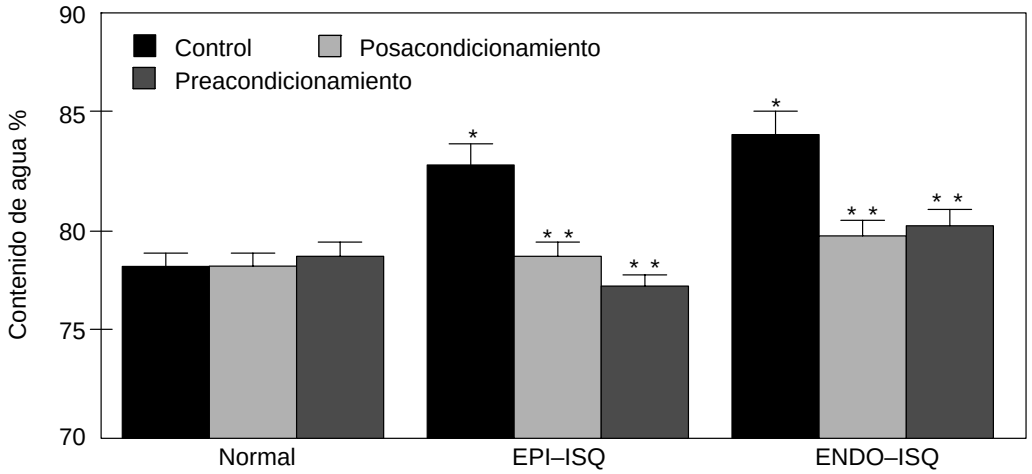


Figura 20–4. Las columnas ejemplifican el porcentaje del edema del miocardio después del proceso de isquemia–reperfusión. En el tejido posacondicionado existe una reducción significativa del contenido de agua al ser comparado con el del tejido control. * $p < 0.05$ *vs.* la zona normal: ** $p < 0.01$ *vs.* control. ISQ: isquemia; EPI: epicardio; ENDO: endocardio. Modificado de la referencia 12.

pectro terapéutico que muchas de las medicaciones que se pretende usar en este escenario para dar protección no poseen o no se han distinguido.[46–48] La maniobra de posacondicionamiento del miocardio ha demostrado ser efectiva en todas las especies, incluido el ser humano, sometidas a ella, excepto en el cerdo.[13,49]

INFORMACIÓN EXPERIMENTAL

Como se sabe, la reperfusión oportuna del miocardio salva el tejido sometido a isquemia prolongada y también sostiene que la súbita restauración del flujo coronario, hasta cierto punto de una manera paradójica, exagera el daño que no ha estado presente al momento de haberse concluido el periodo de isquemia prolongada. La magnitud de este deterioro miocárdico puede minimizarse si se modifican las condiciones hidrodinámicas del torrente vascular arterial, es decir, la presión de perfusión y la magnitud en el aporte del flujo coronario. La reperfusión abrupta efectuada a presión sistémica durante los primeros minutos puede alterar las fuerzas de Starling en el territorio microvascular y favorecer el curso de los líquidos hacia el espacio intersticial, así como precipitar la compresión microvascular y crear el fenómeno de no reflujo. Sin embargo, algunos estudios han demostrado resultados contradictorios al realizar la reperfusión coronaria aparentemente controlada. Farber y col.[50] no lograron definir una acción favorable en la función miocárdica regional entre 0 y 10 min en la fase de reperfusión; es más, determinaron un deterioro del acortamiento sistólico a los 180 min de haberla realizado. Granato y col.[51,52] y Yamazaki y col.[53] no consignaron modificaciones favorables en cuanto al tamaño del IAM y se realizaron oclusiones coronarias de una a tres horas seguidas de un largo periodo de reperfusión. En contraste, otros estudios que realizaron la reperfusión con un cuidadoso control hidrodinámico sí reportaron resultados positivos. En 1991 Hori y col.[54] demostraron con precisión que la reperfusión por estadios o graduada después de 15 min revertía por completo la disfunción posisquémica sistólica, es decir, el aturdimiento del miocardio. En 1986 Okamoto y col.[42] ya habían publicado que cuando la reperfusión se hacía con presiones controladas de 40 a 50 mmHg se originaba una restauración parcial de la función segmentaria del miocardio, reducción del edema y 28% de abatimiento del tamaño del infarto. En los estudios experimentales que denotaron beneficio con el control de la reperfusión, ésta se realizó inicialmente a presiones y flujos bajos, pero en las experiencias con resultados negativos el reflujo coronario se incrementó durante periodos cortos o se fijó a niveles que impedían la hiperemia y eran situados a valores normales de presión de reperfusión coronaria.[54,55] En el estudio de Vinten Johansen y col.,[45] donde se instituyó la reperfusión a bajo nivel de flujo y de presión coronaria, y se hizo un incremento paulatino de estos parámetros en un periodo de 30 min, se encontró que se redujo el tamaño del infarto hasta 67% y se atenuó su extensión transmural, en comparación con los corazones donde la reperfusión se concretó de manera abrupta. Además, se preservó la función segmentaria en

la condición posisquémica en 30% de los casos y se previno en esta misma etapa la disfunción diastólica. Éstos y otros datos indican que el modo hidromecánico en el que se hace la reperfusión es importante para determinar la función posisquémica y la magnitud final del infarto. Vinten Johansen y col.[45] encontraron que en el segmento del tejido infartado de un grupo de animales que recibieron la reperfusión de manera abrupta el flujo miocárdico posisquémico del subendocardio no se restauró por completo. Este aspecto fisiopatológico ya había sido reportado por Becker y col.,[56] donde el fenómeno de no reflujo, o zona de bajo flujo, se consideró como un proceso de deterioro posterior a la reperfusión, que extiende el tamaño del infarto más allá del que ya se había preestablecido en el tiempo de la isquemia previa. Así, el *core* del infarto, producto del periodo de la isquemia, se ve agrandado en los momentos iniciales de la reperfusión por mecanismos que provocan daño microvascular, lo que declina el aporte sanguíneo con la consecuente necrosis de un área que se encontraba con aparente viabilidad. Tal declinación del flujo coronario en el tejido infartado acontece en el submiocardio y en el epicardio del tejido abruptamente reperfundido. Por otro lado, se sabe que hay un periodo de hiperemia al efectuar la reperfusión no graduada del tejido infartado, que precede a la declinación del flujo coronario en la región del subepicardio, con la consiguiente extensión del infarto (lo cual indica en parte un daño hidrodinámico por reperfusión). Esta situación es prevenida en la cohorte donde la reperfusión se efectuó de manera gentil y se ha visto que la fase de hiperemia se produce o aparece entre los 60 y los 120 min de haberse efectuado la reperfusión, lo cual contrasta al mismo tiempo con la caída de los flujos que se observan en el tejido miocárdico que se reperfunde de manera abrupta. La preservación de la perfusión tisular y la reducción del tamaño del infarto, cuando la reperfusión se hace de manera controlada, pueden llevarse a cabo mediante varios mecanismos que hacen que se conserve la permeabilidad microvascular. Al limitarse la presión de perfusión y el flujo coronario es casi seguro que se produce una alteración transitoria de las fuerzas de Starling que se ejercen para la migración de los líquidos a través de la barrera endotelial, que está debilitada por la isquemia precedente; esta situación hidrodinámica atenúa la salida de los líquidos del compartimento vascular hacia el área intersticial. Este estado reduce a su vez la compresión perivascular de la microcirculación, que mejorará la atenuada y comprometida perfusión microvascular. Algunos autores, como Vinten Johansen y col.,[45] han demostrado que el control de la reperfusión en su etapa temprana evita la contractura segmentaria anormal observada en los diseños experimentales, a diferencia de cuando ésta se hace de manera abrupta, pues impediría el curso normal del flujo coronario. También se han citado otros mecanismos citoprotectores que pueden ser los responsables de una reducción de la magnitud de la necrosis en los contextos donde se ha procedido a controlar la presión y el flujo de la reperfusión. Así, la restauración gradual del flujo coronario puede retardar el lavado de la adenosina endógena, situación que con concentraciones mayores de ésta favorece su tiempo de exposición a las células endoteliales, a los miocitos y a los leucocitos. Toombs y col.[57] han consignado que la adenosina inhibe la activación de los neutrófilos y su adherencia al endotelio vascular, y abate el tamaño del infarto. También el incremento gradual del flujo coronario debe prolongar a la vez el tiempo de la acidosis tisular, lo cual crea un ambiente de restauración progresiva del pH del tejido. En el informe de Hori y col.[54] se demostró que la reperfusión con sangre ácida mimetiza la reversión gradual del pH y mejora el acortamiento fraccional del miocardio al ser comparado con los grupos en los que se hace una atenuación muy rápida del medio ácido. Otra causa invocada para explicar la reducción de la necrosis consiste en los efectos cardiacos protectores contra la toxicidad celular que brinda el factor relajante derivado del endotelio (EDRF) u óxido nítrico. Así, la reperfusión paulatina y graduada puede evitar la disfunción celular endotelial temprana al preservar la elaboración del EDRF, lo cual provee protección a los miocitos del daño posterior a la reperfusión, aunque varios estudios experimentales han establecido que la necrosis se hace aparente entre 20 y 30 min después de la oclusión de la arteria coronaria y se sabe que la discinesia persiste durante días o semanas después de periodos cortos de oclusión reversible. Los estudios de Vinten Johansen y col.[45] han señalado que la reperfusión gentil de los segmentos hace que éstos sean capaces de generar suficiente trabajo cuando se comparan con las áreas del miocardio que, por el contrario, la recibieron de forma abrupta, donde la función se deteriora de manera muy significativa (figura 20–5). Se ha determinado que en los animales de experimentación reperfundidos de manera abrupta, los segmentos del miocardio tienen dimensiones diastólicas finales reducidas, una menor distensibilidad diastólica y quizá una mayor limitación para recurrir al mecanismo de Frank–Starling. En contraste, en la otra variedad de reperfusión los fragmentos resultan más complacientes, tienen un diámetro diastólico final mayor y el trabajo segmentario puede ser desarrollado de una manera superior por los grupos musculares. Glower y col.[58] expusieron que la magnitud del desarrollo del trabajo posisquemia segmentaria

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

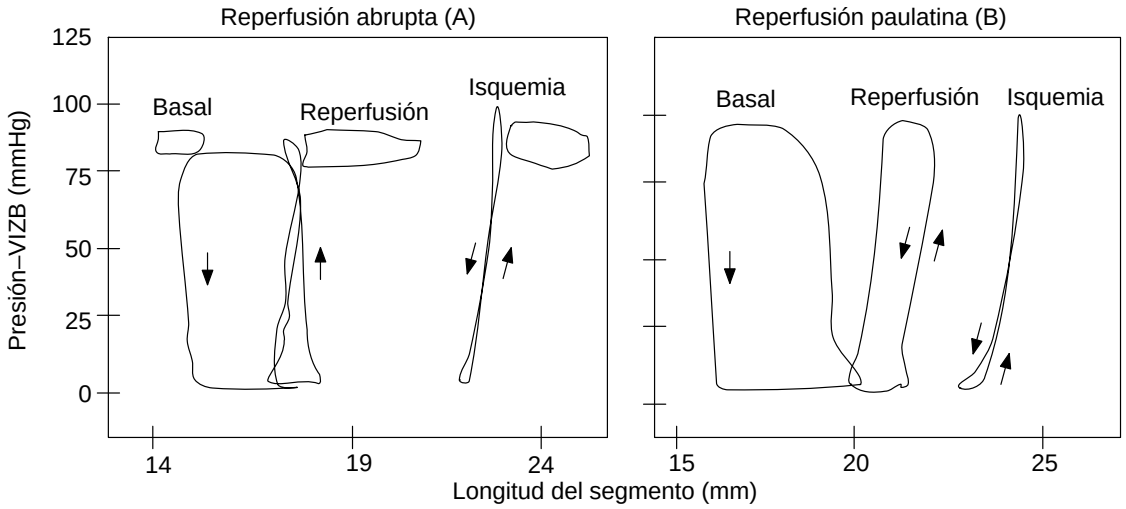


Figura 20–5. Diferencias documentadas de manera experimental entre la reperfusión abrupta (A) y la reperfusión gradual (B) en el asa de presión ventricular izquierda–longitud del segmento miocárdico. ***A.*** Se observa que la reperfusión se asoció con una translocación del asa hacia la izquierda, ubicándose a una longitud similar a la documentada en la posición dentro del asa normal durante la diástole, pero no se observa acortamiento sistólico ni la generación de trabajo (asa vacía). ***B.*** Las longitudes muestran un menor desplazamiento a la izquierda, con generación de trabajo.

depende en parte de que se hayan conservado las propiedades de la distensibilidad diastólica. Los mecanismos que preservan la distensibilidad en los animales con control de la reperfusión parecen incluir la atenuación del edema y el impedimento de la sobrecarga del calcio, cuyas condiciones acontecen de manera significativa anormal en la reperfusión no controlada, y ambos ocasionan una disminución de la distensibilidad diastólica del miocardio.

POROS DE TRANSICIÓN EN LA PERMEABILIDAD MITOCONDRIAL

Se han implicado en los últimos años en la génesis del fenómeno del daño posterior a la reperfusión y constituyen estructuras que se encuentran ubicadas en la membrana interna de la mitocondria. Se consideran poros no específicos los que, de acuerdo con las investigaciones de Kroemer y col.,[59] al abrirse producen el daño final del elemento celular en cuestión a través del mecanismo de apoptosis–necrosis; asimismo, permiten la entrada de agua y solutos que acrecientan el tamaño y el volumen de la matriz, con ruptura de la membrana externa mitocondrial, dejando libre al citocromo, que a su vez inicia el proceso de apoptosis. La apertura de los PTPM desacopla a la mitocondria, ocasionando hidrólisis del ATP con el consecuente colapso del potencial de acción de la membrana. Se ha demostrado que el poro de transición en la permeabilidad mitocondrial (PTPM) permanece cerrado durante los episodios de isquemia y sólo se abre durante los primeros minutos de la reperfusión. Esto acontece cuando las condiciones para su apertura lo favorecen, como son las altas concentraciones de la carga de calcio y del fósforo mitocondrial, el ATP depletado, el estrés oxidativo y el aumento o corrección del pH de la matriz.[60] La participación de los PTPM como elementos mediadores del daño posreperfusión ha sido apoyada por el hecho de que la utilización de la ciclosporina A inhibe su apertura en la fase de la reperfusión, lo que ha resultado finalmente en una situación cardioprotectora.[59–65] Se ha aclarado que la inhabilitación de estos poros priva la liberación del citocromo C y, en consecuencia, el desarrollo de la apoptosis. Hausenloy y col.[65] manifestaron que la inhibición de los PTPM en los primeros minutos de la reperfusión con la administración de sanglifehrin A (que es un potente inmunosupresor superior a la ciclosporina A) limita el tamaño del infarto y protege a los miocitos del estrés oxidativo. También se sabe que el uso de sanglifehrin A mejora la recuperación de la función ventricular y reduce la liberación de la LDH, según las siguientes observaciones.

Zhao y col.[12] indicaron que los fenómenos de preacondicionamiento y posacondicionamiento han resultado cardioprotectores y que la magnitud del infarto después de la isquemia–reperfusión se debe al daño posreperfusión.

Griffiths y Halestrap[60,61] expusieron que los PTPM permanecen cerrados durante el proceso de la isquemia, pero se abren en la reperfusión temprana.

Los informes más recientes han consignado que los PTPM están involucrados en el preacondicionamiento del miocardio y que el bloqueo de éstos en el fenómeno de reflujo con ciclosporina A es cardioprotector.[59–63]

Argaud y col.[64] investigaron si la apertura de los PTPM puede desempeñar un papel relevante en el proceso de posacondicionamiento. Estos últimos investigadores demostraron en un modelo experimental de corazón de conejo *in vivo* que el posacondicionamiento reduce de manera significativa el tamaño del infarto y que esta protección del miocardio se prolonga hasta 72 h después de la reperfusión, lo cual indica que no sólo retrasa el daño posterior a la reperfusión, sino que también la limita. Con el empleo de NIM811, que es un inhibidor específico de los PTPM, notaron que la magnitud de la protección miocárdica fue similar a la documentada con el proceso mecánico del posacondicionamiento del miocardio. Estos observadores manifestaron que el proceso de posacondicionamiento retrasa la apertura de los PTPM inducida por el calcio —patrón funcional que es muy similar en su acción al que se ha notado en el fenómeno de preacondicionamiento y que mimetiza al documentado en los corazones de conejos aplicado en el momento de la reperfusión con la administración previa de NIM811. De acuerdo con las observaciones de Argaud y col.,[64] puede establecerse la hipótesis de que el mecanismo del posacondicionamiento del miocardio puede alterar la producción de los ROS por la cadena respiratoria y retrasar la apertura de los PTPM. Aunque hay que demostrar de manera cabal la asociación entre el posacondicionamiento y la inhibición de los PTPM, los estudios experimentales realizados hasta ahora indican que la inhibición de los PTPM resulta en un muy importante mediador estructural de la cardioprotección encontrada en el mecanismo de posacondicionamiento.[59–65]

VÍA DEL FOSFATIDILINOSITOL 3–CINASA (PI3K)–AKT

Tsang y col.[66] aclararon hace poco que en el posacondicionamiento se activa la vía del fosfatidilinositol 3–cinasa (PI3K)–Akt y su blanco final: la sintasa inducible del óxido nítrico endotelial y p70S6K. Yang y col.[67] también manifestaron que la inhibición de la sintasa inducible del óxido nítrico endotelial y el bloqueo de los canales mitocondriales del K–ATP no limitan el tamaño del infarto mediante la aplicación de la secuencia del posacondicionamiento. Las nuevas direcciones terapéuticas que han protegido al corazón del daño que ocasiona el binomio isquemia–reperfusión se dirigen a salvar la vía enzimática, designada como RISK *(Reperfusion Injury Salvage Kinase–pathway)*.[68] Esta ruta bioquímica comprende la del fosfatidilinositol 3–cinasa (PI3K)–Akt y la proteína mitógena activada cinasa p44/p42 de naturaleza extracelular. En 2004 Tsang y col.[66] establecieron una hipótesis que indica que el posacondicionamiento protege el corazón al activar la ruta RISK y el PI3K–Akt durante los primeros minutos de la reperfusión. Este grupo de investigadores logró demostrar tal situación en el corazón aislado de ratas. La protección que le proporciona esta vía al corazón reperfundido, valiéndose del camino RISK,[68] resulta similar a la que se ha descrito para la insulina, la bradiquinina, la atorvastatina y el urocortin, cuando son administrados dentro de los primeros minutos de la reperfusión. Puede considerarse que estos agentes actúan a través de una vía bioquímica (posacondicionamiento farmacológico). El posacondicionamiento, descrito originalmente en el modelo canino *in vivo*, también se ha documentado en el conejo, en el corazón de rata y en los cardiomiocitos aislados de esta última especie. En el primer ensayo donde se investigó este fenómeno se implicó la reducción en el amontonamiento de los neutrófilos activados y una mejoría de la función endotelial como los posibles mecanismos para alcanzar la protección del miocardio. Sun y col.[69] aclararon que en el medio de cultivo de los cardiomiocitos de neonatos el posacondicionamiento reduce la generación de especies reactivas del oxígeno y la subsiguiente peroxidación de los lípidos, y atenúa las concentraciones de calcio intracelular y en el seno de las mitocondrias. Los estudios subsiguientes demostraron que la protección del miocardio se llega a alcanzar en ausencia de los constituyentes de la sangre, lo cual indica que el posacondicionamiento puede atenuar algunos posibles sucesos durante los primeros minutos de la reperfusión, es decir, cabe la posibilidad de que haya un efecto directo de éste sobre los miocitos. Kin y col.[70] utilizaron corazones de ratas y aclararon que el posacondicionamiento atenúa la producción de las especies reactivas del oxígeno (ROS) inmediatamente en la reperfusión y que la protección posacondicionamiento se perdía si ésta se había instituido después de haber transcurrido un minuto de provocada la reperfusión. Los mismos investigadores demostraron que el posacondicionamiento hipóxico de los miocitos de ratas neonatas resulta en menos muerte celular y que se atenúa la producción del ROS y se reduce la carga mitocondrial del calcio.[71] Los

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

datos recientes revelan que la presencia de las proteínas mitógenas activadas cinasa–cinasa (MEK) 1/2 inhibidor PD98059 o el inhibidor del óxido nítrico L–NAME durante el posacondicionamiento en corazones de conejo *in vivo* son capaces de abrogar la protección. Esto indica que las cascadas MEK 1/2–ERK 1/2 y el óxido nítrico son necesarios para poder alcanzar la tan deseada salvaguarda.[72] Sin embargo, los estudios de Yang y col.[72] no han aclarado que el posacondicionamiento active de una manera directa ERK 1/2 ni la sintasa endotelial del óxido nítrico (eNOS). Como se sabe, la apertura de los poros de transición de la permeabilidad mitocondrial durante los primeros minutos de la reperfusión media los procesos de muerte celular y la inhibición de esta causa resulta ser cardioprotectora. Esta situación llevó a postular que el posacondicionamiento protege al corazón al inhibirse la apertura del los PTPM mediante la activación de Akt y de la eNOS.[73,74] El posacondicionamiento puede considerarse como un proceso que modifica el daño por reperfusión y hace a la célula miocárdica y a la mitocondria menos sensibles a las perturbaciones bioquímicas y metabólicas que acontecen en el periodo de transición entre la fase de isquemia y la de reperfusión. Debe hacerse notar que algunos investigadores, como Tsang y col.,[66] también indicaron que el posacondicionamiento ha resultado ser una causa activa al echar a andar las vías de las cinasas, como el PI3K–Atk, en concordancia con el camino bioquímico RISK.[68] Existen diversas fuentes experimentales que apoyan que el posacondicionamiento, en su modalidad pasiva o mediante mecanismos activos, puede ofrecer verdaderas oportunidades de protección al miocardio durante los primeros minutos de la reperfusión; esto puede aplicarse al momento de efectuar la fibrinólisis, los PCI o en la cirugía cardiaca (p. ej., en CRVC y en el trasplante de corazón).[44–46,59–66,72–78]

Aplicación en los SICA C ESST

Las aportaciones recientes en el posacondicionamiento han hecho resurgir los aspectos relacionados con el daño posterior a la reperfusión. García Dorado y Piper[75] señalan que el deterioro posterior a la reperfusión se ha convertido de un estado académico de hibernación en una posible ruta terapéutica aplicable al hombre, gracias a los conceptos adquiridos en esta época moderna del análisis del mecanismo del posacondicionamiento. Así, las oclusiones intermitentes y breves de la ARI aplicadas de manera inmediata a la reperfusión han dado lugar a la limitación del tamaño del infarto, que es similar en magnitud a lo obtenido con el preacondicionamiento (figuras 20–3 y 20–4). Los aspectos del fenómeno de posacondicionamiento relacionados con la instalación gradual del flujo coronario contrastan con la maniobra abrupta de efectuarlo. Uno se emplea antes de que se establezca la isquemia y el otro después de que ésta se concreta de manera prolongada. El momento del preacondicionamiento es mucho menos crítico en la aplicación de su diseño que el que se requiere para que aparezca el de posacondicionamiento, el cual por fuerza debe ejecutarse en los primeros minutos para que el mecanismo sea efectivo (figura 20–2). La vigencia de este último en el momento de la reperfusión para limitar el tamaño del daño ha resultado ser una demostración que avala la existencia del daño posterior a la reperfusión. La mayoría de los acercamientos farmacológicos que han tendido a limitar la lesión posreperfusión han empleado medicamentos difíciles de valorar en su efecto cabal, sobre todo en cuanto al mecanismo de posacondicionamiento, que tiene implicaciones prácticas para ser ejecutado en los enfermos que están evolucionando con SICA C ESST y en especial en los que se someten a PCI de manera oportuna con miras a obtener una reperfusión exitosa de la ARI. Con el conocimiento establecido de la protección que brinda el posacondicionamiento en el escenario del miocardio con isquemia prolongada, éste en sus efectos es similar en potencia al que ofrece el preacondicionamiento independientemente de la especie estudiada, y también se sabe que el hacerlo no incrementa la eficacia del posacondicionamiento.[79] Con estos fundamentos, Staat y col.[13] investigaron el posacondicionamiento por vez primera en 2005 en 30 enfermos con IAM sometidos a angioplastia percutánea transluminal primaria. Los pacientes se aleatorizaron para formar parte del grupo control (n = 15) o del grupo sometido a posacondicionamiento (n = 15). Después de realizar la reperfusión mediante la inserción del *stent* directo (sin dilatación previa) en la ARI, al grupo control no se le efectuó otro procedimiento y en el grupo investigado se llevó a cabo la maniobra terapéutica de posacondicionamiento, que se concretó un minuto después de la reperfusión en cuatro episodios caracterizados por un minuto de insuflación del balón de angioplastia y uno de colapso del mismo (figura 20–2). Los investigadores determinaron el área del infarto con base en la cantidad liberada de creatincinasa (CK) en 72 h. El área bajo la curva de la CK fue significativamente reducida en los enfermos con maniobra de posacondicionamiento, en comparación con el grupo control (208 984 ± 25 576 *vs.* 326 095 ± 48 779 unidades arbitrarias; $p < 0.05$), lo cual representó una reducción de 36% del tamaño del infarto. El grado de la mancha del miocardio usado como marcador de la reperfusión microcirculato-

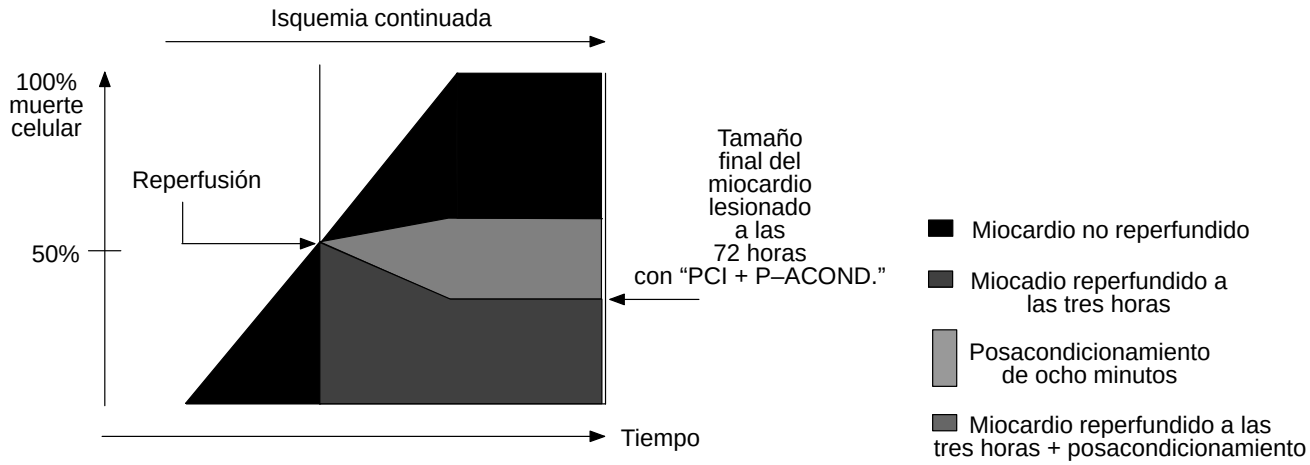


Figura 20–6. Relación entre el daño irreversible del miocardio, el tiempo, en los SICA C ESST cuando se efectúa la reperfusión con PCI a las tres horas y de haberse realizado en el hombre la maniobra de posacondicionamiento. Cuando no se efectúa la reperfusión a las 72 h se espera que muera 100% del tejido (área en negro). Cuando se realizan PCI exitosos (zona gris claro), de acuerdo con las consideraciones hipotéticas hechas por Gersh y col.,[106,107] y es oportuna la reperfusión se espera que se salve 50% de miocardio. Según las observaciones recientes de Staat y col.,[13] se obtendría una reducción adicional aproximada de 36% con el posacondicionamiento del miocardio (zona gris oscuro).

ria (TIMI miocárdico) se incrementó con el procedimiento de posacondicionamiento al ser confrontado con el que se obtuvo en la cohorte control (2.44 ± 0.17 *vs.* 1.95 ± 0.27, respectivamente; $p < 0.05$).[13] Este estudio demostró que la lesión letal posterior a la reperfusión es una entidad clínica relevante y que sus hallazgos soportan la hipótesis de que es factible prevenir hasta cierto punto el daño miocárdico posreperfusión —que puede limitar el tamaño del infarto—, preservar la función ventricular y tal vez establecer un mejor pronóstico para la vida (figura 20–6). No hay duda de que el haberse enriquecido con el conocimiento acerca de estos aspectos fisiopatológicos del deterioro posterior a la reperfusión en la clínica pasa de una situación patológica que deja de ser una curiosidad del laboratorio a una entidad práctica a considerarse en el escenario de los SICA C ESST. Este estudio resolvió parcialmente el cuestionamiento que hace 20 años se formulara Buckberg:[76] ¿cuándo es que el músculo cardiaco muere?, y demostró cuánto contribuye el daño posterior a la reperfusión en su situación final. Hoy en día sobresale el concepto acerca de que el mecanismo de posacondicionamiento revela el aspecto de un armamentario endógeno de protección del daño posreperfusión, mismo que había sido pasado por alto durante muchos años y generó un interés que se puede considerar explosivo en el reanálisis de los mecanismos que intervienen en la reperfusión y en la búsqueda de nuevas oportunidades terapéuticas en cuanto a los SICA C ESST.

De acuerdo con la opinión de autoridades en el tema, como la de Vinten Johansen y col.,[43] hay una serie de cuestionamientos en relación con el posible daño que se pueda ocasionar en la ARI como producto de las insuflaciones repetidas del balón de angioplastia, como desalojos del material ateromatoso y trombótico, o disecciones del vaso. En el estudio de Staat y col.,[13] pioneros en la demostración del concepto del posacondicionamiento en los seres humanos, la maniobra fue segura en una población selecta al menos de una manera aguda y sin la presentación de episodios adversos después de la inserción del *stent.*

La técnica empleada en la clínica para alcanzar el estado de posacondicionamiento por medio del PCI utilizada por Staat y col.[13] fue la siguiente: después de la colocación directa del *stent,* el balón de angioplastia se ubicó de manera proximal, con el fin de evitar posibles daños y prevenir microembolias provenientes del trombo como consecuencia de las futuras insuflaciones del balón de angioplastia, mismo que fue ensanchado en cuatro ocasiones durante un minuto cada una a una presión de 4 a 6 atmósferas y alternadas con 60 seg de reflujo coronario (figura 20–2). Hasta cierto punto, esta maniobra fue seleccionada de manera arbitraria, aunque la misma secuencia de oclusión y reperfusión fue la que desencadenó el fenómeno de posacondicionamiento en el corazón de un conejo estudiado por Argaud y col.[64] En caso de haberse realizado esta maniobra, los investigadores clínicos previeron no obstruir algún ramo lateral de la arteria descendente anterior o de la coronaria derecha.

En cuanto a la manipulación del tiempo de la ARI, es necesario señalar que el mecanismo de posacondiciona-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

miento se ha alcanzado en otros animales: en los perros con obstrucciones de 30 seg y en las ratas con obstrucciones de 10 seg. En los modelos experimentales, estos lapsos son capaces de desencadenar las vías protectoras bioquímicas ya discutidas, pero no se sabe si se activan al minuto de haberse hecho la colocación del *stent* en el ser humano y logren obtenerse los beneficios en la mitocondria y en los poros de permeabilidad de esta estructura. Lo que sí parece seguro es que los tiempos alternados de cinco minutos de oclusión–reperfusión fallan en la reproducción del fenómeno del posacondicionamiento del miocardio.

Aunque el protocolo utilizado por Staat y col.[13] rindió frutos muy favorables, se requiere ahondar en los aspectos técnicos de la investigación clínica y en otros más. Por ejemplo, en relación con los antecedentes, ninguno de los enfermos había sufrido un infarto y sólo 20% de ellos padecían diabetes. Todos tenían menos de 62 años de edad y presentaban fracciones de expulsión del ventrículo izquierdo normales (grupo tratado: 52 ± 2%). Esto da pauta para indagar cuál será el impacto del posacondicionamiento en los pacientes con fracción de expulsión deprimida o con síndrome de estado de choque, o en qué proporción de enfermos con SICA C ESST que van a PCI es posible aplicarlo. Otro aspecto que debe puntualizarse es si el posacondicionamiento tiene alguna función en presencia de circulación colateral > 1 o 2 de Rentrop[77] o beneficios si el flujo epicárdico se documenta en grados TIMI epicárdicos mayores de 1, pero menores de 3. En principio, esto no parece probable, pero hay que recordar que debe existir un cierto daño miocárdico también reversible, ya que la lesión de la isquemia prolongada estuvo presente, aunque en un área del miocardio en menor riesgo. Galagudza y col.[78] consignaron que en el corazón aislado de las ratas el mecanismo de posacondicionamiento puede convertir la fibrilación ventricular a ritmo cardiaco normal. Asimismo, Halkos y col.[79] notaron una menor incidencia de arritmias malignas del tipo de la fibrilación ventricular posterior a la reperfusión en un perro sometido a acondicionamiento. Estos aspectos antiarrítmicos potenciales también deben considerarse en el terreno de la clínica, lo cual tendría un particular interés en algunos grupos de enfermos de alto riesgo con SICA C ESST.

Posacondicionamiento en la clínica

El dato de mayor valor consignado en el informe de Staat y col.[13] radica en la demostración de que el tamaño del IAM se abate cerca de 36%. Esta reducción fue valorada por determinación enzimática, una cifra porcentual que es muy similar a la que algunos investigadores, como Kloner y col.[80] y Ottani y col.,[81] han documentado en sus estudios de preacondicionamiento en el corazón humano. La liberación de la creatincinasa (CK) es un método enzimático validado con respecto a la información que brinda la imagenología del SPECT, demostrada en varios estudios y considerada útil y fácil para poder apreciar el daño miocárdico irreversible en la clínica. Los análisis de las curvas tendrán valor si los tiempos de isquemia, la circulación colateral y el área en riesgo son similares entre los grupos que se consideran como controles y los que son sometidos al procedimiento de posacondicionamiento. Hay que aceptar que el SPECT con tecnecio 99–sestamibi parece ser el método más adecuado para determinar el área de riesgo de los enfermos con SICA C ESST que van a ser sometidos a una reperfusión de la ARI. El área en riesgo también puede estimarse al medir la extensión circunferencial de los segmentos contráctiles (ACS) si se aplica el método de Feild y col.[82] La medida del área se ha correlacionado satisfactoriamente con la estimación del SPECT con tecnecio 99–sestamibi, como lo demostraron Rogers y col.[83] y Lapeyre y col.[84] No obstante, se ha observado una correlación significativa entre la liberación de la CK y el ACS, la cual es muy similar a la que se ha señalado en las preparaciones experimentales, donde se usan técnicas de referencia como las tinciones con azul y la de trifeniltetrazolio, que delinean el área en riesgo y la del tejido necrótico.[85,86] Estas observaciones permiten señalar que el área de ACS se puede emplear en la clínica para valorar el área en riesgo. Cabe mencionar que el empleo de la CK en lo relacionado con los SICA C ESST va a tomar nueva y más fuerza en su aplicación práctica. Así, los datos que se deriven en las primeras horas de su determinación, con miras a señalar si en efecto hubo una reducción del tamaño del infarto, deberán ser confirmados con otras técnicas semanas o meses después con el SPECT o con la resonancia magnética nuclear.

Existen otros recursos en la clínica para valorar el impacto del posacondicionamiento, que incluyen la graduación de la mancha del miocardio (Blush) y quizá la vigilancia oportuna de la evolución del segmento ST, en especial cuando se hace durante los primeros 60 a 90 min posteriores a la reperfusión. Van't Hof y col.[87] y Poli col.[88] han hecho que la graduación de la mancha del miocardio se establezca como un marcador de la perfusión del miocardio en los primeros minutos posteriores a la reperfusión de la ARI y que constituya un indicador del pronóstico a largo plazo para los enfermos con SICA C ESST. Staat y col.[13] utilizaron el método angiográfico coronario para valorar el impacto del posacondiciona-

miento y encontraron un incremento significativo del mismo en el grupo sometido a la manipulación protectora al ser comparado con la cohorte control (2.44 ± 0.18 versus 1.79 ± 0.28, respectivamente; p = 0.02), lo cual indica una mejoría de la perfusión microvascular posterior al acondicionamiento del miocardio. En relación con el análisis de las modificaciones descendentes del segmento ST, habrá que tomar en consideración el hecho derivado de los estudios experimentales que indica que el flujo miocárdico puede tener variaciones muy significativas en las primeras 48 h después de realizada la reperfusión en el seno del área en riesgo, posterior a un tiempo prolongado de isquemia y donde se efectuó la reperfusión, como lo demostraron experimentalmente Rochitte y col.[89] De acuerdo con las anotaciones hechas, todo indica que, si se cuenta con métodos clínicos prácticos para valorar el impacto del uso del recurso terapéutico del posacondicionamiento en cohortes similares de enfermos con SICA C ESST, se podrá estimar con certeza los resultados obtenidos de las investigaciones clínicas en este terreno. La reducción de la amplitud del tamaño del infarto en los seres humanos parece estar en los linderos bajos de lo que se ha documentado en los modelos animales (25 a 70%); sin embargo, esto puede ser producto de las diferencias de las especies analizadas, donde los géneros estudiados están libres de factores comórbidos (diabetes, hipertensión arterial sistémica, hipercolesterolemia, etc.), y de que los tiempos de isquemia prolongada han sido mucho menores en la experimentación animal que en el caso del ser humano. Hay que subrayar que la reducción del área del infarto en el terreno clínico documentada por Staat y col.[13] (36%) ha resultado muy similar a la observada por Mahaffey y col.,[90] que aplicaron adenosina al momento de realizar la reperfusión con fibrinolíticos en los SICA C ESST.

Aspectos terapéuticos no mecánicos del posacondicionamiento y su futuro en los SICA C ESST

No hay duda de que las primeras observaciones hechas en individuos con isquemia prolongada y sometidos a reperfusión —donde se incluye la instalación mecánica del posacondicionamiento— han dado resultados favorables y abren la potencialidad de un recurso terapéutico que puede ser utilizado en las salas de hemodinámica en enfermos que acudan oportunamente con SICA C ESST. La instrumentación mecánica coronaria luce a primera instancia simple y segura en manos expertas, y con un enorme potencial clínico por su naturaleza cardioprotectora. Sin embargo, por desgracia, la mayoría de los enfermos con SICA C ESST no podrán beneficiarse con este tipo de tratamiento ni los que no son seleccionados para efectuarles PCI. Por lo tanto, los conocimientos que existen acerca de los mecanismos fisiopatológicos que aparecen en la etapa de reperfusión deben obligar a mirar hacia ellos, puesto que también se ha señalado que existen las vías de sobrevivencia de las cinasas y debe considerarse su activación al momento de la reperfusión. Ya coexisten elementos moleculares que median el posacondicionamiento y es posible que éstos puedan suministrarse al momento de la reperfusión. Téllez y col.[91] demostraron que la administración experimental de perezona es cardioprotectora si se suministra antes de que se realice la reperfusión, lo cual puede estar vinculado con la liberación de calcio intramitocondrial y favorecer la producción del ATP durante la reperfusión. Chávez y col.[92] también encontraron beneficios del ketorolaco en el desarrollo de arritmias malignas, los cuales pueden estar mediados por el efecto quelante de los iones de calcio, previniendo así la sobrecarga de éste en las células del miocardio. Parra y col.[93] emplearon octilguanidina, un catión hidrofóbico, y notaron que protege a las ratas del daño después de la reperfusión,[94] lo cual puede deberse a su conocida acción inhibidora de los poros no específicos de las mitocondrias, el cual es uno de los mecanismos que se han analizado en el daño posterior a la reperfusión. La posible inhibición de la sobrecarga del calcio a nivel mitocondrial media, en parte, el deterioro posreperfusión, lo cual promueve una selectividad no específica de la permeabilidad de la membrana interna. Bobadilla y col.[95] compararon ratas hipotiroideas contra ratas hipertiroideas y supieron que la membrana de la mitocondria es más resistente al daño inducido por el calcio en el caso de las primeras, demostraron mediante estudios histológicos que las fibras miocárdicas de las ratas hipotiroideas retuvieron más sus características histológicas normales y notaron la ausencia de edema en ellas. Este hallazgo experimental indica que tal vez los estados hipotiroideos confieren menos riesgo que los hipertiroideos en un hombre víctima de la isquemia prolongada y posteriormente trate de beneficiarse de la reperfusión. Por lo tanto, hay certidumbre experimental acerca de que con la aplicación de ciertos medicamentos sea factible abatir la lesión posreperfusión. Hay agentes que activan las vías de las cinasas de sobrevivencia, como son la insulina, el péptido–1 similar al glucagón, la eritropoyetina, la simvastatina y la atorvastatina.[68] Si éstos mimetizan el posacondicionamiento, pueden suministrarse antes de que se pretenda efectuar la reperfusión, sea por el camino de la fibrinólisis o como adyuvantes a los PCI.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Partiendo de los mecanismos conocidos en el terreno experimental, es permisible vislumbrar posibles estrategias farmacológicas que pudieran brindar protección a un número mayor de enfermos con SICA C ESST. Por ejemplo, centrarse en aspectos como parece ser la recuperación retardada de la acidosis intracelular al momento de efectuar la reperfusión, ya que el posacondicionamiento lentifica tal fase de ésta y protege a los cardiomiocitos y otro tipo de células al inhibir la hipercontractilidad, atenuando la activación de la calpaína,[96] la cual favorece la fragilidad celular y el desprendimiento de la bomba de sodio del sarcolema, inhibiendo la permeabilidad de los poros mitocondriales de transición, de tal manera que, si la acidosis celular prolongada es un mecanismo relevante, la reperfusión acidificada mediante la infusión intracoronaria de sustancias con estos grados de pH puede ser una medida adjunta o alternativa a las insuflaciones alternas del balón de angioplastia. Todo parece indicar, ahora más que nunca, que la investigación mecanicista y la farmacológica se requieren en los terrenos de la reperfusión y lucen potencialmente relevantes para la práctica clínica. Las investigaciones de Tsang y col.[66] han dado luz a los mecanismos capaces de proteger al tejido miocárdico reperfundido al activar las vías RISK. Tanto el preacondicionamiento como el posacondicionamiento activan dichos caminos fundamentales, incluyendo la promoción del fosfatidil–inositol 3–cinasa Akt, la señal extracelular cinasa reguladora, la activación de los receptores acoplados G proteínicos y otros que incluyen la fosforilización de la sintasa endotelial del óxido nítrico, y la inhibición de la apoptosis, lo cual es muy deseable. Para activar estos mecanismos en los terrenos experimentales se requiere la rápida institución de ciclos de 30 seg de reperfusión y 30 seg de obstrucción coronaria en los diseños animales (figura 20–2), por lo que se desconoce si tales vías RISK en realidad sí se llegan a activar al minuto de la colocación directa del *stent*, lo cual hay que verificar en el hombre.[43,66] Al igual que en el caso del preacondicionamiento isquémico, las rutas protectoras que también acontecen en el posacondicionamiento convergen en la mitocondria y en los PTPM, que se abren en los primeros minutos de la reperfusión como una respuesta a la sobrecarga de calcio, al estrés oxidativo y a la reducción de la adenosina. Tanto el acondicionamiento previo como el posterior protegen al corazón al inhibir la permeabilidad de los PTPM. El efecto bienhechor del posacondicionamiento está directamente relacionado o adicionalmente vinculado con el efecto beneficioso antiinflamatorio o con la acción antioxidante al disminuir los niveles extracelulares de metabolitos nocivos, como los protones y los lactatos, pero también es producto de un lavado lento de la adenosina, que es un mediador bien conocido del preacondicionamiento isquémico.[14] De igual forma como se ha transportado la secuencia mecánica del preacondicionamiento isquémico al inicio de la reperfusión, se ha buscado la posología o la combinación farmacológica que mimetice la acción del preacondicionamiento, trasladado ahora al escenario inmediato de la reperfusión. Uno de estos esquemas incluye la adenosina sola o combinada con lidocaína,[97] pues se ha percibido que protege del daño celular tanto en la isquemia como en la reperfusión experimental; sin embargo, no se ha empleado en los pacientes con SICA C ESST. El único antecedente que existe de la asociación de la adenosina en la reperfusión (fibrinólisis en este caso) es el estudio AMISTAD.[90] Las investigaciones de Kerensky y col.[98] en seres humanos acerca del posible papel de la adenosina al momento de efectuar la angioplastia se concretaron por primera vez en 1995. Estos autores demostraron que la administración de un bolo de 100 μg de adenosina antes de realizar la primera insuflación del balón de angioplastia falló al abatir la gravedad de la isquemia (juzgada por la desviación del segmento ST y por la intensidad del puntaje del dolor), en comparación con la documentada en el grupo control, aunque sí disminuyó el segmento ST entre la primera y la segunda insuflación del balón, lo cual no se documentó en la cohorte control. Las investigaciones posteriores de Leesar y col.[99] en 1997 demostraron que en enfermos sometidos a angioplastia por lesiones coronarias críticas (sin SICA C ESST) la adenosina sí es capaz de preacondicionar el miocardio humano, que el pretratamiento con ella es efectivo (inclusive más que crear el propio preacondicionamiento) y que en este escenario en particular se puede emplear de manera profiláctica para atenuar la isquemia en los pacientes que serán sometidos a PCI de la arteria descendente anterior. En 2000 Assali y col.[100] emplearon adenosina en el caso del IAM y valoraron su impacto en su posible función para abatir la incidencia del fenómeno del no flujo, encontrando que es capaz de disminuir la presencia de éste. Hasta el momento no se ha aplicado adenosina en el hombre con SICA C ESST al instante de efectuar los PCI con miras a documentar si en realidad ésta mimetiza el posacondicionamiento o lo favorece. Sería importante investigar este aspecto en el ser humano con la administración de este medicamento, con los agentes que abren los canales de K–ATP y con los inhibidores de la bomba de Na^+/K^+, como lo sugieren Kloner y Rezkalla y col.[101] en su revisión acerca del tema de la protección del miocardio durante el IAM, publicada en 2004. No pueden pasarse por alto las importantes contribuciones en el campo de la anestesiología en lo relacionado con

el preacondicionamiento y el posacondicionamiento del miocardio isquémico. Bell y col.[102] expusieron que la estimulación de los receptores delta opioides protege el miocardio isquémico de manera similar a como lo hace el preacondicionamiento, y ésta es vía de los canales mitocondriales de K–ATP. Agentes como el isoflurano, el sevoflurano y la morfina se consideran los más prometedores en la inducción del preacondicionamiento o el posacondicionamiento.[103,104] Es más, en 2005 Weihrauch y col.[105] indicaron experimentalmente que la morfina induce el posacondicionamiento al activar la vía PI3K, por lo que los agentes mencionados son una verdadera esperanza para llegar a mimetizar en el futuro el posacondicionamiento en el escenario de los SICA C ESST. De acuerdo con las observaciones experimentales hechas en el Departamento de Farmacología del Instituto Nacional de Cardiología de México, es posible que el remifentanilo ofrezca un efecto cardioprotector, lo cual deberá corroborarse en un futuro próximo cercano. Este aspecto puede complementarse en la investigación del posacondicionamiento con base en la experiencia con el uso del Ru–360 *(ruthenium amine complex)*, que al inhibir los poros no específicos de la membrana mitocondrial previene del daño irreversible posisquémico en el animal de experimentación.[106–109]

En la época actual de la cardiología moderna para el tratamiento de los enfermos con SICA C ESST, y después de una larga controversia, la mayoría de los investigadores del tema aceptan que los PCI constituyen el mejor abordaje para realizar la reperfusión, en especial cuando la logística de los centros permite efectuarla con prontitud y el entrenamiento para concretarlos es óptimo.[110] Sin embargo, para los aquejados que llegan dentro de las dos primeras horas de haberse iniciado los síntomas, puede preferirse la administración de la terapia fibrinolítica acertada, ya que se ha relacionado con una buena evolución clínica. Esta conducta se favorece si en los centros de atención la aplicación de los PCI se retrasa. Dichas circunstancias y la insuflación del balón alcanzada después de los 60 min de iniciada la terapia lítica inclinan hacia la fibrinólisis.[111,112] Debe recordarse que aun en los países desarrollados los centros de atención que pueden brindar los PCI como recurso terapéutico no son más de 20% de la totalidad y que aun contando con estas facilidades la logística de los PCI es compleja y existe cierta variación en su técnica según las diversas regiones y centros del mundo.[113] Las opciones con las que cuentan los enfermos admitidos en los hospitales comunitarios o de segundo nivel incluyen la administración de fibrinolíticos seguida de una conducta de vigilancia y la espera de la evolución clínica del afectado. También existen los PCI sin apoyo quirúrgico, que requieren la transferencia a un hospital terciario para efectuar los PCI primarios o la aplicación de la llamada estrategia farmacoinvasiva, que incluye la administración de un fibrinolítico y de un inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa (solos o combinados) como una medida para restablecer de un modo parcial el flujo coronario de la ARI antes de realizar el PCI.[114,115] Algunos autores, como Gersh y col.,[116] construyeron una gráfica hipotética de la relación entre la reducción de la mortalidad esperada y el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas a la aplicación de la estrategia de reperfusión. En dicha relación existe un tiempo crítico (dentro de las primeras 2 a 3.5 h) donde la meta es salvar miocardio; pasado este lapso, el fin de la reperfusión se convierte en mantener la ARI abierta, donde hay muy pocas posibilidades de salvar miocardio. La extensión de miocardio preservado es mayor en las primeras tres horas, pero esta situación es descendente y la posibilidad será menor de 20% pasado este lapso, para considerarse irrelevante después de las 12 h. La duración crítica del primer periodo estará influida por los siguientes factores: la presencia de circulación colateral efectiva —si existió isquemia preacondicionada—, las demandas miocárdicas de oxígeno y la duración de la isquemia sostenida. Cuando la estrategia de reperfusión se retrasa, se espera obtener menos tejido salvado y un aumento de la mortalidad, y la única meta se convierte en la apertura de la ARI.[1,114,115] Si se aplica una estrategia de tipo farmacoinvasivo (PCI facilitado), se asume que la curva se desplazará hacia la derecha, por lo que se espera obtener beneficios; este efecto será mayor cuanto más se traslade la curva a la posición antes señalada.[114,115] Por otro lado, es sumamente interesante mencionar que los tiempos de inicio del dolor–reperfusión fueron de 320 ± 40 min en los enfermos estudiados por Staat y col.,[13] es decir, de 5.3 h, por lo que en esta cohorte, con esa ventana terapéutica, se obtuvo beneficio con el posacondicionamiento (reducción del área de la curva enzimática de la CK), lo cual en los modelos experimentales no ha rebasado el lapso de isquemia prolongada a la hora con treinta minutos (figura 20–2).[12,43,66–68,79] Esto plantea una hipótesis: en los pacientes con menos tiempo de evolución de isquemia prolongada y sin circulación colateral efectiva el beneficio del recurso del posacondicionamiento será también de mayor cuantía o acaso será igual (ventana de posacondicionamiento). Además, es de esperarse que los pacientes que lleguen con retraso (que por desgracia son la mayoría) para aplicarles la reperfusión y se les practique también el posacondicionamiento se acreciente el beneficio del PCI y no sólo se pretenda obtener la gracia que hoy en día se aspira de mantener la ARI abierta.[113–115] Asimismo, queda por analizar si

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

con la realización de la maniobra de posacondicionamiento aplicada a los grupos de los enfermos con SICA C ESST estratificados de riesgo alto y en particular los que tengan grados muy bajos o nulos de circulación colateral podrá cambiar su habitual mal curso clínico hospitalario o posterior a la hospitalización.[116,117] Nos preguntamos si la aplicación adecuada del posacondicionamiento llegará a ser una forma terapéutica hasta cierto punto compensatoria del detrimento que ocasionan los frecuentes retrasos con los que llegan los enfermos con SICA C ESST en la práctica diaria; habrá que demostrar esta consideración hipotética.

Es interesante, y al mismo tiempo lamentable, señalar que desde hace ocho años Piper, García Dorado y Ovize,[8] en su trabajo *A fresh look at reperfusion injury,* indicaron con toda claridad que la administración intravenosa o intracoronaria de recursos cardioprotectores debía ser valorada justo al final de la primera insuflación del balón de angioplastia y que fue hasta ahora que Staat y col.[13] ensayaron este conocimiento en el ser humano. Todo ese tiempo entre las observaciones básicas y la práctica fue excesivamente prolongado. Mas ahora, con todo el nuevo y sólido fundamento experimental que revivió el letargo que sufrió el mecanismo del posacondicionamiento, cuya implementación en las salas de hemodinámica luce seguro, nada oneroso, muy rápido y preciso, es necesario que se tienda a la investigación clínica y a su uso, para asentar más la información que brindaron Staat y col.[13] En vista de que en el contexto de la medicina real cardiológica los PCI no son aplicables a toda la población con SICA C ESST, se requiere intensificar la investigación para entender mejor los mecanismos moleculares y buscar la medicación o la combinación de ellos que mimeticen el mecanismo de posacondicionamiento, con miras a que se puedan destinar a la generalidad de los pacientes y se abatan las consecuencias deletéreas del daño letal posterior a la reperfusión.

Con todo esto podría disminuirse la morbimortalidad de los SICA C ESST, que hoy luce estancada, a pesar de los enormes avances que se han logrado en este complejo escenario de la cardiopatía isquémica aguda. Se cree que no hay que dejar caminar el tiempo innecesario para aplicar las claras enseñanzas que ha brindado la medicina experimental básica y llevarlas a la cabecera del enfermo en la clínica, guardando siempre las premisas de la más estricta bioética, pues parece existir una nueva luz en el túnel de la reperfusión al aplicar el posacondicionamiento del miocardio en los enfermos con SICA C ESST.

REFERENCIAS

1. **Lupi HE, González PH, Juárez UH, Chuquiure E, Vieyra G *et al.:*** La meta de la reperfusión en los síndromes isquémicos coronarios agudos con elevación del segmento ST. Lo que hay más allá del flujo TIMI 3 epicárdico. *Arch Cardiol Mex* 2002;72:311–349.
2. **Jennings RB, Reimer KA:** Factors involved in salving ischemic myocardium: effect of reperfusion of arterial blood. *Circulation* 1983;I–25–I–36.
3. ISIS–2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Intravenous streptokinase given 0–4 hours of onset of myocardial infarction reduced mortality in ISIS–2. *Lancet* 1987;1:502.
4. **McGovern PG, Pankow JS, Shahar E, Doliszny KM *et al.:*** Recent trials in acute coronary disease: mortality, morbidity, medical care and risk factors: The Minnesota Heart Survey Investigators. *N Engl J Med* 1996;334:884–890.
5. **Thompson PL, Fletcher EE, Katavatis V:** Enzymatic indices of myocardial necrosis: influence on short– and long–term prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1979;59:113–119.
6. **Braunwald E:** Myocardial reperfusion, limitations of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction and improved survival: should the paradigm be expanded? *Circulation* 1989;79:441–444.
7. **Braunwald E, Kloner RA:** Myocardial reperfusion: a double–edge sword? *J Clin Invest* 1985;76:1713–1719.
8. **Piper HM, García DD, Ovize M:** A fresh look at reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 1998;38:291–300.
9. **Kloner RA:** Does reperfusión injury exist in humans? *J Am Coll Cardiol* 1993;21:537–545.
10. **Ferrari R, Hearse DJ:** Reperfusion injury: does it exist and does it have clinical relevance? *J Thromb Thrombol* 1997; 4:25–34.
11. **Murry CE, Jennings RB, Reimer KA:** Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124–1136.
12. **Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Wang NP *et al.:*** Inhibition of myocardial injury by ischemic post–conditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285: H579–H588.
13. **Staat P, Rioufol G, Piot C, Cottin Y, Tri Cung T *et al.:*** Postconditioning the human heart. *Circulation* 2005;112:2143–2148.
14. **Bolli R:** Myocardial stunning in man. *Circulation* 1992;86: 1671–1691.
15. **Hearse DJ, Humphrey SM, Chain EB:** Abrupt reoxygenation of the anoxic potassium–arrested perfused rat heart: a study of myocardial injury. *J Moll Cell Cardiol* 1983;15: 67–73.
16. **Ganote CE:** Contraction band necrosis and irreversible myocardial injury. *J Moll Cell Cardiol* 1983;15:67–73.

17. **Ganote CE, van der Heide RS:** Importance of mechanical factors in ischemic and reperfusion injury. En: Piper HM (ed.): *Pathophysiology of severe ischemic myocardial injury.* Dordrecht, Kluwer, 1990:337–355.
18. **Siegmund B, Zude R, Piper HM:** Recovery of anoxic–reoxygenated cardiomyocytes from severe calcium overload. *Am J Physiol* 1992;263:H1262–H1269.
19. **Siegmund B, Koop A, Klietz T, Schwartz P, Piper HM:** Sarcolemmal integrity and metabolic competence of cardiomyocytes under anoxia–reoxygenation. *Am J Physiol* 1990; 258:H285–H291.
20. **Siegmund B, Klietz T, Schwartz P, Piper HM:** Temporary contractile blockade prevents hypercontracture in anoxic–reoxygenated cardiomyocytes. *Am J Physiol* 1991;260: H426–H435.
21. **Ladilov YV, Siegmund B, Piper HM:** Simulated ischemia increases the susceptibility of rat cardiomyocytes to hypercontracture. *Circ Res* 1997;80:69–75.
22. **Gao WD, Liu Y, Mellgren R, Marban E:** Intrinsic myofilament alterations underlying the decreased contractility of stunned myocardium. A consequence of Ca^{2+}–dependent proteolysis? *Circ Res* 1996;78:455–465.
23. **Siegmund B, Schlack W, Piper HM:** Halothane protects cardiomyocytes against reoxygenation–induced hypercontracture. *Circulation* 1997;96:4372–4379.
24. **Schlack W, Hollmann M, Stunneck J, Thämer V:** Effect of halothane on myocardial reoxygenation injury in the isolated rat heart. *Br J Anaesth* 1996;76:860–867.
25. **Preckel B, Schlak W, Comfëre T, Borthel H, Thämer V:** Effects of inhalation anaesthetics on myocardial reperfusion injury in vivo. *Pflügers Arch* 1997;433:R15.
26. **Ladilov YV, Siegmund B, Piper HM:** Protection of the reoxygenated cardiomyocyte against hypercontracture by inhibition of Na^+/H^+ exchange. *Am J Physiol* 1995;268:H1531–H1539.
27. **Bugge E, Ytrehus K:** Inhibition of sodium–hydrogen exchange reduces infarct size in the isolated rat heart–a protective additive to ischemic preconditioning. *Cardiovasc Res* 1995; 29:269–274.
28. **Klein HH, Pich S, Bohle RM, Wollenweber J, Nebendahl K:** Myocardial protection by Na^+/H^+exchange inhibition in ischemic reperfused porcine hearts. *Circulation* 1995;92: 912–917.
29. **García DD, González MA, Barrabés JA, Ruiz MM, Solares J *et al.:*** Prevention of ischemic rigor occlusion by inhibition of Na^+–H^+ exchange. *Cardiovasc Res* 1997;35:80–89.
30. **Inserte J, García DD, Ruiz MM, Solares J, Soler SJ:** The Na^+–H^+ exchange occurring during hypoxia in the genesis of reoxygenation–induced myocardial oedema. *J Moll Cell Cardiol* 1997;29:1167–1175.
31. **García DD, Oliveras J:** Myocardial edema: a preventable cause of reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 1993;27:1555–1563.
32. **Schlüter KD, Jakob G, Ruiz MM, García DD, Piper HM:** Protection of reoxygenated cardiomyocytes against osmotic fragility by NO donors. *Am J Physiol* 1996;271:H428–H434.
33. **Ruiz MM, García DD, González MA, Barrabés JA, Soler SJ:** Effects of osmotic stress on sarcolemmal integrity of isolated cardiomyocytes following transient metabolic inhibition. *Cardiovasc Res* 1995;30:64– 69.
34. **Kloner RA, Reimer KA, Willerson JT, Jennings RB:** Reduction of experimental myocardial infarct size with hyperosmotic mannitol. *Proc Soc Exp Biol Med* 1976;151: 677–683.
35. **Ganote CE:** Cell–to–cell interactions contributing to the oxygen paradox. *Bas Res Cardiol* 1985;80:141–146.
36. **Frank JS, Brandy AJ, Fransworth BS, Mottino G:** Ultrastructure and function of isolated myocytes after calcium depletion and repletion. *Am J Physiol* 1986;250:H265–H275.
37. **Fliss H, Gattinger D:** Apoptosis in ischemic and reperfused rat myocardium. *Circ Res* 1996;79:949–956.
38. **Veinot JP, Gattinger DA, Fliss H:** Early apoptosis in human myocardial infarcts. *Hum Pathol* 1997;28:485–492.
39. **Gotttlieb RA, Burleson KO, Kloner RA, Babior BM, Engler RL:** Reperfusion injury induces apoptosis in rabbit cardiomyocytes. *J Clin Invest* 1994;94:1621–1628.
40. **Buckberg GD:** Myocardial protection: an overview. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1993;5:98–106.
41. **Vinten JJ, Edgerton TA, Howe HR, Gayheart PA, Mills SA *et al.:*** Immediate functional recovery and avoidance of reperfusion injury with surgical revascularization of short–term coronary occlusion. *Circulation* 1985;72:431–439.
42. **Okamoto F, Allen BS, Buckberg GD, Buyi H, Leaf J:** Reperfusion conditions: importance of ensuring gentle versus sudden reperfusion during relief of coronary occlusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92:613–620.
43. **Vinten JJ, Yellon DM, Opie LH:** Postconditioning. A simple, clinically applicable procedure to improve revascularization in acute myocardial infarction. *Circulation* 2005; 112:2085–2088.
44. **Sato H, Jordan JE, Zhao ZQ, Sarvotham SS, Vinten JJ:** Gradual reperfusion reduces infarct size and endothelial injury but augments neutrophil accumulation. *Ann Thorac Surg* 1997;64:1099–1107.
45. **Vinten JJ, Lefer DJ, Nakanishi K, Johnston WE, Brian CA *et al.:*** Controlled coronary hydrodynamics at the time of reperfusion reduces postischemic injury. *Coron Artery Dis* 1992;3:1081–1093.
46. **Tsao PS, Aoki N, Lefer DJ, Johnson G III, Lefer AM:** Time course of endothelial dysfunction and myocardial injury during myocardial ischemia and reperfusion in the cat. *Circulation* 1990;82:1402–1412.
47. **Piper HM, Schafer AC:** The first minutes of reperfusion: a window of opportunity for cardioprotection. *Cardiovasc Res* 2004;61:365–371.
48. **Zweir JL, Flaherty JT, Weisfeldt ML:** Direct measurement of free radicals generated following reperfusion of ischemic myocardium. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:1404–1407.
49. **Schwartz LM:** Ischemic postconditioning during reperfusión fails to protect against lethal myocardial ischemia–reperfusion injury in pigs. *Circulation* 2004;110:III–106.
50. **Farber NE, Pieper GM, Gross GJ:** Postischemic recovery in the stunned myocardium after reperfusion in the presence or absence of a flow–limiting coronary artery stenosis. *Am Heart J* 1988;116:407–420.
51. **Granato JE, Watson DD, Flanagan TL, Gascho JA, Beller GA:** Myocardial thallium–201 kinetics during coronary occlusion and reperfusion: influence of method of reflow and timing of thallium–201 administration. *Circulation* 1986;73: 150–160.
52. **Granato JE, Watson DD, Flanagan TL, Beller GA:** Myocardial thallium–201 kinetics and regional flow alterations

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

with 3 hours of coronary occlusion and either rapid reperfusion through a critical stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:109–118.
53. **Yamazaki S, Fujibayashi Y, Rajagopalan RE, Meerbaum S, Corday E:** Effects of staged versus sudden reperfusion after acute coronary occlusion in the dog. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:564–572.
54. **Hori M, Kitakaze M, Sato H, Takashima S, Iwakura K *et al.:*** Staged reperfusion attenuates myocardial stunning in dogs: role of transient acidosis during early reperfusion. *Circulation* 1991;84:2135–2145.
55. **Kuzuya T, Hoshida S, Yamshita N, Fuji H, Oe H *et al.:*** Delayed effects of sublethal ischemia on the acquisition of tolerance to ischemia. *Circ Res* 1993;72:1293–1299.
56. **Becker LC, Ambrosio G, Manissi J, Weisman HF:** The no–reflow phenomenon: a misnomer? En: Sideman S (ed.): *Analysis and simulation of the cardiac system–ischemia.* Boca Ratón, CRC Press, 1989:189–309.
57. **Toombs CF, McGee DS, Jonhston WE, Vinten JJ:** Myocardial protective effects of adenosine: infarct size reduction with pretreatment and continued receptor stimulation during ischemia. *Circulation* 1992;86:986–994.
58. **Glower DD, Schaper J, Kabas JS, Hoffmeister HM, Schaper W *et al.:*** Relation between reversal of diastolic creep and recovery of systolic function after ischemic myocardial injury in conscious dogs. *Circ Res* 1987;60:850–860.
59. **Kroemer G, Dallaporta B, Resche RM:** The mitocondrial death/life regulator in apoptosis and necrosis. *Annu Rev Physiol* 1998;60:619–642.
60. **Griffiths EJ, Halestrap AP:** Mitochondrial non–specific pores remain closed during cardiac ischemia, but open upon reperfusion. *Biochem J* 1995;307:93–98.
61. **Griffiths EJ, Halestrap AP:** Protection by cyclosporin A of ischemia/reperfusion–induced damage in isolated rat hearts. *J Moll Cell Cardiol* 1993;25:1461–1469.
62. **Xu M, Wang Y, Hirai K, Ayub A, Ashraf M:** Calcium preconditioning inhibits mitocondrial permeability transition and apoptosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280: H899–H908.
63. **Arteaga D, Odor A, López RM, Contreras G, Pichardo J *et al.:*** Impairments by cyclosporin A of reperfusion–induced arrhythmias. *Life Sci* 1992;51:1127–1134.
64. **Argaud L, Gateau RO, Raisky O, Loufouat J, Robert D *et al.:*** Postconditioning inhibits mitocondrial permeability transition. *Circulation* 2005;111:194–197.
65. **Hausenloy D, Wynne A, Duchen M, Yellon DM:** Transient mitochondrial permeability transition pore opening mediates preconditioning–induced protection. *Circulation* 2004;109: 1714–1717.
66. **Tsang A, Hausenloy DJ, Mocanu MM, Yellon DM:** Postconditioning: a form of "modified reperfusion" protects the myocardium by activating the phosphatidylinositol 3–kinase Akt pathway. *Circ Res* 2004;95:230–323.
67. **Yang XM, Proctor JB, Cui L, Krieg T, Downey JM *et al.:*** Multiple, brief coronary occlusions during early reperfusion protects rabbit hearts by targeting cell signaling pathways. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1103–1110.
68. **Hausenloy DJ, Yellon DM:** New directions for protecting the heart against ischemia–reperfusion injury: targeting the reperfusion injury salvage kinase (RISK) pathway. *Cardiovasc Res* 2004;61:448–460.
69. **Sun HY, Wang NP, Kerendi F, Halkos M, Kin H *et al.:*** Hypoxic postconditioning reduces cardiomyocyte loss by inhibiting ROS generation and intracellular Ca^{2+} overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288:1900–1908.
70. **Kin H, Zhao ZQ, Sun HY, Wang NP, Corvera JS *et al.:*** Postconditioning attenuates myocardial ischemia–reperfusion injury by inhibiting events in the early minutes of reperfusion. *Cardiovasc Res* 2004;62;74–85.
71. **Zhao ZQ, Sun HY, Wang NP, Kerendi F, Guyton RA *et al.:*** Hypoxic postconditioning reduces cardiomyocytes loss by inhibiting reactive oxygen species–triggered mitochondrial calcium overload. *Circulation* 2003:108(Suppl IV):174.
72. **Yang X, Downey JM, Cohen MV:** Multiple, brief coronary occlusions during early reperfusion protect rabbit hearts by activation of ERK and production of nitric oxide. *Circulation* 2003;108(Suppl IV):158.
73. **Tsuruta F, Masuyama N, Gotoh Y:** The phosphatidylinositol 3–kinase (PI3K)–Akt pathway suppresses Bax translocation to mitochondria. *J Biol Chem* 2002;277:14040–14047.
74. **Balakirev MY, Khamtsov VV, Zimmer G:** Modulation of the mitochondrial permeability transition by nitric oxide. *Eur J Biochem* 1997;246:710–718.
75. **García DD, Piper HM:** Postconditioning: reperfusion of "reperfusión injury" after hibernation. *Cardiovasc Res* 2006; 69:1–3.
76. **Buckberg GD:** Studies of controlled reperfusion after ischemia: when is cardiac muscle damaged irreversibly? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92:483–487.
77. **Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA:** Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary occlusion by an angioplasty balloon on human subjects. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:587–592.
78. **Galagudza M, Kurapeev D, Minasiana S, Valen G, Vaage J:** Ischemic postconditioning: brief ischemia during reperfusion converts persistent ventricular fibrillation into regular rhythm. *Eur J Cardiovasc Surg* 2004;25:1006–1010.
79. **Halkos ME, Kerendi F, Corvera JS *et al.:*** Myocardial protection with postconditioning is not enhanced by ischemic preconditioning. *Ann Thorac Surg* 2004;78:961–969.
80. **Kloner RA, Shook T, Przyklenk K, Davis VG, Junio L *et al.*,** for the TIMI 4 Investigators: Previous angina alters in–hospital outcome in TIMI 4: a clinical correlate to preconditioning? *Circulation* 1995;91:37–45.
81. **Ottani F, Galvani M, Ferrini D, Sorbello F, Limonetti P *et al.:*** Prodromal angina limits infarct size: a role for ischemic preconditioning. *Circulation* 1995;91:291–297.
82. **Feild BJ, Russell RO, Dowling JT, Rackley CE:** Regional left ventricular performance in the year following myocardial infarction. *Circulation* 1972;46:679–689.
83. **Rogers WJ, McDaniel HG, Smith LR, Mantle JA, Russell RO *et al.:*** Correlation of angiographic estimates of myocardial infarct size and accumulated release of creatine kinase MB isoenzyme in man. *Circulation* 1977;56:199–205.
84. **Lapeyre AC, Gibson WS, Bashore TM:** Quantitative regional wall motion analysis with early contrast ventriculography for the assessment of myocardium at risk in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003;145: 1051–1057.
85. **Vivaldi MT, Kloner RA, Schoen FJ:** Triphenyltetrazolium staining of irreversible ischemic injury following coronary artery occlusion in rats. *Am J Pathol* 1985;121:522–530.
86. **Argaud L, Gateau RO, Chalabreysse L, Gómez L, Loufouat J *et al.:*** Preconditioning delays Ca^{2+}–induced mito-

chondrial permeability transition. *Cardiovasc Res* 2004;61: 115–122.

87. **Van't–Hof AWJ, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JCA, de Boer MJ *et al.*,** for the Zwolle Myocardial Infarction Study Group: Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. *Circulation* 1998;97:2302–2306.
88. **Poli A, Fetiveau R, Vandoni P, del Rosso G, D'Urbano M *et al.*:** Integrated analysis of myocardial blush and ST–segment elevation recovery after successful primary angioplasty real–time grading of microvascular reperfusion and perfusion of early and late recovery of left ventricular function. *Circulation* 2002;106:313–318.
89. **Rochitte CE, Lima JA, Bluemke DA, Reeder SB, McVeigh ER *et al.*:** Magnitude and time course of microvascular obstruction and tissue injury after acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;98:1006–1014.
90. **Mahaffey KW, Puma JA, Barbagelata NA, DiCarli MF, Leesar MA:** Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of a multicenter, randomized, placebo–controlled trial: the Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine (AMISTAD) trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1711–1720.
91. **Téllez JF, Carvajal K, Cruz D, Carabez A:** Effect of perezone on arrhythmias and markers of cell injury during reperfusion in the anesthetized rat. *Life Sci* 1999;65:1615–1623.
92. **Chávez E, Téllez F, Pichardo J, Milán R, Cuéllar A *et al.*:** On the protection by ketorolac of reperfusión–induced heart damage. *Comp Biochem Physiol* 1996;115C:95–100.
93. **Parra E, Cruz D, García G, Zazueta C, Correa F *et al.*:** Myocardial protective effect of octylguanidine against the damage induced by ischemia reperfusión in rat heart. *Moll Cell Biochem* 2005;269:19–26.
94. **Chávez E, Peña A, Zazueta C, Ramírez J, García N *et al.*:** Inactivation of mitochondrial permeability transition by octylguanidine and octylamine. *J Bioenerg Biomembr* 2000; 32:193–198.
95. **Bobadilla I, Franco M, Cruz D, Zamora J, Robles SG *et al.*:** Hypothyroidism provides resistance to reperfusion injury following myocardial ischemia. *Int J Biochem Cell Biol* 2001;33:499–506.
96. **Inserte J, García DD, Heranado V, Soler SJ:** Calapain–mediated impairment of Na^+/K^+–ATPase activity during early reperfusion contributes to cell death after myocardial ischemia. *Circ Res* 2005;97:465–473.
97. **Canyon SJ, Dobson GP:** Pretreatment with an adenosine A1 receptor agonist and lidocaine: a possible alternative to myocardial ischemic preconditioning. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:371–377.
98. **Kerensky RA, Kutcher MA, Braden GA *et al.*:** The effects of intracoronary adenosine on preconditioning during coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 1995;18:91–96.
99. **Leesar MA, Stoddard M, Ahmed M, Broadbent J, Bolli R:** Preconditioning of human myocardium with adenosine during coronary angioplasty. *Circulation* 1997;95:2500–2507.
100. **Assali AR, Sdringola S, Ghani M, Denkats AE, Yepes A *et al.*:** Intracoronary adenosine administered during percutaneous intervention in acute myocardial infarction and reduction in the incidence of "no reflow"phenomenon. *Cathet Cardiovasc Intervention* 2000;51:27–31.
101. **Kloner RA, Rezkalla SH:** Cardiac protection during acute myocardial infarction: where do we stand in 2004? *J Am Coll Cardiol* 2004;44:276–286.
102. **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.
103. **Kato R, Föex P:** Myocardial protection by anesthetic agents against ischemia–reperfusion injury: an update for anesthesiologist. *Can J Anesth* 2002;49:777–791.
104. **Xenopoulos NP, Leesar M, Bolli R:** Morphine mimics ischemic preconditioning in human myocardium during PTCA. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:65A.
105. **Weihrauch D, Krolikowski JG, Bienengraeber M, Kersten JR, Warltier DC *et al.*:** Morphine enhances isoflurane–induced postconditioning against myocardial infarction: the role of phosphatidylinositol–3–kinase and opioid receptors in rabbits. *Anesth Analg* 2005;101:942–949.
106. **Zazueta C, Zafra G, Vera G, Sánchez C, Chávez E:** Advances in the purification of the mitochondrial Ca^{2+} uniporter using the labeled inhibitor 103 Ru–360. *J Bioenerg Biomembr* 1998;30:489– 498.
107. **Zazueta C, Sosa TME, Correa F, Garza OA:** Inhibitory properties of ruthenium amine complexes on mitochondrial calcium uptake. *J Bioenerg Biomembr* 1999;551–557.
108. **García RGJ, Guerrero HA, Guerrero SG, Rodríguez ZJ, Zazueta C:** Inhibition of the mitochondrial calcium uniporter by the oxo–bridged dinuclear ruthenium amine complex (Ru–360) prevents from irreversible injury in postischemic rat heart. *FEBS* 2005;272:3477–3488.
109. **Correa F, Zazueta C:** Mitochondrial glycosidic residues contribute to the interaction between ruthenium amine complexes and the calcium uniporter. *Mol Cell Biochem* 2005; 272:55–62.
110. **Keeley EC, Boura JA, Grines CL:** Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet* 2003:361:13–20.
111. **Nallamouthu BK, Bates ER:** Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;92:824–826.
112. **Giugliano RP, Barunwald E:** Selecting the best reperfusion strategy in ST–elevation myocardial infarction: it's all matter of time. *Circulation* 2003;108:12828–2830.
113. RENASICA, Grupo Cooperativo: El Registro Nacional de los Síndromes Isquémicos Coronarios Agudos (RENASICA I). Sociedad Mexicana de Cardiología. *Arch Cardiol Mex* 2002;72:S45–S64.
114. **Gersh BJ, Anderson JL:** Thrombolysis and myocardial salvage: results of clinical trials and the animal paradigm–paradoxic or predictable? *Circulation* 1993;88:296–306.
115. **Gersh BJ, Stone GW, White HD, Holmes DR:** Pharmacological facilitation of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. Is the slope of the curve the shape of the future. *JAMA* 2005;293:979–986.
116. **Lupi HE, Lasses LA, Cosío AJ, Chuquiure EV, Martínez SC *et al.*:** Acute right ventricular infarction: clinical spectrum, results of reperfusion therapy and short–term prognosis. *Coron Artery Dis* 2002;13:57–64.
117. **Hochman JS:** Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. *Circulation* 2003;107:2998–3002.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 21

Anestesia en el paciente con síndrome coronario sin y con elevación del segmento ST

María del Carmen Lacy Niebla

INTRODUCCIÓN

La enfermedad arterial coronaria constituye la principal causa de mortalidad en el mundo. De acuerdo con los últimos datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada año surgen en el mundo al menos 15 millones de nuevos casos de enfermedad coronaria y 30% de la mortalidad global mundial se debe directamente a esta enfermedad, es decir, se estima que 17.5 millones de personas mueren cada año por enfermedad coronaria. Más de 80% de las muertes por enfermedad coronaria ocurren en los países de bajos y medianos ingresos económicos y el número de pacientes hombres es muy similar al de las mujeres.

Se calcula que en 2015 casi 20 millones de personas morirán por enfermedad coronaria. Se espera que el número de personas en riesgo de enfermedad coronaria que van a requerir hospitalización crezca 50% en las tres próximas décadas, sobre todo debido a la mayor tasa de sobrevida de la población.

Se ha calculado que el número de personas mayores de 65 años de edad se incrementará hasta 30% en las próximas tres décadas, mismo grupo de edad donde se realiza el mayor número de cirugías, incluidas las cirugías no cardiacas, cuyo incremento puede ser de 100%, con procedimientos como cirugías abdominal mayor, intratorácica, ortopédica y vascular, las cuales se relacionan con una cifra elevada de morbimortalidad cardiovascular perioperatoria.

Ante una emergencia quirúrgica lo más adecuado es realizar una rápida evaluación clínica del estado cardiovascular, los signos vitales, el balance hidroelectrolítico y la función renal, así como practicar radiografía de tórax y electrocardiograma, es decir, realizar sólo la valoración clínica y de pruebas de apoyo necesarias para disminuir las complicaciones cardiovasculares durante la emergencia quirúrgica. Si la cirugía no cardiaca no constituye una emergencia, entonces será necesaria una evaluación más completa y si, se requiere, se resolverán los problemas cardiovasculares que pudieran complicar la cirugía, ya sea con algún procedimiento de reperfusión coronaria con intervencionismo o cirugía cardiaca, o simplemente tratamiento farmacológico adecuado de acuerdo para cada caso. Es probable que en algunas circunstancias se tenga que suspender el procedimiento quirúrgico electivo no cardiaco. Será muy importante realizar el estudio preoperatorio con una evaluación clínica completa para descartar datos de insuficiencia cardiaca o isquemia miocárdica, evaluar las condiciones clínicas secundarias a la presencia de estados comórbidos —como la diabetes mellitus y la insuficiencia renal— y el estado pulmonar y hematológico, y revisar con cuidado las radiografías de tórax y el electrocardiograma.

Afortunadamente, en las últimas tres décadas los conocimientos acerca de la enfermedad arterial coronaria han evolucionado en gran medida, desde los mecanismos fisiopatológicos hasta lo último en tecnología farmacológica y nuevas técnicas de reperfusión. La enfermedad isquémica del corazón tiene múltiples presentaciones clínicas que incluyen la angina estable, la angina inestable, el infarto agudo del miocardio, la insuficiencia cardiaca aguda y la muerte súbita, cada una con diferentes expresiones fisiopatológicas. Los síndromes coronarios agudos (SICA) se clasifican actualmente en los que evolucionan sin elevación del segmento ST

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

del electrocardiograma (SICA SEST) —como la angina inestable y el infarto "no Q" — y en los que evolucionan con elevación del segmento ST (SICA CESST) —como el infarto agudo transmural. La muerte súbita también se incluye en el grupo de SICA.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E HISTORIA NATURAL

En México la tasa de mortalidad por cardiopatía isquémica ha tenido un acelerado ascenso en los últimos 30 años. Las estadísticas de este país muestran que la diabetes mellitus es la primera causa de muerte tanto en hombres como en mujeres adultos, y que la cardiopatía isquémica ocupa el segundo lugar; sin embargo, la principal causa de muerte entre los pacientes diabéticos es la enfermedad coronaria, por lo que se puede inferir que la cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte en México en las personas adultas, superando a todos los tipos de cáncer juntos, a la enfermedad vascular cerebral y a las enfermedades infecciosas y pulmonares.

Se estima que 1 de cada 3 mujeres fallecerá por enfermedad arterial coronaria o cerebrovascular, mientras que 1 de cada 23 mujeres fallecerá por cáncer de mama.

En México la expectativa de vida se ha incrementado de manera acelerada en el último lustro, pasando de 53.5 años en los años de 1950 a 1955 a 71.4 entre 1990 y 1995, y en la actualidad es superior a los 75 años de edad. Conforme esta expectativa de vida continúe incrementándose, un mayor número de personas padecerán cada vez más de enfermedad arterial coronaria.

Desde el punto de vista de la salud se espera un incremento en la incidencia de las enfermedades cardiovasculares en los próximos 10 años en México.

Por lo anterior, no es de extrañar que es cada vez más frecuente tener pacientes con cardiopatía isquémica que requieren un procedimiento quirúrgico y, por lo tanto, anestésico.

Las instituciones médicas deben establecer equipos multidisciplinarios con cardiólogos clínicos, anestesiólogos, terapeutas, enfermeras especializadas, cirujanos y técnicos que interactúen de acuerdo con los protocolos establecidos para tratar a los pacientes con síndromes isquémicos que requieran cirugía o anestesia.

Para identificar los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST debe realizarse la determinación de marcadores cardiacos, ya que los pacientes con angina inestable generalmente no tienen elevación de los marcadores cardiacos. Los pacientes con angina inestable con elevación de troponinas T representan un grupo de alto riesgo.

La mayoría de los pacientes con infarto del miocardio sin elevación del segmento ST evolucionan como en el caso de un infarto sin ondas Q en el electrocardiograma. La aparición de la onda Q no puede ser prevista en la fase aguda del síndrome coronario, ya que suele aparecer después de al menos 12 h de evolución.

Actualmente se considera más importante demostrar en un inicio si existe elevación del segmento ST que el desarrollo posterior de una onda Q o no, ya que la estrategia terapéutica con medidas de reperfusión o sin ellas debe basarse en la presencia o ausencia de elevación del segmento ST.

La trombosis coronaria es la causa directa de los SICA y el sustrato patológico de la trombosis es generalmente la disrupción de una placa aterosclerosa en forma de fisura o ruptura de la capa fibrosa que cubre la matriz rica en lípidos. Se ha demostrado ampliamente que casi dos terceras partes de los SICA evolucionan a partir de una placa aterosclerótica que obstruye de manera no significativa la luz del vaso antes del evento agudo. Se observa una respuesta inflamatoria en los sitios de lesión de la placa y ésta desempeña un papel importante al elaborar proteasas, como la metaloproteinasa. Los avances recientes en el conocimiento de los procesos subyacentes en los SICA han permitido identificar metas y estrategias terapéuticas racionales para la prevención y tratamiento de estos síndromes.

Los SICA no muestran un solo tipo de lesión responsable dentro de su amplio espectro de presentación clínica, por lo que es indispensable la caracterización de la lesión culpable para entender su fisiopatología e individualizar el tratamiento de acuerdo con el tipo específico de lesión, sobre todo si el paciente requiere un procedimiento quirúrgico y anestésico en la etapa aguda.

La evaluación de los SICA en los pacientes sin cambios isquémicos en el electrocardiograma puede llegar a ser uno de los grandes retos diagnósticos que hay que enfrentar. El diagnóstico preciso y temprano es indispensable para establecer la estrategia terapéutica adecuada. Actualmente se cuenta con tecnología avanzada, además de las modalidades diagnósticas tradicionales, y hay que aplicarla inmediatamente en los pacientes en urgencias con angina de pecho sin cambios en el electrocardiograma.

De acuerdo con el Primer Consenso Mexicano Sobre los Síndromes Isquémicos Coronarios que se realizó en 2002, es posible llegar al diagnóstico específico de cada SICA siguiendo las características clínicas, los cambios electrocardiográficos y los marcadores bioquímicos (cuadro 21–1).

Cuadro 21–1. Desenlace diagnóstico de los SICA

Dolor isquémico	Desnivel ST	CK	Troponina	Diagnóstico
Sí	Sí +	+	+	Infarto Q
Sí	Sí –	+	+	Infarto no Q
Sí	Sí –	No	No	Angina inestable
Sí	Sí –	No	Sí	Mionecrosis
No	Sí + o –	No	No	Isquemia subclínica
No	Sí +	Sí	Sí	Infarto asintomático con o sin Q
Sí	No	No	No	95% no isquémico

(+): supradesnivel del ST; (–): infradesnivel del ST; O: cambios primarios en la onda T. Tomado de: Grupo Cooperativo del Primer Consenso Mexicano sobre los Síndromes Isquémicos Coronarios Agudos. *Arch Cardiol Mex* 2002;72:S45–S64.

Las terapéuticas antitrombótica, antiplaquetaria, de vasodilatación coronaria, antibetaadrenérgica y con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, así como las medidas tempranas de reperfusión, sea farmacológica o mecánica, serán clave para reducir la morbimortalidad inherente a estos síndromes.

Todos los pacientes que manifiesten dolor de pecho u otros síntomas que indiquen un síndrome coronario agudo deben ser considerados de alta prioridad y evaluarse y tratarse en forma certera y adecuada para reducir la morbimortalidad asociada.

Es necesario investigar si el paciente ha padecido episodios de isquemia miocárdica, como angina estable o inestable, infarto, cirugía de revascularización coronaria, fibrinólisis o angioplastia transluminal coronaria. La evaluación de los pacientes debe centrarse inicialmente en el dolor de pecho, los síntomas asociados, las diferencias de presentación de acuerdo con la edad y el género, la hipertensión, la diabetes, las posibilidades de disección aórtica, el riesgo de sangrado y la enfermedad cerebrovascular asociada.

El examen físico debe ayudar a establecer el diagnóstico y a evaluar la extensión, localización y presencia de complicaciones de los síndromes coronarios agudos.

Es indispensable realizar un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones en forma inmediata, ya que si existe evidencia de elevación del segmento ST se deberá realizar inmediatamente un procedimiento de reperfusión para obtener el máximo beneficio.

Si el ECG inicial no fue concluyente, pero el paciente persiste con síntomas de isquemia miocárdica, se deben realizar ECGs seriados cada 5 a 10 min o monitoreo continuo para poder detectar el desarrollo potencial de elevación en el segmento ST.

Hay que obtener derivaciones derechas, en especial si se sospecha la presencia de un infarto inferior y para identificar infartos localizados en el ventrículo derecho e iniciar así la terapéutica adecuada.

Actualmente se considera más importante demostrar en un inicio si existe elevación del segmento ST que si se desarrolla posteriormente una onda Q o no, ya que la estrategia terapéutica con medidas de reperfusión o sin ellas debe basarse en la presencia o ausencia de elevación del segmento ST.

La fisiopatología de los SICA sugiere que la terapéutica antitrombótica, antiplaquetaria, de vasodilatación coronaria, antibetaadrenérgica y con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, así como medidas tempranas de reperfusión —sea farmacológica o mecánica—, serán clave para reducir la morbimortalidad inherente a estos síndromes.

SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS

Síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST: angina inestable

El término “angina inestable” se refiere al conjunto de problemas isquémicos cardiacos antes conocidos como angina preinfarto, angina *in crescendo* o síndrome coronario intermedio. Actualmente incluye la angina de reposo, la angina de reciente comienzo, la angina progresiva, la angina variante y la angina posinfarto; en algunos casos se considera el infarto no Q como una presentación de angina inestable.

La diversidad de problemas que involucran a la angina inestable ocasiona que algunos pacientes se atiendan como externos, otros ni siquiera busquen ayuda médica y unos más se traten en forma intrahospitalaria en una cama regular o incluso en unidades de cuidados coronarios. Asimismo, la diversidad de médicos y estrategias terapéuticas dificultan la unificación de los datos para un adecuado control epidemiológico.

No cabe duda de que la angina inestable contribuye a una elevada tasa de morbimortalidad y consume una gran proporción de los recursos económicos destinados

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

al sector salud. Por lo anterior, las medidas de prevención primaria son de suma importancia, ya que, si menos pacientes presentan angina inestable, habrá menos pacientes con complicaciones costosas, pérdida de productividad y consumo de recursos para el cuidado de la salud. Alrededor de 28% de los pacientes con angina inestable requieren admisiones hospitalarias repetitivas al año.

La angina inestable se describe clásicamente como una enfermedad heterogénea que se refiere a un amplio espectro de manifestaciones clínicas que van desde la angina estable hasta el infarto del miocardio; procesos de enfermedad que incluyen el vasoespasmo coronario y la formación de trombo; y una extensión de la enfermedad que va desde la estenosis simple no significativa hasta la enfermedad grave de tres vasos. Por ello, no es de sorprenderse que el pronóstico de la angina inestable sea del todo variable.

En años recientes se cambió el viejo dogma basado en el concepto de que los SICA eran el resultado de una obstrucción de la luz del vaso que ocurría en forma gradual y progresiva, causada por el crecimiento de la placa aterosclerosa.

El concepto actual establece que la disrupción de la placa, la trombosis, la vulnerabilidad, que está determinada por características intrínsecas de la placa (vulnerabilidad de la placa) y los disparadores externos son los factores determinantes más importantes de las manifestaciones clínicas más letales de la aterosclerosis coronaria más que la gravedad de la placa obstructiva. La enfermedad arterial coronaria progresa en una forma no linear y usualmente impredecible, y da lugar a un rápido deterioro de la obstrucción de la luz coronaria, incluyendo el desarrollo súbito de oclusión total. Este cambio rápido se relaciona con la trombosis que se agrega a la placa lesionada. Entre 60 y 70% de los casos de síndromes coronarios agudos evolucionan de lesiones que no son significativas.

El médico que atiende a un paciente con angina inestable está en una posición privilegiada, ya que puede reconocer la enfermedad arterial coronaria rápidamente evolutiva y ser capaz de intervenir para prevenir el daño ventricular izquierdo irreversible y la progresión de la enfermedad arterial coronaria.

El diagnóstico de la angina inestable implica el reconocimiento del agravamiento de los síntomas de isquemia miocárdica de nuevo comienzo o cambios en el patrón usual del dolor de pecho, donde el estado previo del propio paciente es la referencia basal.

En general el infarto del miocardio no Q se diagnostica después de que se estableció, cuando se dispone de los resultados de la determinación de enzimas cardiacas. En este caso el dolor casi siempre es prolongado; algunas veces se acompaña de síntomas que se originan en el sistema nervioso autónomo y con frecuencia se presenta una depresión persistente del segmento ST después de la resolución del dolor. La angina variante de Prinzmetal se diagnostica por la elevación transitoria del segmento ST documentada durante un episodio de dolor de pecho; se requiere una angiografía coronaria para determinar la gravedad de la estenosis subyacente. El dolor generalmente se manifiesta en forma intermitente, repetitiva, usualmente en reposo y en especial durante las primeras horas de la mañana; se alivia rápidamente con nitroglicerina y puede acompañarse de fenómenos espásticos como el síncope, la migraña o el fenómeno de Raynaud.

La angina posinfarto se reconoce por un dolor recurrente de 24 h después de cuatro semanas de un infarto del miocardio.

La mayoría de las veces la isquemia se localiza a distancia en el caso de infarto inferior o en el sitio del infarto que se observa con mayor frecuencia en los infartos de localización anterior.

La mejor comprensión de la cascada de eventos que llevan a los síndromes coronarios agudos y la prevención y educación de los pacientes han alterado las modalidades terapéuticas en los SICA. Se han realizado grandes esfuerzos enfocados en lograr la estabilización de la placa aterosclerosa, evitar su ruptura y tratar los efectos posteriores a ella, lo cual ha llevado a reducir considerablemente las tasas de mortalidad. A pesar de esto, los síndromes coronarios agudos continúan siendo elementos de importancia que consumen grandes fuentes de recursos para la salud.

El tratamiento óptimo de la angina inestable se complica debido al hecho de que el diagnóstico es menos claro que el de los otros síndromes coronarios agudos. La intervención diagnóstica y terapéutica óptima debe tomar en cuenta el riesgo relativo de cada paciente y la especificidad de las pruebas no invasoras. La angina inestable representa una gama heterogénea de síntomas clínicos cuyo diagnóstico continúa siendo básicamente clínico, a pesar de los grandes avances tecnológicos modernos.

Este siglo ha sido testigo de una evolución sobresaliente en los conceptos clínicos acerca de los SICA. En años recientes se comenzó a vislumbrar un firme entendimiento de la fisiopatología de la enfermedad arterial coronaria y se han visualizado modos apropiados de terapia para sus manifestaciones principales.

Aun así, las pruebas clínicas indican que aún se tiene mucho que aprender acerca de los síndromes coronarios agudos.

Síndromes coronarios agudos con elevación del segmento ST: infarto agudo del miocardio con onda Q

El infarto agudo del miocardio con onda Q es el que se presenta con evidencia bioquímica de necrosis cuando los niveles de CK y CK–MB se encuentran elevados al doble del valor basal, la troponina T es mayor de 0.2 mg/dL y la troponina I es mayor de 1.0 a 1.5 mg/dL, todo esto aunado a la elevación sostenida del segmento ST e imagen de bloqueo de la rama izquierda en presencia de angina de pecho.

Es indispensable establecer con rapidez un diagnóstico preciso, ya que en estos casos es primordial una terapia temprana de reperfusión. En los últimos 15 años se ha observado una reducción de la mortalidad y la morbilidad en el infarto agudo del miocardio, debido a la rápida identificación y la posibilidad de ofrecer un tratamiento temprano y efectivo de reperfusión miocárdica.

Actualmente se considera al infarto con onda Q como un SICA con elevación del segmento ST. La fisiopatología es similar a la de los otros SICA y resulta de la compleja interacción entre la ruptura de la placa aterosclerosa y la trombosis intracoronaria. Existe un conglomerado rico en lípidos en una zona de la capa íntima de las grandes y medianas arterias, lo cual lleva a la formación de una placa aterosclerótica. Lo anterior se acelera sobre todo en las personas diabéticas, hipertensas, con hiperlipidemia y fumadoras.

Existen ciertos factores intrínsecos a la placa aterosclerótica que la hacen sensible a las influencias de fuerzas externas. Estos factores incluyen tamaño de la lesión, localización, contenido lípido e integridad de la capa fibrosa. Las placas más vulnerables son las que tienen una gran acumulación de lípidos y una capa fibrosa delgada. El estrés de la pared del vaso y el flujo sanguíneo que impacta en la placa afectan su estabilidad. Algunos factores sistémicos, fuerzas físicas y factores internos —como la acción directa de las células inflamatorias o a través de citocinas— también alteran la estabilidad de la placa.

En los infartos con onda Q las fisuras de las placas pueden formar un trombo fijo y causar oclusión del vaso durante más de una hora, lo cual da lugar a la necrosis transmural del miocardio afectado. El factor determinante primario de la oclusión coronaria aguda parece ser la ruptura de la placa con la formación de un trombo sobreimpuesto, más que la gravedad de la lesión. La lesión coronaria responsable del infarto y de otros síndromes coronarios muchas veces sólo consiste en una estenosis leve a moderada.

La muerte súbita cardiaca es una importante causa de mortalidad en el contexto de la oclusión trombótica coronaria. Es probable que algunos casos de muerte súbita involucren una lesión rápidamente progresiva donde la ruptura y la formación de trombo lleven a una arritmia ventricular letal principalmente en ausencia de una circulación coronaria colateral suficiente.

La trombólisis espontánea, los fenómenos de vasoconstricción y la presencia de circulación coronaria colateral son de vital importancia para limitar la duración de la isquemia miocárdica y prevenir el infarto transmural.

FISIOPATOLOGÍA DE LOS SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS

Histopatología de la ruptura de la placa

En la última década emergieron nuevos datos derivados de estudios clínicos y fisiopatológicos que ocasionaron cambios en los dogmas establecidos en la cardiología clínica, principalmente referentes a los SICA.

A partir de 1986 los estudios angiográficos realizados después del tratamiento trombolítico en el infarto agudo del miocardio demostraron el hallazgo sorprendente de que las lesiones ateroscleróticas que daban lugar al trombo oclusivo no ocasionaban una obstrucción de alto grado en la mayoría de los casos. También se comenzó a observar que no existía una asociación entre el grado de estenosis coronaria y los eventos clínicos. Es más, en los pacientes tratados médicamente con hipolipemiantes la mejoría clínica fue sorprendente y no correspondió al grado de regresión de la lesión aterosclerosa en el vaso. Los nuevos estudios de la placa ateromatosa obtenida en fresco apoyaron el concepto de que su ruptura precipitaba la formación del trombo que ocasionaba el infarto agudo del miocardio, aun en casos sin síntomas coronarios. La mayoría de las placas obstructivas pasan por un proceso de remodelación que puede durar muchos años y que finalmente estrecha la luz del vaso, ya que al principio el crecimiento es extraluminal y es sólo hasta que la obstrucción rebasa 50% de la luz del vaso cuando el crecimiento se dirige hacia la luz del vaso y es posible visualizarla en el estudio angiográfico, ya con la capacidad de alterar el flujo transluminal. Los estudios angiográficos en serie han revelado esta interesante paradoja clínico–angiográfica, donde cerca de 70% de los síndromes coronarios agudos evolucionan de lesiones que no son limitantes al flujo con sólo este-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

nosis de ligera a moderada a pesar de que las lesiones más graves son las que con mayor frecuencia progresan a la oclusión total con el tiempo.

La enfermedad arterial coronaria progresa en una forma no linear, usualmente es impredecible y lleva a un rápido deterioro y obstrucción luminar, incluidos el desarrollo súbito total o casi total de obstrucción. Estos cambios rápidos se relacionan en gran medida con la trombosis superimpuesta en la superficie de la placa con ruptura. En los SICA se ha demostrado una elevada prevalencia de trombosis coronaria sobre una placa fisurada. Las pruebas de esfuerzo en pacientes con enfermedad arterial coronaria crónica conocida han demostrado también que con frecuencia el infarto agudo del miocardio ocurre en territorios en los que no se indujo isquemia con el esfuerzo meses antes de desarrollar el infarto del miocardio.

Es probable que los estudios angiográficos subestimen el grado de lesión coronaria. Por otro lado, es más probable que una placa medianamente obstructiva evolucione con rapidez a un evento clínico, ya que el paciente se encuentra menos protegido con circulación colateral, en comparación con cuando la lesión es casi total. Además, las lesiones moderadas casi siempre son más grandes y pueden estar sujetas a un mayor grado de estrés parietal, debido a un mayor diámetro luminal.

Composición de la placa

La composición de las placas que se fisuran, se erosionan o se rompen es muy diferente a la composición de las placas intactas. Los estudios histopatológicos e *in vitro* han demostrado que existen ciertas características que son más prevalentes en las placas rotas o fisuradas. Dichas características incluyen:

1. Una capa ateromatosa grande y excéntrica muy rica en lípidos (como el colesterol y sus ésteres), suave y predominantemente acelular, con necrosis o apoptosis de las células espumosas y lipoproteínas atrapadas en el espacio extracelular subendotelial.
2. Una capa fibrosa delgada o áreas focales de adelgazamiento en la capa fibrosa.
3. Infiltrado celular inflamatorio en la placa y capa fibrosa especialmente en los ángulos y por debajo de las zonas fisuradas o erosionadas.
4. Disminución de la densidad celular muscular lisa con un reducido contenido de colágena en la capa fibrosa.
5. Incremento de la neovasculatura de la placa.

La erosión de la placa que se asocia con la formación de un trombo sobrepuesto es más frecuente en los casos de muerte súbita, en especial en las personas que fuman, las mujeres jóvenes y los pacientes diabéticos o que hayan sufrido algún tipo de infección.

Composición y grosor de la capa fibrosa

La capa fibrosa varía considerablemente en su grosor y es más delgada en la parte en la que se une la placa con la porción normal de la arteria. Las capas fibrosas que se fisuran o rompen tienden a tener menos células musculares lisas que sintetizan matriz, menos contenido de colágeno y glucosaminoglicanos, y un mayor grado de infiltración con macrófagos, linfocitos T y mastocitos, en comparación con las placas intactas. La capa fibrosa debe resistir las fuerzas mecánicas para evitar su ruptura. La capa fibrosa es lo único que se encuentra entre la sangre y la capa lipídica trombogénica. Por esta razón, la integridad de la capa fibrosa determina fundamentalmente la estabilidad de la placa aterosclerosa. Las placas predispuestas a romperse son las que tienen capas fibrosas más delgadas y friables.

Célula muscular lisa vascular

La matriz extracelular de la capa fibrosa, o tejido conectivo, contiene varias macromoléculas que le dan fuerza, principalmente colágena intersticial y elastina. Estas macromoléculas se sintetizan en las células del músculo liso vascular, por lo que se han denominado como las células "guardianas de la integridad de la capa fibrosa de la placa".

Se ha demostrado que al alterar el factor de crecimiento–β y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas se incrementa el RNAm y la síntesis de proteínas de los precursores de la colágena tipos I y III. El interferón gamma (IFN–γ) es una citocina que reduce considerablemente la capacidad de las células del músculo liso para expresar los genes de la colágena intersticial, por lo que inhibe su síntesis. Sólo los linfocitos T pueden elaborar esta citocina. La estimulación inmunitaria crónica dentro del ateroma lleva a la elaboración de IFN–γ de las células T inhibiendo la síntesis de colágena en las regiones vulnerables de la capa fibrosa. El IFN–γ también inhibe la proliferación de células del músculo liso y contribuye a activar el programa de muerte celular o apoptosis en las células del músculo liso. Los datos actuales indican que las alteraciones en el crecimiento de las células musculares lisas y en la elaboración de ma-

triz son las que llevan a las manifestaciones clínicas agudas, y no lo contrario, como se pensaba antes.

Además de las alteraciones en la síntesis de colágena, también contribuyen al debilitamiento de la capa fibrosa y la acelerada degradación de la colágena y otros componentes de la matriz. Las metaloproteinasas de la matriz son enzimas especializadas en el catabolismo de la matriz extracelular e incluyen la colagenasa intersticial, las gelatinasas y las estromelisinas. También actúan sobre la elastina. Estas enzimas deben activarse por un precursor, además de que pueden ser inhibidas por el inhibidor de metaloproteinasas (TIMPs). La exposición a algunas citocinas inflamatorias, como la interleucina–1 y el factor de necrosis tumoral, que se encuentran en las placas ateroscleróticas humanas, activa las células espumosas para sintetizar las proteinasas que degradan la matriz extracelular.[7]

También se han implicado otros mecanismos activadores de las metaloproteinasas, como la ingestión de lípidos, las lipoproteínas modificadas por la oxidación, el estrés oxidativo, el estrés mecánico, las citocinas proinflamatorias, las ligandinas CD40, los agentes infecciosos —como la *Chlamydia* sp.— y otros factores como el tabaquismo.[1,7]

Las células endoteliales que están en contacto con una placa ateromatosa contienen colagenasa intersticial, pero no así las células endoteliales de vasos normales. Esto facilita que nuevos capilares penetren a través de la matriz extracelular de la placa complicada.

Existen otros factores que contribuyen a la inestabilidad de los síndromes coronarios, como son la propensión al vasoespasmo coronario, la formación de trombosis que ocluye el vaso y las alteraciones en la fibrinólisis.

Las arterias coronarias enfermas con aterosclerosis responden en forma inadecuada a los estímulos vasodilatadores: con vasoconstricción paradójica, lo cual contribuye a alterar el flujo sanguíneo en estos vasos.

Disparadores potenciales de la ruptura de la placa: papel de la inflamación y la infección

Existe una relación potencial entre los procesos de inflamación y aterotrombosis. Lo anterior se deriva principalmente de la evidencia histológica de la acumulación de células inflamatorias activadas (macrófagos, linfocitos T y mastocitos) en las placas ateroscleróticas, principalmente en los sitios de ruptura de la placa, junto con niveles circulantes elevados de los marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva, el amiloide sérico A y las moléculas de adhesión leucocitaria en los pacientes con enfermedad aterosclerótica.

Los disparadores para el proceso inflamatorio en la aterosclerosis pudieran incluir la hipercolesterolemia, las lipoproteínas modificadas en la placa aterosclerosa, las infecciones —tanto de la pared arterial y por *Chlamydia pneumoniae*, como en sitios distantes ocasionada por *Helicobacter pylori*—, la bronquitis crónica, la gingivitis, etc. La infección con *C. pneumoniae* parece acelerar la aterosclerosis en conejos alimentados con colesterol y en ratones con deficiencia de apo–E.

La infección con *Chlamydia pneumoniae* también induce la actividad procoagulante en las células endoteliales y la formación de células espumosas en los macrófagos expuestos a las lipoproteínas de baja densidad.

Algunos estudios piloto han demostrado una reducción de la recurrencia de síndromes coronarios agudos con el tratamiento con antibióticos macrólidos en pacientes con enfermedad arterial coronaria.

Disparadores mecánicos, hemodinámicos y emocionales

Existe una gran variedad de factores locales mecánicos y fuerzas hemodinámicas que exponen a las placas coronarias a un continuo estrés, que puede llevar a la ruptura de las placas vulnerables. Las placas que ocasionan una obstrucción que va de ligera a moderada y dejan un mayor diámetro luminal libre están sometidas constantemente a un mayor estrés circunferencial, que las hace potencialmente más susceptibles a la ruptura. El estrés mental y los factores emocionales pueden precipitar la disrupción aguda de la placa y trombosis.

Alteraciones de la coagulación y trombosis en la isquemia miocárdica

La fractura de la capa fibrosa ocasiona cambios en la geometría de la placa y expone el material trombogénico subyacente a los mediadores de la coagulación y trombosis dentro del vaso, lo cual da lugar a una lesión complicada. Las plaquetas y la fibrina se acumulan y se agregan sobre el área expuesta y forman un coágulo blanco. Sobre esta agregación se forma un conglomerado de fibrina y eritrocitos que forman un coágulo rojo; el trombo crece y se producen alteraciones en el flujo sanguíneo ocasionando estasis local.

Los eventos que siguen a la formación del trombo varían considerablemente y dan lugar a un amplio espectro de síndromes clínicos, que pueden ir desde un proce-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

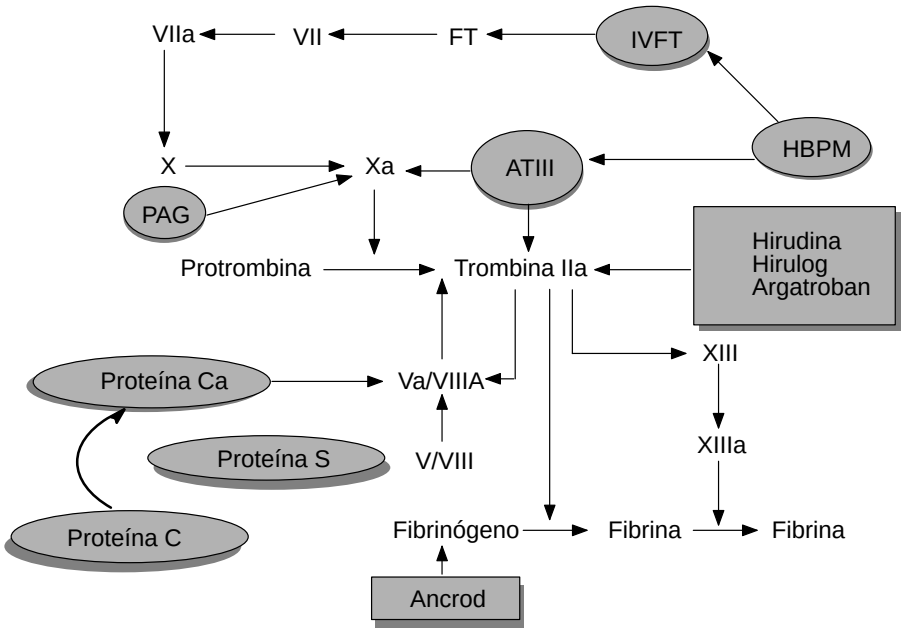


Figura 21–1. Fisiopatología de la formación del trombo y sitios de acción de los anticoagulantes. TF: factor tisular; IVFT: inhibidor de la vía del factor tisular; HBPM: heparina de bajo peso molecular; PAG: péptido anticoagulante de la garrapata; AT III: antitrombina III; Ca: C activada. ANCROD: agente desfibrinogenante derivado de la cobra malaya.

so asintomático hasta la angina inestable, infarto del miocardio o muerte súbita, principalmente en ausencia de circulación colateral. La presencia de algunos factores de riesgo cardiovascular predispone con frecuencia a la formación del trombo intravascular.

En una placa lesionada con ulceración hay varios componentes que demuestran una elevada trombogenicidad. El depósito rico en lípidos con abundantes ésteres del colesterol es el más trombogénico de los componentes de la placa y el que demuestra mayor actividad de factor tisular. El factor tisular —glucoproteína que producen las células que infiltran la placa— es uno de los mayores reguladores de la coagulación, la trombosis y la hemostasis. El factor tisular forma complejos de alta afinidad con los factores VII y VIIa que activan los factores IX y X, que generan trombina. Normalmente se encuentra en la capa adventicia, pero todos los tipos de células importantes que se encuentran en la placa aterosclerosa, como las células del músculo liso, los macrófagos y las células endoteliales, son capaces de expresar factor tisular. También se encuentra en la capa rica en lípidos y en la matriz fibrosa (figura 21–1).

La capa rica en lípidos, que es la sustancia más trombogénica, demuestra una importante presencia de factor tisular, lo cual indica que éste es un importante factor determinante de trombogenicidad después de una lesión en la placa.[1]

Se ha demostrado que el contenido de factor tisular coronario es mayor en los pacientes con angina inestable que en los pacientes con angina estable; además, el contenido total de macrófagos también es significativamente mayor en los pacientes con angina inestable.[10,14]

La localización del factor tisular dentro de la placa varía de acuerdo con el síndrome clínico. En los pacientes con angina estable se localiza predominantemente en el componente acelular, mientras que en los pacientes con angina inestable se localiza principalmente en el componente celular de la placa. El factor tisular se ha identificado en todos los pacientes con angina inestable.

Se han descrito múltiples factores que incrementan la trombogenicidad en los SICA, como el tabaco y la cocaína, que tienen propiedades trombogénicas relacionadas con el incremento de la activación y adhesión plaquetarias. Algunas alteraciones metabólicas sistémicas son por sí mismas trombogénicas o llevan a estados trombogénicos como la diabetes mellitus, la hipercolesterolemia, la hiperlipoproteinemia (a) y la homocistinuria.

También se han asociado algunos factores hemostáticos, como el fibrinógeno, el factor de von Willebrand y el factor VIIa. Las alteraciones en la fibrinólisis pueden ocurrir debido a la producción plaquetaria del inhibidor del activador del plasminógeno (cuadro 21–2).

Vasoespasmo coronario

En cuanto ocurre una lesión del endotelio vascular ocurre vasoconstricción local e interacción entre las pla-

Cuadro 21–2. Factores que incrementan la trombogenicidad de la placa lesionada

Factores locales
Grado de lesión de la placa (fisura, úlcera, etc.)
Grado de estenosis
Sustrato tisular (placa rica en lípidos, etc.)
Trombo residual
Vasoconstricción
Factores sistémicos
Catecolaminas (tabaco, estrés, cocaína, etc.)
Renina–angiotensina
Colesterol, lipoproteína (a), diabetes, homocistinuria, etc.
Fibrinógeno, alteraciones en la fibrinólisis, etc.
Generación de trombina

quetas y el vaso que activa las células del músculo liso y ocasiona síntesis de la matriz extracelular, debido a la liberación del factor de crecimiento derivado de las plaquetas. Esta vasoconstricción está mediada por la presencia de serotonina y tromboxano A. Con el daño y la desendotelización de la pared vascular se origina vasoconstricción dependiente de la trombina, lo cual indica una interacción directa entre estas sustancias con las células del músculo liso vascular. El endotelio influye en el tono vascular a través de la síntesis de factores relajantes, tales como las prostaciclinas y el óxido nítrico, y de factores vasoconstrictores, como la endotelina–1.

En condiciones fisiológicas normales predominan los factores relajantes, pero en la aterosclerosis temprana la lesión endotelial eleva la síntesis de los factores que favorecen la vasoconstricción.

Secuelas clínicas de la ruptura de la placa

Después de la ruptura de la placa pueden manifestarse diversos eventos clínicos: desde el estado asintomático hasta el angor inestable, el infarto agudo del miocardio o la muerte súbita. Entre los mecanismos subyacentes está la reducción del flujo sanguíneo a regiones distales del sitio de la placa; la gravedad del evento estará relacionada con los cambios en el flujo sanguíneo en el sitio de la ruptura. Si el flujo sanguíneo no se afecta por un trombo mural intracoronario, la lesión puede progresar en forma asintomática.

En los pacientes con enfermedad arterial coronaria "estable" la isquemia resulta de la incapacidad de la arteria coronaria estenosada para cumplir las demandas miocárdicas de oxígeno. La angina inestable, el infarto no Q y el infarto Q representan más bien la repetición de eventos marcados por la aguda reducción del flujo sanguíneo coronario asociado con el incremento en las demandas. Es posible que en la angina inestable la erosión o fisura de una placa lleve a la reducción aguda del flujo sanguíneo coronario, y esto ocasione el cambio en el patrón de la angina, incluso hasta en la angina de reposo.

Se ha estimado que las alteraciones en el aporte miocárdico de oxígeno ocasionan las dos terceras partes de los episodios de angina inestable y las alteraciones que incrementan el consumo de oxígeno originan el tercio restante.

Alrededor de 25% de los pacientes con infarto no Q pueden deberse a la oclusión de un vaso mayor durante más de una hora, pero las regiones distales tienen aporte por circulación colateral. La reperfusión espontánea rápida ocurre en la mayoría de los casos y se demuestra por la elevación temprana de la creatinfosfocinasa y una tasa elevada de vasos permeables cuando se estudian con arteriografía y en ocasiones con control con cardiología nuclear. Hay mecanismos que son de vital importancia para limitar la duración de la isquemia miocárdica y evitar el infarto transmural, como la trombólisis espontánea, los procesos de vasoconstricción y la presencia de circulación colateral.

En el infarto Q las fisuras de la placa pueden producir un trombo fijo y ocasionar obstrucción del vaso durante más de una hora. El primer factor determinante de la oclusión coronaria aguda es la ruptura de la placa con la subsecuente formación de un trombo más que la gravedad de la lesión aterosclerosa. La lesión coronaria responsable de un infarto o de otros síndromes coronarios agudos va de leve a moderada la mayoría de los casos.

La muerte súbita cardiaca es una importante causa de mortalidad en el contexto de la trombosis intracoronaria. Este evento de trombosis condiciona arritmias letales, principalmente en ausencia de circulación colateral.

En 1989 el Dr. Eugene Braunwald desarrolló una clasificación que aún sigue vigente. Dicha clasificación se basa en la gravedad de los síntomas, las circunstancias clínicas presentes y la intensidad del tratamiento médico (cuadro 21–3).

El infarto agudo del miocardio se puede definir como la necrosis aguda de un territorio del músculo cardiaco provocada por la oclusión de una arteria coronaria habitualmente por un trombo formado sobre una placa aterosclerótica complicada. La lesión aterosclerótica coronaria con frecuencia es una entidad indolente y progresiva que puede desestabilizarse y ocasionar un síndrome agudo con advertencia clínica o sin ella. La ma-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 21–3. Clasificación de la angina inestable de acuerdo con Braunwald

Clase	Definición	Muerte o infarto a un año
Gravedad		
Clase I	Angina grave o acelerada de reciente comienzo sin angina de reposo	7.3%
Clase II	Angina de reposo en el último mes	10.3%
Clase III	Angina en reposo en las últimas 48 h	10.8%
Circunstancias clínicas		
A (angina secundaria)	Una condición extracardiaca intensifica la isquemia miocárdica	14.1%
B (angina primaria)	No existe una condición extracardiaca	8.5%
C (angina posinfarto)	Ocurre dentro de las dos semanas posteriores al infarto	18.5%
Intensidad del tratamiento	1. En ausencia de tratamiento para angina estable crónica 2. Durante el tratamiento de la angina estable crónica 3. A pesar de terapia máxima con fármacos antiisquémicos	
Cambios en el ECG	Con o sin cambios transitorios en el segmento ST durante el dolor	

Tomado de la referencia 8.

yoría de los SICA resultan de eventos como la disrupción o ruptura de una placa aterosclerótica con trombosis intracoronaria, y la isquemia del miocardio distal.

Debido al creciente número de opciones terapéuticas y al mayor interés en los costos reales, actualmente existe la presión de realizar un diagnóstico rápido y preciso.

Generalmente los pacientes con infarto no Q tienen una menor cantidad de miocardio necrótico que los pacientes con infarto con onda Q, por lo que la mortalidad es menor, aunque con mayor probabilidad de sufrir angina recurrente y reinfarto, lo cual implica una gran cantidad de miocardio en riesgo. El infarto no Q se presenta en promedio en 75% de los casos de infarto. El tratamiento de la angina inestable y el infarto no Q es similar, aunque la evolución y el pronóstico suelen ser diferentes, puesto que el infarto no Q implica necrosis tisular.

La duración de la isquemia es fundamental para que un SICA se manifieste de una u otra forma. Cerca de 25% de los pacientes con infarto sin onda Q pueden tener ocluido el vaso relacionado con el infarto durante más de una hora, pero el territorio miocárdico distal generalmente está suplido por colaterales.

Se han identificado cuatro variables independientes que predicen infarto no Q:

1. Ausencia de angioplastia previa.
2. Duración del dolor superior a los 60 min.
3. Desviación del segmento ST en el registro electrocardiográfico.
4. Angina de reciente inicio.

La prevalencia de infarto no Q es muy baja en ausencia de estos predictores, pero la prevalencia se eleva a medida que se presentan en mayor cantidad, de tal forma que 70% de los pacientes que presentan los cuatro factores tienen infarto no Q. En el electrocardiograma pueden observarse diversas anormalidades de la onda T y del segmento ST, lo cual tiene una connotación pronóstica del infarto no Q. Cuando existe depresión del segmento ST la mortalidad es mayor que si se observa elevación del segmento ST o inversión de la onda T; lo mismo ocurre con la presencia de complicaciones, como la angina recurrente o la existencia de insuficiencia cardiaca. La localización del infarto es igual de importante para determinar la evolución y la morbimortalidad, ya que los infartos de localización anterior son más graves. La depresión del segmento ST persistente en la cara anterior y la asociación de insuficiencia cardiaca son variables independientes de un incremento en la mortalidad temprana de los pacientes con infarto no Q. El diagnóstico de infarto agudo del miocardio se realiza con la existencia de al menos dos de los siguientes tres hallazgos:

1. Dolor torácico prolongado o su equivalente.
2. Cambios electrocardiográficos diagnósticos.
3. Elevación de los marcadores de daño miocárdico.

Cuando la presentación clínica y los cambios electrocardiográficos no son suficientes para distinguir una angina inestable de un infarto no Q se debe recurrir a los marcadores bioquímicos de daño miocárdico.

DIAGNÓSTICO DE LOS SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS

Evaluación del paciente con angina de pecho

Uno de los retos más importantes que se enfrentan en las unidades de urgencias es la identificación de los pacien-

tes que acuden con un infarto agudo del miocardio o con angina inestable. El estudio estándar para la evaluación del paciente con angina de pecho incluye la historia clínica, el examen físico y el electrocardiograma. El conocimiento de que esta tríada diagnóstica es inadecuada para identificar a todos los pacientes con síndromes coronarios agudos ha llevado a un creciente interés por la utilización de otras técnicas, como los marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica y los métodos innovadores de imagen.

La distinción entre el diagnóstico de infarto agudo del miocardio y angina inestable usualmente se basa en la investigación de los datos clínicos y en la sensibilidad de marcadores bioquímicos, en especial creatinfosfocinasa (CK MB), troponina T y troponina I, para detectar necrosis miocárdica.

Por fortuna, la evolución tecnológica ha ayudado a determinar cuáles son los pacientes con mayor riesgo de complicaciones adversas. Los métodos paraclínicos, como las imágenes con cardiología nuclear, el ecocardiograma de reposo y farmacológico, las pruebas de esfuerzo y la angiografía coronaria han recobrado su valor para ayudar a determinar cuáles son los pacientes con angina que acuden a una unidad de urgencias coronarias y tienen un mayor riesgo de evolucionar a un infarto agudo del miocardio o de presentar complicaciones letales.

Evaluación clínica del dolor de pecho

Los pacientes que se presentan a la sala de emergencias con dolor de pecho constituyen un problema común y complejo. Debido a las limitaciones de la evaluación inicial la mayoría de los pacientes son ingresados, a pesar de que se demuestre posteriormente que el origen del dolor no se debía a causas cardiacas. Este grupo de pacientes que acuden a la unidad de urgencias con dolor de pecho comprende cerca de 8% de todas las consultas del servicio de urgencias de un hospital general. A pesar de esto, cerca de 8% de los casos de infarto del miocardio se envían de regreso a su domicilio al descartar erróneamente el diagnóstico.

Uno de los retos más importantes de la evaluación de los pacientes con dolor de pecho incluye la rápida identificación e inicio del tratamiento de reperfusión en los pacientes con infarto agudo del miocardio. En el caso de la angina inestable la mayoría de los pacientes tienen bajo riesgo de morbimortalidad, por lo que puede pensarse equivocadamente que no es importante iniciar rápidamente el tratamiento, como se practica en los casos de infarto agudo del miocardio.

Los pacientes con angina de pecho describen el dolor como una opresión, ardor o entumecimiento en el pecho. En ocasiones pueden carecer de dolor, pero sí describir una sensación de malestar u otros equivalentes de angina, como la disnea. El dolor casi siempre es de localización subesternal y se irradia al hombro, el brazo o el cuello. Los síntomas pueden ser similares a los de una indigestión. Las características del dolor pueden ser útiles para determinar un episodio de angina inestable, pero no son diagnósticos, ya que el mismo cuadro clínico puede presentarse en otros síndromes coronarios agudos, como en el infarto agudo del miocardio, o en otras alteraciones no relacionadas con isquemia miocárdica. Además, la ausencia de dolor de pecho no excluye la posibilidad de un síndrome coronario agudo. Los pacientes de mayor edad manifiestan con mayor frecuencia síntomas no característicos, como disnea, síncope, náuseas, fatiga o confusión mental. Muchos pacientes con infarto del miocardio nunca se presentan a un hospital, sobre todo los que presentan síntomas no característicos o no tienen síntomas. El estudio Framingham, un estudio longitudinal llevado a cabo en una comunidad, mostró que 25% de todos los casos de infarto del miocardio demostrados electrocardiográficamente no fueron reconocidos clínicamente. Una adecuada investigación clínica demostró que, en efecto, estos episodios fueron silentes. Los episodios subclínicos de infarto son más frecuentes en las mujeres.

Un adecuado interrogatorio clínico ofrece datos importantes acerca de las causas no cardiogénicas del dolor de pecho. Los factores de predicción de riesgo coronario con más valor son la historia de enfermedad coronaria, la edad avanzada y el género. Otros factores de predicción menos importantes son la diabetes mellitus y la hipertensión arterial.

Evaluación electrocardiográfica

El electrocardiograma (ECG) otorga los datos objetivos más importantes para la evaluación del paciente con posible síndrome coronario agudo. Es la mejor prueba inicial, puesto que es rápido, tiene un bajo costo y es accesible. Es la única prueba accesible en la actualidad para identificar a los pacientes que se beneficiarán con fibrólisis. La presencia de cambios isquémicos —especialmente depresión del segmento ST— identifica al paciente de alto riesgo; por el contrario, un electrocardiograma normal identifica al paciente de bajo riesgo para infarto y complicaciones isquémicas.

Por desgracia, el electrocardiograma tiene limitaciones, ya que si es normal no excluye la posibilidad de un

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

síndrome coronario isquémico. Además, el electrocardiograma representa un punto en un tiempo único en el análisis de un paciente con un proceso dinámico en el que puede haber alteraciones temporales en la relación aporte–demanda que conduzca a isquemia. Es posible que el electrocardiograma no capte un episodio de isquemia, sobre todo en ausencia de síntomas. Esto es relevante para los pacientes con SICA que no mantienen una oclusión total prolongada de una arteria coronaria.

La evaluación inmediata del electrocardiograma de 12 derivaciones continúa siendo el estándar de evaluación, aunque si no hay elevación del segmento ST tiene poca especificidad diagnóstica. El hecho de contar con un electrocardiograma previo puede ser particularmente útil para incrementar la veracidad diagnóstica de un electrocardiograma anormal.

Debido a que la arteria circunfleja proporciona aporte sanguíneo a las regiones posterior y lateral del ventrículo izquierdo —áreas que con frecuencia son electrocardiográficamente negativas—, la isquemia en esta región muchas veces pasa inadvertida en el electrocardiograma de 12 derivaciones. El uso de las derivaciones posteriores puede mejorar potencialmente la sensibilidad.

La utilidad del monitoreo del segmento ST ha sido evaluada en varios estudios; se ha reportado que después de monitorear a los pacientes durante 128 ± 42 min la sensibilidad para identificar a los pacientes con infarto del miocardio se incrementa de 55 a 68% y para angina inestable se eleva de 28 a 36%.

Monitoreo de los marcadores miocárdicos

Los marcadores miocárdicos de necrosis han surgido como un instrumento de apoyo en la evaluación de los pacientes con SICA. Existe una gran variedad de marcadores, pero los más comunes son la mioglobina, la CK–MB, la troponina T y la troponina I.

Mioglobina

La mioglobina se utiliza principalmente para identificar el infarto del miocardio, ya que las elevaciones se detectan dentro de las primeras dos horas de ocurrida la necrosis. Las limitaciones incluyen una baja sensibilidad si el paciente se presenta muy temprano o muy tarde, así como una baja especificidad, principalmente si el paciente tiene insuficiencia renal. Por lo tanto, la mioglobina no debe utilizarse sola y sí necesita combinarse con otro marcador cardiaco más específico.

Creatinfosfocinasa isoenzima MB

A pesar de las limitaciones, la determinación de creatinfosfocinasa isoenzima MB (CPK–MB) continúa siendo la prueba de elección para el diagnóstico de infarto agudo del miocardio y para descartar otros SICA. Tiene la ventaja de que se utiliza en forma amplia y la mayoría de los médicos están familiarizados con ella. Las nuevas técnicas de inmunoensayo que determinan directamente los niveles de proteína CPK–MB han desplazado a las antiguas técnicas electroforéticas, ya que han incrementado la sensibilidad y la especificidad, así como también han reducido el tiempo de espera de los resultados. Los niveles de CPK–MB se elevan generalmente dentro de las primeras 4 h de instalado el infarto; el muestreo seriado en un periodo de 12 a 24 h permite la detección virtual de todos los infartos agudos del miocardio. Los niveles de CPK–MB se elevan después de la mioglobina, pero puede incrementarse la sensibilidad si se combinan ambos estudios y la determinación seriada de CPK–MB. En estudios de pacientes admitidos por posible infarto del miocardio sin alteraciones en el segmento ST la sensibilidad de la determinación inicial de CPK–MB fue de 46%, pero cuando se combinó con la elevación inicial de niveles de mioglobina esta sensibilidad se incrementó hasta 62%, aunque se redujo la especificidad. Tres horas después la sensibilidad de la determinación de la CPK–MB se incrementó hasta 78% y cuando se combinó con la determinación de mioglobina se elevó hasta 94%, aunque la especificidad fue de sólo 86%. Las isoformas de CPK–MB pueden proveer una alternativa más cardioespecífica que la mioglobina para la detección temprana del infarto en pacientes sin cambios en el ECG. Con el uso de electroforesis de alto voltaje se pueden determinar las isoformas de CPK–MB en 25 min. La CPK–MB intracelular existe como una isoforma ($CPK–MB_2$) con la lisina en las terminales carboxi de los monómeros B y M. La CPK–MB en la sangre tiene una lisina pegada por una enzima carboxipeptidasa para formar la isoforma $CPK–MB_1$. Normalmente ambas isoformas existen en equilibrio en la sangre, así que la liberación de la CPK–MB por el daño de un infarto del miocardio da como resultado el incremento en la relación $CPK–MB_2$ / $CPK–MB_1$ antes de la detección de la elevación de la CPK–MB total. Así, los datos recientes indican que la determinación de isoenzimas CPK–MB incrementa la sensibilidad para identificar a los pacientes con infarto del miocardio 1 o 2 h antes de que lo haga la determinación de CPK–MB total.

El diagnóstico bioquímico del infarto del miocardio continúa siendo un importante componente para la estratificación del riesgo en pacientes con síndromes co-

ronarios agudos sin elevación del segmento ST en el ECG.

La elevación de la CPK–MB en ausencia de cambios electrocardiográficos se utiliza como indicación de tratamiento médico agresivo.

Las troponinas cardiacas y los síndromes coronarios agudos

La troponina es una proteína reguladora con tres subunidades (T, I y C) que interactúan con la tropomiosina para regular la contracción y la relajación del músculo estriado. Las isoformas cardiacas de la troponina T (cTnT) e I (cTnI) parecen ser completamente específicas para el miocardio en los adultos. Ambas isoformas contienen una secuencia única de aminoácidos que puede ser utilizada como epítope para los anticuerpos monoclonales en los estudios comerciales. Debido a su especificidad cardiaca, cTnT y cTnI se encuentran presentes en situaciones normales en cantidades muy pequeñas. Ordinariamente no se detectan en el suero, aun en pacientes con un extenso daño muscular. Es por ello que su elevación puede tener un valor muy significativo. La prolongada elevación de la troponina puede ser explicada por su liberación durante el proceso de necrosis tisular. Otra característica importante es que los niveles circulantes permanecen elevados aun días después de un infarto agudo del miocardio, lo cual convierte a las troponinas en un marcador de elección para detectar el daño miocárdico en los pacientes que acuden de manera tardía a la atención médica. El significado de la elevación de cTnT y cTnI en el marco de una enfermedad renal terminal aún es poco claro, sobre todo en vista de la elevada mortalidad cardiovascular asociada con este desorden.

Las troponinas cardiacas representan un avance significativo para el diagnóstico y pronóstico no sólo de los pacientes con infarto agudo del miocardio, sino para los pacientes previamente clasificados como pacientes con angina inestable apoyándose en un estudio de CPK–MB normal. La mayoría de los estudios han identificado a ambas troponinas como factores de riesgo independientes para un infarto subsecuente o muerte en pacientes con elevada probabilidad clínica de un síndrome coronario agudo en ausencia de elevación del segmento ST.

A pesar de la especificidad de las troponinas cardiacas, pueden ocurrir pruebas falsas positivas, sobre todo en niveles bajos, como en el caso de hemólisis de la muestra, coagulación incompleta o estrías de fibrina que pueden reducirse por centrifugación de las muestras a estudiar.

Cuadro 21–4. Condiciones no coronarias en las que se presenta elevación de las troponinas

Insuficiencia cardiaca congestiva grave, sea aguda o crónica
Disección aórtica, enfermedad valvular aórtica o cardiomiopatía hipertrófica
Contusión cardiaca, ablación, colocación de marcapasos, cardioversión o biopsia endomiocárdica
Enfermedades inflamatorias (miocarditis, endopericarditis)
Crisis hipertensiva
Taquiarritmias o bradiarritmias
Embolia pulmonar, hipertensión pulmonar grave
Hipotiroidismo
Enfermedad vascular cerebral aguda
Síndrome de abalonamiento apical
Insuficiencia renal crónica o aguda
Enfermedades infiltrativas (amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis, esclerodermia)
Quemaduras que afecten más de 30% de la superficie corporal
Rabdomiólisis
Toxicidad con medicamentos o venenos (adriamicina, 5–fluorouracilo, veneno de serpientes, etc.)
Enfermos con falla orgánica múltiple o sepsis, o ambas

Debemos darnos cuenta de que la especificidad cardiaca de las troponinas no significa por fuerza un síndrome coronario agudo, ya que cualquier situación que dañe a los miocitos —como la miocarditis, la contusión cardiaca y la ablación con radiofrecuencia— puede producir elevación de las troponinas, tal y como se observa en el cuadro 21–4.

La elevación de los niveles de troponina puede tener un importante significado clínico e implicaciones terapéuticas.

Los estudios recientes indican que los pacientes con elevación de troponina mostrarán un beneficio significativo con el tratamiento con inhibidores de los receptores de glucoproteína IIb/IIIa. En el estudio de Terapia Antiplaquetaria c7E3 ab para la Angina Inestable Refractaria (CAPTURE, por sus siglas en inglés), se demostró que los pacientes con troponina T positiva mostraban una reducción significativa en los eventos después del tratamiento con abciximab; por el contrario, no se observó beneficio con el tratamiento en pacientes sin troponina T positiva. Se han reportado resultados similares en pacientes tratados con heparina de bajo peso molecular.

A pesar de todo lo anterior, la determinación de troponinas cardiacas tiene sus limitaciones. La elevación de las troponinas no es detectable en las fases tempranas de un infarto. La muestra inicial al llegar al servicio de

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

urgencias puede ser negativa y quizá sean necesarias nuevas determinaciones en las siguientes 6 a 8 h. Los pacientes con síndromes coronarios agudos que no tienen elevación de troponina no siempre son de bajo riesgo. Se ha demostrado que algunos pacientes con angina inestable clase III de Braunwald con determinación negativa de troponina tienen una tasa de infarto y mortalidad de 5% a 30 días, cada uno. Además, es muy elevado el número de pacientes con troponina negativa que son llevados a cirugía de revascularización o que tienen eventos isquémicos recurrentes.

La determinación de troponinas cardiacas representa un avance significativo en el diagnóstico y determinación de pronóstico no sólo en los pacientes con infarto agudo del miocardio, sino en muchos pacientes que antes eran clasificados con el diagnóstico de angina inestable con base en los valores normales de CK–MB.

La elevación de la troponina T, y quizá de la troponina I, es indicativa de una enfermedad isquémica cardiaca y factor de predicción de mayor riesgo a largo plazo para futuros eventos cardiacos, aun en presencia de síntomas no característicos de angina y ausencia de elevación de CK–MB y de cambios electrocardiográficos sugestivos de isquemia.

Marcadores de actividad inflamatoria

Se sabe que la elevación de los niveles de fibrinógeno y proteína C reactiva son marcadores de riesgo en los SICA. El valor pronóstico del fibrinógeno, que es independiente de los cambios electrocardiográficos y de los niveles de troponinas, es importante para determinar la posibilidad de más episodios isquémicos durante el internamiento y de complicaciones o mortalidad cardiaca. La elevación de la proteína C reactiva se relaciona predominantemente con un mayor riesgo de mortalidad a largo plazo.

El informe TIMI–IIA mostró que en los SICA la PCR se encuentra más elevada en los pacientes que fallecen en los primeros 14 días; además, se ha demostrado que es un factor de predicción independiente de mortalidad cardiaca, principalmente cuando se asocia con niveles elevados de troponinas.

En los SICA sin elevación del segmento ST se observan niveles altos de péptido natriurético atrial y de interleucina–6, lo cual tiene relación directa con la mortalidad a corto y a largo plazos.

Las moléculas de adhesión intracelular solubles, el ligando CD40 soluble y la proteína plasmática asociada con el embarazo también se han encontrado elevados en los SICA.

Prueba de esfuerzo

Los pacientes con angina inestable de bajo riesgo, es decir, con ausencia de nuevos cambios electrocardiográficos o de historia de enfermedad cardiovascular, bajo riesgo para complicaciones isquémicas y función ventricular adecuada, pueden estudiarse en forma temprana mediante la prueba de esfuerzo. Esta prueba es accesible y de bajo costo, y la tasa de complicaciones, como infarto del miocardio o muerte súbita, es muy baja: cerca de 0.04% en pacientes bien seleccionados y con personal entrenado. Los pacientes con pruebas de esfuerzo negativas tienen una excelente evolución a seis meses.

Imágenes de perfusión con cardiología nuclear

Los estudios de perfusión miocárdica con radionúclidos en reposo tienen una función muy importante en la evaluación temprana del paciente con dolor de pecho con síndrome coronario agudo. Esta técnica ayuda a diferenciar rápidamente a los pacientes con isquemia cardiaca o sin ella. El sestamibi marcado con tecnecio 99m, a diferencia del talio–201, tiene una mínima redistribución y puede proporcionar imágenes entre 1 y 3 h después de la inyección. Esto permite inyectar a los pacientes sintomáticos y, una vez que están estabilizados, realizar las imágenes. La especificidad de una prueba positiva con sestamibi puede ser de hasta 92%.

Ecocardiografía

La ecocardiografía con o sin esfuerzo o reto farmacológico puede detectar las alteraciones de la movilidad de la pared por isquemia. El ecocardiograma de reposo es una prueba potencialmente útil, pero no es parte esencial de la evaluación del paciente con dolor torácico. La ecocardiografía con fármacos puede jugar un papel importante en la evaluación temprana del paciente con dolor de pecho y puede brindar información diagnóstica y pronóstica. Aunque es posible la utilización de dipiridamol, en general se prefiere la realización del estudio con dobutamina, evaluando los cambios tanto en la movilidad como en el grosor de las paredes del ventrículo izquierdo, los cuales normalmente se incrementan como respuesta al estímulo inotrópico y cronotrópico de la dobutamina. Este estudio es reproducible y tiene un alto índice de confiabilidad y un bajo costo para el paciente. Aunque se puede utilizar el ejercicio para incrementar

el consumo miocárdico de oxígeno, la adquisición de las imágenes se dificulta, a menos que se utilice una bicicleta en posición supina. En caso de infarto del miocardio, la ecocardiografía define la existencia de complicaciones mecánicas, como insuficiencia mitral o ruptura miocárdica, además de evaluar la función ventricular y la respuesta al tratamiento.

Angiografía coronaria

Las lesiones que generalmente se asocian con angina inestable aparecen en la angiografía como estenosis excéntricas con un cuello delgado debido a uno o más bordes desgarrados o de apariencia ulcerada irregular. Los pacientes con angina estable tienen con más frecuencia lesiones asimétricas o concéntricas con bordes suaves, características de las placas no lesionadas. La angioscopia ha demostrado que las lesiones excéntricas con bordes irregulares tienen un valor predictivo de 89% para detectar disrupción o trombosis en una arteria coronaria nativa no ocluida.

Es posible encontrar pruebas angiográficas de trombosis intracoronaria entre 30 y 50% de los pacientes con angina inestable y entre 80 y 90% de los pacientes en las primeras horas de un infarto miocárdico transmural. En el infarto sin onda Q, la oclusión total del vaso relacionada con el infarto es de 25% en las primeras 24 h. Cerca de una tercera parte de las lesiones culpables en los pacientes con angina inestable o infarto del miocardio no muestran evidencias angiográficas de disrupción.

Las nuevas técnicas de imagen, como la angioscopia intracoronaria y el ultrasonido, han agregado un valor informativo a los datos angiográficos e histopatológicos para determinar las características de las placas coronarias. Asimismo, algunas técnicas de resonancia magnética han aportado información valiosa.

La angioscopia intracoronaria es un excelente método para definir las características de la lesión culpable del síndrome coronario agudo. Permite la visualización directa de ulceraciones, desgarros y fisuras. El color amarillo de la placa rica en lípidos se relaciona inversamente con el grosor de la capa. Las lesiones culpables que aparecen amarillas en la angioscopia se rompen más fácilmente y se asocian con una mayor frecuencia de trombosis intracoronaria, lo cual no ocurre con las placas blancas. Las lesiones responsables de la angina inestable muestran un amplio rango de características angiográficas. Los trombos que se observan en los pacientes con angina inestable con frecuencia son no oclusivos y de color grisáceo (trombos ricos en plaquetas), a diferencia de los trombos que se observan en los pacientes con infarto agudo del miocardio, que generalmente son rojos y oclusivos, ricos en fibrina y eritrocitos.

Con el uso del ultrasonido se observa que las placas fibrosas producen una imagen ecodensa entre la capa media, que es poco densa, y la calcificación, que es más ecodensa. Las placas ecogénicas tienen un mayor contenido de colágena y calcio en relación con las placas poco densas, que tienen mayor contenido de lípidos y fibrina. En los pacientes con angina inestable predominan las placas poco densas (74%), principalmente en los pacientes con angina grave de reposo y angina posinfarto. Las placas con regiones suaves en los pacientes con infarto agudo del miocardio y angina inestable pueden representar el sustrato de la disrupción de la placa y trombosis, lo cual posibilita la identificación de las lesiones vulnerables quizá antes de la disrupción. El ultrasonido intracoronario es más sensible que la angioscopia para detectar calcificación y cuantificar la lesión, lo cual es importante para seleccionar a los pacientes que obtendrían beneficios de la terapia transcatéter.

¿Cómo saber a qué pacientes se les debe realizar un estudio angiográfico?

La mayoría de los pacientes con angina inestable responden al tratamiento médico con resolución de la angina y una menor incidencia de muerte subsecuente o infarto del miocardio no fatal. Sólo 10% de los pacientes con angina inestable tienen alteraciones significativas en la anatomía coronaria por angiografía. La clínica y los estudios serológicos pueden ayudar a identificar a los pacientes con alto riesgo para sufrir eventos cardiacos subsecuentes. Por otro lado, se sabe que la angioplastia transluminal percutánea se asocia con un riesgo mayor de tener complicaciones cuando se realiza en forma temprana en el contexto de la angina inestable. Los estudios de pacientes con angina inestable seleccionados al azar para tratamiento agresivo (con angiografía coronaria de rutina y revascularización quirúrgica o transcatéter) o conservador (tratamiento médico con angiografía coronaria y revascularización reservadas para los pacientes con isquemia espontánea o provocada) han demostrado que la primera opción no es más benéfica que la segunda e incluso puede ser dañina para la evolución del paciente.

ESTRATEGIAS PARA EL ESTUDIO Y TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS

Existe un consenso general acerca de que los pacientes con angina inestable de alto riesgo deben estudiarse y

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tratarse en forma agresiva; sin embargo, la discrepancia existe en el grupo de pacientes de bajo riesgo con angina inestable, que es el grupo más grande y donde el cardiólogo, el internista, el anestesiólogo y el médico general requieren mayor apoyo para el manejo.

Los pacientes con bajo riesgo pueden ser tratados de manera conservadora con toda seguridad. Este grupo incluye pacientes que se estabilizan con el tratamiento médico, presentan función ventricular izquierda conservada, tienen buena tolerancia al esfuerzo, duración corta de la angina y no presentan problemas extracardiacos que exacerben las manifestaciones de la enfermedad arterial coronaria, como la presencia de anemia, hipotiroidismo y otras patologías que incrementen las demandas y consumo de oxígeno miocárdicos. Los pacientes con alto riesgo son los que presentan cambios dinámicos en el segmento ST en el electrocardiograma, isquemia recurrente aun con tratamiento médico, angina prolongada, enfermedad arterial coronaria grave, intolerancia al tratamiento médico, arritmias supraventriculares o ventriculares recurrentes, una prueba de esfuerzo tempranamente positiva, escasa tolerancia al ejercicio y disfunción ventricular izquierda, o que hayan sido sometidos a cirugía de revascularización o angioplastia coronaria en los últimos seis meses. Los pacientes con riesgo intermedio, es decir, los que tienen factores de riesgo cardiaco en los que una prueba de esfuerzo negativa no es suficiente para determinar la evolución del problema, deben ser llevados a estudio angiográfico.

Algo similar ocurre en los pacientes con presentaciones repetitivas de los síntomas de angina inestable, pero con prueba de esfuerzo negativa, en quienes debe realizarse también una angiografía coronaria para hacer un diagnóstico definitivo y reducir así los costos por hospitalizaciones subsecuentes.

En el cuadro 21–5 se muestra el marcador de riesgo TIMI.

El estudio y el tratamiento óptimos de la angina inestable son complicados, debido al hecho de que el diagnóstico es menos claro que en otros síndromes coronarios agudos.

Se debe tener en cuenta el riesgo relativo de cada paciente en individual y la especificidad de las pruebas no invasivas con que se cuenta. Asimismo, influyen ciertos factores del equipo médico, como el entrenamiento, la familiaridad y experiencia en los procedimientos invasivos, y la convicción basada en las experiencias individuales y de grupo. Hay que recordar que, a pesar de los muchos avances en el diagnóstico de la enfermedad arterial coronaria en los últimos años, el diagnóstico de angina inestable aún se basa principalmente en criterios clínicos, por lo que es importante apoyar la sospecha clínica en estudios electrocardiográficos, marcadores séricos, factores de riesgo y otros factores clínicos, como la presencia de dolor recurrente, datos de falla cardiaca, etc., para estratificar adecuadamente el riesgo de cada paciente.

Cuadro 21–5. Marcador de riesgo TIMI para SICA SEST

Riesgo TIMI	Todas las causas de muerte, infarto nuevo o recurrente, o isquemia grave recurrente que requiere revascularización en los siguientes 14 días (% al azar)
0 a 1	4.7
2	8.3
3	13.2
4	19.9
5	26.2
6 a 7	40.9

El marcador de riesgo TIMI se determina por la suma de siete variables al momento de admisión: 1 punto para cada una de las siguientes variables: edad igual o mayor de 65 años, al menos tres factores de riesgo coronario, estenosis coronaria previa de 50% o más, desnivel negativo del segmento ST en el ECG, al menos 2 eventos de angina en las últimas 24 h, uso de ácido acetilsalicílico en los últimos siete días y biomarcadores séricos cardiacos elevados. Modificado de la referencia 41.

Terapia antiagregante plaquetaria. inhibidores del tromboxano. Ácido acetilsalicílico, ticlopidina y clopidogrel

La terapia antiplaquetaria previene la trombosis aguda, pero también puede tener efectos a largo plazo en la estabilización de la placa. Las evidencias angioscópicas indican que las placas permanecen inestables por lo menos durante los dos meses posteriores a la aparición de un SICA.

La generación de trombina también permanece elevada por lo menos dos meses.

Las plaquetas participan en la activación de los neutrófilos y monocitos en la placa inestable, lo cual produce mayor inflamación e incremento de la inestabilidad. Por ello, aun la inhibición transitoria de los depósitos de plaquetas puede producir, en teoría, un efecto protector a largo plazo.

La agregación plaquetaria también libera micropartículas derivadas de las plaquetas que proveen una superficie de fosfolípidos rica en actividad procoagulante, que facilita la liberación de tromboxanos a las células endoteliales e incrementa la adhesión de monocitos a las células endoteliales.

Inhibidores del tromboxano

Ácido acetilsalicílico

La Aspirina® es el antiagregante plaquetario más conocido y utilizado. Su efecto en la función plaquetaria ocurre principalmente a través de la inhibición de la ciclooxigenasa, que cataliza la conversión de ácido araquidónico a prostaglandina, precursor directo del tromboxano A_2. Esta inhibición es irreversible y dura mientras viva la plaqueta. El tromboxano A_2 promueve la agregación plaquetaria y también es un potente vasoconstrictor. Cuando la Aspirina® se administra en dosis de 80 a 160 mg produce una inhibición de la producción del tromboxano de más de 93% durante los primeros 15 min de su administración. A pesar de que su efecto sobre el ácido araquidónico es muy potente, su efecto sobre otros agonistas de la agregación plaquetaria es débil, incluyendo ADP y trombina. La Aspirina® es la terapia estándar para la angina inestable y otros SICA.

Ticlopidina y clopidogrel

Tanto la ticlopidina como el clopidogrel interfieren con la agregación plaquetaria inducida por el adenosín difosfato (ADP). Son parte del grupo de las tienopiridinas y también pueden interferir con la agregación plaquetaria mediada por trombina y la inducida por la lesión de la placa, así como también reducir los niveles de fibrinógeno circulante. Su efecto antiagregante es mediano y no excede de 50%. El uso de clopidogrel ha demostrado la reducción de hasta 46.3% de la mortalidad e infarto del miocardio en pacientes con angina inestable. Las desventajas con el uso de las tienopiridinas es que su efecto antiagregante tarda al menos tres días en instalarse, su pico es a los cinco o siete días y persiste durante 10 días después de suspender el tratamiento. Pueden producir alteraciones, como agranulocitosis, y su costo es elevado.

Antagonistas de los receptores de la glucoproteína IIB/IIIA plaquetaria

Entre las formas terapéuticas más modernas en los SICA se encuentra el uso de los antagonistas de los receptores IIb/IIIa. La ocupación directa de los receptores por parte de anticuerpos monoclonales o compuestos sintéticos que simulen las secuencias de acoplamiento del fibrinógeno previene la agregación plaquetaria. Se han descrito entre 50 000 y 80 000 receptores glucoproteicos en la superficie de cada plaqueta y debe haber al menos una ocupación de 80% para obtener un efecto antitrombótico eficaz. Cada antagonista de los receptores IIb/IIIa tiene su propia farmacocinética y farmacodinamia.

El abciximab, que es un anticuerpo monoclonal contra los receptores IIb/IIIa, ha demostrado eficacia para reducir la necesidad de revascularización urgente; sin embargo, el tiempo de acción es muy prolongado, por lo que es un fármaco que no deberá utilizarse si se piensa que el paciente requiere una cirugía de revascularización coronaria.

En presencia de infarto con onda Q su uso debe limitarse a los casos donde se requiere un procedimiento de angioplastia coronaria con colocación de endoprótesis vascular o sin ella, ya que es donde ha demostrado un verdadero beneficio, mientras que en los otros casos los resultados en cuanto a la tasa de mortalidad o reinfarto son similares a los casos donde se utiliza placebo o heparina de bajo peso molecular con trombolítico, como informó el estudio GUSTO–V.[91]

Otros antagonistas de los receptores IIb/IIIa son el eptifibatide y el tirofibán, que son moléculas péptidas pequeñas que se unen a dicho receptor. Su efecto es menos prolongado que el del abciximab.

El eptifibatide, a diferencia del abciximab, tiene una especificidad muy elevada a los receptores IIb/IIIa y prácticamente no se une a otras integrinas; la inhibición de la agregación plaquetaria es reversible, por lo que se procede con la suspensión de su administración.

El tirofibán es un antagonista no péptido que en menos de 30 min inhibe más de 90% de la agregación plaquetaria. Su vida media es de 1.5 h y sus efectos se revierten casi por completo entre 4 y 8 h después de haber suspendido su infusión.

El lamifibán es un antagonista de los receptores IIb/IIIa selectivo, no péptido, que cuando se utiliza en dosis bajas es muy efectivo, pero en dosis elevadas tiene un efecto paradójico de activar los receptores IIb/IIIa.

Aun en estudios es posible que los antagonistas de los receptores IIb/IIIa en presentación oral, tales como el sibrafibán, el xemilofibán y el orbofibán, puedan tener alguna utilidad en las fases agudas, pero más bien en la fase posinfarto, donde los mecanismos de estímulo de la trombosis pueden persistir durante varias semanas.

El tratamiento con antagonistas de los receptores IIb/IIIa incrementa el riesgo de sangrado, que generalmente es mucocutáneo o en los sitios de punción, por lo que es indispensable monitorear frecuentemente con biometría hemática que incluya cuenta plaquetaria. Siempre se utilizan en combinación con la Aspirina® y también es posible asociarlos con el uso de heparina de bajo peso molecular, generalmente sin exceso de hemorragias.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Terapia antitrombótica, inhibidores indirectos y directos de la trombina. Inhibidores del factor XA

La ruptura aguda de una placa coronaria expone a la circulación sustancias como colágena, lípidos y otras sustancias trombogénicas, como el factor tisular, lo cual activa la cascada de la coagulación y la formación de trombina o factor IIa. La generación de trombina amplifica la cascada de la coagulación por cinco vías distintas:

1. Activando los factores V y VIII promoviendo a su vez mayor producción de trombina.
2. Activando el fibrinógeno para formar fibrina.
3. Activando el factor XIII, que estabiliza la fibrina.
4. Liberando adenosín difosfato, tromboxano A_2 y expresión de glucoproteína IIb/IIIa.
5. Produciendo vasoconstricción local, que a su vez facilita la trombosis por estasis sanguínea.

Debido a que la trombina tiene un papel primordial en la fisiopatogenia de los SICA, la utilización de agentes antitrombínicos es esencial en su tratamiento.

El agente anticoagulante ideal debe proveer una actividad antitrombótica máxima con un mínimo riesgo de sangrado.

Existen cuatro grandes grupos de anticoagulantes:

1. Inhibidores directos de la trombina.
2. Inhibidores de la generación de trombina.
3. Anticoagulantes endógenos que se administran de forma exógena.
4. Agentes desfibrinogenantes.

Inhibidores indirectos de la trombina

Heparina no fraccionada

La heparina no fraccionada es un inhibidor indirecto de la trombina. Se extrae del pulmón bovino o de la mucosa intestinal porcina y es una mezcla de cadenas de polisacáridos heterogéneas con un peso molecular que va de 3 000 a 30 000 Da. La variedad porcina es la más utilizada. Además de su efecto anticoagulante tiene efecto antiinflamatorio, porque inhibe la quimiotaxis de los neutrófilos, la función de las células T y la inflamación inducida por histamina. Actúa con efecto anticoagulante por medio de un pentasacárido con alta afinidad por la antitrombina III; además, libera un inhibidor del factor tisular de la célula y tiene varios efectos antiinflamatorios, como la inhibición de la quimiotaxis de los neutrófilos y de la función de las células T; asimismo, inhibe la proliferación de las células del músculo liso e interviene en la regulación de la angiogénesis. Por otro lado, también inhibe la función plaquetaria. En cuanto se une a la antitrombina III acelera la capacidad de esta enzima de inactivar la trombina (factor IIa) y el factor Xa. Debe administrarse por vía intravenosa o por vía subcutánea, pero por esta vía se retrasa dos horas su efecto anticoagulante. Si se administra junto con ácido acetilsalicílico en los pacientes con angina inestable se puede reducir hasta 33% el riesgo de infarto del miocardio o muerte, por lo que en algunos centros esta combinación se utiliza como tratamiento de rutina en la angina inestable. Puede producir efectos secundarios indeseables como trombocitopenia, hemorragias mayores, reacciones anafilácticas, necrosis dérmica, osteoporosis y otras alteraciones como efecto de rebote al suspender su administración.

Heparina de bajo peso molecular

El peso molecular promedio de la heparina de bajo peso molecular es de 5 000 Da. Tiene mejor biodisponibilidad que la heparina fraccionada y también una respuesta anticoagulante más predecible, por lo que requiere poco control con exámenes de laboratorio. Su vida media es de 2 a 4 h, por lo que ocasiona menos complicaciones de sangrado, trombocitopenia y osteoporosis. Sobresalen tres estudios de su uso en la angina inestable: el FRISC, que estudió la dalteparina *vs.* el placebo y demostró una reducción de la mortalidad e incidencia de infarto del miocardio de 4.8 a 1.8% a seis días; el FRIC, que comparó la dalteparina *vs.* la heparina no fraccionada y no demostró diferencias en la tasa de mortalidad, infarto del miocardio ni angina recurrente; y el ESSENCE, que comparó la enoxaparina *vs.* la heparina no fraccionada y mostró discretos y mejores resultados en la reducción de muerte, infarto y angina recurrente a 14 días.

Una de sus limitantes es su incapacidad para inhibir la trombina unida a fibrina, lo cual limita su efectividad en la angina inestable, al igual que sucede con la heparina no fraccionada, sobre todo cuando existe un retardo de la presentación clínica a la administración del fármaco.

Inhibidores directos de la trombina

Hirudina

La hirudina se deriva de las glándulas salivales de la sanguijuela europea. A diferencia de la heparina, la hirudina no requiere cofactores endógenos para su actividad anticoagulante. Se une a la trombina e inactiva todas sus funciones. Su vida media es de 2 a 3 h y se excreta principalmente por vía renal, por lo que no debe

usarse en pacientes con insuficiencia renal. El tiempo parcial de tromboplastina activada es la prueba de elección para su control. La hirudina es un inhibidor de la trombina muy potente y específico, por lo que puede actuar sobre la trombina unida a fibrina con un efecto más estable que la heparina; no induce trombocitopenia. El estudio GUSTO IIa[46] *(The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries)* estudió el papel de la hirudina *vs.* el de la heparina no fraccionada en pacientes con dolor isquémico agudo con cambios en el segmento ST del ECG; sin embargo, se suspendió prematuramente por la elevada incidencia de eventos hemorrágicos cerebrales. Con la reducción de las dosis se realizó el estudio GUSTO IIb, que demostró que al recibir el tratamiento durante 72 h los pacientes que recibieron hirudina mostraron una disminución significativa en la incidencia de muerte o infarto del miocardio las primeras 24 h, pero no se prolongó la diferencia a los 30 días. Además, se observaron más complicaciones hemorrágicas con la hirudina. El estudio OASIS *(The Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes)* comparó los efectos de dos dosis de hirudina con heparina no fraccionada en pacientes con angina inestable y, a diferencia del GUSTO, los pacientes no recibieron terapia trombolítica, por lo que la incidencia de sangrado cerebral fue nula. Después de siete días de tratamiento los pacientes del grupo tratado con hirudina a dosis media tuvieron una menor incidencia de muerte, infarto o angina refractaria que el grupo tratado con heparina no fraccionada.

Hirulog

El hirulog es un derivado del hirugen que interactúa con el sitio catalítico de la trombina. Ha demostrado que reduce la incidencia de muerte, infarto, angina intratable, presencia de trombo intracoronario y sangrado después de cinco días de tratamiento.

Inhibidores del factor XA

Los inhibidores del factor Xa actúan al suprimir la generación de trombina. El fondaparinux se une menos a las proteínas plasmáticas y células endoteliales que la heparina no fraccionada y tiene una vida media más larga que permite un efecto más sostenido, por lo que puede administrarse en una sola dosis al día. No requiere monitoreo de laboratorio y se depura a través del riñón. No actúa sobre la trombina ya formada.

Es preferible utilizar fondaparinux en los pacientes con mayor riesgo de sangrado que son tratados con estrategias no invasivas.

Tratamiento fibrinolítico

La reducción en la mortalidad y las complicaciones del infarto agudo del miocardio se ha demostrado ampliamente y a lo largo de los últimos años con el uso de la terapia lítica, sea con estreptocinasa o con r–TPA. Los estudios GISSI–1 e ISIS–2 demostraron que el uso de estreptocinasa reduce la mortalidad hasta 26%. El estudio GUSTO–1 mostró que con t–PA acelerada mejoraba aún más la sobrevida. Ambas terapias son excelentes opciones de tratamiento lítico como medidas tempranas de reperfusión.

El principal mecanismo que usa la trombólisis para actuar en el infarto agudo del miocardio consiste en la recanalización temprana de la arteria relacionada con el infarto, además de los efectos favorables al reducir el área de miocardio en riesgo. La sobrevida del paciente está relacionada con el tiempo transcurrido entre el momento de la oclusión arterial coronaria y con el tiempo en el que se logra la recanalización de la misma. Por lo anterior, la trombólisis como mecanismo de reperfusión debe realizarse en la llamada "ventana terapéutica", es decir, en las primeras 6 h de haber comenzado el evento. Esta ventana puede extenderse hasta un máximo de 12 h para el infarto de localización anterior.

La terapia fibrinolítica mejora la función ventricular, reduce el tamaño del infarto y disminuye significativamente el volumen sistólico final; sin embargo, debe asociarse con el uso de anticoagulantes para sostener el efecto de recanalización coronaria después de la terapia trombolítica. La exposición de la sangre a factores trombogénicos, como el factor de von Willebrand y el factor tisular de la pared arterial, puede iniciar el depósito de plaquetas y su agregación, y a su vez activar la cascada de coagulación. A medida que se induce la lisis farmacológica en los trombos, se elaboran y liberan componentes como la trombina, que puede producir trombosis local. Los efectos indeseables de la plasmina libre pueden ejercer efectos procoagulantes que atenúan la velocidad y la magnitud de la apertura de la arteria culpable del infarto.

La terapia fibrinolítica debe ofrecerse a todos los pacientes que lleguen a urgencias con un SICA con elevación del segmento ST en ausencia de contraindicaciones y dentro de la ventana terapéutica, siempre y cuando no haya posibilidad de realizar un procedimiento de reperfusión mecánica (angioplastia primaria). Los pacientes deberán estar en clase I y II de la clasificación de Killip–Kimball, donde se ha demostrado un claro beneficio de reducción de los índices de mortalidad; asimismo, debe evitarse en general en los pacientes con datos de edema pulmonar agudo o choque cardiogénico.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 21–6. Contraindicaciones del tratamiento fibrinolítico

Contraindicaciones absolutas	Contraindicaciones relativas
Evento cerebrovascular hemorrágico	Hipertensión arterial sistémica no controlada
Sangrado activo	Alergia al fibrinolítico
Punción de una vena mayor (subclavia, yugular, femoral, etc.)	Uso previo de estreptocinasa
Retinopatía hemorrágica	Historia de evento cerebrovascular
Cirugía reciente (menos de 30 días)	Embarazo
Sospecha de disección aórtica	Anticoagulación
Lesiones traumáticas del sistema nervioso central	Daño hepático o renal severos

Modificado de: Armstrong P, Collend, Antman E: Fibrinolysis for acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;27(25):3325–3337.

La duración y la gravedad de la isquemia miocárdica son los determinantes principales de la muerte celular miocárdica. En ausencia de circulación colateral adecuada la oclusión total de un vaso provoca rápidamente necrosis miocárdica, que comienza en las capas del subendocardio y dura unos 20 min, y posteriormente, a las tres horas, afecta por completo el subepicardio. Si se actúa a tiempo es posible conservar la integridad del anillo muscular del subepicardio, lo cual podrá prevenir la expansión del tejido infartado y la evolución hacia complicaciones, como la insuficiencia ventricular izquierda.

La diferencia fundamental entre los agentes fibrinolíticos es su especificidad sobre la fibrina y su selectividad sobre el trombo. Por ejemplo, la estreptocinasa activa al plasminógeno si éste se encuentra en la fase líquida de la sangre circulante o se asocia con la fibrina en los trombos. El r–tPA activa el plasminógeno asociado con la fibrina y no tanto con el plasminógeno plasmático. En general, la estreptocinasa produce un estado de fibrinólisis sistémica y r–tPA en menor proporción.

Antes de administrar el tratamiento fibrinolítico es necesario establecer las contraindicaciones absolutas (cuadro 21–6).

El t–PA (alteplasa) tiene una vida media de 5 a 6 min y su vida media final es de una hora. Su efecto secundario no deseado más común es la posibilidad de hemorragia, aunque si se utiliza correctamente esta posibilidad puede ser de 4% promedio. No deben excluirse de su uso los pacientes ancianos, ya que su beneficio sobrepasa con mucho los posibles riesgos.

A partir del estudio GUSTO–I se prefiere el régimen acelerado con un bolo inicial de 15 mg, seguido de una infusión de 50 mg o 0.75 mg/kg en 30 min y una infusión de 35 mg o 0.50 mg/kg en los siguientes 60 min para un total de 100 mg en 90 min.

El estudio TIMI–I comparó la estreptocinasa con el t–PA; 290 pacientes con infarto agudo del miocardio fueron sometidos a coronariografía y después tratados con estreptocinasa o t–PA, además de heparina intravenosa. El punto final de reperfusión del vaso ocluido después de 90 min se logró en 62% de los pacientes con t–PA y 31% de los pacientes con estreptocinasa con una $p < 0.001$. El porcentaje de permeabilidad a los 90 min fue de 70% para los pacientes con rt–PA y de 43% para los pacientes con estreptocinasa con una $p < 0.001$.

La reteplasa o rt–PA es un activador del plasminógeno elaborado por técnicas genéticas de recombinación en *E. coli*. Tiene una vida media mayor que el t–PA (alteplasa) (18 min), por lo que se requiere una menor dosis y puede ser administrado en forma de bolos. Aunque tiene menos afinidad por la fibrina, tiene mejor penetración en el trombo. Ha sido estudiado en diversos estudios, como INJECT, RAPID–1, RAPID–2, GUSTO–III, COBALT y LATE. Su incidencia global de sangrado es similar a la de la estreptocinasa y t–PA.

La tenecteplasa (TNK–T–pa) tiene aún mejores propiedades de bioingeniería que el rt–PA, ya que es hasta 15 veces más específico a la fibrina y su vida media es seis veces mayor, por lo que puede ser administrada en un solo bolo. Ha sido evaluado en los estudios TIMI–10A, TIMI–10B, ASSENT–1, ASSENT–II, ASSENT–III y TIMI–14, los cuales concluyeron que su uso en dosis completas más enoxaparina constituye la terapéutica de reperfusión más moderna y adecuada para el tratamiento de los pacientes con SICA con elevación del segmento ST.

¿Cómo elegir la terapia de reperfusión adecuada al problema isquémico?

Para definir cuál será la terapia de reperfusión ante un paciente con SICA hay que tener en cuenta varios factores, incluidos las necesidades de cirugía no cardiaca que se presenten y el grado de gravedad y urgencia. Desde el punto de vista práctico, los siguientes factores ayudan a tomar una decisión más precisa:

1. **Tiempo de inicio de los síntomas.** La eficacia de los agentes fibrinolíticos para lisar el trombo disminuye conforme pasa el tiempo, por lo que es im-

portante realizarla en pacientes con menos de dos horas de evolución, a diferencia de los procedimientos de angioplastia transluminal, donde el resultado positivo a corto plazo no se altera si pasan más de tres horas, pero es necesario realizarla lo más pronto posible para que a un año la mortalidad sea menor para los pacientes con SICA CESST. Las guías europeas para el tratamiento del infarto agudo del miocardio recomiendan que el tiempo ideal para dilatar una arteria con balón no debe exceder los 90 min desde que se inician los síntomas.

2. **Riesgo del SICA CESST.** Cuando la mortalidad estimada con fibrinólisis es demasiado elevada o el riesgo de sangrado es grave en caso de requerirse un procedimiento quirúrgico no cardiaco, entonces la angioplastia transluminal coronaria percutánea es el procedimiento de elección sobre la fibrinólisis.
3. **Riesgo de sangrado.** Cuanto más elevado sea el riesgo de sangrado de un paciente, más clara será la indicación de angioplastia sobre la fibrinólisis. Si no está disponible la posibilidad de realizar una angioplastia, deberá valorarse el verdadero beneficio de la fibrinólisis contra sus riesgos de sangrado.
4. **Tiempo que se requiere para transportar al paciente a un hospital con sala de hemodinámica.** Si se parte del hecho de que la angioplastia es superior a la fibrinólisis, hay que procurar que se realice una angioplastia, pero si el tiempo de traslado del paciente al centro con facilidades para realizar angioplastia es muy prolongado, entonces será mejor la fibrinólisis, a menos que el paciente requiera un procedimiento quirúrgico urgente que la contraindique.

Contraindicaciones para fibrinólisis

Existen contraindicaciones neurológicas, quirúrgicas y clínicas, que incluyen historia de hemorragia intracraneal, trauma craneal o facial importantes en los últimos tres meses, hipertensión descontrolada, evento vascular cerebral isquémico en los últimos tres meses, la necesidad de una cirugía urgente no cardiaca que coincida con el episodio isquémico, discrasias sanguíneas, edad muy avanzada, etc. Si un paciente con SICA CESST muestra datos clínicos sospechosos de hemorragia cerebral, entonces será indispensable consultar con un neurólogo o neurocirujano y un hematólogo, para valorar la posibilidad de administrar crioprecipitados, plasma fresco congelado, protamina y plaquetas. Además, deberán controlarse los niveles de presión arterial sistémica y de glucosa, y reducir la hipertensión endocraneana con manitol, intubación endotraqueal e hiperventilación. También habrá que valorar la necesidad de una evacuación neuroquirúrgica del hematoma.

Warfarina y otros cumarínicos

La warfarina se deriva de un trébol dulce originario de Canadá y las planicies de Dakota, en EUA. Su efecto hemorragíparo se observó inicialmente en el ganado que comía este trébol y la sustancia aislada se llamó dicumarol. Actúa al prevenir la reducción de epóxidos de la vitamina K en el hígado e inhibe la síntesis de los factores de coagulación dependientes de vitamina K (II, VII, IX y X) y de las proteínas anticoagulantes C y S. Como su efecto terapéutico tarda varios días en instalarse, no se utiliza en el tratamiento agudo de los SICA. Su efecto conlleva una mayor incidencia de infarto del miocardio y muerte, en comparación con el de la Aspirina®.

El uso clínico de la terapéutica antitrombótica en los SICA sin elevación del segmento ST incluye, entonces, antiplaquetarios y antitrombóticos (cuadro 21–7).

Tratamiento farmacológico. Nitratos, betabloqueadores y bloqueadores de los canales del calcio

Nitratos

El principal mecanismo de acción de los nitratos es la vasodilatación que resulta de la relajación de las células del músculo liso en los vasos sanguíneos. Además, existe evidencia de que también tienen efecto antiagregante plaquetario y propiedades antitrombóticas que pueden contribuir a su efecto antiisquémico. Su efecto vasodilatador está mediado principalmente por la formación y liberación de óxido nítrico (ON) en las células vasculares del músculo liso. El ON, o factor relajante derivado del endotelio, produce una importante venodilatación con reducción de la precarga, del volumen latido, del gasto cardiaco y del estrés de la pared. También disminuye la presión sistólica y tiene un efecto vasodilatador en el árbol coronario. Todos los estudios del uso de los nitratos en la angina inestable se enfocan en la reducción de los síntomas y de la incidencia de isquemia recurrente, pero no han demostrado mejoría en el pronóstico de la angina inestable.

En los pacientes de alto riesgo con insuficiencia mitral o disfunción ventricular izquierda los nitratos son particularmente benéficos, ya que reducen las presiones de llenado y la regurgitación. Deben considerarse dos problemas con los nitratos: el primero es la tolerancia y

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 21–7. Terapia antitrombótica en los SICA

Antiplaquetarios	
Ácido acetilsalicílico	Dosis inicial de 162 a 325 mg en una formulación no entérica seguida de 75 a 160 mg/día
Clopidogrel	75 mg/día. Si se requiere impregnación, hay que administrar entre 300 y 600 mg
Heparinas	
Dalteparina	120 UI/kg subcutáneo cada 12 h (máximo 10 000 UI/12 h)
Enoxaparina	1 mg/kg subcutánea cada 12 h. Bolo inicial de 30 mg IV
Heparina no fraccionada	Bolo inicial de 60 o 70 U/kg (máximo 5 000 UI); de 12 a 15 U/kg/h (máximo 1 000 U/h). Mantener TPTa 1.5 a 2.5 veces el control
Antiplaquetarios IV	
Abciximab	Bolo de 0.25 mg/kg seguido de infusión de 0.125 μg/kg/min (máximo 10 μg/min) por 12 o 14 h
Eptifibatide	Bolo inicial de 180 μg/kg. Infusión de 2.0 μg/kg/min durante 72 a 96 h
Tirofibán	0.4 μg/g/min en 30 min seguido de infusión de 0.1 μg/kg/min por 48 a 96 h
Inhibidores directos del factor XA	
Fondaparinux	2.5 mg subcutáneos una vez al día

IV: intravenoso; TPTa: tiempo parcial de tromboplastina activada. Modificado de la referencia 12.

el segundo es el efecto de rebote, por lo que será necesario dejar pasar un periodo de tiempo sin la administración de nitratos, ya que la tolerancia es rápidamente reversible. Existen comunicaciones verbales de que la administración de dosis elevadas de vitamina C puede reducir la posibilidad de tolerancia a los nitritos.

Agentes betabloqueadores

Los agentes betabloqueadores deben administrarse a todos los pacientes con SICA, a menos que exista alguna contraindicación formal. Si se dispone de ellos, será necesario administrarlos por vía intravenosa, dada la rapidez con la que comienzan a actuar. El esmolol es eficaz y seguro en el caso de pacientes que evolucionan con deterioro de la función ventricular, ya que su efecto desaparece rápidamente. La dosis de betabloqueador debe titularse hasta lograr una frecuencia cardiaca promedio de 55 a 60 latidos por minuto.

Los betabloqueadores tienen una estructura química similar a la de los agonistas de los betarreceptores y producen una inhibición competitiva de las catecolaminas circulantes en los receptores betaadrenérgicos. Inicialmente reducen las demandas miocárdicas de oxígeno al reducir la frecuencia cardiaca y la contractilidad del miocardio, lo cual incrementa el periodo diastólico y, por lo tanto, la perfusión coronaria. También reduce el incremento de la presión arterial y la contractilidad miocárdica inducidas por el esfuerzo, lo cual reduce el estrés parietal y las demandas de oxígeno.

Además de reducir la mortalidad, la fibrilación ventricular y el reinfarto, ejerce importantes efectos durante la fase aguda del infarto agudo del miocardio. Alivia el dolor isquémico; esto se correlaciona con el tiempo de evolución y el grado de reducción de la presión arterial y la frecuencia cardiaca, lo cual indica que al menos parte de este beneficio se debe a la reducción de las demandas de oxígeno.

El tamaño del infarto se estima a menudo de manera indirecta a través de la determinación de enzimas cardiacas. Se ha demostrado que la liberación de enzimas se reduce entre 20 y 30% cuando se administra un betabloqueador intravenoso en las primeras 12 h de haber iniciado el proceso isquémico.

Bloqueadores de los canales del calcio

Los calcioantagonistas inhiben el movimiento de iones a través de los canales lentos del calcio en el corazón y las membranas del músculo liso a través de un bloqueo no competitivo de los canales de calcio tipo L. Hay tres grupos principales:

1. Dihidropiridinas (nifedipino, amlodipino y felodipino).
2. Fenilalquilaminas (verapamilo).
3. Benzodiazepinas modificadas (diltiazem).

El grupo de las dihidropiridinas produce un efecto relajante importante en el músculo liso vascular. Todos previenen el espasmo coronario y tienen cierta actividad plaquetaria antiagregante. Los otros dos grupos tienen un menor efecto sobre el músculo liso vascular y son más depresores del miocardio, incrementan la frecuencia cardiaca, inhiben la agregación plaquetaria y no tienen efecto sobre la precarga.

Los calcioantagonistas reducen las demandas miocárdicas de oxígeno e incrementan el aporte de oxígeno principalmente en los pacientes con vasoespasmo. El efecto del amlodipino en la angina inestable es muy significativo, porque reduce la frecuencia e intensidad de

los episodios anginosos, con poca taquicardia refleja y mayor duración de su efecto. Sin embargo, no hay evidencias de que el amlodipino pueda reducir la incidencia del infarto del miocardio o la mortalidad. Con el uso del diltiazem y el verapamilo se ha logrado reducir la frecuencia de los síntomas en la angina inestable, sea solos o con betabloqueadores o nitratos.

Debe tenerse especial cuidado en los pacientes con datos de disfunción ventricular izquierda, ya que algunos calcioantagonistas pueden precipitar la insuficiencia cardiaca.

Tratamiento extrahospitalario de los SICA SEST

En la mayoría de los casos de angina inestable de bajo riesgo es factible tratar con seguridad a los pacientes en forma extrahospitalaria. Estos pacientes son en general pacientes con reciente instalación o con empeoramiento de la angina, pero en ellos los episodios no son prolongados o no suceden en reposo. Después de la evaluación inicial pueden ser enviados a su domicilio con tratamiento médico y volver a revisión en 72 h. A todos los pacientes se les debe iniciar tratamiento con ácido acetilsalicílico de 80 a 324 mg al día. En caso de haber intolerancia o contraindicación, se administrarán 250 mg de ticlodipina dos veces al día o clopidogrel de 75 mg al día. También debe indicarse el uso de nitroglicerina sublingual, nitratos de acción prolongada y betabloqueadores, en especial si existen datos de taquicardia inapropiada o hipertensión. Si los pacientes mejoran con este esquema de tratamiento, deberá continuarse, así como permanecer bajo vigilancia continua, pero si no mejoran los síntomas deberá maximizarse el esquema farmacológico, tal vez agregando un calcioantagonista.

Tratamiento hospitalario del paciente con SICA SEST

Si el paciente tiene angina inestable de mediano o alto riesgo, o si persiste con los síntomas después de 48 h de tratamiento maximizado, deberá internarse. Si se controlan los episodios de angina, deberá mantenerse el tratamiento con Aspirina®, nitratos y betabloqueadores, pero si la angina persiste deberá tratarse en forma más intensiva. Deberá iniciarse la administración de heparina con un bolo inicial de 80 U/kg seguido de infusión a razón de 18 U/kg/h procurando mantener el tiempo parcial de tromboplastina entre 1.5 y 2.5 veces el control durante tres a cinco días. Si el paciente no responde a la administración de nitritos sublinguales se iniciará la administración de nitroglicerina con una infusión inicial de 20 μg/min más un betabloqueador o un calcioantagonista si no hay contraindicación. Deberá mantenerse un monitoreo hemodinámico estrecho si se utilizan calcioantagonistas y betabloqueadores al mismo tiempo, debido a sus efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos sumativos. Debe recordarse que el tratamiento médico tiene el fin de estabilizar al paciente para poder estratificarlo adecuadamente y valorar la necesidad de una angiografía coronaria o de intervenciones encaminadas a la revascularización.

Angiografía coronaria

En general todos los pacientes de alto riesgo deben ser sometidos a un estudio coronariográfico con opción a revascularización en las próximas 48 h. Si es necesario, hay que realizar una angioplastia; deberá tomarse en cuenta que se ha demostrado que las angioplastias que se realizan inmediatamente después de la instalación del cuadro de angina inestable tienen una mayor tasa de complicaciones, por lo que, de ser posible, deberá retrasarse la angioplastia, sobre todo en los casos donde la angina sea refractaria o se demuestre un trombo en la angiografía. El estudio TIMI–IIIb probó que los pacientes respondían de forma similar con el tratamiento farmacológico y con el estudio angiográfico temprano, así como con el estudio VANQWISH. El estudio FRISC–II demostró que la angiografía coronaria seguida de un procedimiento de revascularización reduce la mortalidad y el reinfarto a los seis meses en pacientes con síndromes coronarios agudos que recibieron terapia con Aspirina®, heparina de bajo peso molecular y betabloqueadores.

La administración de inhibidores de los receptores de la GP IIb/IIIa puede prevenir la necesidad de revascularización en los pacientes de alto riesgo, pero hay que considerar en general que estos pacientes deberán ser sometidos a estudio angiográfico temprano con la opción de revascularización.

Terapia intervencionista, angioplastia coronaria percutánea y prótesis endovasculares en los pacientes con síndromes coronarios agudos

Angioplastia coronaria percutánea

La angioplastia coronaria ha demostrado un éxito primario en los pacientes con angina inestable; sin embargo, son más comunes las complicaciones, sobre todo en

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

los pacientes con angina posinfarto o con angina refractaria. El procedimiento mecánico de la angioplastia consiste en la fractura de la placa, por lo que este procedimiento —aunado a una placa ya lesionada— puede llevar al incremento de la deposición de plaquetas, su agregación y la formación de trombo y vasoespasmo con la posibilidad de producir un cierre agudo del vaso dilatado, por lo que es necesaria la estabilización inmediata de la placa, lo cual es posible en algunos casos con inhibidores de los receptores de la GP IIb/IIIa, además del uso de estatinas.

El estudio CAPTURE fue el primero que se diseñó específicamente para determinar si el abciximab administrado previamente a la angioplastia reducía los riesgos de la isquemia en pacientes con angina inestable de alto riesgo.

Se demostró una reducción de 29% en la incidencia de muerte, infarto del miocardio e intervención urgente a 30 días.

La dilatación de varias lesiones puede incrementar la aparición de complicaciones, por lo que se recomienda dilatar sólo la lesión culpable en el procedimiento inicial, con el fin de estabilizar al paciente y no arriesgarlo más, sobre todo si es inminente la necesidad de un procedimiento quirúrgico no cardiaco (como la cirugía de un abdomen agudo o la reducción de una fractura).

Los pacientes con fracción de expulsión menor de 40% tienen una menor tasa de sobrevida a cinco años.

Prótesis endovasculares en los pacientes con SICA

El empleo de prótesis endovasculares *(stents)* en los pacientes con angina inestable ha reducido la tasa de reestenosis y limitado las complicaciones clínicas. La tasa de reestenosis se reduce hasta 10% a seis meses, en comparación con la angioplastia sin *stent.* El principal problema con el uso de *stents* en los pacientes con angina inestable es la elevada tasa de trombosis subaguda, por lo que es necesaria la administración de antiagregantes plaquetarios.

El estudio EPISTENT apoya el uso de abciximab para la disminución de complicaciones de las endoprótesis, pues reduce los mecanismos fisiopatológicos de la agregación plaquetaria. El uso de *stents* ha permitido tratar a un mayor número de pacientes con enfermedad de varios vasos sin la necesidad de tratamiento quirúrgico de revascularización, lo cual es extremadamente importante en los pacientes con angina inestable de alto riesgo o que serán sometidos a un procedimiento quirúrgico no cardiaco.

Angioplastia primaria en el infarto agudo del miocardio

El tratamiento del infarto agudo del miocardio debe encaminarse principalmente a salvar el miocardio isquémico, lo cual depende del tiempo, como lo indica la comentada frase: “el tiempo significa músculo cardiaco”. Cuando existe la oclusión total de una arteria es probable que durante los primeros 20 min no exista aún daño celular irreversible, pero sí existen cambios metabólicos y mecánicos que pueden persistir durante varios días o más. Después de 20 min comienza la necrosis regional; si persiste durante tres horas o más, quizá ya no sea posible salvar el miocardio dañado. Es más, si se establecen mecanismos de reperfusión más allá de las tres primeras horas de la oclusión coronaria, no sólo se puede fracasar en el intento por salvar el tejido miocárdico, sino que puede producirse una mayor extensión del infarto y un mayor deterioro en la función ventricular.

La angioplastia primaria es el procedimiento de reperfusión miocárdica que ha brindado la reducción más importante en las cifras de mortalidad por infarto agudo del miocardio. La ventana terapéutica en la que se realice este procedimiento de reperfusión es fundamental. La magnitud del miocardio salvado es cercana a 70% si el procedimiento de reperfusión se realiza en la primera hora a partir de ocurrida la oclusión coronaria. Esta proporción se reduce 40% si la reperfusión se realiza hasta la tercera hora y hasta 20% si se hace a la sexta hora, pero quizá sea menor de 5% si se lleva a cabo a las 24 h.

Por otro lado, las características del flujo coronario son extraordinariamente importantes, ya que se ha observado que si el flujo coronario obtenido después de la angioplastia es de tipo TIMI–1, la mortalidad a 30 días llega a ser de hasta 20%, pero si el flujo es TIMI–3, la mortalidad se reduce hasta 1.6% a los 30 días.

A partir del estudio TIMI 1 se desarrolló un sistema de evaluación de los grados de perfusión coronaria. Este sistema se ha adoptado para todos los estudios angiográficos y de trombólisis (cuadro 21–8).

La trombólisis tiene tres limitaciones principales en el tratamiento del infarto agudo del miocardio:

1. Algunos pacientes no son candidatos por el alto riesgo de sangrado.
2. El grado de permeabilidad coronaria se logra en menos de 70% de los casos con menos de 60% del flujo TIMI 3.
3. Existe la posibilidad de sangrado intracraneal.

Todos los pacientes con contraindicaciones para trombólisis deberán ser sometidos a angioplastia coronaria

Cuadro 21–8. Clasificación gradual de la perfusión coronaria

Grado TIMI	Características
TIMI 0	Oclusión completa de la arteria coronaria
TIMI 1–2	Sucesivamente mejor flujo
TIMI 3	Perfusión coronaria completa con flujo normal

Tomado de: Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) phase II trial. The TIMI Study Group. *N Engl J Med* 1989;320(10):618–627.

si no hay contraindicaciones, además de que se logran resultados de éxito en 90% de los pacientes con permeabilidad coronaria mayor de 95% y el riesgo de sangrado intracraneal es de 0%. Comparada con la trombólisis, con la angioplastia se logra una mayor permeabilidad coronaria de la arteria relacionada con el infarto, se reduce la isquemia recurrente y la necesidad de otro procedimiento de revascularización, hay una mayor reducción en la mortalidad en los pacientes de alto riesgo, una menor incidencia de eventos vasculares cerebrales —especialmente hemorragia intracraneal— y una reducción de la estancia intrahospitalaria, de los costos globales y de la posibilidad de ruptura de la pared libre del ventrículo izquierdo, principalmente en los pacientes de mayor edad.

A pesar de los resultados exitosos que se obtienen con la angioplastia primaria en el infarto agudo del miocardio, no es posible llegar a ellos en todos los pacientes y la falla de los resultados lleva a una elevada mortalidad intrahospitalaria que varía en las diferentes series entre 7 y 37%. La causa principal de ello es el choque cardiogénico, que es un predictor independiente de falla angiográfica en la angioplastia primaria. Otros factores que influyen negativamente en los resultados son la enfermedad de múltiples vasos, con cirugía de revascularización coronaria previa, en especial cuando el vaso que se ocluye es un hemoducto. La presencia de un infarto previo, la edad mayor de 65 años, el género femenino, la terapia trombolítica previa, la presencia de bloqueo de rama del haz de His, la oclusión total del vaso y la existencia de insuficiencia renal también influyen negativamente en los resultados.

La mortalidad intrahospitalaria en la angioplastia primaria varía entre 0 y 13% de acuerdo con diferentes instituciones. Después de la angioplastia primaria, la sobrevida a un año a partir del egreso varía entre 88 y 98%, a tres años va de 87 a 90% y a cinco años es de 78 a 89%.

Es frecuente observar isquemia recurrente en los pacientes tratados con angioplastia primaria, debido a la reestenosis que ocurre entre 37 y 50% de los pacientes tratados sólo con angioplastia. La incidencia de reinfarto es de 2 a 3% y la necesidad de un nuevo procedimiento de revascularización varía entre 16 y 35% a un año. La introducción de los *stents* intracoronarios ha reducido significativamente la incidencia de reestenosis y reoclusión, y la necesidad de nueva revascularización.

En 25% de los pacientes en los que se obtiene un flujo TIMI 3 después de una angioplastia no se logra obtener una adecuada perfusión miocárdica. El origen de este fenómeno, llamado de "no reflujo", es multifactorial y quizá se asocie con compromiso de la microcirculación, daño por reperfusión con liberación de radicales libres, sobrecarga de calcio, espasmo de la microvasculatura, edema tisular y embolización debida a la diseminación de trombos y ateroma. Para definir el éxito de una angioplastia primaria no sólo debe lograrse un flujo TIMI 3, sino también la evidencia de una adecuada perfusión miocárdica. Es importante observar la infusión del medio de contraste a nivel tisular miocárdico además de demostrar la resolución del desnivel del segmento ST, la función ventricular con ecocardiografía, la velocidad del flujo coronario y la evaluación de la reserva de flujo coronario; si es posible, hay que valorar con resonancia magnética nuclear o centelleografía miocárdica para determinar el pronóstico en los pacientes con fenómeno de "no reflujo". La aplicación de un *stent* directo puede disminuir el riesgo del desprendimiento de trombos y la embolización distal que produce en parte el fenómeno de "no reflujo". También pueden utilizarse dispositivos que eviten la embolización, como filtros o guías especiales o con dispositivos de trombectomía, como el AngioJet®, el Rescue® y el X–Sizer®.

Aterectomía coronaria

La aterectomía direccional utiliza una navaja giratoria que corta el ateroma, mientras que la aterectomía rotacional pulveriza la placa. No se han demostrado beneficios con el uso de la aterectomía direccional, pero sí con la aterectomía rotacional, principalmente en los casos con placas muy calcificadas, no elásticas, y en lesiones no dilatables. Este método no debe utilizarse en lesiones que contengan un trombo o que estén disecadas, las cuales son frecuentes en los pacientes con angina inestable, por lo que este procedimiento se utiliza realmente poco: sólo en los pacientes con angina inestable con lesiones muy calcificadas sin trombos. Actualmente se utiliza con mucha frecuencia la trombectomía por aspiración directa.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cirugía de revascularización coronaria

La cirugía de revascularización coronaria se realiza en la actualidad en los pacientes con angina inestable con evidencia de isquemia reversible, tres vasos lesionados —principalmente en forma proximal— y datos de disfunción ventricular izquierda. En estos casos la sobrevida a cinco años con tratamiento farmacológico es de 75%, mientras que con tratamiento quirúrgico es de 89%. La sobrevida y los beneficios obtenidos en la calidad de vida en los pacientes revascularizados continúan siendo alentadores para el tratamiento quirúrgico. Aunque muchos de estos pacientes pueden ser tratados con intervencionismo, la lesión del tronco de la coronaria izquierda aún sigue siendo una indicación para cirugía. Aun así, la experiencia de angioplastia con colocación de *stent* en el tronco de la coronaria izquierda está creciendo con mejores resultados cada día.

Actualmente se considera que la cirugía de revascularización en un paciente con angina inestable es realmente una emergencia sólo cuando existe inestabilidad hemodinámica e isquémica irreversibles a pesar del tratamiento médico máximo o el uso de balón de contrapulsación aórtica. De otra forma, la cirugía deberá realizarse una vez estabilizado el paciente sin datos de compromiso agudo, ya que los resultados en estos casos no son tan alentadores y las complicaciones son muy frecuentes.

Nuevas estrategias terapéuticas para la angina refractaria en la enfermedad arterial coronaria en fases avanzadas

Los pacientes con angina refractaria y enfermedad arterial coronaria en fase terminal son cada vez más frecuentes debido a que la sobrevida a largo plazo de estos pacientes continúa mejorando. Son pacientes muy sintomáticos que tienen un severo deterioro en su calidad de vida. Los síntomas recurrentes en reposo dan lugar a múltiples admisiones hospitalarias. En contraste con la severa insuficiencia coronaria que tienen, existe una porción importante de miocardio viable con función ventricular conservada, por lo que la posibilidad de un trasplante cardiaco es muy rara en estos pacientes. La mayoría de los pacientes tienen alteraciones reológicas con elevadas concentraciones de fibrinógeno, incremento en la viscosidad sanguínea y agregación eritrocitaria, por lo que la mejoría de estas propiedades puede ser de beneficio.

El uso de urocinasa intermitente a largo plazo ha dado buenos resultados, pues ha mejorado las propiedades hemorreológicas y su efecto trombolítico, y quizá la estabilización de las placas coronarias. Con la heparina de bajo peso molecular se obtienen efectos antitrombóticos, la inducción de angiogénesis y la mejoría de las arterias colaterales. La neuroestimulación puede incrementar el flujo arterial coronario por efecto simpaticolítico directo e indirecto. El efecto indirecto se basa en la analgesia terapéutica que puede producir la reducción secundaria del estado adrenérgico y, por lo tanto, de la carga de trabajo miocárdico y del consumo de oxígeno. La reducción del tono vasomotor de los vasos coronarios de resistencia también incrementa el aporte miocárdico de oxígeno. Los pacientes con neuroestimulación han logrado incrementar el tiempo de duración en la banda de esfuerzo, con reducción en el segmento ST. La cirugía transmiocárdica con láser ha demostrado ser superior al tratamiento médico en estos pacientes, además de un probable efecto psicoterapéutico. Los agentes reductores de lípidos, en especial las estatinas, han demostrado una reducción importante en la mortalidad cardiovascular, con mejoría de la función endotelial y control de la hipercolesterolemia. El uso terapéutico del factor de crecimiento tisular está demostrando ser una opción racional de tratamiento para estos pacientes. En conclusión, estos pacientes constituyen un grupo especial con enfermedad arterial coronaria severa y función ventricular conservada, que ya no obtienen respuesta del tratamiento médico optimizado ni aceptan la realización de procedimientos de revascularización convencionales, tanto quirúrgicos como intervencionistas.

PACIENTE CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO QUE SERÁ SOMETIDO A CIRUGÍA NO CARDIACA

Es posible que un paciente con angina inestable requiera algún tipo de cirugía no cardiaca. Tanto el procedimiento quirúrgico como el anestésico pueden incrementar las demandas miocárdicas de oxígeno; puede ocurrir también una reducción del aporte de oxígeno al miocardio si la presión de perfusión cae, si la capacidad de transporte de oxígeno por la sangre está alterada por hemodilución o por problemas en la ventilación, y si ocurre constricción coronaria. Todo esto contribuye a incrementar la isquemia miocárdica. Se ha demostrado que el riesgo de un infarto perioperatorio se incrementa hasta tres veces en pacientes que tienen desnivel del seg-

mento ST en el ECG, tanto al momento de la inducción anestésica como durante el procedimiento. El comportamiento de los pacientes con angina estable durante la anestesia y la cirugía generalmente es más predecible y, por lo tanto, más sencillo de manejar. Las implicaciones para el anestesiólogo ante un paciente con cardiopatía isquémica son claras: el paciente no realiza esfuerzo físico, pero su corazón puede estar sometido a grandes demandas. Es necesaria la estratificación del problema isquémico para poder predecir el comportamiento durante la inducción anestésica y la cirugía, así como el establecimiento de un adecuado monitoreo y el uso adecuado de fármacos. Tal vez sea necesario suspender el procedimiento quirúrgico —si es electivo— hasta estabilizar el problema isquémico.

Si se trata de un paciente con angina de mayor riesgo, es necesario optimizar el tratamiento farmacológico, ajustar los betabloqueadores y nitritos, y utilizar nitroglicerina intravenosa en infusión en caso necesario. Si la angina inestable es de alto riesgo y el procedimiento es electivo, deberá realizarse una coronariografía seguida de revascularización —sea intervencionista o quirúrgica— de acuerdo con el caso antes de practicar cualquier procedimiento quirúrgico electivo no cardiaco. Si la cirugía es de urgencia y el paciente tiene angina inestable de alto riesgo, se requerirá la colocación de un balón de contrapulsación intraaórtico para llevar al paciente a un estado de menor consumo de oxígeno y favorecer así el llenado coronario.

Si el paciente sufrió antes un infarto del miocardio, las posibilidades de un reinfarto durante una cirugía no cardiaca se multiplican, sobre todo si el infarto es reciente, es decir, si ocurrió en los últimos tres meses. En estos casos será necesario monitorear al paciente con electrocardiograma y catéter de Swan–Ganz, sobre todo si existen datos de disfunción ventricular izquierda; con el fin de moderar los cambios en la tensión parietal ventricular izquierda y el consumo de oxígeno, hay que ajustar los fármacos necesarios —como betabloqueadores, vasodilatadores y en su caso antiarrítmicos— y mantener un equilibrio entre el aporte y las demandas miocárdicas de oxígeno.

Si la angina inestable es de muy elevado riesgo y la cirugía es urgente, será necesario colocar un balón de contrapulsación intraaórtico, además del uso de nitroglicerina intravenosa y betabloqueadores si no hay contraindicación para ello. Los pacientes con disfunción ventricular izquierda requerirán también la administración de inotrópicos digitálicos, tal vez de diuréticos si hay datos de insuficiencia cardiaca congestiva y el uso de vasodilatadores, como la nitroglicerina o el nitroprusiato de sodio, para reducir la precarga y la poscarga. Si es necesario, deberán utilizarse otros inotrópicos —como la dopamina o la dobutamina, y la amrinona o el isoproterenol—, procurando no incrementar demasiado las demandas miocárdicas de oxígeno.

En conclusión, el manejo perioperatorio del paciente con enfermedad arterial coronaria debe ser racional e individualizado, estableciendo el nivel de riesgo con pruebas de esfuerzo, estudios de cardiología nuclear, ecocardiograma con reto farmacológico y angiografía coronaria en caso necesario.

Cuando la angina inestable responde al tratamiento médico no es necesario tomar medidas especiales, pero si no hay respuesta, o si hay inestabilidad hemodinámica, será necesaria la revascularización coronaria con intervencionismo o con cirugía. Deberá valorarse el uso del monitoreo invasivo durante el procedimiento quirúrgico y, en caso necesario, la instalación de un balón de contrapulsación intraaórtico.

Tipo de anestesia para los pacientes con síndrome coronario agudo

Para desarrollar un plan individualizado de anestesia que brinde los mejores resultados posibles en un paciente con enfermedad cardiaca preexistente durante un procedimiento quirúrgico y después de él se deberá tomar una decisión basada en el tipo apropiado de anestésico o técnica, pero principalmente deberá fundamentarse en una coordinación adecuada entre el anestesiólogo, el cardiólogo y el cirujano.

La valoración preoperatoria de un paciente previamente cardiópata es indispensable para determinar el riesgo y prevenir posibles eventos isquémicos graves agudos que compliquen la evolución del paciente y pongan en peligro su vida. Dos de los factores de predicción más importantes de eventos cardiacos adversos son la presencia de insuficiencia cardiaca y el infarto del miocardio reciente (menos de tres meses), pero otros predictores importantes son la presencia de hipertrofia ventricular izquierda, hipertensión arterial descontrolada, cardiopatía isquémica con cambios en el patrón de la angina en forma reciente, diabetes mellitus y equivalentes de angina.

El paciente cardiópata que será sometido a un procedimiento quirúrgico–anestésico sufre de ansiedad considerable, lo cual es contraproducente por el incremento en la secreción de adrenalina y noradrenalina, que complica el problema quirúrgico con hipertensión de difícil control, taquicardia e incremento del consumo miocárdico de oxígeno, por lo que la disminución farmacológica del estado ansioso y el apoyo psicológico son básicos. La morfina es un sedante ideal que puede administrarse en

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

dosis de 10 a 15 mg por vía intramuscular (IM) más escopolamina de 0.4 a 0.6 mg IM, debido a su efecto amnésico, además de sedante, sin provocar taquicardia. Pueden agregarse benzodiazepinas.

Si el paciente consume medicamentos de manera constante, es necesario considerar que no deben suspenderse, por la posibilidad de efecto de rebote o descompensación.

Lo anterior es principalmente importante si el paciente toma betabloqueadores, ya que si se suspenden antes de una cirugía puede producirse hipertensión grave y datos de hiperactividad del sistema nervioso simpático.

Consideraciones anestésicas

La fisiología de la función cardiaca se altera considerablemente con los cambios que implican un trauma anestésico y quirúrgico, por lo que el plan de tratamiento perioperatorio debe individualizarse con base en la información que ofrezca el cardiólogo integrada por la proporcionada por el anestesiólogo, el cirujano y los terapeutas. Desde el punto de vista de la anestesiología, deben valorarse múltiples aspectos, como el uso de ciertos anestésicos específicos, técnicas anestésicas, medicamentos con posible efecto cardiovascular y el tipo de monitoreo anestésico. El tratamiento transoperatorio puede cambiar de acuerdo con el plan perioperatorio, la necesidad de monitoreo especial, la ventilación, la analgesia y el uso perioperatorio de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios.

Puede ser útil el uso de agentes anestésicos volátiles durante una cirugía no cardiaca para mantener la anestesia general en los pacientes que son hemodinámicamente estables, pero que están en riesgo de sufrir un infarto.

Todas las técnicas anestésicas y los medicamentos se asocian con efectos definidos que deben considerarse para el plan perioperatorio.

Los anestésicos opioides eran muy populares por su asociación con la estabilidad cardiovascular, pero administrados en dosis elevadas en procedimientos prolongados incrementaban la estancia en las unidades de cuidados intensivos posoperatorios. Todos los anestésicos volátiles inhalados tienen efectos cardiovasculares que incluyen la depresión de la contractilidad miocárdica y la reducción de la poscarga, pero no tienen influencia sobre la evolución, a diferencia de los anestésicos opioides en dosis elevadas.

Los anestésicos volátiles disminuyen la liberación de troponinas y mejoran la función ventricular, en comparación con el propofol, el midazolam o las técnicas anestésicas balanceadas con opioides.

Las técnicas de anestesia neuroaxial (por vía epidural y espinal) producen precarga y poscarga. Ambas provocan un bloqueo simpático. Si el paciente cardiaco es de alto riesgo, la decisión para este tipo de anestesia depende del nivel de dermatoma que se requiera para el procedimiento quirúrgico. Cuando el procedimiento se lleva a cabo por abajo del nivel inguinal los cambios hemodinámicos son mínimos, pero cuando es a nivel abdominal entonces se necesita un dermatoma más alto, lo cual sí puede asociarse con alteraciones hemodinámicas graves con hipotensión. El uso de anestesia local con sedación y analgesia intravenosa se asocia con una mayor incidencia de mortalidad a 30 días. Cuando la anestesia local no es satisfactoria se observa un incremento en la incidencia de isquemia e infarto. El control del dolor es muy importante, sobre todo en el periodo posoperatorio, donde predomina el estrés por el dolor, que ocasiona alteraciones hemodinámicas.

Uso profiláctico de nitroglicerina durante la cirugía

El uso profiláctico de nitroglicerina que tiene el fin de prevenir un SICA en el perioperatorio no está bien establecido, pero puede llegar a ser útil en pacientes de alto riesgo que son sometidos a cirugía no cardiaca. Su uso debe tomar en cuenta el plan de anestesia, el estado hemodinámico del paciente y las respuestas vasodilatadora y de hipovolemia que puedan ocurrir durante la cirugía. La nitroglicerina ha demostrado una reversión de la isquemia miocárdica intraoperatoria, pero sólo se recomienda usarla en pacientes de alto riesgo con estabilidad hemodinámica y volumétrica.

Balón intraaórtico de contrapulsación y catéter de flotación pulmonar

El balón de contrapulsación intraaórtico se indica en los pacientes con angina inestable de alto riesgo que no responden al tratamiento médico optimizado. El uso del balón ayuda a controlar los síntomas y a lograr una estabilidad hemodinámica en el paciente antes de ser llevado a una angiografía o a procedimientos de revascularización, sean intervencionistas o con cirugía.

Es posible utilizar el balón intraaórtico de contrapulsación en los pacientes con SICA, aunque no debe olvidarse que conlleva múltiples complicaciones, sobre todo en pacientes con enfermedad arterial periférica.

Es razonable usar el catéter de flotación pulmonar en los pacientes con riesgo de alteraciones hemodinámicas graves, ya que provee importante información crítica

para el cuidado del paciente y puede reducir la tasa de reinfarto, infarto perioperatorio, insuficiencia cardiaca y muerte. La optimización del paciente críticamente enfermo disminuye en gran medida la mortalidad, pero la decisión de colocar un catéter de flotación pulmonar debe considerar que las complicaciones potenciales no sobrepasen el beneficio de este monitoreo.

Otras consideraciones durante la anestesia

Es necesario mantener un adecuado control de la temperatura corporal y de los niveles de glucosa, presión arterial y hematócrito. El monitoreo del segmento ST intraoperatorio y posoperatorio puede llegar a ser muy útil en los pacientes con SICA, ya que puede detectar la existencia de isquemia durante el procedimiento quirúrgico, aunque se requiere el monitor computarizado.

La medición de troponinas en el intraoperatorio y el posoperatorio es útil en pacientes con cambios electrocardiográficos, dolor de tórax o SICA, pero no es muy útil en pacientes isquémicos estables, sobre todo si la cirugía que se va a practicar es de bajo riesgo. Si la elevación de troponinas se debe a un síndrome isquémico silencioso y sin complicaciones hemodinámicas, puede mantenerse una conducta expectante, pero si se debe a la ruptura de una placa en una arteria coronaria, entonces se requiere una rápida intervención. Muchas veces las arritmias posoperatorias se deben a problemas no cardiovasculares, como hipotensión, dolor, infección, hipoxia, desequilibrio hidroelectrolítico o metabólico, y sangrado. El tratamiento depende del mecanismo involucrado. Lo primero es corregir todas las posibles causas y después valorar la utilidad de las maniobras vagales si es el caso, y posteriormente la administración de adenosina intravenosa, betabloqueadores, bloqueadores de los canales lentos del calcio y otros agentes antiarrítmicos. Si la arritmia no responde a este tratamiento y pone en peligro la estabilidad hemodinámica del paciente, se debe considerar la cardioversión eléctrica.

Revascularización coronaria perioperatoria con intervención coronaria percutánea o cirugía

La revascularización coronaria antes de una cirugía no cardiaca es útil en pacientes con angina inestable que tengan lesión significativa de la descendente anterior, enfermedad de tres vasos, enfermedad de dos vasos con obstrucción significativa proximal de la coronaria izquierda, fracción de expulsión menor de 50% o isquemia demostrada en un estudio no invasivo. También se recomienda en pacientes con SICA SEST o con SICA CESST.

Cuando el paciente tiene sintomatología cardiaca y necesita una cirugía no cardiaca electiva en los próximos 12 meses se recomienda realizar un procedimiento intervencionista con la colocación de *stent* seguido de cuatro a seis meses de terapia antiplaquetaria con ácido acetilsalicílico y clopidogrel. Si el procedimiento quirúrgico es mandatorio en ese momento, entonces se suspenderá el clopidogrel y se continuará con el ácido acetilsalicílico el mayor tiempo posible, aunque se reiniciará el clopidogrel en el posoperatorio en cuanto sea posible.

Si el paciente tiene isquemia de bajo riesgo o angina estable, entonces no será necesario realizar una revascularización coronaria antes de la cirugía no cardiaca.

GRUPOS DE PACIENTES CON CARACTERÍSTICAS ESPECIALES

Pacientes con insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca se asocia con un mal pronóstico cuando se realiza una cirugía no cardiaca. La presencia de un tercer ruido, los datos clínicos de insuficiencia cardiaca y la existencia de edema pulmonar alveolar se relacionan con un incremento significativo del riesgo.

Arritmias y trastornos de la conducción

Es muy frecuente la presencia de arritmias y trastornos de la conducción, particularmente en los pacientes de mayor edad. Se observan por igual las arritmias supraventriculares y las ventriculares, y ambas son factores de riesgo independientes para eventos coronarios durante una cirugía no cardiaca.

Se sabe que las arritmias asintomáticas rara vez producen complicaciones cardiacas durante una cirugía, pero su hallazgo obliga a estudiar posibles causas, como enfermedad pulmonar subyacente, isquemia miocárdica, toxicidad por medicamentos o alteraciones metabólicas e hidroelectrolíticas, las cuales deben corregirse antes de cualquier cirugía programada.

La fibrilación auricular, una de las arritmias que se presentan con más frecuencia, incrementa las demandas

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

miocárdicas de oxígeno en pacientes con cardiopatía isquémica, por lo que es necesario controlar la respuesta ventricular antes del procedimiento quirúrgico o anestésico, ya que además puede degenerar en arritmias ventriculares fatales. Las extrasístoles ventriculares también pueden degenerar en taquicardia o fibrilación ventricular, aunque de no ser así se deberá referir al paciente posteriormente con un cardiólogo para descartar un probable síndrome isquémico. Cuando no haya contraindicaciones se podrá administrar un agente betabloqueador antes de la cirugía, para prevenir la aparición de taquicardia ventricular.

Las alteraciones de la conducción, como el bloqueo auriculoventricular, incrementan el riesgo operatorio y pueden requerir la implantación de un marcapaso temporal. Si hay bloqueo de rama derecha o izquierda asintomáticos es probable que no se presente ninguna complicación en el perioperatorio, por lo que será menos necesaria la posibilidad de un marcapaso temporal.

Pacientes con marcapaso o desfibrilador automático implantable

El número de pacientes con marcapasos o con desfribiladores automáticos implantables es cada vez mayor y es necesario estar familiarizados con su manejo, puesto que tiene implicaciones importantes en una cirugía. Durante el periodo quirúrgico puede surgir interferencia electromagnética con los marcapasos y los desfibriladores, debido a la corriente generada por el electrocauterio o cardioversión. El electrocauterio utiliza radiofrecuencia; la cantidad de corriente generada en las cercanías del marcapaso o del desfibrilador es lo que determina la interferencia. Se generan corrientes elevadas si el electrocauterio está cerca del marcapaso y la respuesta puede ser el reinicio temporal o permanente con cambio de modalidad, que puede ir de modo bicameral a VVI con frecuencia fija, así como inhibición temporal o permanente de la salida del marcapaso e incremento en la frecuencia del marcapaso por activación del sensor de frecuencia; es posible que se produzca la liberación de una descarga del desfibrilador por la presencia de ruido eléctrico o incluso daño del electrodo intramiocárdico que dañe también el electrocauterio. Todo lo anterior ha disminuido considerablemente con el uso de electrodos bipolares, que reducen las probabilidades de interferencia electromagnética, pero aún es probable que ocurra, lo cual es relevante si el paciente depende del marcapaso. Hay que evitar dirigir la corriente del electrocauterio hacia el dispositivo implantado, principalmente si la cirugía se realizará en el tórax o el abdomen, para evitar la mayor interferencia.

Por todo esto, es necesario identificar a los pacientes que portan un dispositivo implantable antes de cualquier cirugía e interrogar acerca del dispositivo para mantener los parámetros iguales a los previos de la cirugía, en especial si el paciente depende de él.

Si el paciente depende del marcapaso, se deberá reprogramar a un modo asincrónico durante la cirugía (VOO o DOO) o colocar un imán sobre él durante la cirugía.

Si el paciente tiene un desfibrilador, es necesario apagar los algoritmos de tratamiento de taquiarritmias programados antes de la cirugía y encenderlos nuevamente después de la cirugía, para prevenir descargas no deseadas por la señales ajenas que pueda interpretar el aparato, como taquicardia o fibrilación ventricular. Desde luego que es necesario que el paciente permanezca con monitoreo electrocardiográfico continuo y oxímetro, y procurar el uso de un electrocauterio bipolar sólo durante periodos cortos y estrictamente necesarios.

Pacientes con nefropatía asociada

La nefropatía crónica es un factor de riesgo cardiovascular y se clasifica como equivalente de riesgo coronario; también es un factor de riesgo para eventos adversos después de un infarto, incluyendo SICA SEST. Si se estudia y monitorea cuidadosamente a estos pacientes, es posible realizar procedimientos intervencionistas cardiovasculares y quirúrgicos, así como el uso de fármacos cardiovasculares sin complicaciones. Hay que considerar que la insuficiencia renal produce disfunción plaquetaria, por lo que el riesgo de sangrado es mayor en estos pacientes. Cuando se administran inhibidores del sistema renina–angiotensina–aldosterona se puede producir un mayor riesgo de hipercalemia y un empeoramiento de la función renal. El uso de medio de contraste en una angiografía coronaria o angiotomografía coronaria puede deteriorar aún más la función renal y ocasionar mayores complicaciones, por lo que es indispensable sobrehidratar al paciente con el uso de solución salina con o sin bicarbonato y quizá contemplar el uso de N–acetilcisteína y utilizar medio de contraste isoosmolar. Por todo lo anterior, se entiende que la presencia de insuficiencia renal conlleva un peor pronóstico, por lo que es crítico valorar la función renal en los pacientes con SICA, en particular si serán sometidos a un procedimiento quirúrgico o anestésico. También se debe ajustar la dosis de los medicamentos cardiovasculares y anestésicos que se excretan a través del riñón de

acuerdo con la depuración de creatinina. Es indispensable evitar estados hipovolémicos que deterioren aún más la función renal.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada suelen tener más cardiopatías preexistentes, principalmente isquémicas, incluidos los SICA. La experiencia nos ha enseñado que es posible estudiar y realizar procedimientos de revascularización intervencionista o quirúrgicos con pocas complicaciones. Cuanto más pronto se realicen los procedimientos de reperfusión, menos complicaciones se observarán en los pacientes de edad avanzada. La estrategia de invasión temprana reduce hasta 50% los eventos isquémicos en pacientes mayores de 75 años de edad. Por otro lado, los beneficios implican una mayor posibilidad de complicaciones hemorrágicas, pero hay que recordar que la edad sola no debe influir en la estrategia de reperfusión con angioplastia, sino todo el contexto que rodea al paciente.

La morbimortalidad operatoria cardiaca y no cardiaca se incrementa con la edad, pero es posible obtener los mejores resultados con las técnicas modernas de anestesia y protección miocárdica. Si además existe insuficiencia renal, cirugía de urgencia y enfermedad vascular no coronaria asociadas, la morbimortalidad será mayor.

Pacientes drogadictos. Cocaína y metanfetaminas

Una de las causas actuales de SICA es el uso de drogas, como la cocaína y las metanfetaminas, por lo que es pertinente pensar que un paciente con SICA puede tener ese antecedente que complicaría aún más un procedimiento quirúrgico o anestésico. La cocaína produce espasmo coronario, incrementa la respuesta de las plaquetas y reduce los factores anticoagulantes, lo cual predispone a trombosis intracoronaria. El cuadro clínico de angina es indistinguible del que produce la aterosclerosis.

El tratamiento inicial debe incluir nitroglicerina sublingual y antagonistas del calcio, como diltiazem en dosis de 20 mg IV, ya que revierten la vasoconstricción producida por la cocaína. Si hay elevación del segmento ST y no hay respuesta al tratamiento inicial, deberá realizarse una coronariografía con angioplastia y no una fibrinólisis, que impediría cualquier posibilidad de procedimiento quirúrgico. El incremento de la actividad motora secundaria al uso de cocaína puede elevar las enzimas CK y CK–MB aun en ausencia de infarto, por lo que se deben determinar los niveles de troponinas, en especial para el diagnóstico de infarto. Estos pacientes con diagnóstico probable de SICA deben observarse y tratarse médicamente entre 9 y 24 h si es posible y, si el ECG y los biomarcadores son normales, entonces pueden realizarse los procedimientos quirúrgico o anestésico necesarios. Las consecuencias cardiacas del uso de metanfetaminas son similares a las del uso de cocaína, por lo que el procedimiento de estudio y tratamiento deberá ser similar.

Pacientes que serán sometidos a procedimientos vasculares mayores

Los pacientes que son sometidos a cirugía vascular mayor representan un gran reto para el médico, puesto que se trata de una cirugía de riesgo elevado en pacientes con elevada prevalencia de enfermedad coronaria, como se observa en las personas con enfermedad carotídea o aneurisma aórtico.

Estos pacientes tienen muchos factores de riesgo y seguramente enfermedad arterial coronaria enmascarada por las limitaciones físicas de su padecimiento vascular; además, estas cirugías pueden asociarse con fluctuaciones de volumen intravascular y extravascular, presiones de llenado cardiaco y presión arterial, frecuencia cardiaca y trombogenicidad.

Pacientes con angioplastia y colocación de *stent* antes de la cirugía no cardiaca

Si el paciente con SICA fue tratado con angioplastia coronaria y colocación de *stent,* será necesario retrasar la cirugía no cardiaca electiva, ya que la trombosis *intrastent* es muy frecuente en las dos primeras semanas posteriores a la colocación del *stent* y menos probable después de cuatro a seis semanas, y tiene una elevada incidencia de infarto o muerte. Los pacientes con *stent* tienen que estar protegidos contra la trombosis con ácido acetilsalicílico en combinación con clopidogrel, que inhiben la agregación plaquetaria, pero también incrementan el riesgo de sangrado perioperatorio, por lo que antes de la cirugía no cardiaca deberá retirarse el clopidogrel, aunque su efecto puede durar hasta una semana, que es el tiempo que debe considerarse para reducir el riesgo de sangrado. La Aspirina® podrá continuarse en el perioperatorio sin mayor riesgo de sangrado.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

RIESGO CARDIOVASCULAR EN DIVERSAS CIRUGÍAS NO CARDIACAS

Algunos procedimientos quirúrgicos no cardiacos también representan un riesgo muy elevado, como el trasplante de órganos sólidos no torácicos, que se asocia con múltiples estados comórbidos. Para los pacientes que son sometidos a trasplante de riñón o páncreas —frecuente en pacientes diabéticos— la presencia de enfermedad arterial coronaria grave es casi la regla, por lo que las complicaciones cardiovasculares perioperatorias son mayores de 6% y se relacionan principalmente con una edad mayor de 50 años y enfermedad coronaria previa.

La enfermedad coronaria es poco frecuente en los pacientes con insuficiencia hepática terminal que son sometidos a transplante hepático, pero se ha demostrado la utilidad de la prueba de estrés con dobutamina con ecocardiograma para predecir posibles eventos coronarios después de la cirugía. Esta prueba también ha demostrado su utilidad para predecir eventos coronarios en los pacientes operados con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

CONCLUSIONES

Se necesita un buen trabajo en equipo para que los pacientes con síndromes coronarios tengan un desenlace operatorio exitoso. La comunicación entre cardiólogos, anestesiólogos, cirujanos, enfermeras y técnicos debe ser extraordinaria, para formar un plan adecuado anestésico para cada caso individual.

Para muchos pacientes una cirugía no cardiaca puede representar su primera oportunidad de recibir un plan de estudios a corto y a largo plazos de riesgo cardiovascular adecuado, independientemente de que contribuya a reducir la morbimortalidad cardiovascular en el perioperatorio, también sirva para mantener una adecuada calidad de vida general.

REFERENCIAS

1. Esc Guidelines Desk Reference. Esc Committee for the practice guidelines to improve the quality of clinical practice and patient care in Europe. *Cardiovascular medicine.* Compendium of Abridged Esc Guidelines 2008. European Society of Cardiology.
2. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non–ST–elevation myocardial infarction: executive summary. *Circulation* 2007;116:803–877.
3. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology: Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST–segment elevation. *Eur Heart J* 2003;24:28–66.
4. **Uretsky B, Runge M:** Unstable angina. *Cardiol Clin* 1999.
5. Grupo Corporativo RENASICA: El Registro Nacional de los Síndromes Isquémicos Coronarios Agudos. *Arch Cardiol Mex* 2002;72:S45–S64.
6. **Théroux P, Fuster V:** Acute coronary syndromes. Unstable angina and no–Q wave myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:1195–1206.
7. **Yeghiazarians Y, Braunstein J, Askari A, Stone P:** Unstable angina pectoris. *N Engl J Med* 2000;342:101–114.
8. **Braunwald E:** Unstable angina: a classification. *Circulation* 1989;80:410–414.
9. **Libby P:** Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844–2850.
10. **Moreno P, Bernardi V, López CJ, Murcia A, Palacios I *et al.:*** Macrophages, smooth muscle cells, and tissue factor in unstable angina. Implications for cell–mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. *Circulation* 1996;94:3090–3097.
11. **Farb A, Burke A, Tang A, Liang Y, Mannan P *et al.:*** Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 1996:1354–1363.
12. **Braunwald E, Antman E, Beasley J *et al.:*** ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non–ST–segment elevation myocardial infarction: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002:40.
13. **Kontos MC, Jesse RL:** Evaluation of the emergency department chest pain patient. *Am J Cardio* 2000;85:32–39.
14. **Khavandi A, Potes K, Walter PR:** Advising patients on dealing with acute chest pain. *Br Med J* 2007;335(7609):3–4.
15. **Schelbert EB, Rumsfeld JS, Krumholz HM, Canto JG *et al.:*** Ischaemic symptoms, quality of care and mortality during myocardial infarction. *Heart* 2008;94(2):e2–e2.
16. **Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L:** Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long–term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;343:1148–1155.
17. **Gupta S, Leatham EW, Carrington D, Mendall MA, Kaski JC *et al.:*** Elevated *Chlamydia pneumoniae* antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:404–407.
18. **Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Schactman M *et al.*,** for the TIMI III Registry and TIMI IIIB Investigators: Circadian variation in the onset of unstable angina and non–Q–wave acute myocardial infarction (The TIMI III Registry and TIMI IIIB). *Am J Cardio* 1997;79: 253–258.

19. **Jolobe OM:** Guidelines for the diagnosis and treatment of non–ST segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2008;29(2):277–277.
20. **Masoudi FA, Magid DJ, Vinson DR, Tricomi AJ, Lyons EE *et al.:*** for the Emergency Department Quality in myocardial implications of the failure to identify high–risk electrocardiogram findings for the quality of care of patients with acute myocardial infarction: Results of the Emergency Department Quality in Myocardial Infarction (EDQMI) Study. *Circulation* 2006;114(15):1565–1571.
21. **Bialostozky D, López M, Crespo L, Puente A, González H *et al.:*** Myocardial perfusion scintigraphy (SPECT) in the evaluation of patients in the emergency room with precordial pain and normal or doubtful ischemic ECG. *Arch Inst Cardiol Méx* 1999;69:534–545.
22. **Pope J, Aufderheide T, Ruthazer R, Woolard R, Feldman J *et al.:*** Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 2000;342:1163–1170.
23. **Shah R, Selter J, Wang Y, Greenspan M, Foody JM:** Association of troponin status with guideline–based management of acute myocardial infarction in older persons. *Arch Intern Med* 2007;167(15):1621–1628.
24. **Jones JB, Docherty A:** Non–invasive treatment of ST elevation myocardial infarction. *Postgrad Med J* 2007;83(986): 725–730.
25. **Ridker PM, Cusham M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH:** Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336:973–979.
26. **Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ *et al.*,** for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial (CURE) Investigators: Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long–term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI–CURE study. *Lancet* 2001;358:527–533.
27. **Cohen M, Adams PC, Parry G, Xiong J, Chamberlain D *et al.*,** and the Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes Research Group: Combination antithrombotic therapy in unstable rest angina and non–Q–wave infarction in nonprior aspirin users. *Circulation* 1994:81–88.
28. The CAPTURE Investigators: Randomized placebo–controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE trial. *Lancet* 1997;349:1429–1435.
29. The IMPACT II Investigators. Randomized placebo–controlled trial effect of epifibatide on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT II. *Lancet* 1997;349: 1422–1428.
30. **Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B *et al.:*** Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. *N Engl J Med* 1999;340: 1623–1629.
31. The RESTORE Investigators: Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997;96:1445–1453.
32. The PURSUIT Trial Investigators: Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with epifibatide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998;339:436–443.
33. **Lincoff AM, Califf RM, van de Werf F *et al.*,** for the Global Use of Strategies to Open Coronary Arteries (GUSTO) Investigators: Mortality at 1 year with combination platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition and reduced–dose fibrinolytic therapy vs. conventional fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: GUSTO V randomized trial. *JAMA* 2002; 288:2130–2135.
34. EPIC Investigators: Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high–risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994;330:956–961.
35. **Eikelboom JW, Quinlan DJ, Mehta SR, Turpie AG, Menown IB *et al.:*** Unfractionated and low–molecular–weight heparin as adjuncts to thrombolysis in Aspirin–treated patients with ST–elevation acute myocardial infarction: a meta–analysis of the randomized trial. *Circulation* 2005;112 (25):3855–3867.
36. **Glover MB, Adgey JAA:** Acute reperfusion strategies for ST–segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2008;29(5):571–572.
37. The EPISTENT Investigators: Randomized placebo–controlled and balloon–angioplasty–controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998;352:87–92.
38. Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) Investigators: Comparison of the effects of two doses of recombinant hirudin compared with heparin in patients with acute myocardial ischemia without ST elevation: a pilot study. *Circulation* 1997;97:769–777.
39. **Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AGGA, Fromell GJ *et al.:*** Assess for the Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non–Q–Wave Coronary Events Study Group. Low molecular weight heparin *vs.* unfractionated heparin for unstable angina and non–Q–wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;337:447–452.
40. **Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP *et al.:*** Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non–Q–wave myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) IIB trial. *Circulation* 1999;100:1593–1601.
41. **Antman EM, Cohen M, Bernink PJ *et al.:*** The TIMI risk score for unstable angina/non–ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835–842.
42. **Armstrong PW,** WEST Steering Committee. A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs. primary percutaneous intervention early after ST–elevation myocardial infarction: the WEST (Which Early ST–elevation myocardial infarction Therapy) study. *Eur Heart J* 2006;27(13):1530–1538.
43. **Cantor WJ, Brunet F, Ziegler CP, Kiss A, Morrison LJ:** Immediate angioplasty after thrombolysis: a systematic review. *Can Med Assoc J* 2005;173(12):1473–1481.
44. **Keeley EC:** Primary PCI for myocardial infarction with ST–segment elevation. *N Engl J Med* 2007;356(1): 47–54.
45. **Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ *et al.:*** Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356(15):1503–1516.
46. **Jeger RV, Harkness SM, Ramanathan K, Buller CE, Pfisterer ME *et al.*,** for the SHOCK Investigators: Emergency revascularization in patients with cardiogenic shock on admission: a report from the SHOCK trial and registry. *Eur Heart J* 2006;27(6):664–670.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

47. **Ferrari R:** Prognosis of patients with unstable angina or acute myocardial infarction treated with calcium channel antagonists. *Am J Cardiol* 1996;77:22D–25D.
48. **Pepine CJ:** The role of calcium antagonist in ischemic heart disease. *Eur Heart J* 1995;16:19.
49. The TIMI IIIB Investigators: Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non–Q–wave myocardial infarction: results of the TIMI IIIB Trial. *Circulation* 1994;89:1545–1556.
50. **Wong P, Robinson A, Shaw S, Rodríguez E:** Long–term clinical outcome and bleeding complications among hospital survivors with acute coronary syndromes. *Postgrad Med J* 2006;82(965):224–227.
51. **Dzau VJ, Animan EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE *et al.:*** The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part II: Clinical trial evidence (acute coronary syndromes through renal disease) and future directions. *Circulation* 2006;114(25):2871–2891.
52. **Page RL II, Utz KJ, Wolfel EE:** Should (beta)–blockers be used in the treatment of cocaine–associated acute coronary syndrome? *Ann Pharmacother* 2007;41(12):2008–2013.
53. **Singh S, Arora R, Khraisat A, Handa K, Bahekar A *et al.:*** Increased incidence of in–stent thrombosis related to cocaine use: case series and review of literature. *J Cardiovascular Pharmacol Therapeutics* 2007;12(4):298–303.
54. **Gibson C, Goel M, Cohen D, Piana R, Deckelbaum L *et al.,*** for the RESTORE Investigators: Six–month angiographic and clinical follow–up of patients prospectively randomized to receive either tirofiban or placebo during angioplasty in the RESTORE trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:28–34.
55. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) *JACC* 2007; 50–17:161–222.

Capítulo 22

Cardioprotección perioperatoria

Octavio González Chon, Eduardo A. Arias Sánchez, Sandra M. C. García López, Marcela Barrera Fuentes, Javier Cisneros Rivas

El periodo perioperatorio incluye muchos cambios impredecibles que en ocasiones son antifisiológicos, como el tono simpático, la función cardiovascular, la coagulación y la respuesta inflamatoria. Todos ellos inducen alteraciones en la morfología, la función y la progresión de la placa coronaria.

De la misma manera, existen alteraciones en la hemostasia que, junto con lo anterior, pueden disparar una alteración en la relación aporte–consumo miocárdico de oxígeno, que si no es tratada de manera adecuada puede ocasionar un infarto del miocardio independientemente de su etiología (morfológica, hemodinámica, inflamatoria o inducida por alteraciones de la coagulación).

Ello no es sorprendente en los pacientes con enfermedad arterial coronaria, puesto que la incidencia de morbilidad y mortalidad cardiaca perioperatoria es muy alta y en general se relaciona con pronósticos adversos.[1,2]

EVALUACIÓN DEL RIESGO PREOPERATORIO

De acuerdo con las guías de evaluación preoperatoria cardiovascular en el paciente sometido a cirugía no cardiaca de la Sociedad Americana del Corazón (AHA) y el Colegio Americano de Cardiólogos (ACC) (última revisión en 2007),[3] antes de cualquier cirugía deben formularse las siguientes preguntas:

1. ¿Qué comorbilidades que padezca el paciente incrementan el riesgo cardiovascular?
2. ¿El paciente padece enfermedades cardiovasculares que aumenten su riesgo?
3. ¿Cuál es el riesgo cardiovascular de la cirugía que se va a realizar?
4. ¿Cuál es el estado funcional del paciente?

Estas preguntas, aunadas a un minucioso interrogatorio y una buena exploración física, deberán ser suficientes para plantear el riesgo cardiovascular de cada paciente. Una vez que se cuenta con datos, deberá usarse el abordaje de cinco pasos del ACC y la AHA para decidir si se lleva a cabo un estudio mayor del estado cardiovascular del paciente (cuadro 22–1).

USO DEL PÉPTIDO NATRIURÉTICO TIPO B PARA PREDECIR EL RIESGO PERIOPERATORIO

Los estudios recientes han demostrado que los niveles séricos del péptido natriurético tipo B son de utilidad como factores de predicción de eventos cardiovasculares y muerte en la población general.[4] Los niveles preoperatorios del péptido natriurético tipo B (BNP) son mayores en los pacientes que sufren muerte perioperatoria e infarto del miocardio; asimismo, se ha demostrado que predicen eventos cardiovasculares independientemente de otros factores de riesgo.[5]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 22–1.

Paso 1	¿El paciente necesita cirugía de urgencia?	El paciente deberá pasar a quirófano sin dilación y el manejo y vigilancia cardiovascular deberán realizarse en el posoperatorio
Paso 2	¿El paciente sufre un padecimiento cardiovascular activo?	El paciente deberá ser valorado por un cardiólogo y se realizarán los estudios de gabinete necesarios previos a la cirugía
Paso 3	¿La cirugía es de bajo riesgo?	El paciente puede someterse a la operación sin mayor estudio cardiovascular (el riesgo de complicaciones cardiovasculares incluso en pacientes de alto riesgo sometidos a cirugía de bajo riesgo es menor de 1%)
Paso 4	¿El paciente cuenta con una buena clase funcional sin síntomas cardiovasculares?	Realizar más estudios en pacientes sin síntomas y con buena clase funcional rara vez cambia el manejo establecido. Hay que considerar el uso de betabloqueadores en pacientes con síntomas sintomáticos que no pueden alcanzar 4 METs de forma regular
Paso 5	¿El paciente cursa con factores de riesgo que aumentan el riesgo perioperatorio?	Sin factores de riesgo: proceder a cirugía Uno o dos factores de riesgo: proceder a cirugía con control de la frecuencia cardiaca a base de betabloqueadores (controversial) Tres o más factores de riesgo: cirugía de riesgo intermedio; considerar uso de betabloqueadores. Cirugía vascular o extensa: considerar un estudio no invasor para estratificación de riesgo, sólo si cambiará el manejo

REVASCULARIZACIÓN CORONARIA PREOPERATORIA

En los pacientes con indicación de revascularización coronaria por cirugía o percutánea se ha demostrado que ésta tiene un efecto protector de forma preoperatoria, sobre todo en los procedimientos de angioplastia sin colocación de *stent.*[6] El efecto profiláctico a largo plazo fue estudiado en un estudio aleatorizado de 510 pacientes sometidos a cirugía vascular.[7] Alrededor de dos años y medio después de la cirugía la mortalidad fue comparable entre los diferentes grupos. Este dato fue significativo durante la revascularización coronaria y después de ella, pero antes de la cirugía planeada murieron cuatro pacientes y 17 sufrieron un infarto del miocardio. Los estudios previos no aleatorizados postularon el beneficio de la revascularización coronaria preoperatoria; sin embargo, los resultados no explican el considerable riesgo de la angiografía coronaria y la revascularización en los pacientes de alto riesgo.

Los pacientes que podrían beneficiarse con la revascularización percutánea (RP) son los enfermos de alto riesgo de complicaciones cardiacas; sin embargo, a menos que esté indicada, aún no hay suficientes pruebas como para realizar las RP profilácticas antes de la cirugía no cardiaca.[8] Para los pacientes con indicación de angioplastia preoperatoria, programados para cirugía no cardiaca, quizá la mejor opción sea la angioplastia con balón sin colocación de *stent.*[9]

La efectividad de la revascularización coronaria profiláctica preoperatoria fue investigada recientemente en 101 pacientes con isquemia extensa inducida por estrés, documentada mediante angiografía como enfermedad coronaria multivascular, que iban a ser sometidos a cirugía vascular no cardiaca.[10] Los pacientes se dividieron en dos grupos: con revascularización coronaria preoperatoria (n = 49) y sin ella (n = 52). Del grupo de revascularización no quirúrgica, n = 30 fueron con *stents* con fármacos y dos con *stents* de metal; del grupo con revascularización quirúrgica: n = 17. Todos los pacientes recibieron durante la operación β–bloqueadores, con el objetivo de mantener la frecuencia cardiaca entre 60 y 65 latidos por minuto. La terapia antiplaquetaria dual con Aspirina® y clopidogrel se continuó durante la operación en todos los pacientes sometidos a angioplastia. Después de 30 días y de un año de seguimiento no hubo una diferencia significativa entre los grupos en relación con todas las causas de mortalidad o infarto del miocardio.

Aunque no existió una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, parece que hay una clara tendencia de mejor pronóstico a 30 días después de la cirugía en los pacientes sin revascularización, en comparación con los que tuvieron revascularización coronaria (todas las causas de mortalidad: 11.5 *vs.* 22.5%; muerte combinada e infarto del miocardio: 32.7 *vs.* 42.9%), lo cual desapareció al año (todas la causas de mortalidad: 23.1 *vs.* 26.5%; muerte combinada e infarto del miocardio: 44.2 *vs.* 49.0%) En otras palabras, sólo los pacientes tratados médicamente fueron observados contra los revascularizados en relación con los resultados adversos. Por lo tanto, mantener una agresiva medicación cardioprotectora después de la intervención parece ser prudente para el seguimiento cercano de los pacientes de alto riesgo cardiaco durante los meses siguientes a la cirugía vascular, con el fin de evitar el desa-

rrollo de síntomas isquémicos y realizar la revascularización coronaria cuando se indique.

Después de la angioplastia con la colocación de *stents*, o sin ellos, se ha reportado la presencia de hemorragia severa perioperatoria (terapia antiplaquetaria dual) y de trombosis coronaria letal en el territorio de la arteria tratada (debido a la suspensión de antiplaquetarios).[11,12]

El riesgo asociado con la angioplastia al parecer depende del intervalo de tiempo entre la colocación del *stent* y la cirugía (< 3 a 6 meses *vs.* > 3 a 6 meses), el tipo de angioplastia (con o sin la colocación de *stents)* y el tipo de *stent* (con fármacos o de metal).[13,14]

En los pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria debe posponerse la cirugía no cardiaca al menos 30 días; en los pacientes con indicación de cirugía se ha visto que una operación exitosa reduce el riesgo de eventos cardiacos posoperatorios después de una cirugía no cardiaca.[15]

TRATAMIENTO MÉDICO INTENSIVO

Debido al índice cada día mayor de la colocación de *stents* en pacientes con enfermedad coronaria estable, el incremento también de un efecto altamente beneficioso de la terapia médica óptima y el marcado riesgo perioperatorio elevado asociado con la cirugía en pacientes con *stents* obligan a hacer una evaluación crítica de los beneficios de la angioplastia junto con la terapia médica. El estudio *The Clinical Outcomes Utilization Revascularization and Aggressive Drug Evaluation* (COURAGE) comparó el efecto combinado de la angioplastia y el tratamiento médico óptimo contra la terapia médica sola en los riesgos de muerte e infarto del miocardio no fatal.[16] Los pacientes incluidos eran portadores de enfermedad coronaria estable con una angina clase IV *(Canadian Cardiovascular Society*, o CCS), que más tarde se estabilizaron con el tratamiento médico, y con una estenosis de al menos 70% de una arteria coronaria epicárdica proximal y evidencia electrocardiográfica de isquemia miocárdica o al menos una estenosis de 80% acompañada de angina clásica. Todos los pacientes fueron aleatorizados a cualquier grupo y recibieron todos los días terapia antiplaquetaria con Aspirina® y clopidogrel, y terapia antiisquémica con metoprolol, amlodipino y mononitrato de isosorbide solos o en combinación, como prevención secundaria inhibidora de la enzima convertidora de angiotensina. Todos los pacientes se sometieron a una agresiva modificación del estilo de vida o a la administración de medicamentos para disminuir las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad e incrementar las de alta densidad. Los principales hallazgos de este estudio incluyen que la angioplastia percutánea transluminal más el tratamiento médico intensivo no redujo el infarto del miocardio ni la mortalidad durante el seguimiento de dos años y medio. La frecuencia acumulada a 4.6 años de seguimiento de infarto del miocardio y muerte fue de 19% en el grupo combinado de angioplastia y tratamiento médico, mientras que en el grupo de tratamiento médico solo fue de 18.5%, con una mortalidad de cerca de 8% en los dos grupos. Después de cinco años, 74% de los pacientes del grupo con tratamiento combinado y 72% del grupo con tratamiento médico solo estuvieron libres de angina. En este estudio, los *stents* con fármaco se utilizaron sólo en 31 (2.7%) de los 1 149 pacientes, debido a que no estuvieron disponibles hasta la última fase del estudio.

En la actualidad no existen datos contundentes que indiquen que los *stents* con fármaco, comparados con los de metal, reduzcan la incidencia de infarto del miocardio y de muerte en los pacientes con enfermedad coronaria estable; sin embargo, se ha observado que los *stents* con fármaco han disminuido la frecuencia de la revascularización repetida.[17,18] Es por ello que el uso más frecuente de *stents* con fármacos ha resultado en una frecuencia cada vez más baja de revascularizaciones repetidas y angina, por lo que se espera que de manera alterna mejore el resultado de la angioplastia y el tratamiento médico combinado.

Hasta una tercera parte de los pacientes con tratamiento médico requirieron revascularización coronaria para el control de la angina y síndromes coronarios agudos durante el seguimiento a 4.6 años. Aunque la angioplastia es eficaz en la disminución de la angina y el tratamiento de los síndromes coronarios agudos, no puede ser totalmente excluida, ya que existió un gran cruce entre ambos grupos que pudo haber predispuesto los resultados a favor de la terapia médica; sin embargo, durante el mismo periodo de tiempo, la revascularización adicional fue necesaria en 21.1% de los pacientes del grupo de angioplastia.

Este estudio fue el primero que usó *stents* de manera rutinaria y es el que actualmente usa el tratamiento médico óptimo. A pesar de las limitaciones, este estudio indica que, ante la presencia objetiva de isquemia miocárdica y enfermedad coronaria importante, la angioplastia más el tratamiento médico intensivo no reducen por fuerza la incidencia de eventos cardiovasculares mayores, en comparación con la terapia médica sola. Estos hallazgos pueden ser explicados parcialmente por las diferencias en la morfología de la placa aterosclerótica

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

asociada con enfermedad coronaria estable *vs.* síndrome coronario agudo. Los síntomas de angina e isquemia miocárdica muchas veces se asocian con placas estables. Estas placas tienen una densa capa fibrosa, núcleos lipídicos pequeños y una considerable cantidad de células musculares lisas y colágeno, así como algunos macrófagos. La ruptura potencial de manera aguda es relativamente baja, por lo que es poco probable que las placas estables causen síndromes coronarios agudos.[19]

BETABLOQUEADORES

Los pacientes con enfermedad arterial coronaria o con factores de riesgo para padecerla que son sometidos a cirugía no cardiaca tienen un riesgo significativo de eventos cardiacos perioperatorios, como son muerte, evento vascular cerebral e infarto del miocardio. Se han señalado múltiples mecanismos para infarto perioperatorio; sin embargo, se subrayará el estado hiperadrenérgico con taquicardia sinusal sostenida e incremento en el consumo miocárdico de oxígeno. Landesberg y col.[20] observaron que los eventos isquémicos perioperatorios en pacientes sometidos a cirugía vascular eran precedidos por un incremento significativo de la frecuencia cardiaca durante el posoperatorio inmediato. Aunado a ello, las concentraciones plasmáticas de catecolaminas aumentaban durante las primeras 48 h posteriores a la cirugía y se piensa que tuvieron alguna relación con el incremento de eventos trombóticos, como lo es el infarto del miocardio.[21] La combinación del incremento en las catecolaminas y la taquicardia somete a la placa coronaria a un alto estrés intravascular (fricción), produciendo finalmente la ruptura de la misma con el inicio de un evento trombótico.[22] La función potencial de las catecolaminas y la taquicardia en la patogénesis de los eventos miocárdicos perioperatorios más los reportes clínicos de mejoría en los resultados de pacientes que tomaban β bloqueadores por hipertensión arterial ha despertado un interés muy importante en la utilización de los β bloqueadores durante el periodo perioperatorio.

Los resultados de dos estudios importantes en la década de 1980[23,24] indican un efecto benéfico cardioprotector de los β bloqueadores en la cirugía no cardiaca. Estos hallazgos fueron confirmados más tarde por Mangano y col.[25] en un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo contra control, donde observaron una reducción de 67% de muerte cardiaca posterior al egreso en pacientes que recibieron β bloqueadores perioperatorios. En contraste, algunos estudios previos fallaron en la detección de cualquier efecto cardioprotector en el periodo perioperatorio inmediato. Poldermans y col.[26] reportaron una disminución mayor de 90% de mortalidad perioperatoria e infarto no fatal en pacientes de alto riesgo sometidos a cirugía vascular. A pesar de algunos defectos metodológicos, estos estudios de referencia marcaron la pauta para una extensa investigación en relación con el uso de este grupo de medicamentos en los últimos 8 o 10 años. En fechas recientes el *Canadian Metoprolol After Vascular Surgery Study*[27] no encontró diferencias en la morbilidad y mortalidad posoperatorias a uno y seis meses con el uso de β bloqueadores. Otras evidencias indican firmemente que el control de la frecuencia cardiaca es esencial para disminuir la incidencia de morbilidad y mortalidad cardiaca perioperatoria.[28] Las guías más recientes del *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* revisaron las pruebas disponibles y señalaron un beneficio de los β bloqueadores en los pacientes de alto riesgo en cirugía cardiaca, en especial en cirugía vascular.[29] A pesar de la ausencia definitiva de evidencia, las guías (ACC/AHA) recomiendan iniciar la terapia con β bloqueadores antes de la cirugía y la dosificación, con el objetivo de tener una frecuencia cardiaca en reposo de entre 50 y 60 latidos por minuto, para asegurar que el paciente reciba los beneficios del β bloqueo.

Con la finalidad de investigar los efectos perioperatorios de los β bloqueadores, en fechas recientes se diseñó el estudio *PeriOperative Ischemic Evaluation* (POISE),[30] un estudio aleatorizado y controlado donde se compararon los efectos de la liberación prolongada de succinato de metoprolol contra placebo durante 30 días en relación con riesgos de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con enfermedad aterosclerosa sometidos a cirugía no cardiaca y pacientes con riesgo de padecerla. Los 8 351 pacientes se dividieron en dos grupos: el que recibió succinato de metoprolol (n = 4 174) y el que recibió placebo (n = 4 177). El tratamiento se inició entre 2 y 4 h antes de la cirugía y continuó durante 30 días; la dosis de succinato de metoprolol fue de 200 mg/día en presencia de una frecuencia cardiaca mayor de 50 latidos por minuto y una presión arterial mayor de 100 mmHg. Los puntos primarios de análisis fueron la muerte cardiovascular, el infarto del miocardio no fatal y el paro cardiaco no fatal.

Los efectos benéficos resultaron en una menor cantidad de infartos del miocardio en el grupo de metoprolol (4.2%) que en el grupo de placebo (5.7%) (0.73, 0.60 a 0.89, p = 0.0017), lo cual fue más evidente durante los primeros días posteriores a la cirugía. En contraste, más individuos del grupo de metoprolol que del grupo de

placebo tuvieron evento vascular cerebral (1.0 *vs.* 0.5%) (razón de momios 2.17, IC 95%, p = 0.0053) y la mayoría eran isquémicos.

Murieron más pacientes del grupo de metoprolol (3.1%) que del grupo de placebo (2.3%) (1.33, 1.03 a 1.74, p = 0.0317), por lo que se separaron las curvas de Kaplan–Meier a partir del décimo día. La única causa de muerte significativamente diferente entre los grupos fue la sepsis, o infección, que fue más frecuente en el grupo de metoprolol. Asimismo, en este grupo fueron clínicamente significativas la bradicardia y la hipotensión.

Estos datos indican que, aunque el metoprolol administrado en el perioperatorio reduce el infarto del miocardio, la revascularización cardiaca y la fibrilación auricular a 30 días, en comparación con el placebo, el medicamento también ocasiona un significativo riesgo de muerte, evento vascular cerebral y bradicardia e hipotensión.

El punto culminante de este estudio es que el régimen perioperatorio de β bloqueadores tiene beneficios sin ocasionar un daño sustancial, como fue manifestado en estudios controlados. También se indica que por cada 1 000 pacientes con un perfil de riesgo similar en pacientes sometidos a cirugía no cardiaca, el metoprolol puede prevenir 15 casos de infarto del miocardio, tres revascularizaciones coronarias y siete nuevos eventos clínicos de fibrilación auricular. Sin embargo, la administración de metoprolol daría lugar a ocho muertes, cinco eventos vasculares cerebrales, 53 casos de hipotensión clínicamente significativa y 42 casos de bradicardia en cada 1 000 pacientes tratados. Un estudio multivariado *post hoc* indica que la hipotensión, la bradicardia y el evento vascular clínicamente significativos explican cómo los β bloqueadores incrementan el riesgo de muerte en el estudio (POISE). La sepsis, o infección, fue la única causa de muerte significativamente más común en el grupo de pacientes bajo tratamiento con metoprolol que en el grupo placebo. La hipotensión que causan los β bloqueadores puede predisponer a los pacientes a infección nosocomial,[31,32] además de que el hecho de evitar la taquicardia observada en los pacientes sépticos puede retardar su diagnóstico y tratamiento.

En épocas recientes, y con el objeto de determinar la relación existente entre los β bloqueadores, la frecuencia cardiaca y los resultados cardiovasculares perioperatorios con los diferentes niveles de riesgo cardiovascular, se diseñó un estudio[33] de cohorte retrospectivo que reunió a 2 000 pacientes sometidos a varios procedimientos quirúrgicos no cardiacos, los cuales fueron estratificados según las guías de ACC/AHA en riesgo alto, intermedio o bajo. Los β bloqueadores utilizados fueron metoprolol, atenolol y propranolol. Todos los pacientes que recibieron β bloqueadores tuvieron frecuencias cardiacas más bajas tanto en el preoperatorio como en el intraoperatorio. El grupo de β bloqueadores tuvo una frecuencia mayor de infarto del miocardio a 30 días (2.94 *vs.* 0.74%, p = 0.3) y una mayor mortalidad a 30 días de (2.52 *vs.* 0.25%, p = 0.007), en comparación con el grupo control. Los pacientes que murieron en el grupo de β bloqueadores presentaron una frecuencia cardiaca perioperatoria mayor (86 *vs.* 70 latidos por minuto, p = 0.03); sin embargo, ninguna de las defunciones ocurrió en pacientes de alto riesgo. Con ello se concluyó que los β bloqueadores pueden lograr un adecuado control de la frecuencia cardiaca, que debe ser cuidadosamente monitoreada en pacientes que no son de alto riesgo.

No obstante, una de las grandes limitaciones de este estudio fue su retrospección y el hecho de que no tuvo un régimen uniforme de β bloqueadores, en relación con el tipo, la dosis–duración de la terapia y la utilización concomitante de otros medicamentos.

Los resultados de los metaanálisis más recientes corren en direcciones opuestas. En el metaanálisis de Bangalore y col.[34] se incluyeron 33 estudios con un total de 12 036 pacientes que incorporaron los del estudio POISE[27] y los del estudio DECREASE.[35] Los resultados del estudio POISE tuvieron un incremento en el riesgo de mortalidad de 33% de todas las causas de mortalidad, mientras que en el estudio DECREASE[32] se observó una disminución del riesgo de todas las causas de mortalidad e infartos del miocardio no fatales con un régimen muy diferente de bisoprolol en ambientes similares. En este metaanálisis los β–bloqueadores no se asociaron con ninguna reducción significativa de riesgo de todas las causas de mortalidad, mortalidad cardiovascular o falla cardiaca, pero sí se relacionó con 35% de la disminución de infarto no fatal. Así, se estimó que en cada 1 000 pacientes tratados con β bloqueadores se observa una disminución de 16 infartos no fatales en sobrevivientes —aunque a expensas de tres infartos cerebrales no fatales—, 45 casos con bradicardia severa y 59 con hipotensión y un "potencial" incremento de la mortalidad.

Sin embargo, el concepto actual, a pesar de los diferentes resultados, engloba que la única medida a seguir en el proyecto de mejora en la atención quirúrgica en EUA consiste en continuar el manejo con β bloqueadores en pacientes que ya los tomaban. Esta recomendación jamás se ha puesto en duda y no hay estudio que haya demostrado lo contrario.

El metaanálisis de Bangalore y col.[31] constituye la mayor contribución, debido a varios aspectos:

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

1. Incorpora los datos encontrados en el estudio POISE,[27] que es el estudio multinacional más grande.
2. Estratifica los estudios en riesgo alto o bajo, de acuerdo con la calidad de manejo de los estudios.
3. Reporta una serie de subanálisis interesantes que manifiestan la eficacia de los β bloqueadores.

Hay que recordar que no debe ignorarse la taquicardia en el periodo perioperatorio y que los β–bloqueadores son muy importantes para un tratamiento adecuado. Si el paciente padece taquicardias, se deberán utilizar β bloqueadores, aunque hay que ser muy cuidadoso en el protocolo de dosificación. Poldermans[32] señala que "el control de la frecuencia cardiaca es esencial". Se han utilizado diferentes esquemas, tomados del POISE, que consisten en administrar los β bloqueadores antes de la cirugía y con una dosis ajustada, para prevenir sobredosificación durante la cirugía (hipotensión y taquicardia).

Con todo ello, la conducta actual debe considerar los conceptos mencionados, sin tomar decisiones radicales, hasta que sean examinados con mayor detalle muchos más estudios y resultados, y esperar que el grupo de trabajo de ACC/AHA determine en las nuevas guías de cirugía no cardiaca la función y las indicaciones de los β bloqueadores perioperatorios.

ESTATINAS

La cirugía somete a los pacientes a un estrés cardiovascular extremo, debido a sus efectos inflamatorios, hipercoagulables e hipóxicos, así como a un tono simpático aumentado. La elevación de las sustancias, como el factor de necrosis tumoral alfa, la interleucina 1 y 6, la proteína C reactiva, el factor VIII y la reactividad plaquetaria, así como la disminución de la antitrombina III, promueven el daño coronario mediante la fisura de placas seguida de trombosis coronaria, lo cual resulta en isquemia miocárdica perioperatoria, que puede exacerbarse en los pacientes con anemia, hipotermia y anestesia. Las estatinas pueden contrarrestar los componentes individuales del daño miocárdico perioperatorio mediante la estimulación del precondicionamiento cardiaco.

Las estatinas poseen efectos antiinflamatorios y son capaces de revertir la disfunción endotelial. Sus numerosos efectos pleiotrópicos pueden resultar en una mejoría de la función endotelial y estabilización de la placa coronaria. Ésta puede ser la explicación de los posibles efectos perioperatorios cardioprotectores de las mismas. El uso perioperatorio de las estatinas puede asociarse con una reducción de la mortalidad perioperatoria en los pacientes sometidos a cirugía no cardiaca y cirugía cardiaca.[36–38] Un metaanálisis reciente examinó si las estatinas tenían un efecto cardioprotector durante el periodo perioperatorio e incluyó 18 estudios con grupos control: dos estudios aleatorizados (n = 177), 15 estudios de cohorte (n = 1 431) y un estudio de casos y controles (n = 480). Las estatinas estuvieron asociadas con una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad perioperatoria y de síndromes coronarios agudos. Sin embargo, aunque aún se necesitan grandes estudios aleatorizados para tener pruebas contundentes, la recomendación de la terapia con estatinas durante el periodo perioperatorio constituye una indicación médica independientemente de la cirugía. Existen pruebas que indican que la terapia crónica con estatinas no debe ser suspendida en el posoperatorio en pacientes de alto riesgo.[39]

En un estudio retrospectivo de 780 591 pacientes sometidos a cirugía no cardiaca, el uso de estatinas durante los primeros dos días de hospitalización se asoció con una menor mortalidad cardiovascular (2.1 *vs.* 3.0%, $p < 0.01$).[40]

La cirugía vascular es una de las intervenciones que más se relacionan con complicaciones cardiovasculares posoperatorias. En un estudio de casos y controles se demostró que el uso de estatinas en el perioperatorio de cirugía vascular reduce hasta 4.5 veces la mortalidad.[41] Otro estudio retrospectivo en pacientes sometidos a cirugía de la aorta abdominal demostró que el uso de estatinas se relacionó con un menor riesgo de infarto del miocardio a 30 días y una disminución de la mortalidad (OR 0.24, IC 95%, 0.10 a 0.70, $p = 0.001$).[42]

Un reciente metaanálisis de estudios de cohorte de cirugía cardiaca y no cardiaca demostró que el uso de estatinas durante el perioperatorio se asocia con una menor incidencia de muerte perioperatoria y de síndromes coronarios agudos. Toda esta información demuestra la utilidad del uso de las estatinas; si bien mucha de esta información ha procedido de estudios observacionales, no hay que quitar el dedo del renglón al realizar estudios clínicos aleatorizados que ayuden a determinar las dosis, la duración y el tipo de estatina que ofrece los mejores resultados.

TRANSFUSIÓN PERIOPERATORIA

Los pacientes con riesgo cardiaco dependen de un flujo coronario aumentado para mantener un adecuado flujo

arterial de oxígeno, que conserve la buena función del miocardio. Estos pacientes son particularmente susceptibles a la isquemia que se asocia con los estados de anemia. Como es bien sabido en cirugía cardiaca, los pacientes toleran de una manera adecuada la hemodilución isovolémica para conseguir niveles de hemoglobina entre 9.9 y 12.6 g/dL, con lo que se logra aumentar el índice cardiaco y la extracción de oxígeno sin sufrir complicaciones de isquemia.[43]

El estudio de requerimientos de transfusión en cuidados críticos (TRICC Trial) es el único estudio controlado con suficiente poder estadístico que ha examinado el efecto en la morbilidad y mortalidad de dos esquemas de transfusión: el liberal (umbral de transfusión: 10 g/dL, objetivo de hemoglobina: de 10 a 12 g/dL) *vs.* el restrictivo (umbral de transfusión: 7 g/dL, objetivo de hemoglobina: de 7 a 9 g/dL), y que ha concluido que un umbral de transfusión de 7 g/dL es seguro en los pacientes críticos con afecciones cardiovasculares, puesto que ambas modalidades de tratamiento no mostraron diferencias significativas.[44]

Vale la pena mencionar que dichos estudios se han enfocado en pacientes sin síntomas, por lo que se recomienda la transfusión en pacientes isquémicos conocidos que cursan con datos de síndrome anémico o angina. En la actualidad no hay un umbral universal de hemoglobina donde se indique la transfusión. La pauta deben constituirla los datos de oxigenación tisular inadecuada que presente el paciente, independientemente del nivel de hemoglobina.

REFERENCIAS

1. **Landesberg G:** The pathophysiology of perioperative myocardial infarction: facts and perspectives. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003;17:90–100.
2. **Mangano DT:** Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 1990;72:153–84.
3. **Fleisher L, Beckman J, Brown K *et al.:*** ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2007;50: e159–241.
4. **Cuthbertson BH, Amiri AR, Croal BL *et al.:*** Utility of B–type natriuretic peptide in predicting perioperative cardiac events in patients undergoing major non–cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2007;99:170–176.
5. **Gibson SC, Payne CJ, Byrne DS *et al.:*** B–type natriuretic peptide predicts cardiac morbidity and mortality after major surgery. *Br J Surg* 2007;94:903–909.
6. **Hassan SA, Hlatky MA, Boothroyd DB *et al.:*** Outcomes of non–cardiac surgery after coronary bypass surgery or coronary angioplasty in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Am J Med* 2001;111:260–266.
7. **McFalls EO, Ward HB, Moritz TE:** Coronary–artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2795–2804.
8. **Auerbach A, Goldman L:** Assessing and reducing the cardiac risk of non cardiac surgery. *Circulation* 2006;113:1361–1376.
9. **Breen P, Lee JW, Pomposelli F, Park KW:** Timing of high–risk vascular surgery following coronary artery bypass surgery: a 10–year experience from an academic medical centre. *Anaesthesia* 2004;59:422–427.
10. **Poldermans D, Shouten O, Vidakovic R:** A clinical randomized trial to evaluate the safety of non invasive approach in high risk patients undergoing major vascular surgery. The DECREASE V pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49: 1763–1769.
11. **Kertai MD, Bogar L, Gal J, Poldermans D:** Pre–operative coronary revascularization: an optimal therapy for high risk vascular surgery patients? *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50:816–827.
12. **Riddell JW, Chiche L, Plaud B. Hamon M:** Coronary stents and noncardiac surgery. *Circulation* 2007;116:378–382.
13. **Vicenzi MN, Meislitzer B, Heitzinger B, Halaj M, Fleisher LA *et al.:*** Coronary artery stenting and non–cardiac surgery–a prospective outcome study. *Br J Anaesth* 2006;96:686–893.
14. **Spahn DR, Howell SJ, Delabays A, Chassot PG:** Coronary stents and perioperative antiplatelet regimen: dilemma of bleeding and stent thrombosis. *Br J Anaesth* 2006;96:675–677.
15. **Howard AGM, de Bono J, Hudsmith L *et al.:*** Coronary artery stents and non–cardiac surgery. *Br J Anaesthesia* 2007; 98:560–574.
16. **Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK:** Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503–1516.
17. **Kastrati A, Mehilli J, Pache J:** Analysis of 14 trials comparing sirolimus–eluting stents with bare–metal stents. *N Engl J Med* 2007;356:1030–1039.
18. **Mauri L, Hsieh W, Massaro JM, Ho KKL, D'Agostino R *et al.:*** Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug–eluting stents. *N Engl J Med* 2007;356:1020–1029.
19. **Waxman S, Ishibashi F, Muller JE:** Detection and treatment of vulnerable plaques and vulnerable patients: a novel approach to prevention of coronary events. *Circulation* 2006; 114:2390–2411.
20. **Landesberg G, Mosser M, Zahger D:** Myocardial infarction after vascular surgery: the role of prolonged stress–induced ST depression–type ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(7):1839–1845.
21. **Parker SD, Breslow MJ, Frank SM:** Perioperative ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. Catecholamine and cortisol responses to lower extremity revascularization: correlation with outcome variables. *Crit Care Med* 1995;23(12):1954–1961.
22. **London MJ:** Multilead precordial S–T monitoring: "the next generation"? *Anesthesiology* 2002;96(2):259–261.
23. **Stone JG, Foex P, Sear JW:** Myocardial ischemia in untreated hypertensive patients: effects of a single small oral

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

dose of a β adrenergic bloking agent. *Anesthesiology* 1988; 68(4):495–500.

24. **Pasternack PF, Imparato AM, Baumann FG:** The hemodynamics of β blockade in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair. *Circulation* 1987;76(3):1111–1117.
25. **Mangano DT, Layung EL, Wallace A:** Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after non cardiac surgery. *N Engl J Med* 1996;335(23):1713–1720.
26. **Poldermans D, Boersma E, Bax JJ:** Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiographic Study Group. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high risk patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 1999;341(24): 1789–1794.
27. **Yang H, Raymer K, Butler R:** The effects of perioperative β blockade: results of the Metoprolol after Vascular Surgery (MaVS) study, a randomized controlled trial. *Am Heart J* 2006;152(5):938–990.
28. **Feringa HH, Baxx JJ, Boersma E:** High–dose β–blockers and tight heart rate control reduce myocardial ischemia and troponin T release in vascular surgery patients. *Circulation* 2006;114(1)(Suppl):1344–1349.
29. **Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA:** American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2006;113(22):2662–2674.
30. **Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K *et al.:*** Effects of extended–release metoprolol succinate in patients undergoing non–cardiac surgery (POISE trial): a randomized controlled trial. 2008;371:1839–1847. www.thelancet.
31. **Kohsaka S, Menon V, Lowe AM:** Systemic inflammatory response syndrome after acute myocardial complicated by cardiogenic shock. *Arch Intern Med* 2005;165:1643–1650.
32. **Moore FA:** The role of gastrointestinal tract in postinjury multiple organ failure. *Am J Surg* 1999;178:449–453.
33. **Kaafarani HMA, Atluri PV, Thorby J, Itami KMF:** β–blockade in noncardiac surgery. *Arch Surg* 2008;143(10): 940–944.
34. **Bangalore S, Wetterslev J, Pranesh S:** Perioperative beta blockade in patients having non–cardiac surgery: a meta–analysis. *Lancet* 2008;372(9656):1962–1976.
35. **Poldermans D, Schouten O, Vidakavic R:** A clinical randomized trial to evaluate the safety of a noninvasive approach in high risk patients undergoing major vascular surgery. *JACC* 2007;49(17):1763–1769.
36. **Boushra NN, Muntazar M:** Review article: the role of statins in reducing perioperative cardiac risk: physiologic and clinical perspectives. *Can J Anesth* 2006;53:1126–1147.
37. **Hindler K, Shaw A, Samuels J, Fulton S, Collard C *et al.:*** Improved postoperative outcomes associated with preoperative statin therapy. *Anesthesiology* 2006;105:1260–1272.
38. **Kersten JR, Fleisher LA:** Statins. The next advance in cardioprotection? *Anesthesiology* 2006;105:1079–1080.
39. **Le Manach Y, Godet G, Coriat P:** The impact of postoperative discontinuation or continuation of chronic statin therapy on cardiac outcome after major vascular surgery. *Anesth Analg* 2007;104:1326–1333.
40. **Lindenauer PK, Pekow P, Wang K *et al.:*** Lipid–lowering therapy and in–hospital mortality following major noncardiac surgery. *JAMA* 2004;291:2092–2099.
41. **Poldermans D, Bax JJ, Kertai MD *et al.:*** Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality in patients undergoing major noncardiac vascular surgery. *Circulation* 2003;107:1848–1851.
42. **Kertai MD, Boersma E, Westerhout CM *et al.:*** Association between long–term statin use and mortality after successful abdominal aortic aneurysm surgery. *Am J Med* 2004; 116:96–103.
43. **Licker M, Ellenberger C, Sierra J *et al.:*** Cardiovascular response to acute normovolemic hemodilution in patients with coronary artery diseases: assessment with transesophageal echocardiography. *Crit Care Med* 2005;33:591–597.
44. **Hebert PC, Yetisir E, Martin C *et al.:*** Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit Care Med* 2001;29:227–234.

Capítulo 23

Infarto del miocardio perioperatorio

Pastor Luna Ortiz

INTRODUCCIÓN

Los avances en las técnicas quirúrgicas y el cuidado anestésico en los pacientes de edad avanzada han logrado que algunos procedimientos más complejos se lleven a cabo en pacientes de mayor edad con probabilidad de padecer enfermedad cardiovascular.

La frecuencia del infarto del miocardio (IM) en la población quirúrgica es muy baja —menor de 1%— y la prevalencia se concentra particularmente en los pacientes sometidos a cirugía torácica, abdominal o vascular, en especial cuando son mayores de 70 años de edad.[1,2] El riesgo de IM perioperatorio o muerte cardiaca es menor de 1% para los pacientes que no tienen enfermedad de las arterias coronarias,[3] pero aumenta al doble en presencia de enfermedad vascular aterosclerótica coronaria.[4] Además, la frecuencia de la enfermedad cardiovascular aumenta con la edad, y un cuarto de los pacientes de cirugía no cardiaca se llevan a cabo en pacientes de más de 65 años de edad y se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad.[5]

El infarto del miocardio perioperatorio (IMP) es uno de los factores más importantes de predicción de morbilidad y mortalidad asociada con la cirugía no cardiaca.[6–9]

DEFINICIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) requiere que al menos dos de los siguientes tres requisitos estén presentes para el diagnóstico de infarto del miocardio, historia de dolor torácico tipo isquémico, cambios electrocardiográficos seriados y elevación de los biomarcadores en plasma de lesión miocárdica.[10] Estos criterios fueron revisados en 2000 por un consenso de las comunidades europea y americana de cardiólogos, que indicaron que los pacientes quirúrgicos deben tener una elevación de enzimas con dolor torácico característico, cambios electrocardiográficos o intervención en las arterias coronarias.[11]

Existe una variedad de biomarcadores para documentar la necrosis del miocito, pero la más usada y aceptada ha sido la creatinfosfocinasa en banda miocárdica (MBCPK); sin embargo, hoy las troponinas cardiacas han reemplazado a la MBCPK.[12] La troponina T (TnT) y la troponina I (TnI) son las más específicas para el corazón y están elevadas durante más tiempo, aunque las dos tienen el pico de elevación más o menos al mismo tiempo que la MBCPK.[13] Otros biomarcadores, como las mioglobinas, son útiles sólo en los pacientes que no tienen trauma. Los pacientes con falla renal pueden tener elevados estos marcadores y ello puede relacionarse con resultados cardiacos adversos.[14]

FISIOPATOLOGÍA

Las fluctuaciones hemodinámicas y metabólicas del perioperatorio afectan la homeostasis del sistema cardiovascular, lo cual puede producir isquemia miocárdica.[15]

La mayoría de los episodios de isquemia ocurren después de la operación y no durante ella. Los factores que

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

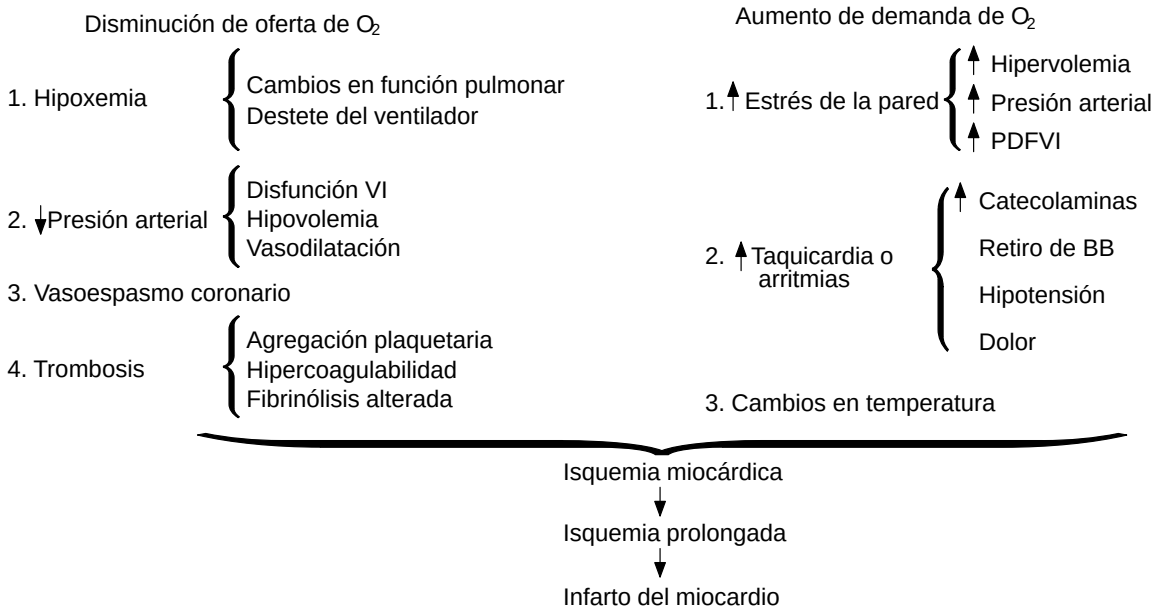


Figura 23–1. Patogénesis del infarto del miocardio.

pueden alterar el balance entre la oferta y la demanda de oxígeno miocárdico y pueden determinar la isquemia perioperatoria incluyen hipoxemia, aumento en los niveles de catecolaminas, desviaciones del líquido intersticial e intravascular, activación plaquetaria, suspensión de fármacos, espasmo, trombosis de las arterias coronarias y cambios en la temperatura corporal, la presión arterial sistémica, la coagulación, la respiración y el metabolismo del ácido araquidónico.[16,17]

Además, la inflamación puede aumentar la actividad procoagulante, la activación plaquetaria y la producción de factor tisular, así como alterar el complejo equilibrio entre la trombosis endógena y los factores fibrinolíticos que pueden producir trombosis coronaria.[18] Todos estos factores se describen en la figura 23–1.

El infarto del miocardio perioperatorio ocurre al final del procedimiento o entre 14 y 96 h después de una cirugía no cardiaca[19,20] (figura 23–1).

Aunque el mecanismo exacto del IM perioperatorio se desconoce, se asume que es igual al IM no quirúrgico,[21] que se caracteriza por la ruptura aguda de una placa aterosclerótica y trombosis coronaria.[22,23] Esta hipótesis se basa en la gran prevalencia de placas ulceradas y trombosis coronaria (> 50%) encontrada en estudios retrospectivos en autopsias de pacientes que tuvieron cirugía no cardiaca electiva o de emergencia, y presentaron infarto del miocardio perioperatorio fatal entre 1980 y 1990.[24] Sin embargo, en los pacientes de alto riesgo sometidos a cirugía vascular con monitoreo electrocardiográfico,[25] la mayoría de los eventos isquémicos (67%), incluidos los que culminaron en IM, comenzaron entre 50 min antes y 60 min después del final de la cirugía y durante la emergencia de la anestesia, momento que se caracteriza por aumentos en la frecuencia cardiaca, la presión arterial y la descarga simpática.[26] En 67% de los pacientes con IMP los niveles de troponina tuvieron valores elevados y ello contribuyó al diagnóstico de IM en menos de 18 h después de la cirugía sin elevación del segmento ST.[25] En un pequeño grupo se efectuó una angiografía coronaria siete días después del IM, que reveló la presencia de enfermedad crónica y grave de las arterias coronarias, sin trombo o placa ulcerada.[25] Estos hallazgos soportan la hipótesis de que los cambios hemodinámicos desempeñan un papel importante al final de la cirugía y en las horas tempranas del posoperatorio. La taquicardia en presencia de estenosis coronaria fija puede producir acortamiento del tiempo diastólico y disminuir el flujo coronario y miocárdico.[27,28] La vasoconstricción secundaria a la isquemia puede aumentar la disminución del flujo sanguíneo coronario.[29,30]

La hipótesis de que la taquicardia prolongada y la isquemia inducida por estrés participan en la evolución del IMP se apoya en la disminución de la mortalidad cardiaca —de 34 a 3.4%— con el uso profiláctico preoperatorio de bisoprolol en los pacientes de alto riesgo sometidos a cirugía vascular.[31] Es por ello que la fisiopatología del IMP se relaciona con alteraciones en el balance de la oferta y la demanda de oxígeno miocárdico.

La reacción inflamatoria posoperatoria tiene una función importante en la ocurrencia de infarto del miocardio durante los primeros días del posoperatorio.

La activación inflamatoria puede ser responsable de la extravasación de líquidos en el espacio intersticial y del desarrollo de un estado hipercoagulable con disfunción de órganos.[32]

Las alteraciones de la fibrinólisis con aumentos del inhibidor del activador del plasminógeno tisular (iAPT) se observan en el posoperatorio (24 h), después de la reconstrucción de una hernia inguinal,[33] aunque vuelven a los valores normales tres días después. El aumento temporal del inhibidor del activador del plasminógeno tisular puede ser el responsable de la alteración en la fibrinólisis y del aumento de riesgo de isquemia miocárdica.[34]

SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Etiología

Los síndromes coronarios agudos se asocian con inflamación de la placa aterosclerótica, lesión endotelial coronaria, estenosis arterial coronaria y cambios estructurales y funcionales complejos de la placa.[35,36]

La morfología estructural, la composición celular y la actividad biológica de la placa coronaria están estrechamente relacionadas.[37] La inestabilidad de la placa se correlaciona más con la actividad biológica y la composición celular que con los hallazgos angiográficos.[38]

La interacción entre los factores funcionales y morfológicos es impredecible; algunos factores exógenos (como estrés mecánico, tono vasomotor, infección, viscosidad de la sangre y coagulabilidad) modifican más esta interacción y hacen que el resultado final sea impredecible. La inflamación multifocal arterial y sistémica puede ser un factor de riesgo independiente para eventos coronarios agudos,[39] que apoya el concepto de "paciente vulnerable".[40]

Con frecuencia la progresión de la placa es abrupta, impredecible y relacionada con episodios de trombosis (que a su vez son iniciados por una ruptura de la placa, erosión, activación endotelial o inflamación). En ausencia de estado hipercoagulable, el trombo puede permanecer mural más que hacerse oclusivo y puede ser que no produzca síntomas, a menos que sufra embolia.[41]

La ruptura de la placa es más frecuente durante la actividad física extrema o el estrés emocional.[42] La activación del sistema nervioso simpático en estas situaciones produce un aumento de la concentración en plasma de catecolaminas y de viscosidad de la sangre, presión arterial y frecuencia cardiaca, que se acompañan de aumentos detectables en la agregación plaquetaria y disminución en la actividad fibrinolítica, que tienden a favorecer la trombosis.[43]

El periodo perioperatorio se caracteriza por la estimulación adrenérgica y el aumento de coagulación y disminución de actividad fibrinolítica. Si el flujo sanguíneo coronario se interrumpe durante periodos prolongados de más de 30 min, se produce un infarto del miocardio; si persiste la oclusión coronaria, aumenta el tamaño del infarto. La pérdida de miocardio funcional produce disfunción ventricular izquierda, que puede influir en la calidad de vida y ocasionar muerte prematura.[44]

Existen evidencias patológicas y angiográficas de que la etiología del IMP es igual en los pacientes no quirúrgicos.[45] La angiografía muestra enfermedad de las arterias coronarias extensa.

La mayoría —más de 80%— ocurren temprano, después de la cirugía, y son asintomáticas, no muestran onda Q y son comúnmente precedidos por depresión del segmento ST, más que por elevación del segmento ST.

Aunque la depresión del segmento ST casi siempre refleja isquemia subendocárdica, es reversible la mayoría de las veces y no es inconsistente con un infarto del miocardio.

Durante la evolución temprana de un IM puede faltar la elevación del segmento ST.[46] Por ello, en la práctica clínica actual, el infarto agudo del miocardio (IAM) se divide en el que tiene elevación del segmento ST y en el que no tiene elevación. Así, la depresión del segmento ST prolongado puede reflejar isquemia miocárdica en evolución o el inicio de un infarto del miocardio. La mayoría de los episodios isquémicos tienden a comenzar al final de la cirugía o en la emergencia de la anestesia.[47]

DIAGNÓSTICO

De acuerdo con la definición de la OMS, al menos dos de los siguientes tres criterios deben estar presentes en el diagnóstico de IM:

1. Dolor torácico isquémico típico.
2. Enzimas aumentadas.
3. Cambios electrocardiográficos típicos.

El IM perioperatorio es silencioso la mayoría de las veces y el electrocardiograma es difícil de interpretar, porque no exhibe elevaciones características del segmento ST.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El desarrollo de exámenes de las troponinas cardiacas T e I (cTnT y cTnI, respectivamente), las cuales son muy específicas y tienen una gran sensibilidad para la lesión isquémica miocárdica, son la base para la definición revisada por la Sociedad de Cardiología Europea y el Colegio Americano de Cardiología.[48] Cualquiera de los dos criterios siguientes satisface el diagnóstico de IM agudo en evolución o reciente:

1. Elevación típica y disminución gradual de la concentración de troponinas.
2. Hallazgos patológicos de IM.

VALORACIÓN PREOPERATORIA

Hay dos factores importantes que contribuyen al riesgo perioperatorio: el primero se relaciona con el tipo de cirugía y con el grado de cambios hemodinámicos asociados con la técnica específica de la cirugía, y el segundo se vincula con las características del paciente.

En algunos casos, como en la cirugía vascular para enfermedad vascular periférica, las dos condiciones coexisten debido a las enfermedades asociadas, como la enfermedad de las arterias coronarias, la insuficiencia cardiaca congestiva y las enfermedades cerebrovascular, renal y pulmonar.[49] Cuando la cirugía se hace de emergencia el riesgo aumenta considerablemente.

La historia debe dirigirse a la investigación de una condición cardiaca activa (angina previa, infarto del miocardio reciente o pasado, insuficiencia cardiaca, arritmia sintomática, marcapasos y desfibriladores implantados).

Es muy frecuente que la diabetes y la hipertensión se diagnostiquen por primera vez en la valoración preoperatoria; se sabe que la diabetes no diagnosticada en la población de entre 20 y 74 años de edad es de 2.0 y 2.4% con una prevalencia de 3.3 y 5.8% de diabetes diagnosticada, respectivamente.[50] Los factores de riesgo, como la hipertensión y la enfermedad pulmonar crónica, desempeñan un papel como factores de predicción de malos resultados.[51]

Los pacientes con hipertensión arterial sistémica mal controlada o hipertensión lábil tienen un riesgo aumentado de arritmias perioperatorias e isquemia miocárdica. La función pulmonar disminuida se ha descrito como un factor de predicción de mortalidad perioperatoria. La capacidad funcional disminuida menor de 4 METs se asocia con una mayor frecuencia de eventos cardiacos.

En los pacientes con enfermedad arterial coronaria hay que subrayar tres aspectos:

1. Cantidad de miocardio dañado.
2. Umbral de isquemia.
3. Función ventricular.

Tomar en cuenta estos tres aspectos es muy importante en la valoración preoperatoria, porque algunas veces se requieren pruebas de laboratorio complementarias. En la terapia perioperatoria los bloqueadores beta representan una estrategia excelente en los pacientes de alto riesgo.

PREVENCIÓN DEL INFARTO DEL MIOCARDIO PERIOPERATORIO

Se han usado dos estrategias en un intento por disminuir la frecuencia de IMP y otros eventos cardiacos y complicaciones: la revascularización coronaria preoperatoria y el tratamiento farmacológico.

Revascularización coronaria preoperatoria

La efectividad de la revascularización coronaria preoperatoria (RCP) continúa siendo controversial. Los que la proponen en forma "profiláctica" en pacientes seleccionados afirman que mejora los resultados perioperatorios y a largo plazo.[52] Los oponentes puntualizan que la morbilidad y la mortalidad de la intervención percutánea coronaria y la cirugía de revascularización coronaria en los pacientes vasculares de edad avanzada sobrepasan los beneficios.[53]

Angioplastia coronaria transluminal percutánea

Los pacientes sometidos a una cirugía no cardiaca después de una angioplastia tienen una frecuencia de IMP no fatal y muerte cardiaca perioperatoria muy baja.[54] Además, si la angioplastia se llevó a cabo menos de 90 días antes de la cirugía, se pierde cualquier beneficio potencial.

Stent coronario

Los pacientes sometidos recientemente a la colocación de *stent* coronario tienen un alto riesgo de sufrir un IMP.[55,56]

De 40 pacientes con *stent* coronario en menos de seis semanas y sometidos a cirugía no cardiaca mayor, siete presentaron IMP, once sangraron y ocho murieron. Todos los infartos, muertes y hemorragias ocurrieron en pacientes con *stent* en menos de 14 días y los eventos cardiacos fatales fueron causados principalmente por trombosis del *stent*, quizá por haber suspendido los antiplaquetarios uno o dos días antes de la cirugía. En contraste, los pacientes con medicación antiplaquetaria sufrieron sangrado severo

La trombosis del *stent* es una complicación seria y la mayoría de las veces produce infarto con onda Q y la muerte.[57] La terapia dual con tienopiridinas (clopidogrel) y Aspirina® reduce a menos de 1% la frecuencia de trombosis temprana.[58]

El riesgo de que el *stent* sufra trombosis disminuye con la reendotelización de la superficie endotelial denudada por completo durante la colocación del mismo. La reendotelización ocurre cerca de ocho semanas después de colocar el *stent*[59] y, por otro lado, la reestenosis se desarrolla entre seis y ocho semanas posteriores.

La cirugía no cardiaca electiva debe posponerse al menos dos semanas, pero se prefieren entre cuatro y seis semanas.[60]

En este tiempo se permite completar la medicación dual anticoagulante, lo cual reduce la frecuencia de la trombosis temprana y permite que el *stent* de metal se endotelice.

En la actualidad se usan más los *stents* con fármacos antiproliferativos que retardan la endotelización,[61] lo cual puede aumentar el riesgo de trombosis temprana y tardía, por lo que se recomienda administrar tratamiento dual entre 5 y 12 meses.[62]

Recomendaciones para la cirugía de revascularización coronaria preoperatoria

Las indicaciones para revascularización coronaria preoperatoria son casi las mismas que las que no van a tener cirugía no cardiaca, e incluyen:[63]

1. Riesgo aceptable con miocardio viable con lesión de tronco.
2. Enfermedad de tres vasos y disfunción ventricular.
3. Enfermedad de dos vasos con obstrucción severa de la descendente anterior.
4. Isquemia intratable.

Si la cirugía no cardiaca se indica después de revascularización coronaria quirúrgica, se sugiere posponer la cirugía electiva al menos cuatro semanas.[64]

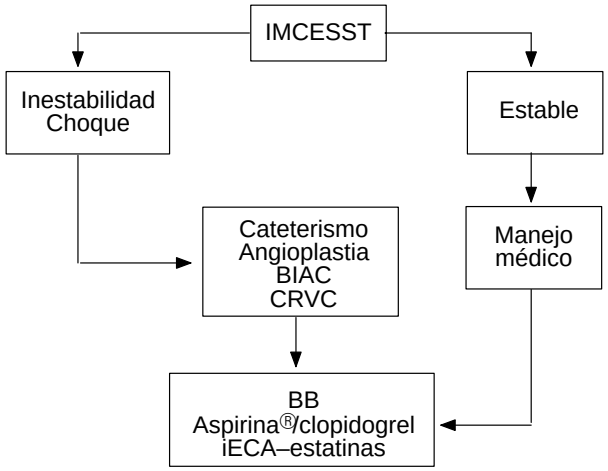


Figura 23–2. Factores que determinan la isquemia miocárdica perioperatoria y el infarto del miocardio.

Estrategias terapéuticas

Para el propósito del tratamiento, el infarto del miocardio perioperatorio puede categorizarse en infarto del miocardio sin elevación del ST (IMSESST) y con elevación del ST (IMCESST); la mayoría de los pacientes con IMP tienen IMSESST, manifestado por depresión del segmento ST, visible en el electrocardiograma.[65]

En general, el tratamiento inicial del IMSESST en el medio no quirúrgico incluye estabilización hemodinámica y estratificación del riesgo, mientras que el IMCESST necesita terapia de reperfusión aguda con agentes fibrinolíticos o con intervención coronaria percutánea (PCI).

La terapia fibrinolítica no se recomienda actualmente en el IMSESST e incluso puede ser peligrosa.[66] Las opciones de tratamiento para el IMP son limitadas, debido al riesgo de sangrado en el sitio de la cirugía durante el periodo posoperatorio temprano.

En el periodo perioperatorio se recomiendan métodos más conservadores, con la angiografía de urgencia y las intervenciones coronarias percutáneas (PCI) reservadas para pacientes con IMCESST o IM sin elevación del ST que son de alto riesgo o tienen inestabilidad hemodinámica.

En las figuras 23–2 y 23–3 se ilustran los algoritmos sugeridos para el manejo perioperatorio del IMCESST y del IMSESST.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento de los pacientes con IM en el posoperatorio consiste en un control agresivo del dolor, bloqueadores beta, antiplaquetarios y anticoagulantes.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

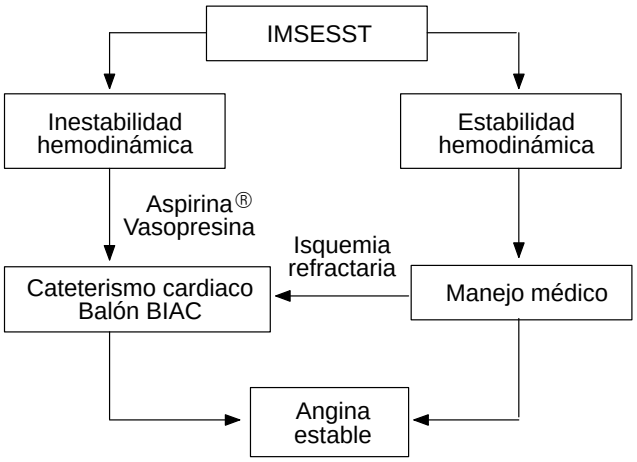


Figura 23–3. Síndromes coronarios agudos.

Antiplaquetarios

El tratamiento antiplaquetario se logra principalmente por medio de la Aspirina®, que se debe administrar en dosis de 325 mg masticados tan pronto como se sospeche el IM. La Aspirina® inhibe la agregación plaquetaria y ha demostrado que mejora los resultados cuando se administra tempranamente.[67] Sin embargo, el ácido acetilsalicílico es un agente antiplaquetario débil, porque sólo inhibe una de las vías (tromboxano A2) que producen la agregación plaquetaria.

Otros inhibidores plaquetarios incluyen las tienopiridinas, como la ticlopidina y el clopidogrel, que son agentes que bloquean la agregación plaquetaria mediante la inhibición del adenosín–difosfato (ADP).

Debido a sus efectos colaterales menores y su perfil de seguridad, el clopidogrel ha reemplazado a la ticlopidina en todas las indicaciones clínicas. Los estudios clínicos han demostrado una reducción en evento vascular cerebral (EVC) de infarto del miocardio (IM) o muerte vascular con el uso de clopidogrel, en comparación con la Aspirina®.

El clopidogrel se puede usar como una alternativa a la Aspirina® en pacientes con alergia o intolerancia al ácido acetilsalicílico; en general se usan combinados el clopidogrel y la Aspirina® en los pacientes con síndromes coronarios agudos o que tienen angioplastia con *stent*. Cuando se administra en combinación con Aspirina®, el clopidogrel aumenta el riesgo relativo de sangrado perioperatorio hasta 50%,[68] por lo que debe suspenderse al menos cinco días antes de un procedimiento electivo.

Sin embargo, el riesgo absoluto de sangrado permanece bajo y la cirugía de urgencia o emergencia no debe posponerse porque el paciente esté tomando clopidogrel y Aspirina®.

Los antagonistas de los receptores plaquetarios glicoproteína IIb/IIIa interfieren con estos receptores, que actúan en las vías comunes finales de la agregación plaquetaria e incluyen el abciximab, el tirofibán y el eptifibatide, cuya administración intravenosa produce un alto grado de inhibición de la agregación plaquetaria, que tiene mayor beneficio en las angioplastias coronarias. El aumento del riesgo de sangrado profuso con estos agentes contraindica su uso durante el perioperatorio.

Anticoagulantes

Se sabe que el infarto agudo del miocardio está asociado con un aumento en la actividad de la trombina.[69] La inestabilidad de la placa y la ruptura producen expresión de factor tisular, que genera trombina.

Así, el tratamiento fibrinolítico y antiplaquetario se puede combinar con anticoagulantes y antitrombínicos. La heparina no fraccionada es un inhibidor indirecto de la trombina, que ejerce un efecto sólo después de unirse a la antitrombina III, y se usa frecuentemente para tratar a pacientes con infarto del miocardio.

Las heparinas de bajo peso molecular también activan la antitrombina III, pero tienen mayor actividad contra el factor Xa y una cinética predecible, se pueden administrar por vía subcutánea dos veces al día y no requieren monitoreo del tiempo parcial de tromboplastina (TPT).

Estas propiedades farmacológicas ofrecen ventajas para su uso clínico, pero su vida media prolongada es una desventaja en el perioperatorio, porque el riesgo de sangrado es alto.

Alivio del dolor

El dolor debe tratarse con analgésicos opiáceos. Se prefiere la morfina IV, debido a sus propiedades para disminuir la precarga. El objetivo final del tratamiento es eliminar la isquemia, además de procurarle comodidad al paciente. El control del dolor previene elevaciones de catecolaminas características de las etapas tempranas del IM agudo y disminuye también el consumo de oxígeno del miocardio, logrando así la cardioprotección.

La nitroglicerina también puede usarse para el tratamiento del dolor, pues los nitratos producen vasodilatación coronaria, disminución de la precarga (venodilatación) y aumento de la perfusión en las zonas isquémicas del miocardio. En dos grandes estudios[70,71] no se encontraron beneficios en la sobrevida con la administración de nitratos en etapas tempranas ni después de un año de

seguimiento. Así, el uso de nitratos es opcional en pacientes sin evidencia de isquemia, pero para los pacientes con isquemia sintomática la nitroglicerina IV puede ser muy efectiva.

Bloqueadores beta

Los bloqueadores betaadrenérgicos se indican en la fase aguda del IM, a menos que existan contraindicaciones, como bradicardia mayor de 50 latidos por minuto, insuficiencia cardiaca descompensada o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Los mecanismos benéficos incluyen disminución del consumo de oxígeno miocárdico, antagonista de los efectos arritmogénicos y tóxicos de las catecolaminas, y reducción directa del umbral de fibrilación ventricular.

La mortalidad disminuye 28% en una semana y el mayor beneficio se obtiene durante las primeras 48 h, que es cuando el reinfarto disminuye 18% y el paro cardiaco 15%.[72] En presencia de disfunción ventricular izquierda debe usarse un bloqueador beta de acción corta, como el esmolol, y descontinuarlo si existe hipotensión o aumento de la congestión pulmonar.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) son muy importantes en el tratamiento del IM. El mecanismo mediante el cual disminuyen la mortalidad no es muy claro, pero varios estudios han demostrado dicha reducción.[73,74] El tratamiento debe iniciarse por vía oral con dosis bajas —el captopril tiene la vida media más corta. La sobredosis y la hipotensión pueden corregirse fácilmente; sin embargo, cuando existe hipotensión la mortalidad puede aumentar.

Estatinas

Los sobrevivientes de síndromes coronarios agudos que fueron dados de alta con tratamiento con estatinas tienen una disminución de la mortalidad a seis meses y a un año.[75,76]

Cuando se suspende la administración de estatinas, la mortalidad y el reinfarto aumentan en comparación con los pacientes que siguen tomando estatinas, pero son mayores en comparación con los que nunca las han recibido. Los pacientes con estatinas en el preoperatorio tienen una disminución de la mortalidad de hasta cuatro veces.

Otros tratamientos

El tratamiento médico combinado con el balón de contrapulsación intraaórtico es una opción que puede considerarse en los pacientes refractarios a la terapia médica y en el choque cardiogénico. El balón aumenta el flujo sanguíneo coronario por elevación de la presión arterial diastólica, además de que disminuye el trabajo de latido del ventrículo izquierdo por disminución de la poscarga.

Las guías de la Asociación Americana del Corazón recomiendan para el manejo del IMCESST el uso del balón en las siguientes situaciones:

1. Pacientes con hipotensión refractaria y TA < de 90 mmHg o 30 por debajo del control.
2. Pacientes con bajo gasto cardiaco.
3. Pacientes con dolor torácico isquémico.

El IMP es multifactorial y existen pruebas de que el mecanismo primario no es sólo por ruptura de placa y trombosis coronaria, sino que se agrega el mecanismo de isquemia prolongada inducida por estrés. El periodo perioperatorio induce cambios impredecibles en el tono simpático, la función cardiaca, la coagulación y la respuesta inflamatoria.

Estos cambios afectan la estabilidad de las placas ateroscleróticas coronarias, que sumada al aumento del consumo de oxígeno miocárdico hacen del perioperatorio un periodo de riesgo de isquemia para los pacientes con factores de riesgo coronario. En estos pacientes deben extremarse las medidas de cuidado incluyendo monitoreo, tratamiento farmacológico y manejo intensivo del dolor.

REFERENCIAS

1. **Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M:** Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med* 1990;323:1781–1788.
2. **Greenburg AG, Sik RP, Pridham D:** Influence of age on mortality of colon surgery. *Am J Surg* 1985;150:65–70.
3. **Ashton CM, Petersen NJ, Wray NP:** The incidence of perioperative myocardial infarction in men undergoing noncardiac surgery. *Ann Intern Med* 1993;118:504–510.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

4. **Baron JF, Mundler O, Bertrand M:** Dipyridamole–thallium scintigraphy and gated radionuclide angiography to assess cardiac risk before abdominal aortic surgery. *N Engl J Med* 1994;330:663–669.
5. **Eagle KA, Berger PB, Calkins H:** ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery–executive summary. A report of American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Circulation* 2002;105:1257–1267.
6. **Landesberg G:** The pathophysiology of perioperative myocardial infarction: facts and perspectives. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003;17:90–100.
7. **Mangano DT:** Adverse outcomes after surgery in the year 2001–a continuing odyssey. *Anesthesiology* 1998;88:561–564.
8. **Mangano DT:** Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 1990;72:153–184.
9. **Priebe HJ:** Triggers of perioperative myocardial ischaemia and infarction. *Br J Anaesth* 2004;93:9–20.
10. **Pedoe–Tunstall H, Kuulasmaa K, Amouyel P:** Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA project. *Circulation* 1994;90:583.
11. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee: Myocardial infarction redefined–a consensus document of the joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959–969.
12. **Adams JE, Abendschein DR:** Biochemical markers of myocardial injury: is MB creatine kinase the choice for the 1990? *Circulation* 1993;88:750–763.
13. **Adams JE, Sicard GA, Allen BT:** Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I. *N Engl J Med* 1994;330:670–674.
14. **Apple FS, Murakami M, Pearce LA, Herzog CA:** Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end–stage renal disease. *Circulation* 2002;106:2941–1945.
15. **Eagle KA, Brundage BH, Chaitman BR:** Guidelines for the Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *J Am Coll Cardiol* 1996;27:910–948.
16. **Mangano DT:** Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 1990;72:153–184.
17. **Sametz W, Metzler H:** Perioperative catecholamine changes in cardiac risk patients. *Eur J Clin Invest* 1999;29:582–587.
18. **Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS *et al.:*** C–reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993;82:513–520.
19. **Tarhan S, Moffitt EA, Taylor WF, Giuliani ER:** Myocardial infarction after general anesthesia. *JAMA* 1972;220: 1451–1454.
20. **Becker RC, Underwood DA:** Myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery. *Cleve Clin J Med* 1987;54:25–28.
21. **Dawood MM, Gutpa DK, Southern J, Walia A, Atkinson JB *et al.:*** Pathology of fatal perioperative myocardial infarction: implications regarding pathophysiology and prevention. *Int J Cardiol* 1996;57:37–44.
22. **Rosing DR, Brakman P, Redwood DR:** Blood fibrinolytic activity in man. Diurnal variation and the response to varying intensities of exercise. *Circ Res* 1970;27:171–184.
23. **Green LH, Seroppian E, Handin RI:** Platelet activation during exercise–induced myocardial ischemia. *N Engl J Med* 1980;302:193–197.
24. **Cohen MC, Aretz TH:** Histological analysis of coronary artery lesions in fatal postoperative myocardial infarction. *Cardiovasc Pathol* 1999;8:133–139.
25. **Landesberg G, Mosseri M, Zahger D:** Myocardial infarction after vascular surgery: the role of prolonged stress–induced, ST depression–type ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1839–1845.
26. **Breslow JJ, Parker SD, Frank SM:** Determinants of catecholamine and cortisol response to lower extremity revascularization. The PIRAT Study Group. *Anesthesiology* 1993; 79:1202–1209.
27. **Indolfi C, Ross J Jr:** The role of heart rate in myocardial ischemia and infarction: implication of myocardial perfusion–contraction matching. *Prog Cardiovasc Dis* 1993;36:61–74.
28. **Landesburg G, Zhou W, Aversano T:** Tachycardia–induced subendocardial necrosis in acutely instrumented dogs with fixed coronary stenosis. *Anesth Analg* 1999;88:973–979.
29. **Nabel EG, Selwyn AP, Ganz P:** Large coronary arteries in humans are responsive to changing blood flow: an endothelium–dependent mechanism that fails in patients with atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:349–356.
30. **Sambucety G, Marxilli A, Maraccini P:** Coronary vasoconstriction during myocardial ischemia induced by rises in metabolic demand in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1997;95:2652–2659.
31. **Morrow DA, Cannon CP, Rifai N,** for the TACTICS–TIMI 18 Investigators: Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non–ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA* 2001; 286:2405–2412.
32. **Raby KE, Barry J, Creager MA, Cook EF, Weisberg MC *et al.:*** Detection and significance of intraoperative and postoperative myocardial ischemia in peripheral vascular surgery. *JAMA* 1992;268:222–227.
33. **Killewich LA, Macko RF, Gardner AW, Cox K, Lilly MP *et al.:*** Defective fibrinolysis occurs after infrainguinal reconstruction. *J Vasc Surg* 1997;25:858–864.
34. **Wiman B:** Plasminogen activator inhibitor 1 in thrombotic disease. *Curr Opin Hematol* 1996;3:372–378.
35. **Casscells W, Naghavi M:** Vulnerable atherosclerotic plaque. A multifocal disease. *Circulation* 2003;107:2072–2075.
36. **Corti R, Fuster V, Badimon JJ:** Pathogenic concepts of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:7S–14S.
37. **MacNeill BD, Jang I–K, Bouma BE:** Focal and multi–focal plaque macrophage distributions in patients with acute and stable presentations of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:972–979.
38. **Libby P:** Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:365–372.
39. **Maseri A, Fuster V:** Is there a vulnerable plaque? *Circulation* 2003;107:2068–2071.
40. **Naghavi M, Libby P, Falk E:** From vulnerable plaque to vulnerable patient. A call for new definitions and risk assessment strategies: part I. *Circulation* 2003;108:1554–1672.

41. **Mann J, Davies MJ:** Mechanisms of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption. *Heart* 1999;82:265–268.
42. **Mittleman MA, Maclure M, Tofler GH:** Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion: protection against triggering by regular exercise. *N Engl J Med* 1993;329:1677–1683.
43. **Grignani G, Soffiantino F, Zuchella M:** Platelet activation by emotional stress in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1991;83(Suppl II):128–136.
44. **Boersma E, Mercado N, Poldemans D, Gardien M, Vos J *et al.:*** Acute myocardial infarction. *Lancet* 203;361:847–858.
45. **Dawood MA, Gutpa DK, Southern J, Walia A, Atkinson JB *et al.:*** Pathology of fatal perioperative myocardial infarction: implications regarding pathophysiology and prevention. *Int J Cardiol* 1996;57:37–44.
46. **Fox KA:** Management of acute coronary syndromes. An update. *Heart* 2004;90:698–706.
47. **Landesberg G, Mosseri M, Zahger D:** Myocardial infarction following vascular surgery: the role of prolonged, stress–induced, ST–depression–type ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1858–1863.
48. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee: Myocardial infarction redefined–a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502–1513.
49. **Kertai MD, Boersma E, Klein J:** Optimizing the prediction of perioperative mortality in vascular surgery by using a customized probability model. *Arch Intern Med* 2005;165:898–904.
50. **Gregg EW, Cadwell BL, Cheng YJ:** Trends in the prevalence and ratio of diagnosed to undiagnosed diabetes according to obesity levels in the US. *Diabetes Care* 2004;27:2806–1812.
51. **L'Italien GJ, Cambria RP, Cutler BS:** Comparative early and late cardiac morbidity among patients requiring different vascular surgery procedures. *J Vasc Surg* 1995;21:935–944.
52. **Landesberg G, Mosseri M, Shatz V:** Cardiac troponin after major vascular surgery. The role of perioperative ischemia, preoperative thallium scanning and coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:569–575.
53. **Priebe HJ:** Triggers of perioperative myocardial ischaemia and infarction. *Br J Anaesthesia* 2004;93(I):9–20.
54. **Elmore JR, Hallett JW Jr, Gibbons RJ:** Myocardial revascularization before abdominal aortic aneurysmorrhaphy: effect of coronary angioplasty. *Mayo Clin Proc* 1993;68:637–641.
55. **Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, Raizner ME, Raizner AE:** Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:288–1294.
56. **Vicenzi MNH, Ribitsch D, Luha O, Klein W, Metzler H:** Coronary artery stenting before noncardiac surgery: more threat than safety? *Anesthesiology* 2001;94:367–368.
57. **Cutlip DE, Baim DS, Ho KKL:** Thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation* 2001;103:1967–1971.
58. **Berger PB:** Timing of coronary stent thrombosis in patients treated with ticlopidine and aspirin. *Am J Cardiol* 1999;83:1006–1011.
59. **Ueda Y, Nanto S, Komamura K, Kodama K:** Neointimal coverage of stents in human coronary arteries observed by angioscopy. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:341–346.
60. **Wilson HS, Fasseas P, Orford JL:** Clinical outcome of patients undergoing non–cardiac surgery in the two months following coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:234–240.
61. **Finkelstein A, McClean D, Kar S:** Local drug delivery via a coronary stent with programmable release pharmacokinetics. *Circulation* 2003;107:777–784.
62. **Grube E, Silber S, Hauptmann KE:** TAXUS 1: six– and twelve–month results from a randomized, double–blind trial on a slow–release paclitaxel–eluting stent for the novo coronary lesions. *Circulation* 2003;107:38–42.
63. Guidelines and indications for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *J Am Coll Cardiol* 1991;17:543–589.
64. **Cruchley PM, Kaplan JA, Hug CC Jr, Nagle D, Sumpter R *et al.:*** Non–cardiac surgery in patients with prior myocardial revascularization. *Can Anaesth Soc J* 1983;30:629–634.
65. **Cannon CP:** Evidence–based risk stratification to target therapies in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:1588–1591.
66. **Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA:** Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;21:1406–1432.
67. **Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW:** ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST–elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines on the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004;44:671–719.
68. CAPRIE Steering Committee: A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329–1339.
69. **Berger BP, Bellot V, Bell MR:** An immediate invasive strategy for the treatment of acute myocardial infarction early after noncardiac surgery. *Am J Cardiol* 2001;87:1100–1102.
70. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. GISSI–3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6 week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:1115–1122.
71. ISIS–4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: ISIS–4: a randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:669–685.
72. **Lau J, Antman EM, Jiménez–Silva J:** Cumulative meta–analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:248–254.
73. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group: Indications for ACE inhibitors in the early treatments of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100 000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998;97:2202–2212.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

74. **Yusuf S, Sleight P, Pogue J:** Effect of an angiotensin–converting–enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high–risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145–153.
75. **Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD:** Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711–1718.
76. **Aronow HD, Topol EJ, Roe MT:** Effect of lipid–lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study. *Lancet* 2001;357:1063–1068.

Capítulo 24

Viabilidad miocárdica

Erick Alexánderson Rosas, Alfonso de Jesús Martínez García

Larga ha sido la búsqueda por mejorar la calidad de vida de los pacientes con disfunción ventricular izquierda. Treinta años atrás un descubrimiento cambió la forma de pensar del cardiólogo y abrió un nuevo horizonte en el tratamiento de los pacientes cuyo pronóstico era oscuro; los estudios de pacientes con angina sometidos a cirugía de puentes coronarios llevó al hallazgo de que la revascularización miocárdica mejoraba e incluso normalizaba la disfunción ventricular izquierda.[1,2] Este capítulo intenta explicar el concepto de viabilidad y la importancia que tiene su detección, así como describir brevemente los métodos de imagen para su detección y proporcionar una orientación que le permita al médico elegir el método más adecuado para ello.

En el pasado se consideraba que las secuelas funcionales producidas por un infarto del miocardio eran irreversibles, pero este concepto cambió cuando el Dr. Rahimtoola describió la existencia del miocardio hibernante.[2] El miocardio hibernante corresponde a un área disfuncional del músculo cardiaco cuya mecánica se encuentra alterada condicionando una disminución en la función contráctil del corazón; todo esto se debe a una disminución persistente en el flujo sanguíneo coronario en dicha región. Además, el tejido miocárdico hibernante representa regiones en riesgo de infarto que pueden contribuir de manera relevante al desarrollo o a la exacerbación de la insuficiencia cardiaca. En pacientes con disfunción ventricular izquierda secundaria a cardiopatía isquémica crónica, el concepto de viabilidad hace referencia al potencial de recuperación de la función ventricular después de una terapia de revascularización, es decir, la existencia de miocardio hibernante que tras la terapia de reperfusión recuperará su función mecánica.

La trascendencia que tiene la identificación del miocardio hibernante en pacientes seleccionados es de gran importancia. Se ha demostrado que los pacientes con cardiopatía isquémica y disfunción ventricular izquierda en los que se demuestra la presencia de viabilidad miocárdica tienen un pronóstico notablemente mejor si son sometidos a tratamiento de revascularización, en lugar de ser relegados a tratamiento médico, el cual se ha asociado con una elevada tasa de morbimortalidad.[3] La revascularización del miocardio hibernante tiene como resultado una mejoría en la función sistólica del ventrículo izquierdo a nivel global y regional,[4] revierte la remodelación miocárdica[5] y aumenta la sobrevida;[6] además de esto, cuanto más temprano se lleve a cabo la terapia de revascularización, mayores serán la mejoría de la función ventricular izquierda y la sobrevida.[7] Es importante resaltar el hecho de que la revascularización en pacientes que no presentan miocardio hibernante no demuestra beneficios clínicos.[6]

Los métodos de imagen no invasivos son indispensables para el diagnóstico de viabilidad miocárdica. El cardiólogo debe saber cuándo y qué método de imagen solicitar para la búsqueda de viabilidad miocárdica en el paciente. Los distintos métodos de imagen permiten evaluar diferentes procesos fisiopatológicos de la cardiopatía isquémica crónica y brindan información distinta, la cual hay que aprender a complementar e interpretar adecuadamente. Los métodos de imagen como el reforzamiento tardío mediante resonancia magnética cardiovascular (RMC), la tomografía computarizada mediante emisión de fotón único (SPECT), la imagen metabólica con tomografía por emisión de positrones (PET) y la reserva contráctil mediante ecocardiografía ofrecen información acerca de diferentes procesos fi-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

siopatológicos, como la presencia de fibrosis tisular y de cardiomiocitos viables, las consecuencias de la fibrosis —como el grosor de la pared y el tamaño de la cavidad ventricular— y la reserva contráctil.[8]

La presencia de miocardio hibernante debe sospecharse en todos los pacientes con cardiopatía isquémica y disfunción ventricular izquierda de cualquier grado,[9] ya que se ha descrito que la presencia y la gravedad de las disfunción ventricular no se correlacionan de manera precisa con la extensión y severidad de la enfermedad coronaria. ¿En qué pacientes debe solicitarse un estudio de viabilidad miocárdica? Los pacientes que tengan historia de infarto miocárdico transmural, sin isquemia residual y con disfunción ventricular izquierda significativa deben ser sometidos a un estudio de imagen no invasivo que permita determinar si existe tejido miocárdico viable y tomar así la decisión de realizar o no una terapia de revascularización. A continuación se describirán brevemente algunas de las técnicas de imagen que permiten mostrar aspectos fisiopatológicos distintos del miocardio hibernante.

ECOCARDIOGRAFÍA

Permite valorar las dimensiones del ventrículo izquierdo, su movilidad y el grosor de sus paredes. Mediante el uso de dobutamina es posible evaluar la reserva contráctil. Por ejemplo, una pared ventricular cuyo grosor diastólico final es mayor de 0.6 cm y cuya movilidad aumenta en respuesta al estrés con dobutamina predice una recuperación funcional tras la revascularización con una sensibilidad de 88% y una especificidad de 77%.[10,11]

RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIOVASCULAR

El gadolinio que se usa en esta técnica es un medio de contraste que tiene la particularidad de concentrarse y una mayor fijación relativa en las áreas de tejido fibrótico con una cantidad mayor de colágena. Es por esto que las áreas del miocardio que presentan una cicatriz debida a un infarto antiguo captan dicho medio de contraste y producen un efecto denominado reforzamiento tardío en las imágenes obtenidas, es decir, las regiones miocárdicas infartadas aparecen más brillantes en las imágenes adquiridas entre 10 y 20 min después de la administración del gadolinio.[12] La extensión del reforzamiento tardío refleja la distribución del área de necrosis miocárdica posterior a un infarto.[13] Las regiones del músculo cardiaco que presentan lesiones reversibles no muestran reforzamiento tardío en las imágenes.[14] Esta técnica permite distinguir en un mismo segmento miocárdico áreas con lesiones reversibles e irreversibles.[15] En resumen, la técnica de reforzamiento tardío mediante RMC permite cuantificar la extensión transmural de la cicatriz producida por un infarto miocárdico y, por lo tanto, predecir la recuperación funcional tras la revascularización. Por ejemplo, un paciente que presenta un reforzamiento tardío de más de 75% de extensión transmural es un mal candidato para terapia de revascularización, ya que se predice en él una mala recuperación funcional.[16,17]

SPECT

Los radiotrazadores que se utilizan en medicina nuclear para obtener imágenes del flujo sanguíneo miocárdico requieren la integridad de las membranas celulares de los miocitos para que puedan ser captados y retenidos por éstos; se les conoce como trazadores de perfusión. Por lo tanto, la captación y la visualización de las regiones miocárdicas con estos radiotrazadores requieren la presencia de miocitos viables. Los dos trazadores más utilizados con la técnica SPECT para la detección de viabilidad miocárdica son el talio 201 (Tl–201) y el tecnecio (Tc) 99m sestamibi.[8]

El Tl–201 es un análogo del potasio que cruza las membranas celulares por transporte activo; su captación y distribución inicial son directamente proporcionales al flujo sanguíneo miocárdico. La distribución tardía del Tl–201 (de 3 a 4 h o 24 h posteriores al estrés o la reinyección en reposo), conocida como la fase de redistribución, es independiente del flujo sanguíneo miocárdico y está en función del volumen sanguíneo regional y del espacio miocárdico destinado para el potasio, por lo que refleja viabilidad celular.[18,19] Es por ello que los defectos de perfusión que se aprecian en las imágenes tempranas con Tl–201, que son posteriormente "llenados" en la fase de redistribución tardía, representan el patrón de imágenes del miocardio hibernante. En contraste con esto, los defectos que aparecen en las imágenes tempranas (de reposo) que persisten en la fases de redistribución tardía representan zonas de infarto miocárdico con tejido cicatrizal.

Los protocolos que se utilizan para la detección de viabilidad miocárdica con Tl–201 son:

- Reposo–redistribución
- Estrés–redistribución (4 h)–reinyección

El primer protocolo evalúa únicamente la viabilidad, mientras que el segundo evalúa la presencia de isquemia y la viabilidad miocárdica.

Los radiotrazadores a base de Tc–99m (sestamibi y tetrofosmin) son complejos catiónicos lipofílicos que son retenidos dentro de las mitocondrias mediante procesos dependientes del consumo de energía, y que también se pueden utilizar como marcadores de viabilidad.

Tanto el Tl–201 como el Tc–99m han demostrado tener una buena exactitud en la predicción de la mejoría de la función ventricular tras la revascularización. En cuanto a la mejoría en la función ventricular, la sensibilidad reportada para el SPECT (sea con Tl o con Tc–99m) es de 75 a 85%, con un valor de predicción positivo de 70% y un valor de predicción negativo de 90%.[20–22]

TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES

La PET es un método de imagen no invasivo que se utiliza en cardiología para evaluar distintos procesos fisiopatológicos del corazón mediante el uso de distintos radiofármacos emisores de positrones.[23] Actualmente es posible estudiar mediante PET la perfusión miocárdica y la función ventricular, así como cuantificar el flujo sanguíneo coronario, evaluar la función endotelial y valorar la presencia de viabilidad miocárdica. Esta sección se enfocará únicamente en la evaluación de viabilidad miocárdica, aunque también se mencionará la importancia del estudio de perfusión miocárdica en la valoración de la primera.

La (^{18}F)–2–flúor–2–desoxi–D–glucosa, abreviada como FDG, es el radiofármaco que se utiliza en la PET para identificar el miocardio hibernante. Este análogo de la glucosa es captado por el miocito y fosforilado por la acción de la hexocinasa a FDG–6–fosfato que, a diferencia de la glucosa 6–fosfato, es un sustrato escaso para la glucólisis y la síntesis de glucógeno, y permanece atrapado dentro del miocito. El FDG retenido metabólicamente en el miocardio provee una señal fuerte para la obtención de imágenes. En condiciones normales la principal fuente de energía del miocardio son los ácidos grasos libres. En los pacientes con cardiopatía isquémica crónica, donde el suministro de oxígeno se encuentra disminuido, el miocardio que se encuentra en estado de hibernación cambia su metabolismo normal de ácidos grasos para la producción de ATP a un metabolismo anaerobio dependiente de glucosa. Esto último representa la base fisiopatológica para la utilización del FDG cuando se piensa encontrar miocardio hibernante. El principio para el uso de un trazador metabólico en la evaluación de viabilidad miocárdica se basa en el concepto de que el tejido viable es metabólicamente activo, mientras que el tejido cicatrizal no lo es.

En la evaluación de viabilidad miocárdica mediante FDG–PET es muy importante que el médico que solicita el estudio sepa que es indispensable un estudio de perfusión miocárdica previo o concomitante para poder evaluar si existe viabilidad. Es común que se cometa el error de enviar a un paciente a un estudio de viabilidad sin antes solicitar un estudio de perfusión. Para la interpretación correcta de un estudio de viabilidad con FDG–PET es necesario comparar las imágenes obtenidas con las imágenes de un estudio de perfusión previo o concomitante para poder identificar cuál es la región miocárdica precisa en la que se busca viabilidad. El estudio de perfusión miocárdica con PET se realiza con un fármaco denominado 13–N amonio, y sus características se explican en el capítulo correspondiente de este libro. La misma situación en relación con la interpretación es aplicable a los estudios de viabilidad con SPECT.

En la interpretación de un estudio de viabilidad miocárdica con PET existen tres patrones diferentes que se pueden encontrar, los cuales surgen de la correlación entre el estudio de perfusión miocárdica y el estudio con FDG–PET:

1. **Patrón concordante.** Se dice que existe este patrón cuando se muestra un defecto tanto en el estudio de perfusión (región no perfundida) como en el estudio de viabilidad miocárdica (región metabólicamente inactiva). Esto representa una zona de infarto con ausencia de tejido viable.
2. **Patrón discordante.** Este patrón se refiere al hallazgo de una región miocárdica metabólicamente activa en el estudio de viabilidad, la cual se apreció como una región no perfundida en el estudio de perfusión (figura 24–1). Este hallazgo representa una zona de tejido con presencia de miocardio hibernante.
3. **Patrón discordante inverso.** Ocurre cuando se encuentra una zona que parece metabólicamente inactiva en el estudio de viabilidad, pero que en el estudio de perfusión aparece como una región

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

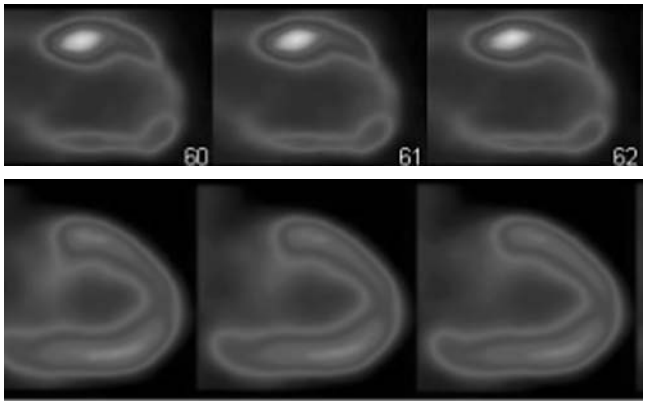


Figura 24–1. Imágenes de PET que muestran un patrón discordante entre perfusión y metabolismo. En la imágenes se muestran cortes en eje largo vertical, donde se aprecian las paredes anterior e inferior del corazón. La imagen de arriba corresponde al estudio de perfusión con 13N–amonio, que muestra un marcado defecto de perfusión en toda la pared inferior y apical. La imagen de abajo corresponde al estudio de viabilidad con FDG–PET, que permite apreciar una buena cantidad de tejido metabólicamente activo en la cara inferior y apical, justo en el sitio que presenta el defecto de perfusión.

bien perfundida, es decir, existe un "defecto" en el estudio de viabilidad, el cual no estaba presente en el estudio de perfusión (figura 24–2). La razón de este hallazgo aún no está totalmente aclarada, pero es muy probable que este efecto se deba a que el miocardio hibernante es mucho más ávido para la glucosa que el miocardio que se encuentra bien perfundido y, por lo tanto, en el estudio de viabilidad la captación de FDG sea mayor en las regiones de miocardio hibernante que en las regiones que tienen un flujo sanguíneo "normal", donde es preferente el metabolismo de ácidos grasos.

Actualmente el PET es el método de imagen más sensible de todos para detectar viabilidad miocárdica. Los equipos PET tienen una mayor sensibilidad y resolución espacial que los equipos SPECT.[24] En cuanto a la predicción para la mejoría de la función ventricular tras la revascularización, el FDG–PET tiene valores de predicción positivo y negativo de 85 y de 92%, respectivamente. Su costo y disponibilidad son sus principales desventajas, pero su utilidad es indiscutible, en especial en los pacientes en quienes no se ha encontrado tejido viable mediante otros métodos, ya que se ha visto que en este tipo de pacientes el PET puede detectar miocar-

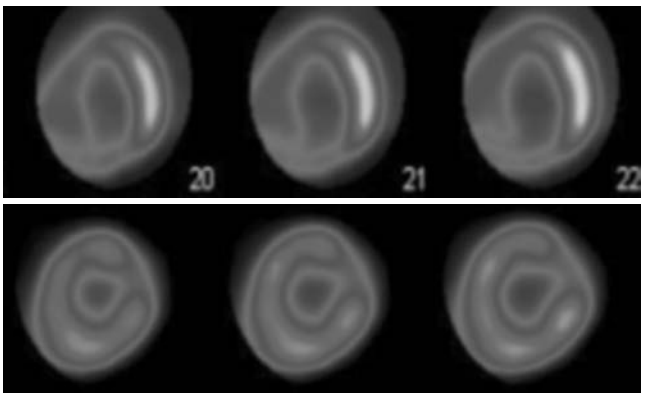


Figura 24–2. Imágenes de PET que muestran un patrón discordante y un patrón discordante inverso. En la imágenes se observan cortes en eje corto, donde se aprecian las paredes anterior, inferior, septal y lateral del corazón. La imagen de arriba corresponde al estudio de perfusión con 13N–amonio, que muestra un marcado defecto de perfusión en la pared anteroseptal e inferior, mientras que la pared lateral es la única que se encuentra bien perfundida. La imagen de abajo corresponde al estudio de viabilidad con FDG–PET y puede observarse una buena cantidad de tejido metabólicamente activo en la cara anteroseptal e inferior, justo en el sitio que presenta el defecto de perfusión (patrón discordante). La pared lateral no muestra tejido metabólicamente activo, pero presenta buena perfusión en el estudio con 13N–amonio, lo cual representa un patrón discordante inverso.

dio hibernante, lo cual conlleva a la decisión terapéutica final.[8]

TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS. ¿QUÉ ESTUDIO HAY QUE USAR?

Primero, es importante recalcar que la detección de viabilidad miocárdica en los pacientes que cumplen los criterios para su búsqueda es *esencial,* independientemente del método de imagen que se use para detectarla, debido al impacto que tiene en la sobrevida de los pacientes.[25] Segundo, una vez identificado el paciente que requiere un estudio de viabilidad miocárdica, la siguiente decisión será el estudio a realizar. El estudio inicial podría ser un ecocardiograma con dobutamina en dosis bajas en busca de reserva contráctil y de la obtención de mediciones de la pared ventricular. Posteriormente se puede realizar un estudio de medicina nuclear con SPECT si los datos del ecocardiograma no son suficientes. Cuando aún existen dudas diagnósticas el siguiente paso consiste en realizar un estudio con FDG–PET y reforzamiento tardío mediante resonancia magnética cardiovascular. Es muy importante tomar en cuenta varios factores cuando se va a elegir la técnica de imagen a utilizar en el diagnóstico de viabilidad; para esto nos podemos hacer las siguientes preguntas: ¿el lugar donde realizarán el estudio tiene experiencia en la detección de viabilidad miocárdica?, ¿la persona que interpreta el estudio es un experto en el área?, ¿cuáles son las cifras de sensibilidad, especificidad y valores de predicción positivo y negativo del método de imagen que se va a solicitar?

Los casos difíciles requerirán la combinación de más de un estudio y en ocasiones el uso de las técnicas más avanzadas, como son el FDG–PET y la resonancia magnética.

CONCLUSIÓN

Es indudable la importancia clínica que tiene la identificación del miocardio hibernante en los pacientes con cardiopatía isquémica, ya que el tratamiento estará determinado por este importante hallazgo. La detección de viabilidad miocárdica tiene un gran impacto en el pronóstico del paciente en cuanto a la mejoría de la clase funcional, la sobrevida y la calidad de vida. Los métodos de imagen no invasivos son indispensables para el diagnóstico de viabilidad y, aunque ninguno es perfecto, la combinación y la elección acertada de cada uno de ellos permitirá una adecuada valoración del paciente.

REFERENCIAS

1. **Rahimtoola SH:** Coronary bypass surgery for chronic angina–1981. A perspective. *Circulation* 1982;65:225–241.
2. **Rahimtoola S:** The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989;117:211–221.
3. **Di Carli MF, Maddahi J, Rokhsar S, Schelbert HR, Bianco–Batles D *et al.:*** Long–term survival of patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: implications for the role of myocardial viability assessment in management decisions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116: 997–1004.
4. **Ferrari R:** Myocardial hibernation. An adaptive phenomenon? En: Yellon DM, Rahimtoola SH, Opic LH: *New ischemic syndromes*. Nueva York, Authors Publishing House, 1997:204–214.
5. **Carluccio E, Biagioli P, Alunn G *et al.:*** Patients with hibernating myocardium show altered left ventricular volume and shape, which revert after revascularization: evidence that dyssinergy might directly induce cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:969–977.
6. **Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE:** Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1151–1158.
7. **Tarakjik G, Brunken R, McCarthy PM *et al.:*** Myocardial viability testing and the effect of early intervention in patients with advanced left ventricular dysfunction. *Circulation* 2006;113: 230–237.
8. **Rahimtoola SH, Dilsizian V, Kramer CM, Marwick TH, Vanoverschelde JLJ:** Chronic ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol Img* 2008;1:536–555.
9. **Alexánderson E:** Utilidad de la técnicas nucleares en el estudio de la viabilidad miocárdica. *Arch Cardiol Mex* 2004; 74: S8–S12.
10. **Cwajg JM, Cwajg E, Nagueh SF *et al.:*** End–diastolic wall thickness as a predictor of recovery of function in myocardial hibernation: relation to rest–redistribution T1–201 tomography and dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1152–1161.
11. **La Canna G, Rahimtoola SH, Visioli O *et al.:*** Sensitivity, specificity and predictive accuracies of non–invasive tests, singly and in combination, for diagnosis of hibernating myocardium. *Eur Heart J* 2000;21:1358–1367.
12. **Meave A, Herrera MC:** Cardiopatía isquémica: viabilidad y perfusión miocárdica por resonancia magnética. En: Alexánderson E, Meave A (eds.): *Imagen cardiovascular.* México, Facultad de Medicina, UNAM, 2008:311–318.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

13. **Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB *et al.:*** Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age and contractile function. *Circulation* 1999;100:1992–2002.
14. **Rehwald WG, Fieno DS, Chen EL, Kim RJ, Judd RM.** Myocardial magnetic resonance imaging contrast agent concentrations after reversible and irreversible ischemic injury. *Circulation* 2002;105:224–229.
15. **Mankad S, Khalil R:** MRI for the diagnosis of myocardial ischemia and viability. *Curr Opin Cardiol* 2003;18:351–356.
16. **Kim RJ, Wu E, Rafael A *et al.:*** The use of contrast–enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000;343:1445–1453.
17. **Knuesel PR, Nanz D, Wyss C *et al.:*** Characterization of dysfunctional myocardium by positron emission tomography and magnetic resonance: relation to functional outcome after revascularization. *Circulation* 2003;108:1095–1100.
18. **Pohost GM, Zir LM, Moore RH, McKusick KA, Guiney TE *et al.:*** Differentiation of transiently ischemic from infarcted myocardium by serial imaging after a single dose of thallium–201. *Circulation* 1977;55:294–302.
19. **Kiat H, Berman DS, Maddahi J *et al.:*** Late reversibility of tomographic myocardial thallium–201 defects: an accurate marker of myocardial viability. *J Am Coll Cardiol* 1988;12: 1456–1463.
20. **Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Boersma E, Rahimtoola SH:** Sensitivity, specificity, and predictive accuracies of various noninvasive techniques for detecting hibernating myocardium. *Curr Probl Cardiol* 2001;26:141–186.
21. **Bax JJ, Wijns W, Cornel JH, Visser FC, Boersma E *et al.:*** Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: comparison of pooled data. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1451–1560.
22. **Udelson JE, Coleman PS, Metherall JA *et al.:*** Predicting recovery of severe regional ventricular dysfunction: comparison of resting scintigraphy with 201Tl and 99mTc–sestamibi. *Circulation* 1994;89:2552–2561.
23. **Knuuti J:** Tomografía por emisión de positrones. En: Alexánderson E, Meave A (eds.): *Imagen cardiovascular.* México, Facultad de Medicina, UNAM, 2008:311–318.
24. **Srinivasan G, Kitsiou AN, Bacharach SL, Bartlett ML, Miller–Davis C *et al.:*** 18F–fluorodeoxyglucose single photon emission computed tomography: can it replace PET and thallium SPECT for the assessment of myocardial viability? *Circulation* 1998; 97:843–850.
25. **Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE:** Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1151–1158.

Capítulo 25

Evaluación de la perfusión miocárdica mediante medicina nuclear

Erick Alexánderson Rosas, Juan Manuel Ochoa López

La cardiología nuclear representa una subespecialidad muy importante dentro del campo de la cardiología, debido a la transición epidemiológica que se ha suscitado en México en los últimos años, lo cual ha colocado a las enfermedades crónico–degenerativas como las principales causantes de muerte a nivel mundial. Por ello, las enfermedades cardiovasculares ocupan los primeros lugares en las estadísticas de morbimortalidad en la actualidad. Cabe destacar entre ellas la cardiopatía isquémica, una enfermedad muy prevalente, que junto con la diabetes mellitus representan las dos primeras causas de muerte en este país.

Los cambios en el estilo de vida moderno han propiciado un importante aumento en la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular, por lo que es necesario evaluar con mayor frecuencia el estado anatómico funcional del sistema cardiovascular en un gran número de pacientes. Por lo anterior, es de esperarse que una gran cantidad de pacientes que entran al quirófano tengan uno o varios factores de riesgo cardiovascular, si no es que padezcan ya alguna enfermedad cardiovascular conocida. Los procedimientos quirúrgicos o de intervencionismo a los que serán sometidos involucran, por sí mismos, algún riesgo, por lo que se eleva aún más el riesgo de complicaciones transoperatorias y posoperatorias, donde el anestesiólogo desempeña un papel muy importante. De ahí la importancia de que el médico especialista y tratante cuente con las armas necesarias para establecer un abordaje integral y sea capaz de detectar al paciente que llega a la sala quirúrgica con enfermedad cardiovascular, en este caso cardiopatía isquémica.[1]

Las nuevas herramientas tecnológicas, sobre todo de imagen, son cruciales para el manejo integral de cualquier grupo de pacientes, sobre todo en la cardiopatía isquémica. Los estudios de imagen cardiovascular permiten una caracterización adecuada del estado funcional del tejido cardiaco y vascular ante diversos procesos patológicos, que no son fácilmente observados mediante otros procedimientos diagnósticos.

La cardiología nuclear ha probado su utilidad clínica en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC). Mediante estos estudios es posible realizar un diagnóstico preciso, establecer el grado de extensión y gravedad, detectar la afección en etapas subclínicas, definir el pronóstico y, por lo tanto, normar la conducta terapéutica a seguir en pacientes con EAC.

PRINCIPIOS FÍSICOS DE LA CARDIOLOGÍA NUCLEAR

La adquisición de las imágenes mediante SPECT se basa en la capacidad para detectar radiación electromagnética emitida por un material radiactivo inyectado en el paciente, que es captado por el miocardio o mezclado con la sangre que está en la cavidad cardiaca. La radiación gamma emitida por el paciente interactúa con la cámara: un colimador de plomo que envía en dirección apropiada los rayos gamma hacia un cristal de yoduro de sodio activado con talio. Al interactuar los rayos gamma con el cristal se libera energía en forma de fotones de luz visibles (centelleo) que pasan a tubos fotomultiplicadores, los cuales transforman la luz en pulsos eléctricos y amplifican la señal.[2]

Los estudios de imagen mediante tomografía por emisión de positrones (PET) se realizan mediante el empleo

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 25–1. Características de los radionúclidos emisores de positrones

Radionúclido	% β^+ decaimiento	E_β, máximo (MeV)	E_β, promedio (MeV)	Alcance máximo en agua (mm)	Alcance promedio en agua (mm)	Vida media
^{11}C	99.8	0.96	0.39	3.9	1.1	20.4 min
^{13}N	100	1.20	0.49	5.1	1.5	9.96 min
^{15}O	99.9	1.73	0.74	8.0	2.5	2.05 min
^{18}F	96.9	0.63	0.25	2.4	0.6	109.8 min

empleo de materiales radiactivos producidos en un ciclotrón, el cual es un tipo de acelerador de partículas, para obtener radionúclidos (o isótopos) emisores de positrones, que serán finalmente utilizados para sintetizar los diferentes radiotrazadores. Los ciclotrones se utilizan para producir una gran variedad de isótopos utilizados en la medicina nuclear, como se muestra en el cuadro 25–1.

Estos radioisótopos son elementos inestables que al decaer producen positrones. Los positrones son la antipartícula del electrón y cuentan con una vida media muy corta, ya que el positrón libre se aniquila rápidamente al recombinarse con un electrón. Esta aniquilación genera energía tras la colisión, puesto que la aniquilación es producto de la interacción electromagnética; la energía siempre se emitirá en forma de dos rayos gamma con la misma orientación, pero con sentidos opuestos de 0.511 MeV, formando cada uno un ángulo entre sí de 180° (figura 25–1).

Las cámaras de PET basan su trabajo en la llamada detección por coincidencia que registran los dos fotones de rayos gamma obtenidos por un evento de aniquilación de positrones, con lo cual son capaces de generar imágenes tridimensionales de ciertas áreas del cuerpo.[3]

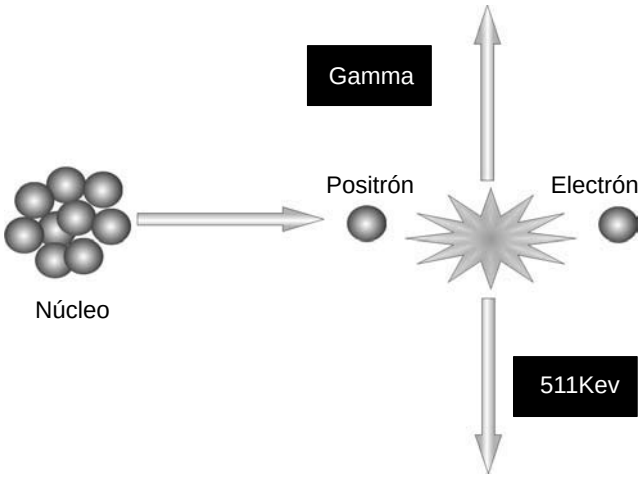


Figura 25–1. Aniquilación de electrón–positrón.

TÉCNICAS DE IMAGEN UTILIZADAS PARA LA EVALUACIÓN DE LA PERFUSIÓN MIOCÁRDICA

Existen diferentes técnicas para la adquisición y el procesamiento de las imágenes de perfusión miocárdica, las cuales incluyen la tomografía computarizada por emisión de fotón simple (SPECT), la cámara de tomografía por emisión de positrones (PET), la tomografía computarizada (CT), la resonancia magnética (RM) y más recientemente los equipos híbridos, como el PET/CT.

Con la SPECT se hace una reconstrucción topográfica de imágenes adquiridas a partir de una serie de proyecciones planares en un ángulo de 180° alrededor del paciente; la razón para considerar la adquisición de datos sólo en 180° (habitualmente en dirección oblicua anterior derecha a oblicua posterior izquierda) es que las cuentas miocárdicas en las proyecciones restantes están sumamente atenuadas o alejadas por la situación del cuerpo del paciente, por lo que no aportan mucha información adicional a las imágenes (figura 25–2). Así, en general se prefiere la adquisición de imágenes SPECT de 180°, debido al mayor contraste y resolución de las imágenes reconstruidas, y el mayor rendimiento total del paciente, lo cual permite hacer modelos tridimensionales del corazón y valorar adecuadamente todos los segmentos vasculares.[4]

Como se expuso, las cámaras de PET basan su trabajo en la detección por coincidencia (figura 25–1). En los equipos actuales la ventana de coincidencia es de aproximadamente 10 ns, que es el tiempo que el equipo necesita para registrar un segundo evento.

Un aspecto importante de la PET es la resolución espacial, que es de aproximadamente 5 a 6 mm, la cual es mucho más alta (alrededor de 20 mm) al compararla con los equipos de SPECT. El tiempo de adquisición de las imágenes se disminuyó considerablemente al utilizar equipos de tomografía computarizada (CT) para corrección de la atenuación, logrando terminar los estudios en un promedio de 10 a 21 min. Por presentar mediciones más eficientes de la atenuación, el PET/CT fue rápida-

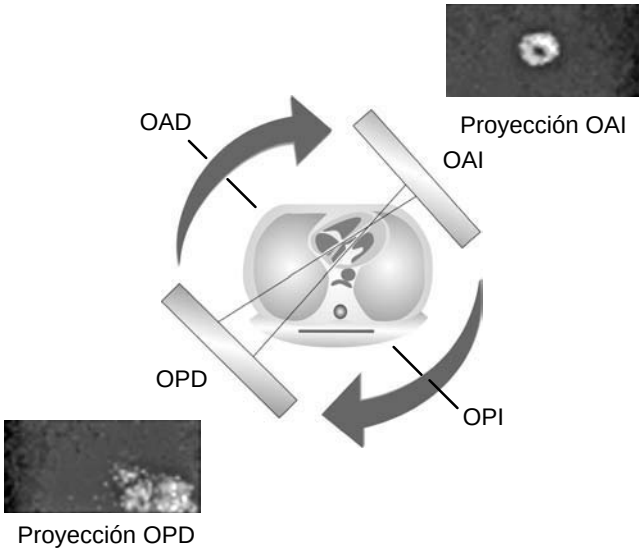


Figura 25–2. Adquisición de imagen en un ángulo de 180°. OAD: oblicua anterior derecha; OAI: oblicua anterior izquierda; OPD: oblicua posterior derecha; OPI: oblicua posterior izquierda.

mente aceptado en la práctica clínica, ya que, además de lo anterior, combina la integración de la información morfológica y metabólica para la detección, estratificación y terapéutica de los pacientes. En el campo de la cardiología estos equipos híbridos son altamente útiles para la evaluación de la calcificación coronaria, la angiografía coronaria no invasiva y la definición de tejidos cardiacos y vasculares.[5]

RADIOTRAZADORES EN EL ESTUDIO DE LA PERFUSIÓN MIOCÁRDICA

Es la técnica diagnóstica más utilizada en cardiología nuclear. Mediante ella se valora la distribución regional del flujo sanguíneo miocárdico. Aunque existen diversos agentes radiactivos que evalúan la perfusión miocárdica, todos deben presentar un mínimo de características básicas en común:

1. La captación miocárdica del radiotrazador debe ser proporcional al flujo miocárdico regional sobre un amplio rango de flujos sanguíneos.
2. La captación miocárdica debe ser lo suficientemente alta para permitir la detección de heterogeneidad regional por gammagrafía.
3. La distribución miocárdica inicial del trazador debe permanecer estable durante la adquisición de las imágenes.
4. El efecto del flujo sanguíneo en el transporte miocárdico del radiotrazador debe predominar sobre el efecto de las alteraciones metabólicas celulares.
5. El agente debe ser marcado con un radionúclido que tenga las características físicas adecuadas, con el fin de proveer un flujo alto de fotones y cuentas estadísticas óptimas.[6]

Los análogos de potasio fueron los primeros radiofármacos que se utilizaron en la imagen de perfusión miocárdica; penetran en el miocardio por el mecanismo de la bomba sodio–potasio ATPasa y el de mejores características biológicas y físicas para la imagenología en seres humanos es el ^{201}talio (^{201}TI), razón por la cual durante más de dos décadas fue el radionúclido de imagen de perfusión miocárdica más popular y utilizado en la detección y evaluación no invasiva de pacientes con enfermedad arterial coronaria conocida o bajo sospecha. La acumulación inicial del talio es proporcional al flujo sanguíneo miocárdico regional. En las siguientes horas se redistribuye por acción de la Na–K–ATPasa, lo cual origina que a las dos horas de su inyección 30% de los radionúclidos se hayan redistribuido; por consiguiente, se pueden valorar dos diferentes aspectos con ^{201}TI, dependiendo si se toman imágenes tempranas o tardías con la cámara. Las imágenes inmediatas después de la inyección reflejan el flujo sanguíneo miocárdico regional, mientras que las tomadas entre 4 y 48 h después valoran la viabilidad miocárdica.

Aunque muchos estudios han demostrado el valor clínico del gammagrama de perfusión miocárdica con ^{201}TI, las características físicas de este radionúclido son subóptimas para la gammacámara, por lo que desde principios de la década de 1980 se desarrollaron diferentes agentes de imagen de perfusión miocárdica, como el ^{99}m Tc–sestamibi (^{99}Tc MIBI), el ^{99}Tc–teboroxima y el ^{99}Tc–tetrofosmin. Éstos tienen varias ventajas sobre el ^{201}talio, puesto que poseen una vida media más corta —que permite utilizar dosis mayores—, poseen la energía ideal para tomar imágenes con la cámara (140 KeV) y permiten estudiar la perfusión y la función miocárdica en una sola inyección, utilizando el estudio del primer paso y el estudio sincronizado (GATED–SPECT).

En cuanto al ^{99}Tc MIBI, la acumulación inicial depende del flujo sanguíneo miocárdico regional, igual que ocurre con el ^{201}talio; entran en la célula miocárdica quizá por difusión pasiva y quedan unidos a las mitocondrias de manera estable, con una mínima redistribución; esto es importante, dado que la distribución del flujo sanguíneo miocárdico al momento de la inyección es "congelada" en el tiempo, lo cual permite tomar imágenes varias horas después de su aplicación. Dichas imá-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 25–2. Características de los radionúclidos utilizados en cardiología nuclear

Característica	^{201}talio	^{99m}Tc–sestamibi	^{99m}Tc–teboroxima	^{99m}Tc–tetrofosmin
Energía emitida (KeV)	69 a 83, 135, 165 y 167	140	140	140
Vida media física (h)	74	6	6 a 10 mínima	6
Dosis (mCi)	2.5 a 4	30	30	30
Medición de flujo sanguíneo	Sí	Sí	Sí	Sí
Medición de viabilidad	Sí	Sí	No	¿?
Redistribución	Sí	Sí (mínima)	No	No
Sincronización con ECG	Sí	Sí	No	Sí
Adquisición de imagen (mínima):				
• Planar (por vista)	10	5	1 a 2	5
• SPECT	21	13 a 21	5	13 a 21

Modificado de: Zaret BL, Wackers FJ: *N Engl J Med* 1993;329:775–783.

genes representan la perfusión miocárdica en el momento de la inyección y proporcionan una gran ventaja para el estudio de los síndromes coronarios agudos. El ^{99}Tc–tetrofosmin es un complejo más nuevo de difosfonato de ^{99}tecnecio que, a diferencia de éste, posee una más rápida excreción hepatobiliar, lo cual permite tomar imágenes en menor tiempo después de la aplicación del radionúclido.

El ^{99}Tc–teboroxima ha tenido un menor uso que el ^{99}Tc–sestamibi, debido principalmente a sus peculiares propiedades farmacocinéticas que han sido todo un reto para los usuarios de este radiofármaco. A pesar de estas limitaciones, sigue siendo uno de los mejores trazadores en la evaluación del flujo sanguíneo, lo que lo hace muy útil en presencia de enfermedad aterosclerótica subclínica. En el cuadro 25–2 se incluyen las principales características de los radionúclidos utilizados para los estudios de SPECT.[7]

Por otra parte, se cuenta con diversos radionúclidos introducidos más recientemente, los cuales son utilizados en los equipos de PET y tienen características fisiológicas superiores a los utilizados en la SPECT, además de que cuentan con una vida media más corta, como se puede observar en el cuadro 25–1. De ellos, el ^{13}N–amonio es el más utilizado en México. La PET (combinada con modelos de trazadores cinéticos) proporciona la posibilidad de cuantificar las características fisiológicas y fisiopatológicas *in vivo* en el corazón humano. Es la única técnica que permite la cuantificación no invasiva de la perfusión regional del corazón en términos absolutos.

Un aspecto importante de la PET es que ha sido utilizada con éxito en la evaluación de los cambios tempranos en la vasorreactividad coronaria y la progresión o regresión de la EAC en etapas tempranas —mediante la reserva de flujo coronario (RFC)—, que pueden ser secundarias a la presencia de disfunción endotelial; también puede ser utilizada como un marcador de aterosclerosis subclínica, lo cual es de gran relevancia, sobre todo en los pacientes con factores de riesgo de padecer EAC.

Las imágenes topográficas obtenidas de los equipos son analizadas en tres orientaciones: eje corto, eje largo vertical y eje largo horizontal, todas las cuales por convención son obtenidas del ápex hacia la base, de la parte inferior a la superior y de derecha *(septum)* a izquierda (pared lateral) (figura 25–3).

Existen modelos estandarizados de segmentación del ventrículo izquierdo que han demostrado buena correlación entre la anatomía de estos segmentos y la distribución de las arterias coronarias (figuras 25–4 y 25–5).[8,9]

INTERPRETACIÓN DE LAS IMÁGENES

Se sabe que el flujo arterial en reposo puede ser suficiente para suplir la demanda de oxígeno del miocardio, incluso en pacientes con EAC grave. Fisiológicamente en un paciente con arterias coronarias normales es posible aumentar el flujo coronario de 2.5 a 3 veces del basal durante el esfuerzo máximo, flujo que se ve disminuido en pacientes con EAC, por lo que la isquemia y las alteraciones de perfusión se hacen evidentes con el aumento de la demanda de oxígeno en situaciones de esfuerzo cuando coexiste EAC.

Los radiofármacos que se emplean de rutina para la evaluación de la perfusión miocárdica basan su análisis en la comparación de la captación miocárdica en reposo y en esfuerzo. Cuando existe una distribución homogénea del radiofármaco en el miocardio se dice que es una captación normal. Por el contrario, a toda disminución en la captación normal se le llama defecto, el cual puede ser:

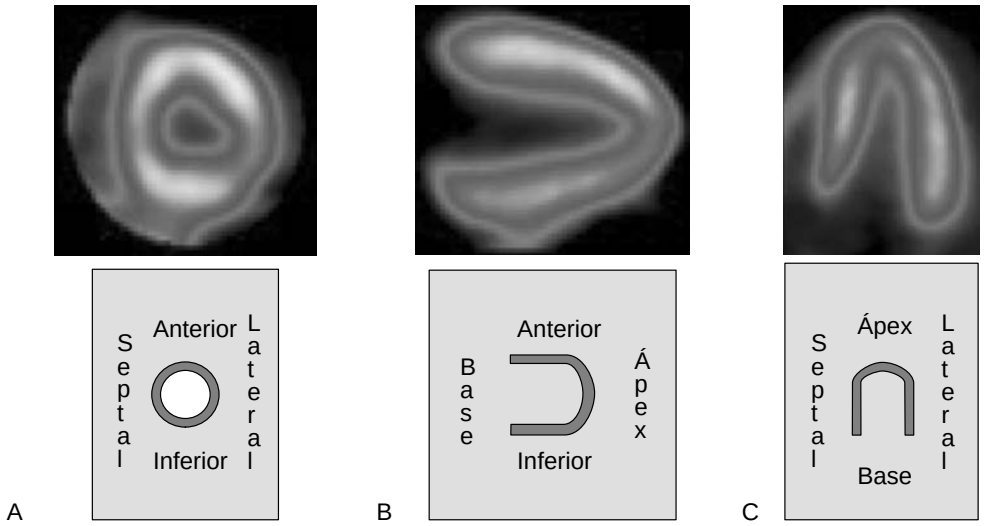
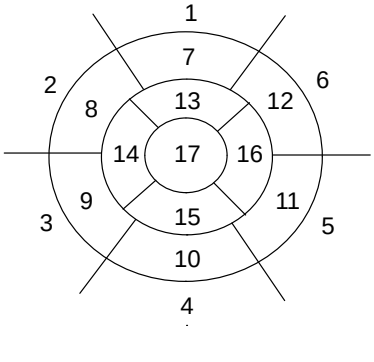


Figura 25–3. Ejemplificación tomográfica del corazón en sus diferentes ejes de estudio. ***A.*** Eje corto. ***B.*** Eje largo vertical. ***C.*** Eje largo horizontal. En las imágenes inferiores se señalan las regiones anatómicas del corazón que se valoran en cada posición.

1. **Defecto fijo.** Indica infarto del miocardio. Consiste en una disminución de la captación del radiofármaco en una zona del miocardio sin cambios entre el reposo y el esfuerzo.
2. **Defecto reversible.** Indica isquemia miocárdica. La captación miocárdica empeora durante el esfuerzo físico o mejora en la fase de distribución del ^{201}talio.
3. **Redistribución paradójica.** Se observa principalmente en pacientes tratados con trombólisis o angioplastia coronaria; se ha propuesto que podría representar una zona reperfundida con aumento del flujo sanguíneo en una zona previamente lesionada. Es cuando la captación miocárdica durante el esfuerzo es mejor que en el reposo. Esto constituye tejido viable y tiene mejor pronóstico que el tejido isquémico.



1. Basal anterior
2. Basal anteroseptal
3. Basal inferoseptal
4. Basal inferior
5. Basal inferolateral
6. Basal anterolateral
7. Medio anterior
8. Medio anteroseptal
9. Medio inferoseptal
10. Medio inferior
11. Medio inferolateral
12. Medio anterolateral
13. Apical anterior
14. Apical septal
15. Apical inferior
16. Apical lateral
17. Ápex

Figura 25–4. Mapa polar del ventrículo izquierdo que muestra la nomenclatura propuesta para la segmentación del VI, la cual se utiliza en diferentes técnicas de imagen cardiovascular (resonancia magnética, ecocardiografía y PET).

APLICACIONES CLÍNICAS

Diagnóstico de isquemia miocárdica

El diagnóstico adecuado y precoz de la EAC tiene una gran trascendencia clínica, pues permite optimizar la terapia y mejorar tanto la calidad de vida como la sobrevida del paciente, dado que el avance del compromiso aterosclerótico y sus complicaciones pueden ser disminuidos o evitados. Los estudios de perfusión miocárdica tienen su principal indicación en el tamizaje de poblaciones de riesgo intermedio para padecer EAC; esto ocurre en pacientes de edad mediana con antecedentes de dislipidemia, tabaquismo y prueba de esfuerzo dudosa o dolor precordial atípico. Las mujeres perimenopáusicas con ECG de esfuerzo anormal y dolor torácico atípico son también un grupo frecuentemente referido a los centros de medicina nuclear. Otra indicación importante es en la evaluación de la EAC, tanto para determinar su extensión y gravedad como para definir la conducta terapéutica médica, intervencionista o quirúrgica a seguir.[10]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

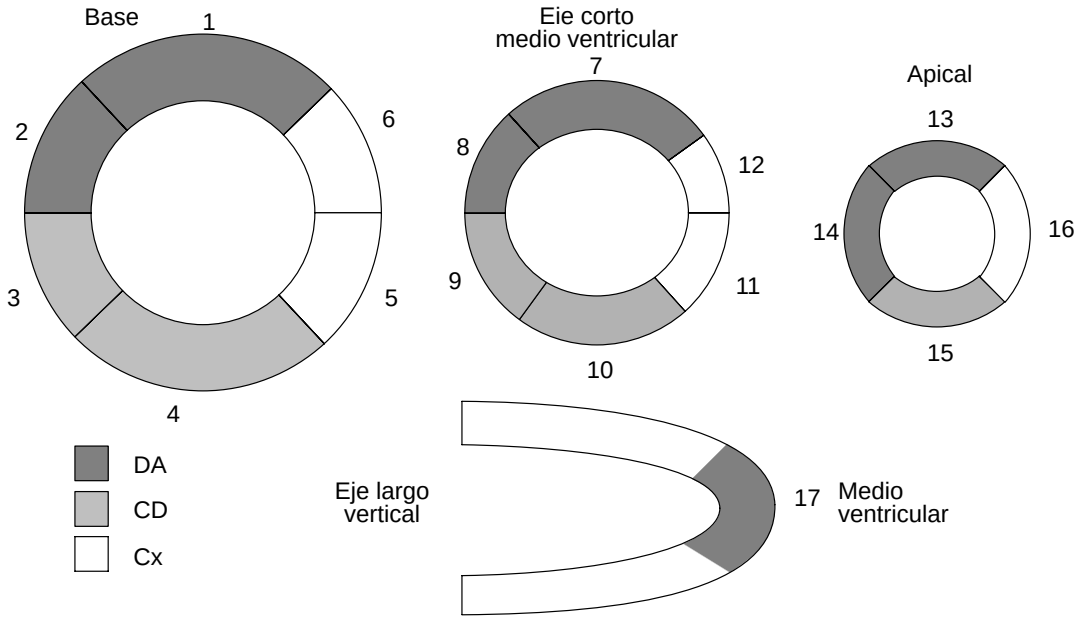


Figura 25–5. Imágenes topográficas del corazón en eje corto y eje largo vertical donde se puede analizar la perfusión miocárdica mediante la segmentación del ventrículo izquierdo en 17 segmentos. Se puede observar cómo la arteria descendente anterior irriga la parte anterior y anteroseptal, la parte coronaria derecha irriga la región inferior e inferoseptal, y la parte circunfleja irriga la pared inferolateral. El ápex generalmente es irrigado por la descendente anterior.

Utilidad de los estudios de perfusión miocárdica en los síndromes coronarios agudos

Los estudios de perfusión miocárdica en los pacientes con sospecha de síndromes isquémicos coronarios agudos (SICA), pueden realizarse para hacer el diagnóstico diferencia entre dolor torácico de etiología coronaria y no coronaria, en un paciente que llega al departamento de urgencias con dolor torácico atípico en el cual han fallado otras técnicas para este propósito. En este escenario la medicina nuclear puede ser de gran ayuda, ya que en ocasiones el dolor coronario puede llegar a ser difícil de diferenciar del no coronario, razón por la cual existe un alto índice de internamientos innecesarios por dolor precordial en pacientes que no padecen patología coronaria; por otro lado, los pacientes con EAC son dados de alta del departamento de urgencia con alto riesgo de padecer EAC sin conocerlo. Los estudios de perfusión miocárdica también pueden ser útiles para localizar el área, la extensión y la gravedad de la isquemia, y para identificar la arteria culpable en los pacientes con EAC, lo cual permite elegir un mejor tratamiento. Al poder cuantificar el área hipoperfundida se puede determinar el área de riesgo, la extensión y la severidad de un eventual infarto agudo del miocardio (IAM). Otro aspecto importante es que mediante la SPECT o la PET sincronizada se puede obtener información sobre la función ventricular, lo cual sumado a lo anterior proporciona información importante no sólo para la adecuada estratificación del riesgo, sino también para el planteamiento de estrategias de manejo, sea conservador o invasor, y establecer un pronóstico.

Diversos estudios han mostrado un excelente valor predictivo negativo de una perfusión normal en estos cuadros, por lo que si la perfusión obtenida durante el evento de dolor de un paciente es normal no será necesaria una segunda inyección y el paciente no deberá ser hospitalizado, ya que la probabilidad de cardiopatía isquémica será muy baja. Lo anterior impactará no sólo sobre el manejo del paciente a corto y a largo plazos, sino que puede reducir el costo de internamiento hospitalario evitando un significativo número de hospitalizaciones.[11]

Pronóstico del enfermo con cardiopatía isquémica

La valoración pronóstica del paciente con cardiopatía isquémica desempeña un papel vital en el momento actual. Una de las mayores aplicaciones de los estudios de perfusión miocárdica es la estratificación del riesgo en estos pacientes. El valor pronóstico de los estudios de perfusión miocárdica ha sido bien demostrado, tanto en pacientes con infarto del miocardio previo como en los que no lo presentan. En los pacientes que llegan con

dolor precordial al servicio de urgencias el estudio de medicina nuclear permite establecer el diagnóstico y además realizar una estratificación pronóstica de él.

Como se sabe, el *software* utilizado analiza la distribución del radionúclido dentro del miocardio en imágenes tomográficas dispuestas en tres ejes de estudio (figura 25–3). Para realizar un análisis semicuantitativo se puede dividir al corazón en 17 segmentos (figura 25–4). Cada segmento es evaluado en una escala de 5 puntos dependiendo de la captación del trazador:

0 = normal.
1 = ligera disminución de la captación.
2 = disminución moderada.
3 = disminución importante.
4 = ausencia de perfusión.

Esta clasificación se realiza por igual en las imágenes en reposo que en las de esfuerzo. La suma de las calificaciones de las imágenes en reposo constituye la puntuación en reposo (PR, o SRS por sus siglas en inglés) y las de estrés representan la puntuación de esfuerzo (PE, o SSS, por sus siglas en inglés). Existen estudios que demuestran la correlación entre puntuaciones altas de la PR y la PE, y una evolución desfavorable. Una PR alta ($\geq$ 12) equivale a una zona de necrosis importante, mientras que una PE alta ($\geq$ 12) en ausencia de defectos en las imágenes de reposo indica una isquemia importante.

La extensión de la enfermedad coronaria depende de dos factores: el número de segmentos involucrados en el defecto de perfusión y el número de vasos afectados, el cual es sugerido por el número de territorios coronarios con defectos de perfusión. Cuantos más territorios se encuentren alterados, mayor será el número de vasos coronarios con problemas obstructivos. En general existe una correlación directamente proporcional entre el grado de estenosis de un vaso y la gravedad de un defecto de perfusión.

Los defectos con calificaciones de 3 y 4 están generalmente asociados con lesiones coronarias obstructivas mayores de 90%, mientras que los defectos con calificaciones 1 y 2 se asocian con estenosis no significativa (de 40 a 50%).

En infartos antiguos, la extensión del defecto de perfusión en reposo y el grado de isquemia residual ayudan a establecer el pronóstico del paciente. La detección de isquemia residual, en particular cuando se localiza en múltiples territorios anatómicos o es muy grave, constituye el principal factor pronóstico para el desarrollo de episodios cardiacos. El factor pronóstico más importante observado es la presencia de isquemia en múltiples territorios vasculares.

En los pacientes que llegan con dolor precordial al servicio de urgencias, el estudio de medicina nuclear permite establecer el diagnóstico y además realizar una estratificación pronóstica del mismo. Basados en la premisa de que la identificación oportuna de pacientes de alto riesgo puede ayudar a incidir y modificar su historia natural mediante la toma de medidas terapéuticas adecuadas que reduzcan el riesgo, la utilización temprana de los estudios de perfusión miocárdica con medicina nuclear puede modificar el pronóstico.

Por otro lado, la presencia de un estudio de perfusión normal en enfermos con cardiopatía isquémica tiene un pronóstico muy favorable, con muy baja probabilidad de eventos cardiacos (muerte, reinfarto o angina inestable) y una tasa de mortalidad menor de 0.5% por año.[12]

Valoración de la eficacia del tratamiento de reperfusión

Es un área donde el estudio de perfusión miocárdica es de mucha utilidad, ya que permite la adecuada identificación del área de riesgo durante un infarto agudo, conocer la eficacia obtenida tras el tratamiento de reperfusión, sea por trombólisis o por angioplastia coronaria con colocación de *stent*, y detectar reestenosis, que es una complicación frecuente de este procedimiento.

Mediante estudios de perfusión miocárdica por medicina nuclear se puede predecir la localización anatómica del vaso coronario involucrado y la cantidad de isquemia presente. Para que un procedimiento intervencionista pueda considerarse exitoso deben realizarse dos estudios, uno antes de la angioplastia y otro después de ella (generalmente unas tres semanas después). Cuando es exitoso el procedimiento se observa una disminución en la extensión del defecto de perfusión posterior al procedimiento.[13]

Valoración preoperatoria

Una aplicación clínica importante de los estudios de perfusión miocárdica es la evaluación preoperatoria de enfermos cardiópatas que tendrán una cirugía no cardiaca. Se ha encontrado que la presencia de defectos reversibles en los estudios es el indicador más importante para predecir un aumento en el riesgo de eventos cardiacos isquémicos perioperatorios.

Aplicaciones de los estudios de perfusión miocárdica mediante tomografía por emisión de positrones

Actualmente la PET es la única técnica que permite la cuantificación no invasiva de la perfusión miocárdica

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

regional en términos absolutos, con cálculo del flujo coronario en mL/min/g de masa miocárdica. Los trazadores han sido valorados desde los puntos de vista clínico y experimental, y se ha encontrado que son exactos en la medición de la perfusión miocárdica y la reserva coronaria; con este último se ha logrado evaluar el estado funcional de la microcirculación y el endotelio mediante la medición de la reserva de flujo coronario (RFC), que se calcula dividiendo el flujo obtenido durante el esfuerzo farmacológico entre el flujo basal. La medición de la RFC es de gran utilidad para conocer la repercusión fisiológica de la estenosis coronaria en pacientes con EAC. Debido a la corta vida media de los marcajes radiactivos es posible repetir las mediciones después de una intervención. La perfusión miocárdica casi siempre se evalúa tanto en forma basal como en estrés inducido farmacológicamente. Esto permite estudiar los efectos de las intervenciones nutricionales y médicas, así como la actividad neural y hormonal, los procesos del metabolismo y la función del corazón humano.

Hay un número ilimitado de sustratos naturales, análogos de los sustratos y medicamentos, que pueden ser marcados para su utilización en la PET. Este marcaje no cambia sus propiedades químicas o biológicas; se basa en el uso de radioisótopos emisores de positrones de vida media corta, como se ejemplifica en el cuadro 25–1. Debido al rápido decaimiento de los emisores de positrones, los trazadores de la PET tienen que ser sintetizados en el mismo sitio o muy cerca de él. El radiotrazador de elección para la realización de los estudios de perfusión miocárdica es el ^{13}N–amonio, aunque el más utilizado a nivel mundial es el rubidio–82, ya que no necesita de un ciclotrón para su producción.

El protocolo de adquisición de imágenes con ^{13}N–amonio consiste en un primer estudio en reposo que dura alrededor de 10 min; posteriormente se procede a la realización del estudio en estrés, en este caso farmacológico, inducido con adenosina, para adquirir imágenes durante 10 min más. El estudio permite la caracterización de zonas de isquemia e infarto, así como su localización, extensión, gravedad e impacto sobre la función ventricular. En la figura 25–6 se ejemplifican diferentes estudios de amonio.

Además de lo anterior, los estudios de perfusión miocárdica tiene otra utilidad importante en la evaluación de la reperfusión coronaria.

Se pueden realizar estudios de perfusión miocárdica antes de la terapia de reperfusión para conocer el área del miocardio en riesgo y uno posterior a ella para conocer el estado final del miocardio y el tamaño del infarto, determinar el área de necrosis establecida y la isquemia residual o a distancia que exista, y estratificar al paciente de acuerdo con la información obtenida antes del alta del paciente.

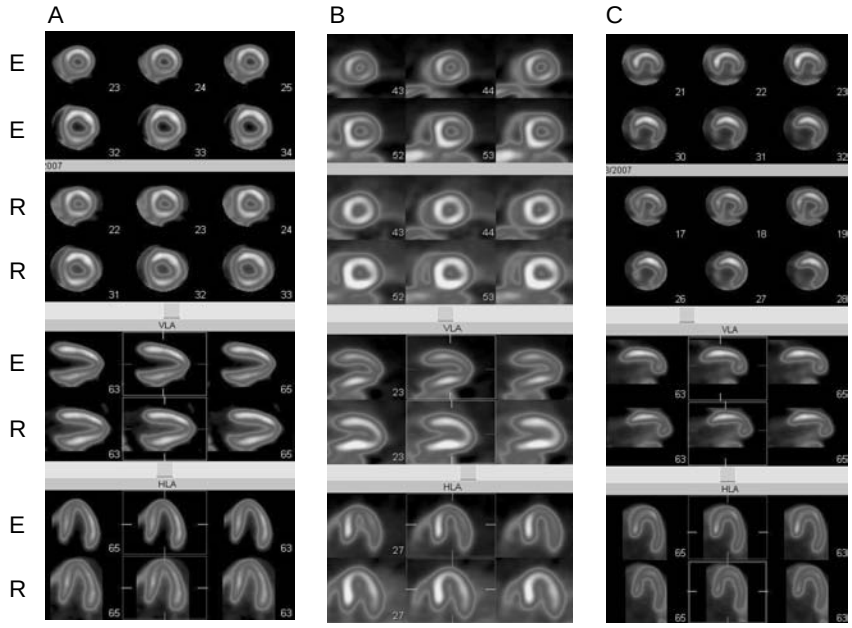


Figura 25–6. Estudios de perfusión miocárdica con ^{13}N–amonio en sus tres ejes de estudio. ***A.*** Estudio normal. Se observa una adecuada perfusión miocárdica tanto en reposo como en estrés. ***B.*** Defecto reversible. Indicativo de isquemia. Se observa una adecuada captación del radiofármaco en todas las paredes durante el reposo, que disminuye durante el estrés a nivel de la pared lateral y del ápex (indica territorio de la circunfleja). ***C.*** Defecto fijo. Indicativo de infarto. Se observa disminución de la captación a nivel de la pared inferior y septal tanto en reposo como en esfuerzo (indica territorio de la coronaria derecha). E: estrés; R: reposo.

No obstante que las técnicas de interpretación de imágenes son similares, la evaluación de la perfusión miocárdica mediante PET tiene una mayor sensibilidad y especificidad para el diagnostico de isquemia que la SPECT.[14]

PET sincronizada *(Gated PET)*

La PET es un método eficaz en la evaluación del estado funcional del ventrículo izquierdo mediante la PET sincronizada (Gated PET, por sus siglas en inglés), lo cual permite determinar con precisión los volúmenes ventriculares y la fracción de expulsión. Esto se logra mediante la adquisición simultánea de las imágenes de perfusión miocárdica con PET, sincronizada con el electrocardiograma del paciente. Al poder conocer con exactitud los cambios en la función ventricular acontecidos durante el esfuerzo es posible comprender el efecto que la isquemia miocárdica produce en la función cardiaca.

La información anatómica de la TC más la información funcional obtenida con la PET y las modalidades de imágenes en tercera dimensión pueden considerarse complementarias entre sí. Mediante la utilización de *software* puede lograrse la correlación de imágenes, pues permite un registro simultáneo de imágenes de TC con imágenes de PET. Estos rastreos realizados con PET, combinados con TC, han desarrollado en forma efectiva la fusión de la estructura anatómica y la función molecular en una sola imagen.[15]

CONCLUSIONES

Los estudios de cardiología nuclear son una herramienta de gran utilidad en la evaluación integral del paciente isquémico.

Estos métodos de imagen permiten alcanzar rápidamente un diagnóstico más exacto. Además, proporcionan información sobre la estratificación de riesgo y del pronóstico. Esto tiene un impacto no sólo en el manejo de pacientes a corto y a largo plazos, sino que puede reducir el costo de internamiento hospitalario, evitando así un número significativo de hospitalizaciones. Sus aplicaciones en el estudio de la perfusión miocárdica y el flujo coronario (en el caso de la PET) los convierten en un método eficaz para el estudio de la isquemia miocárdica y la detección temprana de disfunción endotelial y de la EAC.

Poder estudiar la función ventricular mediante PET tanto en esfuerzo como en reposo constituye una aplicación agregada que convierte a los estudios de perfusión miocárdica en un estudio completo, preciso y no dependiente del operador, idóneo para el abordaje integral del paciente con cardiopatía isquémica.

Identificar de manera temprana y oportuna el impacto funcional que la isquemia miocárdica está condicionando en el paciente le permitirá al médico tratante tomar decisiones terapéuticas orientadas a mejorar la calidad de vida del paciente.

REFERENCIAS

1. **Schelbert H, Wisenberg G, Phelps M *et al.:*** Noninvasive assessment of coronary stenosis by myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilatation, VI: Detection of coronary artery disease in man with intravenous 13–NH, and positron computed tomography. *Am J Cardiol* 1982;49: 1197–1207.
2. **Dahlberg ST, Leppo JA:** Myocardial kinetics of radiolabeled perfusion agents: basis for perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 1994;1:189–197.
3. **Gould KL, Ornish D, Scherwitz L *et al.:*** Changes in myocardial perfusion abnormalities by positron emission tomography after long–term, intense risk factor modification. *JAMA* 1995;274:894–901.
4. **Berman DS, Germano G, Shaw LJ:** The role of nuclear cardiology in clinical decision–making. *Semin Nucl Med* 1999; 29:280–297.
5. **Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V *et al.:*** Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the Imaging of the Heart: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2002;105:539–542.
6. **Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH *et al.:*** ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging–executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1318–1333.
7. **Schelbert HR:** Positron emission tomography of the heart: methodology, findings in the normal and the diseased heart, and clinical applications. En: Phelps ME: *PET: molecular imaging and its biological applications.* Springer: 2004:389–509.
8. **Berman D, Hachamovitch R, Shaw L *et al.:*** Roles of nuclear cardiology, cardiac computed tomography, and cardiac magnetic resonance: assessment of patients with suspected coronary artery disease. *J Nucl Med* 2006;47:74–82.
9. **Di Carli MF, Dorbala S:** Myocardial perfusion imaging with PET. En: Di Carli MF, Lipton MJ: *Cardiac PET and PET/CT imaging.* EUA, Springer, 2007:151– 159.
10. **Schelbert HR:** Quantifying myocardial perfusion for the assessment of preclinical CAD. En: Di Carli I MF, Lipton

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

MJ: *Cardiac PET and PET/CT imaging*. EUA, Springer, 2007:160–176.
11. **Di Carli MF, Dorbala S, Meserve J *et al.:*** Clinical myocardial perfusion PET/CT. *J Nucl Med* 2007;48:783–793.
12. **Massardo C:** Diagnóstico de la cardiopatía isquémica en cardiología nuclear. En: Alexánderson E, Meave A: *Imagen cardiovascular.* 1ª ed. México, Facultad de Medicina UNAM, 2008:94–112.
13. **Rovaletti F:** Utilidad de la cardiología nuclear en los síndromes coronarios agudos. En: Alexánderson E, Meave A: *Imagen cardiovascular.* 1ª ed. México, Facultad de Medicina UNAM, 2008:113–124.
14. **Alexánderson E:** Estratificación de riesgo y pronóstico de la cardiopatía isquémica. En: Alexánderson E, Meave A: *Imagen cardiovascular.* 1ª ed. México, Facultad de Medicina UNAM, 2008:125–139.
15. **Knuuti J:** Tomografía por emisión de positrones. En: Alexánderson E, Meave A: *Imagen cardiovascular.* 1ª ed. México, Facultad de Medicina, UNAM, 2008:140–150.

Capítulo 26

Monitoreo hemodinámico

Pastor Luna Ortiz

INTRODUCCIÓN

El monitoreo hemodinámico debe hacerse de manera continua en los pacientes con enfermedad cardiovascular severa o en los sometidos a cirugía mayor asociada con cambios hemodinámicos bruscos.

El monitoreo hemodinámico adecuado reduce la incidencia de complicaciones cardiovasculares mayores siempre y cuando los datos obtenidos de los monitores sean interpretados correctamente y las decisiones terapéuticas se hagan en el momento preciso.

Existen muchos aparatos disponibles para monitorear el sistema cardiovascular, que incluyen desde los no invasivos hasta el catéter en la arteria pulmonar. La ecocardiografía transesofágica (ETE) con tecnología invasiva mínima ha ganado gran popularidad en la última década.

MONITOREO DE LA PRESIÓN ARTERIAL

La medición de la presión arterial es el método más usado para valorar el sistema cardiovascular. La presión arterial está directamente relacionada con el gasto cardiaco (GC) y la resistencia vascular sistémica (RVS).

Esto es un análogo de la ley de Ohm en la electricidad (voltaje = corriente x resistencia), donde la presión arterial es análoga al voltaje, el GC al flujo o corriente, y la RVS a la resistencia. Así, un aumento en la presión arterial puede reflejar un aumento en el GC y en la RVS.

Aunque la presión arterial es una variable cardiovascular fácil de medir, proporciona únicamente información indirecta acerca del estado cardiovascular del paciente.

La presión arterial media (PAM) es quizá el parámetro más útil de medir para valorar la perfusión de los órganos, menos en el corazón, donde la presión diastólica es la más importante.

La presión arterial media se obtiene con la fórmula PAM = PAS + 2 PAD ÷ 3. Y la presión de pulso es la diferencia entre la presión sistólica y la diastólica.

La anestesia para cirugía cardiaca muchas veces se complica con cambios rápidos en la presión arterial. Esto se debe a varios factores, incluyendo compresión directa del corazón, disminución del retorno venoso —debido a las cánulas, las arritmias y el estímulo mecánico del corazón— y sangrados repentinos que pueden producir hipotensión arterial.

Los pacientes para cirugía cardiaca pueden presentar hipertensión arterial sistémica lábil y cardiopatía isquémica, por lo que se necesitan métodos confiables y seguros para medir la presión arterial.

Existen muchos métodos no invasivos disponibles en la clínica, pero el monitoreo de la presión intraarterial directa sigue constituyendo la regla de oro para la anestesia en cirugía cardiaca, además de que permite valorar latido a latido y la toma de gases arteriales.

Además, el trazo con la morfología de la onda puede proporcionar información adicional; por ejemplo, acerca de las tres fases de la onda de pulso:

- Fase I: es el componente inotrópico, cuando sube la onda.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

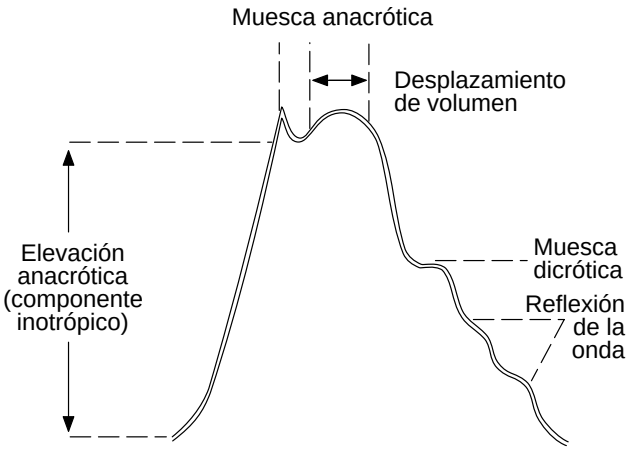


Figura 26–1. La morfología de la curva arterial tiene tres fases: la fase I es el componente inotrópico, que ocurre durante la sístole temprana, cuando se abre la válvula aórtica; la fase II es el desplazamiento de volumen, y la fase III es la sístole tardía y la diástole.

- Fase II: es el desplazamiento de volumen, la parte de arriba de la onda.
- Fase III: es la sístole tardía y la diástole (figura 26–1).

El aumento en el componente inotrópico puede deberse a:

1. Aumento en la generación de la presión del ventrículo izquierdo.
2. Aumento en la reflexión de la onda.
3. Artefacto.

La disminución del componente inotrópico puede ser el resultado de:

1. La depresión miocárdica.
2. La hipovolemia.
3. La disminución de RVS (vasodilatación).

También se puede decir que hay hipovolemia cuando la presión arterial sistólica muestra grandes variaciones durante el ciclo respiratorio.

Coriat y col. han encontrado que las dimensiones del VI medidas con ecocardiograma transesofágico al final de la diástole se correlacionan bien con la disminución de la presión sistólica durante la inspiración.[1]

La primera medición intraarterial directa de la presión arterial fue efectuada por Stephen Hales en 1733. La aplicación habitual de esta técnica en el hombre tuvo que esperar la consecución de una cateterización arterial percutánea segura, conseguida por Peterson y Dripps en 1947.[2] El uso entusiasta de esta modalidad aumentó durante la década siguiente debido no sólo a las mejoras conseguidas en la tecnología de los traductores, sino también a que los catéteres arteriales proporcionaron los medios para estudiar por completo otro campo de desarrollo simultáneo: la gasometría en sangre arterial.[3] En la actualidad el monitoreo invasivo de la presión arterial está muy aceptado en todas las áreas de cuidados críticos y constituye también el método estándar usado para medir este parámetro.

Lo ideal es que la forma de la onda de presión arterial se mida en la aorta ascendente. La presión que se mide en la mayoría de las arterias periféricas es diferente de la presión central en la aorta, debido a que la onda arterial se distorsiona progresivamente a medida que la señal se transmite en el sistema del árbol arterial.

Estos cambios se deben a una disminución de la distensibilidad arterial de la periferia y a la reflexión y resonancia de la onda de presión en el árbol arterial.[4] Este efecto es más pronunciado en la arteria dorsal del pie, donde la presión arterial sistólica puede ser de 10 a 20 mmHg más alta y la presión arterial diastólica entre 10 y 20 mmHg más baja que en la aorta (figura 26–2).[5,6]

A pesar de esta distorsión, la PAM medida en las arterias periféricas debe ser similar a la presión central en la aorta en circunstancias normales, porque no es igual después de la CEC.

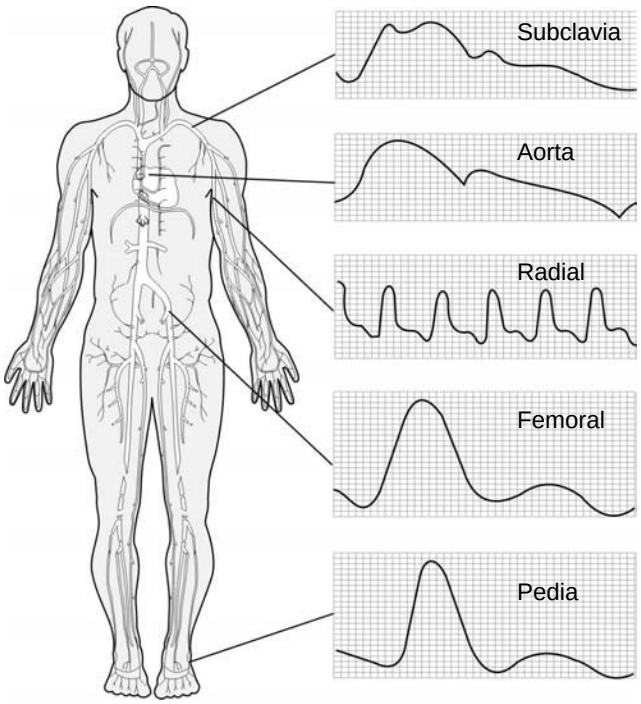


Figura 26–2. Morfología de la curva arterial del centro a la periferia.

CATETERIZACIÓN PERCUTÁNEA DE LA ARTERIA RADIAL

La arteria radial es la más utilizada para el monitoreo continuo de la presión arterial, porque es fácil de canular con una aguja del No. 20. Se aconseja valorar lo adecuado de la circulación colateral con el empleo de la prueba de Allen.

Prueba de Allen

El monitoreo invasor de la presión arterial implica el riesgo de limitar el flujo sanguíneo en el vaso explorado y de producir en él una isquemia distal. Como el riesgo de esta complicación disminuye cuando hay irrigación sanguínea colateral, es apropiado seguir los pasos necesarios para asegurar la persistencia de esta perfusión de reserva. En 1829 E. V. Allen informó sobre una técnica para determinar el tamaño y la gravedad de las estenosis arteriales distales a la muñeca en casos de tromboangeítis obliterante.[7]

La prueba de Allen se ha convertido en una técnica de empleo generalizado para evaluar, en la cabecera del paciente, el estado de la arteria cubital antes de instalar el catéter en la arteria radial. Normalmente el rubor es completo a los siete segundos y un valor de 8 a 14 seg se considera como límite, pero uno de 15 seg se considera anormal.

Cuando se lentifica el flujo sanguíneo cubital, es posible que exista poco flujo colateral en esa arteria, por lo que debe evitarse la cateterización radial.

La prueba de Allen tiene el fin de identificar a los pacientes con alto riesgo de complicaciones isquémicas durante o después de la cateterización de la arteria radial. Sin embargo, en los últimos años se ha cuestionado el valor predictivo de esta prueba.

En muchas publicaciones en las que se revisaban las secuelas isquémicas permanentes se observaron pruebas de Allen normales antes de instalar los catéteres.[8,9]

Otros autores consideran que la prueba de Allen es útil y han apoyado su ejecución para evaluar el flujo sanguíneo arterial del antebrazo.[10]

Condiciones que afectan la morfología de la onda arterial

Las condiciones que con más frecuencia afectan la morfología de la onda arterial son las arritmias, donde las extrasístoles supraventriculares y ventriculares se asocian con una disminución en la dinámica de la contracción ventricular; cuando hay múltiples extrasístoles consecutivas o taquicardia sostenida, la presión sistólica puede disminuir significativamente. La hipertensión y la hipotensión también hacen cambiar la morfología de la onda arterial (figuras 26–3 a 26–6).

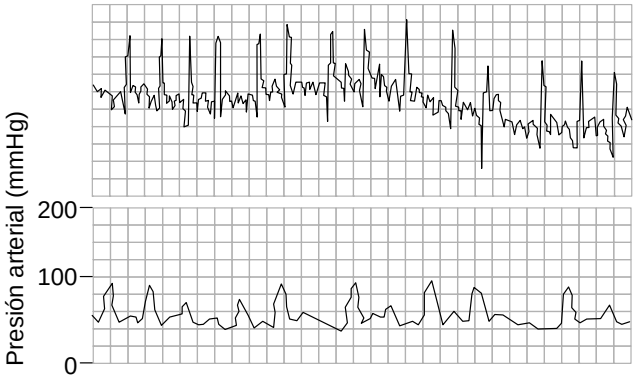


Figura 26–3. Condiciones que alteran la morfología de la onda arterial.

COMPLICACIONES DEL CATETERISMO ARTERIAL

Aunque la mayoría de los estudios de complicaciones se han hecho en la arteria radial, las complicaciones pueden surgir en todos los sitios.

Trombosis

La trombosis de la arteria radial es una complicación común que ocurre en 34% de los pacientes cuando se usa catéter del No. 18 y disminuye a 8% cuando se usa catéter del No. 20.[11,12]

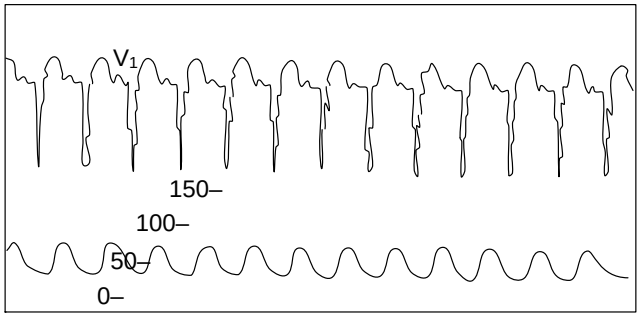


Figura 26–4. Condiciones que alteran la morfología de la onda arterial.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.



Figura 26–5. Condiciones que alteran la morfología de la onda arterial.

Infección

Después de que el catéter permanece *in situ* durante más de cuatro días se han observado bacteriemia y cultivos positivos.[13] Otras complicaciones son vasoespasmo, embolia y formación de aneurismas.

Sitios de canulación arterial

Los factores que influyen sobre el sitio de canulación arterial incluyen la localización de la cirugía, la posición del paciente y la disección de arterias previas.

Los otros sitios de canulación arterial se pueden ver en la figura 26–7.

Las indicaciones del monitoreo intraarterial se observan en el cuadro 26–1.

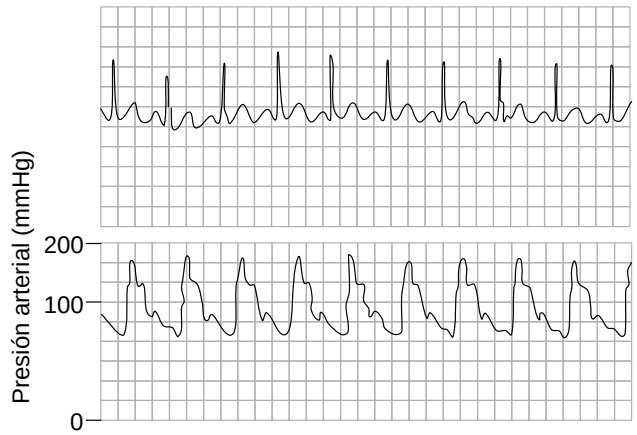


Figura 26–6. Condiciones que alteran la morfología de la onda arterial.

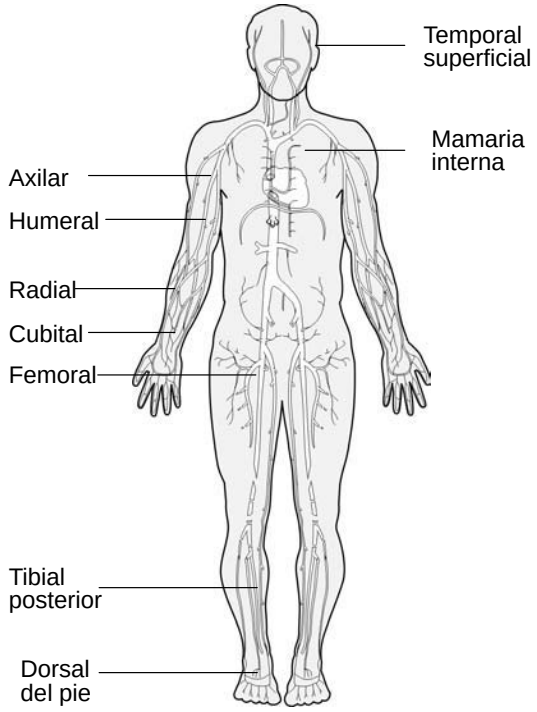


Figura 26–7. Sitios de canulación.

TÉCNICA DE INSERCIÓN (FIGURA 26–8)

En general, es posible exponer de forma óptima la arteria radial al ejercer una dorsiflexión suave, pero no excesiva, y fijando la muñeca con una almohadilla, una toalla doblada o unas cuantas gasas. Se palpa la arteria siguiendo su curso varios centímetros hasta el punto donde entra en el ligamento transverso del carpo. El catéter se introduce formando con la piel un ángulo de 30°. Cuando se atraviesa el vaso y la sangre comienza a salir por el cono del mandril, debe disminuirse el ángulo a 10° y avanzar el catéter dentro de la arteria. En varios estudios se ha demostrado que la técnica de punción

Cuadro 26–1. Indicaciones de monitoreo intraarterial

Cirugía mayor con sangrado y desviación de líquido
Cirugía con circulación extracorpórea
Cirugía de aorta
Pacientes con enfermedad pulmonar que requieren gases arteriales
Pacientes con infarto reciente
Angina inestable o enfermedad coronaria
Trauma masivo
Hipotensión controlada

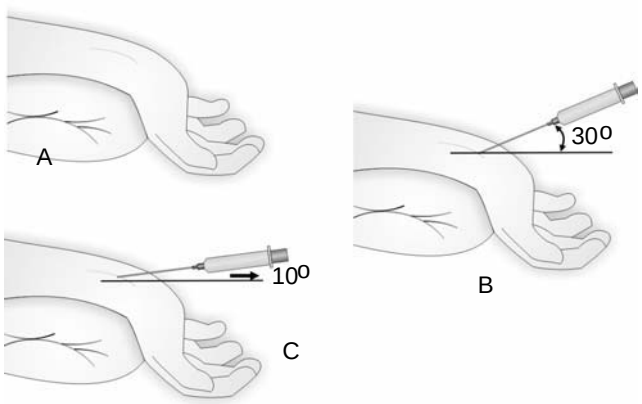


Figura 26–8. Técnicas de inserción arterial. ***A.*** Posición adecuada de la mano. ***B.*** Inserción del catéter con un ángulo de 30°. ***C.*** El ángulo del catéter disminuye a 10°, mientras avanza el catéter de plástico en la arteria.

arterial (de una sola pared o de transfixión) no influye sobre la incidencia de trombosis arterial posterior a la cateterización.[14]

MONITOREO DE LA PRESIÓN VENOSA CENTRAL

Los catéteres para presión venosa central (PVC) se usan para medir las presiones de llenado del corazón derecho y proporcionan una valoración del estado del volumen intravascular y del ventrículo derecho. La punta del catéter debe quedar en una gran vena intratorácica, en la vena cava superior o entrando en la aurícula derecha (figura 26–9), lo cual se llama posición anatómica del catéter venoso central.

La morfología de la onda de PVC normal consiste en tres deflexiones hacia arriba (ondas A–C–V) y dos deflexiones hacia abajo (ondas X y Y) (figura 26–10). La onda A es producida por la contracción de la aurícula derecha y ocurre después de la onda P en el electrocardiograma. La onda C surge debido a la contracción ventricular isovolumétrica que fuerza a la válvula tricúspide hacia arriba hacia la aurícula derecha. La presión en la aurícula derecha disminuye cuando la válvula tricúspide se retira de la aurícula durante la eyección del ventrículo derecho, formando la X descendente.

La aurícula derecha continúa su llenado durante la sístole ventricular tardía y forma la onda V.

La Y descendente ocurre cuando la válvula tricúspide se abre y la sangre de la aurícula derecha se vacía rápidamente en el ventrículo derecho durante la diástole temprana.



Figura 26–9. Posición anatómica del catéter venoso central. La punta del catéter debe quedar en una gran vena intratorácica o a la entrada de la aurícula, lo cual se denomina "posición anatómica del catéter venoso central".

La onda de la PVC puede ser útil para diagnosticar condiciones cardiacas patológicas. Por ejemplo, cuando se inicia un ritmo irregular y se pierde la onda A, se sugiere la presencia de fibrilación o aleteo *(flutter)* auricular.

La fibrilación auricular ocasiona una contracción inefectiva de las aurículas y, por lo tanto, una ausencia de la onda A.

Cuando la aurícula se contrae frente a una válvula tricúspide cerrada aparecen ondas A gigantes (onda en cañón), útiles a veces en el diagnóstico de arritmias, como los bloqueos cardiacos o los ritmos nodales (figura 26–11). Esto tiene relevancia en la clínica debido a que los ritmos nodales se ven con mucha frecuencia durante

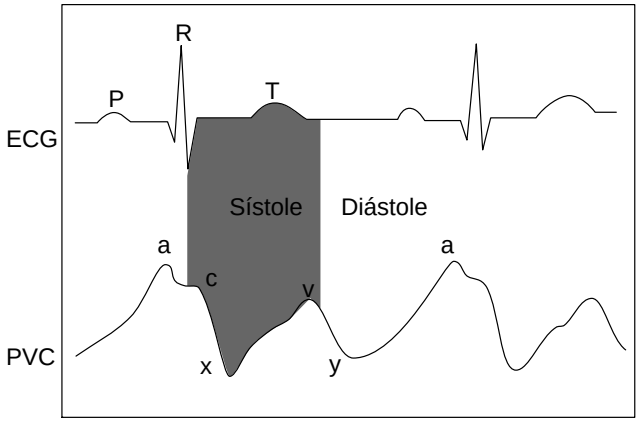


Figura 26–10. Morfología de la onda de PVC.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

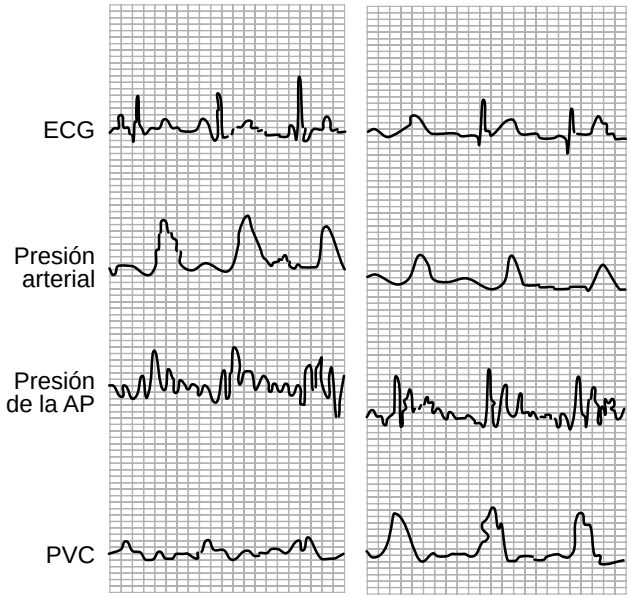


Figura 26–11. Efecto del ritmo nodal sobre la PVC. En el panel de la derecha se observa el ritmo nodal y en el trazo de la PVC se observa una onda gigante "cañón". En la arteria pulmonar hay hipotensión por la falta de contribución de la aurícula.

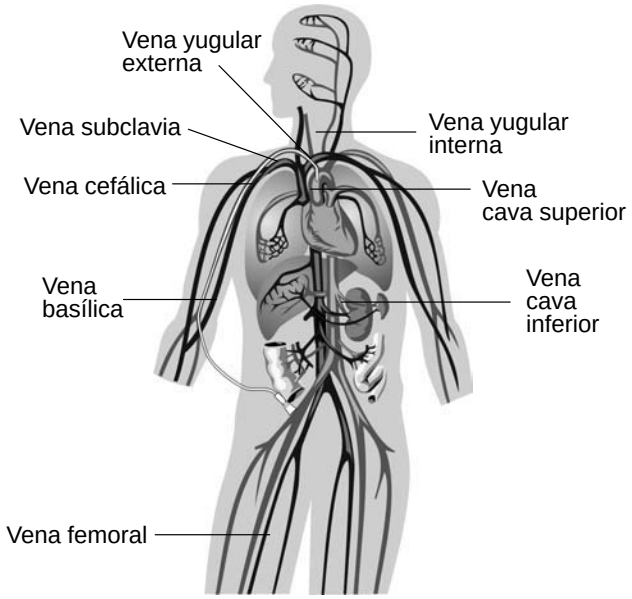


Figura 26–12. Sitios de inserción del catéter central y pulmonar.

la anestesia y puede producir hipotensión arterial debido a una caída en el gasto cardiaco, que puede ser de 5 a 20%. El tipo de ventilación, espontánea o controlada, tiene un gran efecto sobre la PVC, y debe tenerse en cuenta al interpretar estos datos.

Los cambios de la PVC durante la anestesia y la cirugía son muy útiles para determinar el efecto de las pérdidas de líquidos o de sangre, y para orientar la terapia de reposición. La respuesta de la PVC a la administración de cargas de líquido puede proporcionar información acerca del estado de volumen global, de la distensibilidad venosa y de la función del corazón derecho.

Los sitios para inserción de los catéteres para PVC o catéter en arteria pulmonar se pueden apreciar en la figura 26–12.

Indicaciones

El monitoreo de la PVC se hace con frecuencia para obtener una valoración del estado del volumen intravascular. La seguridad y confiabilidad del monitoreo de la PVC depende de muchos factores, incluidos el estado funcional del VD y del VI, la presencia de enfermedad pulmonar y los factores ventilatorios, como la presión positiva al final de la expiración (PEEP). La PVC refleja las presiones de llenado del corazón izquierdo sólo en pacientes con buena función ventricular. En los pacientes ancianos que tienen alta frecuencia de enfermedad coronaria y enfermedad pulmonar es menos probable que la PVC refleje las presiones de llenado del corazón izquierdo.[15]

La PVC debe medirse en todos los pacientes durante la anestesia para cirugía cardiaca con circulación extracorpórea; la punta del catéter en la vena cava superior (VCS) indica la presión de la aurícula derecha y la presión venosa cerebral.

Los aumentos importantes en la PVC pueden ocasionar una disminución crítica en la presión de perfusión cerebral. En ocasiones esto puede ser causado por la cánula mal colocada en la VCS, lo cual debe ser corregido inmediatamente por el cirujano, para evitar edema cerebral y mala perfusión cerebral.

Contraindicaciones absolutas

El síndrome de VCS es una contraindicación para colocar el catéter en el cuello o la subclavia, puesto que la presión venosa está elevada y no refleja la presión de la aurícula derecha.

Infecciones relativas en el sitio de inserción

Incluyen coagulopatías que predisponen a la hemorragia, aunque los catéteres de marcapaso pueden ser movidos al introducir otro catéter y producir arritmias graves.

Complicaciones

Las complicaciones de la canulación venosa central se dividen en tres categorías:

1. Complicaciones del acceso vascular.
2. Complicaciones de la inserción del catéter.
3. Complicaciones de la presencia del catéter.

Existen numerosas localizaciones y técnicas para colocar los catéteres venosos centrales. El sitio preferido por los anestesiólogos es la vena yugular interna (VYI), debido a que la situación de la vena es constante y es posible predecir su localización anatómica dentro de límites accesibles a la palpación, su trayecto es corto y recto, y no presenta válvulas hasta llegar a la VCS y a la aurícula derecha; asimismo, como está situada en el cuello, el anestesiólogo que está a la cabecera del paciente tiene acceso a ella en la mayoría de las operaciones.

TÉCNICA DE CATETERIZACIÓN DE LA VENA YUGULAR INTERNA

En la técnica de cateterización de la VYI tiene una gran importancia la correcta colocación del paciente, no sólo porque así se aumentan al máximo las posibilidades de éxito del procedimiento, sino también porque así se asegura que se sienta cómodo.

Para instalar el catéter en esta vena la cabeza del paciente debe estar girada a la izquierda, con el cuello en ligera extensión.

La colocación del paciente en la posición de Trendelenburg no es estrictamente necesaria, a menos que existan indicios de hipovolemia.

La mayoría de las técnicas para determinar la posición de la VYI en los pacientes adultos están relacionadas con la posición de ésta respecto del músculo esternocleidomastoideo (MECM). El abordaje típico "central" comienza en el vértice del triángulo formado por los dos lugares de inserción del MECM, dirigiendo la aguja hacia el pezón de ese mismo lado. Sin embargo, a veces la constitución del paciente (obesidad o cuello corto) puede oscurecer o deformar la asociación habitual entre la VYI y el MECM. En cambio, una relación anatómica que no se altera nunca es la que existe entre la VYI y la arteria carotídea.

En el cuello estos dos vasos están encerrados junto con el nervio vago en una vaina fibrosa que no permite separar su contenido.

Las técnicas de cateterización de la VYI usadas con más frecuencia (existen más de 15) utilizan un lugar de inserción situado en sentido caudal al cartílago tiroides. En cualquier caso, mediante la palpación de la arteria carótida a nivel de este cartílago se define la posición de la VYI (que se entra por fuera de la arteria). Todas las técnicas basadas en la anatomía del MECM (central, posterior y anterior) convienen en esta localización del VYI.

Sitios alternativos para la cateterización venosa central. Vena yugular externa

Aparte de las venas yugulares internas, para tener acceso al sistema venoso central pueden también cateterizarse las dos venas yugulares externas (VYE). La VYE es más corta y su trayecto es más tortuoso que la VYI, por lo que se introduce un catéter del No. 18, de modo similar a como se hace en la cateterización de una vena periférica. Luego se pasa un alambre–guía hasta alcanzar la circulación central. El alambre debe tener la punta en forma de "J" (con un pequeño radio de curvatura en la "J"), pues se ha comprobado que se hace avanzar con mayor facilidad. Con esta vena hay menos riesgo de lesión en las estructuras anatómicas del cuello.

Sin embargo, la vena presenta en su trayecto válvulas que impiden a veces la colocación correcta del catéter. Por otro lado, nunca deben insertarse en esta vena los introductores gruesos para atravesar la vaina y colocar los catéteres en la arteria pulmonar, debido al riesgo de desgarre en el punto de unión con la vena subclavia.

Medición de la presión venosa central

En sentido estricto, la medición de la presión venosa central (PVC) es la que existe en la unión de las venas cavas con la aurícula derecha y refleja la fuerza impulsora de llenado de la aurícula derecha y del ventrículo derecho. Las grandes venas del tórax, del abdomen y de las partes proximales de las extremidades constituyen un reservorio distensible para un porcentaje regular del volumen sanguíneo total.

En consecuencia, la PVC depende en gran parte del estado del volumen intravascular, así como del tono intrínseco de estos vasos. Otro factor determinante de la PVC es la capacidad funcional del corazón derecho. Por lo tanto, el monitoreo de la PVC se utiliza para evaluar tanto el volumen sanguíneo como la función del corazón derecho. Hay que recordar que la medición de la PVC en los manómetros se hace en cmH_2O y en los

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

monitores en mmHg (el factor de conversión de estas unidades es: 1.36 cmH_2O = 1 mmHg). Asimismo, es muy importante que el transductor se coloque bien y se ajuste a cero al nivel correcto (en la aurícula derecha).

MONITOREO DE LA PRESIÓN EN LA ARTERIA PULMONAR

La introducción en 1962 del monitoreo de la presión venosa central (PVC) fue el primer paso en el monitoreo hemodinámico directo. En ausencia de enfermedad de la válvula tricúspide, la PVC se correlaciona estrechamente con la presión diastólica final del ventrículo derecho y, por lo tanto, con el estado del volumen intravascular; la función del ventrículo derecho se puede evaluar en forma intermitente o continua con mediciones de la PVC. Sin embargo, después se encontró que la PVC tiene una escasa correlación con la PDFVI en pacientes con enfermedad cardiopulmonar.

El desarrollo y la aplicación clínica de un catéter en la arteria pulmonar dirigido por flujo con un balón en la punta, llevado a cabo por Swan y Ganz en 1970, representó un gran avance para monitorear con una técnica relativamente simple, segura y eficaz el estado hemodinámico de un paciente.[16]

El catéter en la arteria pulmonar ha permitido diferenciar un edema pulmonar cardiogénico de uno no cardiogénico y establecer un diagnóstico hemodinámico de la embolia pulmonar masiva.

Se le han hecho varios refinamientos y modificaciones al catéter original y en la actualidad es posible monitorear de manera intermitente o continua el gasto cardiaco, determinar la fracción de eyección del ventrículo derecho y monitorear en forma continua la presión de la aurícula derecha y la saturación en sangre venosa mezclada, así como el marcapaso en la aurícula o el ventrículo.

También se pueden hacer cálculos muy importantes, como la resistencia vascular sistémica y pulmonar, el transporte y el consumo de oxígeno, la diferencia arteriovenosa de oxígeno y la fracción de cortocircuito intrapulmonar, que se puedan lograr con mediciones de gases en sangre y mediciones hemodinámicas.

Los beneficios clínicos potenciales del catéter en la arteria pulmonar están en función de las habilidades del médico para:

1. Colocarlo y mantenerlo en forma segura.
2. Obtener e interpretar las mediciones hemodinámicas.
3. Correlacionar el monitoreo obtenido con la clínica y el laboratorio.
4. Integrar toda la información para formar un plan terapéutico efectivo.[17]

La introducción del catéter en la arteria pulmonar constituye un gran avance en el monitoreo de pacientes en el perioperatorio y en la terapia intensiva.

Debido al importante número de pacientes en estado crítico que son llevados a la sala de operaciones con disfunción de órganos múltiples, es esencial para el anestesiólogo comprender los beneficios y las fallas del catéter en la arteria pulmonar.[18]

La razón de las mediciones de la PCP y la presión diastólica en la arteria pulmonar (PDAP) es que permiten estimar la presión de la aurícula izquierda (PAI), que a su vez posibilita la valoración de la presión diastólica final del ventrículo izquierdo (PDFVI). En la mayoría de los casos, la presión capilar pulmonar de enclavamiento (PCP) o la presión en la oclusión de la arteria pulmonar (POAP) permiten una estimación precisa del llenado diastólico (precarga) del corazón izquierdo. Esta deducción se basa en que las presiones en la arteria pulmonar son proporcionales tanto a la presión en la aurícula izquierda (PAI) como a la presión telediastólica en el ventrículo izquierdo.[19]

Si la distensibilidad del ventrículo izquierdo es normal, la PTDVI puede usarse como indicador del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (VTDVI), que es el parámetro que mejor mide la precarga. A menos que exista un gradiente de presión anormal a través de la válvula mitral, la PAI y la presión venosa pulmonar PVP constituyen un reflejo de la PTDVI.

Indicaciones del uso de catéter en la arteria pulmonar

Los beneficios de cualquier técnica de monitoreo diagnóstica o terapéutica deben sobrepasar los riesgos. Los objetivos terapéuticos guiados por la información obtenida con este tipo de catéter incluyen:

1. Maximizar el gasto cardiaco y la oxigenación tisular.
2. Tratar o prevenir anormalidades pulmonares, como el edema pulmonar agudo.
3. Detectar y tratar la embolia aérea en pacientes en posición sedente.

Las indicaciones se pueden apreciar en el cuadro 26–2.

Cuadro 26–2. Indicaciones del catéter en arteria pulmonar

Cirugía mayor con sangrado y pérdida de líquido
Procedimientos con circulación extracorpórea
Infarto del miocardio o angina inestable
Mala función ventricular, insuficiencia cardiaca
Pacientes en choque
Trauma masivo
Cirugía de aorta

Contraindicaciones absolutas

Estenosis valvular pulmonar o tricuspídea, masas (tumores, trombos) en la aurícula o en el ventrículo derecho y tetralogía de Fallot.

Contraindicaciones relativas

Pacientes con coagulopatías y terapia trombolítica, con prótesis valvulares en corazón derecho, con marcapaso o con hipertensión pulmonar, y con arritmias severas.

Efecto del catéter en la arteria pulmonar sobre los resultados

Las preguntas que aún no se resuelven son las siguientes:

1. ¿El monitoreo invasor disminuye el tiempo de estancia en el hospital?
2. ¿El monitoreo reduce el costo?
3. ¿El monitoreo disminuye la morbimortalidad?[20]

Los estudios prospectivos han demostrado que los pacientes ajustados terapéuticamente al mantenimiento de valores "supranormales" (gasto cardiaco, transporte y consumo de oxígeno) durante su recuperación de una cirugía mayor experimentan una mejor tasa de sobrevida, mientras que los pacientes ajustados a valores normales tienen tasas de sobrevida significativamente más bajas.

La importancia de estos hallazgos es que la terapia tradicional se ha dirigido a mantener la hemodinámica del paciente dentro de límites "normales". Sin embargo, los valores normales pueden ser subóptimos para enfrentar las necesidades fisiológicas "supernormales" impuestas por el hipermetabolismo asociado con los pacientes en estado crítico.

Técnica de colocación del catéter en la arteria pulmonar

Los catéteres en la arteria pulmonar pueden colocarse con éxito por todas las vías de cateterización venosa central, aunque la mayoría de los anestesiólogos prefieren la VYI derecha. También pueden utilizarse las venas yugulares externas, pero si no es posible utilizar las venas cervicales la mejor alternativa para la colocación de un catéter en la arteria pulmonar es la vena subclavia izquierda, pues su curso respecto de la vena cava superior sigue un giro más gradual que el de la vena subclavia derecha. La técnica de cateterización de la VYI derecha para colocar un catéter en AP es similar al proceso de monitoreo de la PVC hasta el paso en que se introduce el alambre–guía en la VYI.

Los equipos modernos de cateterización de la arteria pulmonar (CAP) contienen un introductor de teflón de 15 cm (8.0 u 8.5 F), que tiene acoplado un adaptador lateral para la administración central de líquidos. Un mandril dilatador situado en el adaptador y la funda permite insertar suavemente esta cánula de mayor tamaño; se introduce sobre el alambre–guía hasta dentro de la VYI y luego se retiran el dilatador y el alambre.

Los catéteres de arteria pulmonar modernos están disponibles en muchos tamaños, pero los más usados en los adultos son los de 7 y 7.5 F; todos tienen un orificio distal para medir la presión de la arteria pulmonar y un orificio proximal (casi siempre a 30 cm) para medir la PVC o para administrar líquidos, así como un balón en la punta que al inflarse se dirige por el flujo sanguíneo. Dicho balón debe inflarse con 1.5 mL de aire.

Sea cual sea el catéter elegido, deben purgarse con suero fisiológico todas las luces y conectar la apertura distal a un sistema de transductores con representación visual continua de las ondas de presión y con un registro gráfico continuo. El catéter se pasa por la funda de plástico estéril y luego se inserta en el introductor. Antes debe probarse que el balón no esté roto, inflándolo al máximo con 1.5 mL; la inflación debe ser uniforme y no excéntrica, ya que ello podría dar lecturas erróneas de la PCP.

El catéter de arterial pulmonar se inserta a través de la abertura —que tiene una válvula— del introductor hasta unos 20 cm. La curvatura del catéter debe orientarse de modo que apunte hacia la izquierda; después se infla el balón y el catéter se avanza hacia la aurícula derecha y la válvula tricúspide.

La localización de la punta del catéter se determina al identificar las presiones características de los vasos y de las cámaras cardiacas que encuentra a su paso (figura 26–13).

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

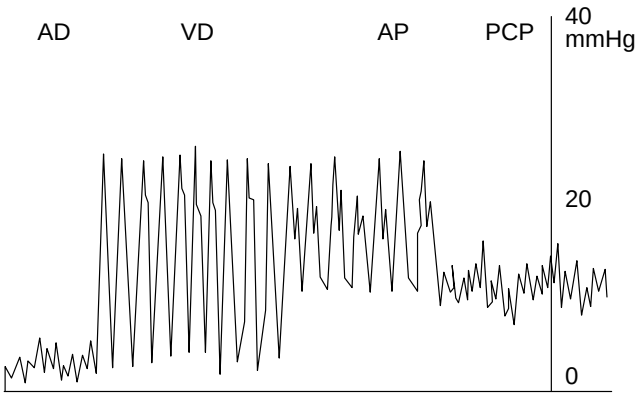


Figura 26–13. Curvas de presión obtenidas al introducir el catéter en la arteria pulmonar.

Si se punciona la VYI derecha, la válvula tricúspide casi siempre se encuentra a unos 35 a 45 cm y se observa la onda amplia del ventrículo derecho, y la entrada de la pulmonar está a unos 45 a 55 cm, y en este momento se observa la presión diastólica más alta de la pulmonar.

El catéter se dirige por la arteria pulmonar hasta alcanzar la posición "de enclavamiento" —por lo general a una distancia de 50 a 60 cm— y luego se desinfla el balón, con lo cual deben reaparecer las ondas de la arteria pulmonar.

El tiempo de inserción completa del catéter en la arteria pulmonar es de 11 a 15 min en manos expertas y debe tomarse una radiografía de tórax para ver su posición, puesto que Benumof y col. encontraron que la mayoría de los catéteres se van a la derecha, hacia el lóbulo medio o inferior.[21] Muchos anestesiólogos piensan que se debe insertar antes de la inducción de la anestesia.

Existen ocho tipos de catéteres para arteria pulmonar que incluyen desde el más sencillo de doble lumen hasta el más sofisticado, que ayuda a medir el gasto cardiaco continuo.

El de fibra óptica en la punta y termodilución permite un monitoreo continuo *in vivo* de la saturación de la sangre venosa mezclada. Conocer la saturación de la sangre venosa mezclada permite conocer el diagnóstico, el pronóstico, el monitoreo y las implicaciones terapéuticas de gran valor para evaluar el estado de oxigenación del paciente.

Los catéteres con marcapaso ofrecen la posibilidad de usarse como marcapaso, debido a que tienen cinco electrodos: dos intraventriculares y tres en la aurícula; estos catéteres se pueden usar para marcapaso auricular, ventricular, secuencial o auriculoventricular, además de que pueden tomar trazos intracardiacos.

Las indicaciones de estos catéteres incluyen:

1. Bloqueo de 2° y 3°.
2. Bloqueo bifasicular o trifasicular.
3. Toxicidad digitálica.
4. Arritmias severas y bradicardias.
5. Electrocardiograma intracardiaco.
6. Sobreestimulación de taquicardias.

Complicaciones del catéter en arteria pulmonar

El uso del catéter en arteria pulmonar se asocia con numerosas complicaciones potenciales que deben tenerse en cuenta al decidir el empleo de este catéter. En general, los problemas se deben a:

1. La punción.
2. La inserción.
3. La presencia del catéter.

En un estudio de 211 pacientes con catéteres en AP se registró una incidencia de complicaciones mayores y menores de 51%.[22] En 4% de los casos se consideró que las complicaciones amenazaron la vida de los pacientes y 0.9% de los pacientes fallecieron.

REFERENCIAS

1. **Coriat P, Vrillon M, Perel A *et al.:*** A comparison of systolic blood pressure variations and echocardiographic estimates of end–diastolic left ventricular size in patients after aortic surgery. *Anesth Analg* 1994;78:54–53.
2. **Peterson LH, Dripps RD, Risman GC:** A method for recording the arterial pressure pulse and blood pressure in man. *Am Heart J* 1949;37:771–782.
3. **Maloy L, Gardner RM:** Monitoring systemic arterial blood pressure: strip chart recording versus digital display. *Heart Lung* 1986;15:627–635.
4. **Remington JW:** Contour changes of the aortic pulse during propagation. *Am J Physiol* 1960;199:331–334.
5. **Husum B, Palm T, Riksen J:** Percutaneous cannulation of the dorsalis pedis artery. *Br J Anaesth* 1979;51:1055.
6. **Bedford RF:** Invasive blood pressure monitoring. En: Blitt CD (ed.): *Monitoring in anesthesia and critical care.* Nueva York, Churchill Livingstone, 1985:50.
7. **Allen EV:** Thromboangiitis obliterans: methods of diagnosis of chronic occlusive arterial lesions distal to the wrist with illustrated cases. *Am J Med Sci* 1929;178:237–244.

8. **Greenhow DE:** Incorrect performance of Allen's test: ulnar artery flow erroneously presumed inadequate. *Anesthesiology* 1972;37:356–357.
9. **Brodsky JB:** A simple method to determine patency of the ulnar artery intraoperatively prior to radial artery cannulation. *Anesthesiology* 1975;42:626–627.
10. **Palm T:** Evaluation of peripheral arterial pressure in the thumb following radial artery cannulation. *Br J Anaesth* 1977;49:819–824.
11. **Bedford RF:** Radial arterial function following percutaneous cannulation with 18– and 20–gauge catheters. *Anesthesiology* 1977;47:37–39.
12. **Gauer PK, Downs JB:** Complications of arterial catheterization. *Respir Care* 1982;27:435–444.
13. **Band JD, Maki DG:** Infection caused by arterial catheters used for hemodynamic monitoring. *Am J Med* 1979;67:735–741.
14. **Mangar D, Thrush D, Connell G *et al.:*** Direct or modified Seldinger guide wire–directed technique for arterial catheter insertion. *Anesth Analg* 1993;76:714–717.
15. **Del Guercio LR, Cohn JD:** Monitoring operative risk in the elderly. *JAMA* 1980;243:1350–1355.
16. **Swan HJC, Ganz W, Forrester J *et al.:*** Catheterization of the heart in man with use of a flow–directed balloon–tipped catheter. *N Engl J Med* 1970;183:447.
17. **Pesce RR:** The Swan–Ganz catheter: it goes through your pulmonary artery and you pay through the nose. *Resp Care* 1989;34:785.
18. **Ibert TJ *et al.:*** A multicenter study of physician's knowledge of the pulmonary artery catheter. *JAMA* 1990;264(22): 2928.
19. **Wilson RF *et al.:*** Pulmonary artery diastolic and wedge pressure relationship in critically ill and injured patients. *Arch Surg* 1988;123:933.
20. **Showmaker WC, Appel PL, Dram HB *et al.:*** Prospective trial of supernormal values of survivors as therapeutic goals in high risk surgical patients. *Chest* 1988;94(6):1176–1185.
21. **Benumof JL, Sidman IJ, Arkin DB *et al.:*** Where pulmonary artery catheters go: intrathoracic distribution. *Anesthesiology* 1977;46:336–338.
22. **Foote GA, Schabel SI, Hodges M:** Pulmonary complications of the flow–directed balloon–tipped catheter. *N Engl J Med* 1974;290:927–931.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 27

Anestesia en hipertensión arterial sistémica

Pastor Luna Ortiz, Ulrike Holler

INTRODUCCIÓN

A pesar de que es ampliamente reconocida y tiene una gran prevalencia y riesgos asociados, la hipertensión arterial sigue siendo tratada inadecuadamente en la mayoría de los pacientes. Sólo 21% de los hipertensos tienen la presión arterial bien controlada, lo cual se refiere a una presión inferior de 140/90 mmHg (figura 27–1).[1] Aunque la mayoría de los pacientes son identificados previamente, sólo la mitad son bien tratados.[2]

De acuerdo con el *National Ambulatory Care Service* de EUA, 85 millones de visitas al médico en 1991 se relacionaron con la hipertensión.[3] Se ha puesto mucha atención sobre la hipertensión arterial, pero su "control adecuado" permanece inadecuado. Esto refleja en gran parte la naturaleza asintomática de la enfermedad en los primeros 15 a 20 años, aun cuando lesiona progresivamente el sistema cardiovascular.[4] En realidad, los pacientes asintomáticos no quieren alterar su estilo de vida o tomar medicamentos si no sienten ninguna molestia.

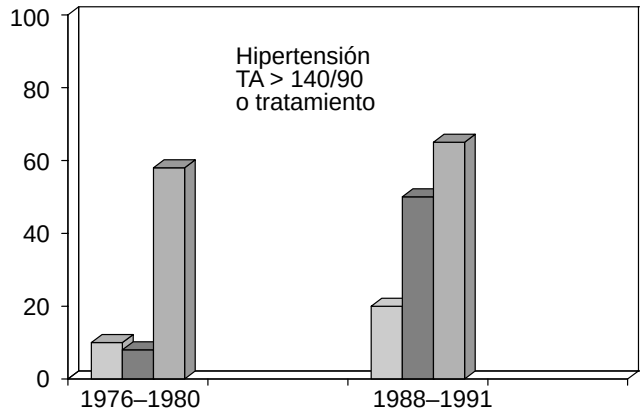


Figura 27–1. Porcentaje de hipertensión en adultos entre 18 y 74 años de edad en el periodo de 1976 a 1991. Barra izquierda: controlada; barra de en medio: tratada; barra derecha: diagnosticada. Tomado de: *Arch Int Med* 1993;153:154.

Aunque el mecanismo específico en la mayoría de los casos de hipertensión arterial se desconoce, es muy probable que el proceso se puede hacer más lento, si no es que prevenido, debido a la prevención de la obesidad, la reducción del consumo de sal, la actividad física y la abstinencia del consumo de alcohol.[5] Como la mayoría de la gente va a desarrollar hipertensión durante su vida, es obvio que hay que implementar medidas preventivas que todo paciente pueda efectuar. Pero mientras esto sucede, hay que hacer un mejor manejo de los que ya se saben hipertensos, para lo cual es necesario comenzar con un buen diagnóstico.

La hipertensión es la principal causa de morbimortalidad en la población adulta de los países desarrollados. A pesar de los grandes avances en el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial, ésta constituye el factor de riesgo más importante para las enfermedades vasculares coronarias, cerebrales y renales, ocasionando más de la mitad del total de las muertes, más de la mitad de los ataques coronarios y más de las dos terceras partes de los eventos vasculares cerebrales.

El control de millones de pacientes con hipertensión arterial ha mejorado en gran medida, debido a los adelantos que se han observado en varios campos de la medicina, al mayor número de personas que buscan atención médica y a la mejor comprensión de la fisiopatología de las diferentes formas de hipertensión arterial, lo cual

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

permite llegar a un diagnóstico más temprano y a un tratamiento más eficaz.

DEFINICIÓN DE HIPERTENSIÓN

La definición operacional de hipertensión se basa en el nivel donde los beneficios de la acción exceden a los de la inacción.[6] Existen elevaciones de la presión arterial pasajeras o persistentes cuando la mide en el consultorio el médico tratante.[7] Para obviar esta hipertensión, llamada de "bata blanca", se recomienda el uso de aparatos semiautomáticos fuera del consultorio médico para controlar la presión arterial y seguir el tratamiento.[8,9] Muchas mediciones reportan datos normales cuando se toman en forma automática ambulatoria o en casa,[10,11] con tomas de hasta 10/5 mm más bajos que los tomados en el consultorio médico.

Existe una mayor correlación entre la presencia de varios tipos de lesión de órganos blanco, especialmente hipertrofia ventricular izquierda,[12] proteinuria y retinopatía.[13] Considerando todos los factores se ofrece la siguiente definición para la hipertensión en adultos, basada en el promedio de múltiples lecturas.

- Hombres menores de 45 años de edad > 140/90 mmHg.
- Hombres mayores de 45 años de edad > 140/95 mmHg.
- Mujeres > 150/95 mmHg.[14]

La morbilidad y la mortalidad aumentan en forma lineal con los incrementos en los niveles de la presión arterial, sean sistólicos o diastólicos. El riesgo de infarto del miocardio se incrementa en los hombres con hipertensión sistólica aislada (más de 160 mmHg)[15] (figura 27–2).

Clasificación

Puede apreciarse en el cuadro 27–1.[55]

HIPERTENSIÓN ARTERIAL FRONTERIZA

En vista de las variaciones de la presión arterial, el término "lábil" es inapropiado para describir la presión diastólica que sólo en ocasiones excede los 90 mmHg, por lo que debe usarse el término fronterizo.

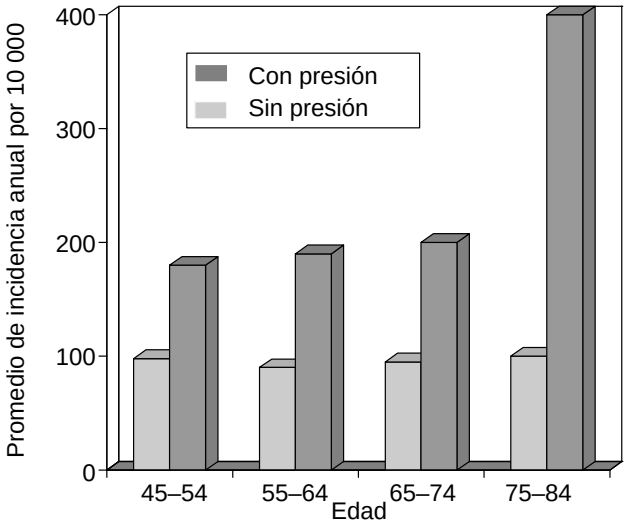


Figura 27–2. Riesgo de infarto del miocardio en hombres con presión arterial sistólica mayor de 160 mmHg y sin ella. Tomado de: Tjoa HI: Treatment of hypertension in the elderly. *JAMA* 1990;264;1015–1018.

Causas

La lista de causas de la hipertensión es muy grande (cuadro 27–2), aunque la mayoría de las veces la causa es desconocida (primaria, esencial o idiopática).

Complicaciones de la hipertensión

Cuanto más alto sea el nivel de presión arterial, mayor posibilidad habrá de que las enfermedades cardiovasculares se desarrollen de manera prematura a través de una aceleración de la aterosclerosis. Cuando no se trata, hasta 50% de los pacientes hipertensos mueren por enfermedad coronaria o insuficiencia cardiaca, cerca de 33% fallecen por evento cerebral vascular y entre 10 y 15% mueren por falla renal.

Cuadro 27–1. Clasificación de la presión arterial en adultos

Categoría	Presión arterial sistólica (mmHg)	Presión arterial diastólica (mmHg)
Normal	< 120	< 80
Prehipertensión	120 a 139	80 a 89
Etapa 1 hipertensión	140 a 159	90 a 99
Etapa 2 hipertensión	< 160	> 100
Presión de pulso	> 60	–

Fuente: Chobanian AV: Seventh Report of the Joint Nacional Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206–1252.

Cuadro 27–2. Tipos de hipertensión

I. Hipertensión sistólica y diastólica
- A. Primaria, esencial o idiopática
- B. Secundaria
  - 1. Renal
    - a. Enfermedad del parénquima renal
      - • Glomerulonefritis aguda
      - • Nefritis crónica
      - • Enfermedad poliquística
      - • Trastornos del tejido conjuntivo
      - • Nefropatía diabética
      - • Hidronefrosis
    - b. Renovascular
    - c. Tumores que producen renina
    - d. Renopriva
    - e. Retención primaria de sodio (síndrome de Liddle, síndrome de Gordon)
  - 2. Endocrina
    - a. Acromegalia
    - b. Hipotiroidismo
    - c. Hipercalcemia
    - d. Hipertiroidismo
    - e. Suprarrenal
      - • Cortical
        - • Síndrome de Cushing
        - • Aldosteronismo primario
        - • Hiperplasia suprarrenal congénita
      - • Medular: feocromocitoma
    - f. Tumores cromafínicos extrasuprarrenales
    - g. Carcinoide
    - h. Hormonas exógenas
      - • Estrógeno
      - • Glucocorticoides
      - • Mineralocortidoides: regaliz, orozuz
      - • Simpaticomiméticos
      - • Alimentos que contienen tiramina y los inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO)

I. Hipertensión sistólica y diastólica (continuación)
- B. Secundaria (continuación)
  - 3. Coartación de la aorta
  - 4. Hipertensión inducida por el embarazo
  - 5. Trastornos neurológicos
    - a. Aumento de la presión intracraneal
      - • Tumor cerebral
      - • Encefalitis
      - • Acidosis respiratoria; trastorno pulmonar o del SNC
    - b. Cuadriplejía
    - c. Porfiria aguda
    - d. Disautonomía familiar
    - e. Envenenamiento con plomo
    - f. Síndrome de Guillain–Barré
  - 6. Tensión o esfuerzo agudo, incluyendo intervención quirúrgica
    - a. Hiperventilación psicógena
    - b. Hipoglucemia
    - c. Quemaduras
    - d. Pancreatitis
    - e. Retiro del alcohol
    - f. Crisis por células falciformes
    - g. Posreanimación
    - h. Posoperatorio
  - 7. Aumento del volumen intravascular
  - 8. Medicamentos y otras sustancias

II. Hipertensión sistólica
- A. Aumento del gasto cardiaco
  - 1. Insuficiencia valvular aórtica
  - 2. Fístula A–V, conducto arterioso permeable
  - 3. Tirotoxicosis
  - 4. Enfermedad ósea de Paget
  - 5. Beriberi
  - 6. Circulación hipercinética
- B. Rigidez de la aorta

En general, las complicaciones vasculares de la hipertensión se pueden considerar "hipertensivas" o "ateroscleróticas" (cuadro 27–3).

LESIÓN DE ÓRGANOS BLANCO

Fondo del ojo. Los cambios vasculares en el fondo del ojo reflejan tanto la retinopatía hipertensiva como la aterosclerótica. Los dos procesos inducen primero estrechamiento del lumen arteriolar (grado 1) y después esclerosis de la adventicia y engrosamiento de la pared

Cuadro 27–3. Complicaciones vasculares de la hipertensión

Hipertensiva	Aterosclerótica
Fase maligna acelerada	Enfermedad coronaria
Evento cerebral hemorrágico	Muerte súbita
Insuficiencia cardiaca	Arritmias
Nefrosclerosis	Evento cerebral trombótico
Disección aórtica	Enfermedad vascular periférica

Fuente: Smith WM: Treatment of mild hypertension. *Cir Res* 1977; 25(Suppl 1):98.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

arteriolar (grado 2). La hipertensión progresiva induce ruptura de los pequeños vasos, que se aprecia como hemorragia y exudado (grado 3) y en ocasiones papiledema (grado 4). Los grados 3 y 4 indican una forma de hipertensión acelerada.[16]

LESIÓN CARDIACA

La hipertensión impone una tensión aumentada sobre el miocardio del ventrículo izquierdo, causando hipertrofia y aceleración de la aterosclerosis en los vasos coronarios.[17]

La combinación de aumento en la demanda y disminución en la oferta de O_2 incrementa la probabilidad de isquemia miocárdica, con mayor riesgo de infarto del miocardio, muerte súbita, arritmias e insuficiencia cardiaca (figuras 27–3 y 27–4).

Anormalidad de la función ventricular izquierda

Aun antes de que se desarrolle la hipertrofia ventricular izquierda se pueden observar cambios en la función diastólica y sistólica. El aumento de la masa muscular ventricular izquierda puede tener contractilidad supranormal, reflejando un aumento del estado inotrópico con un porcentaje alto de acortamiento fraccional de la fibra miocárdica y aumento del estrés de la pared.[18]

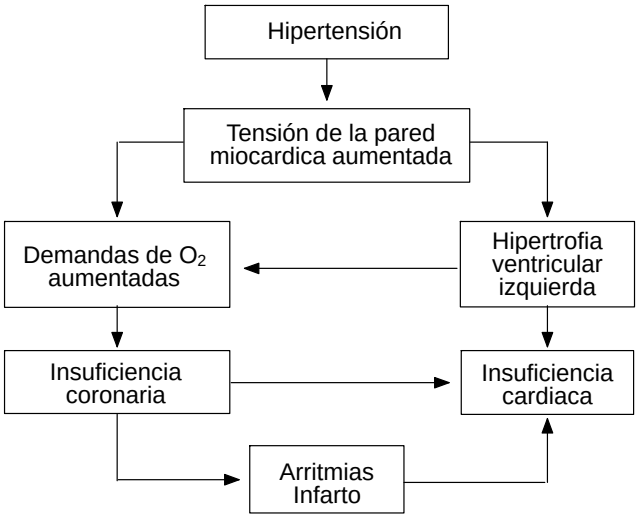


Figura 27–3. Efecto de la presión arterial sobre la función cardiovascular.

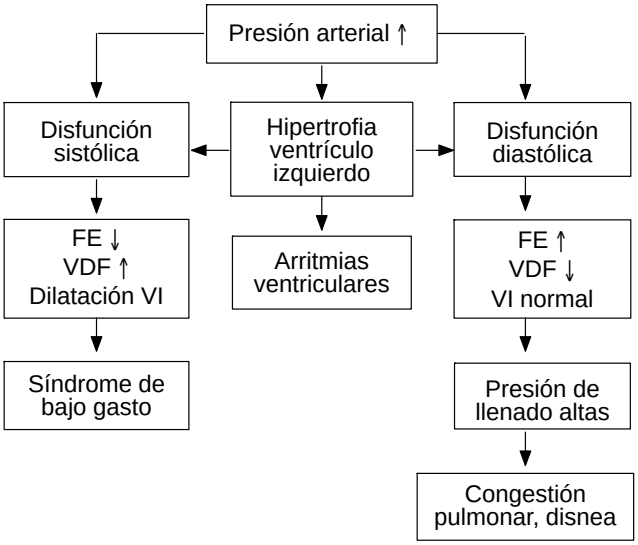


Figura 27–4. Efecto de la hipertensión sobre la función diastólica ventricular izquierda. Tomado de la referencia 20.

Los primeros cambios en la función cardiaca de la hipertensión ocurren en la función diastólica ventricular izquierda con prolongación y falta de coordinación de la relajación isovolumétrica, disminución del llenado rápido y aumento en la amplitud relativa de la onda "a", quizá causado por un incremento pasivo de la disminución de distensibilidad.[19] El aumento de la carga hemodinámica y la disfunción diastólica o sistólica pueden evolucionar y progresar a diferentes formas de insuficiencia cardiaca.[20] El síndrome de hipertrofia concéntrica severa con cavidad ventricular pequeña —que produce disnea y congestión pulmonar— se ha reportado con más frecuencia en las mujeres hipertensas de raza negra.[21]

Hipertrofia ventricular izquierda

La hipertrofia es una respuesta al aumento en la poscarga y una resistencia vascular sistémica elevada, que se puede interpretar como una protección necesaria hasta cierto punto. Hay una gran variedad de disfunciones que acompañan a la hipertrofia (figura 27–5).

En el pasado, la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) se reconocía por el electrocardiograma basado en aumentos de voltaje del complejo QRS, deflexión intrinsecoide en V_5 y V_6 mayor de 0.06 seg, y segmento ST deprimido más de 0.5 mm. Hoy en día se usa cada vez más la ecocardiografía, debido a que tiene una mayor sensibilidad. En la ecocardiografía se observa que la masa ventricular izquierda aumenta de manera progresiva de acuerdo con el aumento de la presión arterial[22,23] (figura 27–6).

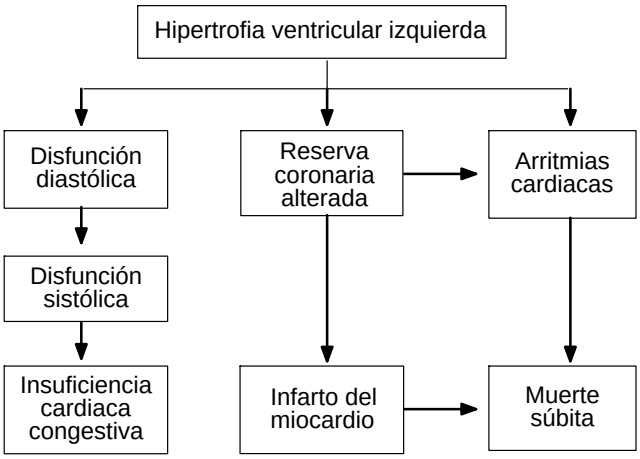


Figura 27–5. Efecto de la hipertensión sobre el corazón. Tomado de: Frolich ED: The heart in hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:998–1007.

La hipertrofia ventricular izquierda se puede notar en la ecocardiografía aun antes de que la presión arterial se haga mayor de lo normal en los hijos de pacientes hipertensos.[24]

La patogénesis de la hipertrofia ventricular izquierda tiene otras variables diferentes a la sobrecarga de presión; una de ellas es la sobrecarga de volumen. Existe una correlación estrecha entre el volumen latido ventricular izquierdo (VLVI) y la masa del ventrículo izquierdo con la presión arterial diastólica, más que con la sistólica.

Otros factores determinantes son la obesidad, el nivel de actividad del sistema nervioso simpático y del sistema renina–angiotensina, y la viscosidad de la sangre, presumiblemente por medio de su influencia sobre la resistencia vascular periférica.

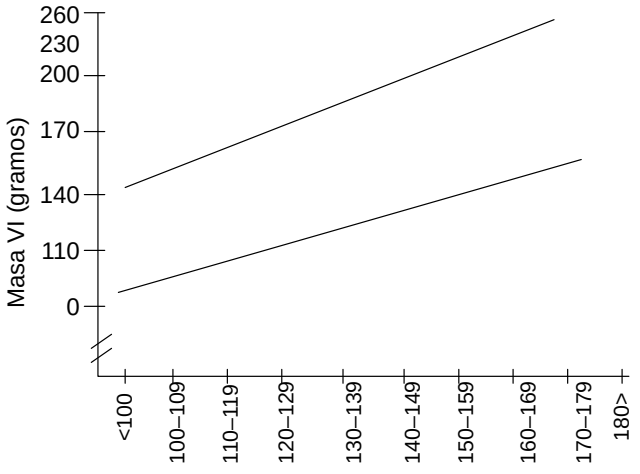


Figura 27–6. Masa ventricular izquierda por género y presión sistólica. Tomado de: Savage DD: *Am J Cardiol* 1990; 65:371.

La señal básica que inicia y mantiene la hipertrofia miocárdica quizá incluye un gran número de factores de crecimiento cuyos efectos se pueden transmitir por la vía de los receptores alfaadrenérgicos, para activar la transducción de proteínas intracelulares y ácido ribonucleico (ARN) con factores de transcripción. El mecanismo renina–angiotensina–aldosterona puede estar relacionado con cambios estructurales y funcionales en el miocardio.

Es posible encontrar diferentes patrones de hipertrofia, la cual comienza la mayoría de las veces con remodelación ventricular izquierda asimétrica debida a engrosamiento septal aislado, observado en 22% de los hipertensos no tratados con masa ventricular izquierda normal.

El patrón de la HVI puede tener implicaciones pronósticas importantes. En un seguimiento de 10 años de 253 pacientes hipertensos, la mortalidad más alta y los eventos cardiovasculares fueron más frecuentes en los casos de HVI concéntrica.[25] El grado de aumento en la masa muscular es un factor de riesgo importante e independiente para la mortalidad cardiaca, más que la extensión de la enfermedad coronaria. Además, el riesgo de arritmias ventriculares se incrementa al doble en presencia de HVI,[26] la cual puede connotar un número de efectos deletéreos de la hipertensión sobre la función cardiaca. Se ha puesto un gran esfuerzo en demostrar que el tratamiento de la hipertensión puede causar una regresión de la HVI. El tratamiento con todos los fármacos antihipertensivos, excepto los que activan el sistema nervioso simpático, por ejemplo, los diuréticos y los vasodilatadores —como la hidralazina—, administrados solos, ha demostrado que causa una regresión de la HVI[27] y, con ello, usualmente una mejoría de la función ventricular izquierda.[28]

Enfermedad de las arterias coronarias

La hipertensión es un factor de riesgo mayor para la isquemia miocárdica y el infarto.[29] La prevalencia del infarto del miocardio silente está significativamente aumentada en los sujetos hipertensos, quienes son más susceptibles a la isquemia silente y la muerte súbita.[30] Además de estos riesgos asociados con la hipertensión, se ha reconocido una mayor incidencia de eventos coronarios cuando la presión sanguínea diastólica se disminuye por debajo de 85 o 90 mmHg con la administración de diuréticos o beta bloqueadores.[31] Esto se debe a una disminución en la presión de perfusión a través de los

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

vasos coronarios en presencia de un miocardio hipertrofiado.

Hay pruebas que indican que una disminución excesiva de la presión arterial puede aumentar la morbilidad en algunos pacientes.[53] La disminución óptima para reducir la morbilidad cardiovascular todavía no está muy clara, pero en el estudio prospectivo de tratamiento óptimo de la hipertensión (HOT) se trata de identificar la disminución de la presión arterial más efectiva para disminuir los eventos cardiacos mayores. En dicho estudio los pacientes hipertensos recibieron tratamiento para disminuir la presión diastólica a tres niveles: 90, 85 y 80 mmHg, y los investigadores descubrieron que la menor frecuencia de eventos cardiovasculares se asoció con una presión arterial diastólica de 82 mmHg, mientras que una disminución mayor de la presión diastólica se asocia con una mortalidad cardiovascular elevada.[54]

MANEJO DE LA ANESTESIA

En el cuadro 27–4 se aprecian las consideraciones para el manejo perioperatorio de los pacientes con hipertensión arterial esencial que se programan para cirugía electiva o de emergencia. A pesar de que hace algunos años los fármacos antihipertensivos se suspendían en el preoperatorio, en la actualidad se acepta que los fármacos que han demostrado eficacia en el control de la presión arterial deben continuarse a través de todo el perioperatorio, para asegurar un control médico óptimo de la presión arterial. La cirugía de emergencia en el paciente con hipertensión no tratada da lugar a una nueva pregunta: ¿cuál es el nivel seguro para mantener la presión arterial durante la anestesia? En esta situación, la presión arterial se puede bajar a 140/90 de manera segura, sin isquemia cerebral o disfunción renal.

Cuadro 27–4. Manejo de la anestesia

Preoperatorio	Determinar el control adecuado de la TA
	Revisar la farmacología de fármacos antihipertensivos
	Detectar disfunción de órganos asociados
	Hipotensión ortostática
	Cardiopatía isquémica
	Enfermedad cerebrovascular
	Enfermedad vascular periférica
	Disfunción renal
Inducción	Esperar cambios exagerados en la TA
	Laringoscopia, corto tiempo
Mantenimiento	Anestésicos volátiles para controlar la TA
	Monitorear la isquemia
Posoperatorio	Anticiparse a la hipertensión
	Mantener el monitoreo

VALORACIÓN PREOPERATORIA

En la valoración preoperatoria del paciente con hipertensión arterial debe determinarse lo adecuado del control de la presión arterial. El tratamiento con fármacos antihipertensivos que mantienen al paciente normotenso en el preoperatorio debe continuarse a lo largo de todo el periodo perioperatorio. Lo ideal es que el paciente hipertenso esté normotenso antes de someterse a una cirugía electiva. Esta recomendación se basa en observaciones de que la incidencia de hipotensión arterial y los indicios de isquemia miocárdica en el electrocardiograma durante el mantenimiento de la anestesia están aumentados en los pacientes que están hipertensos antes de la cirugía.[32,33] Además, es probable que la disminución en la presión arterial durante la cirugía sea mayor en el hipertenso que en el normotenso.[34]

Sin embargo, no existen evidencias de que la frecuencia de las complicaciones cardiacas posoperatorias esté aumentada cuando el paciente hipertenso se somete a una cirugía electiva, siempre y cuando la presión arterial diastólica no exceda de 110 mmHg.[34] Aunque en situaciones especiales, como en los pacientes operados de endarterectomía carotídea, la coexistencia de una hipertensión mal controlada puede asociarse con un aumento en la frecuencia de déficit neurológico,[35] además, la existencia de hipertensión puede aumentar la frecuencia de reinfarto del miocardio en pacientes con historia de infarto previo[36] (cuadro 27–5).

No es raro que la presión arterial que se toma cuando ingresa el paciente esté alta y que las mediciones subse-

Cuadro 27–5. Riesgo de la anestesia en el paciente hipertenso

Estado de la presión arterial antes de la operación	Incidencia de hipertensión (%)	Complicación cardiaca en el posoperatorio (%)
Normotenso	8	11
Tratado–normotenso	27	24
Tratado–hipertenso	25	7
No tratado–hipertenso	20	12

Fuente: referencia 34.

Cuadro 27–6. Hipertensión arterial preoperatorio

Categoría	Historia	Tratamiento	Clínica de preadmisión	
	Hipertensión		Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)
Crónica controlada	Sí	Sí	< 140	< 90
Crónica tratada	Sí	Sí	> 160	> 100
Crónica no tratada	Sí	No	> 160	> 100
Crónica severa tratada	Sí	Sí	> 180	> 110
Crónica severa no tratada	Sí	No	> 180	> 110
Inicio reciente	No	No	> 160	> 110
Inicio reciente severo	No	No	> 180	> 110

cuentes estén normales. Es más probable que estos pacientes desarrollen hipertensión arterial durante la intubación traqueal y la isquemia miocárdica transoperatoria, o que requieran terapia vasodilatadora (cuadro 27–6).[37]

Es importante revisar la farmacología y los efectos colaterales indeseables de los fármacos que se usan para tratar la hipertensión.[38] Muchos de estos medicamentos interfieren con el sistema nervioso autónomo y esto se puede manifestar por hipotensión ortostática. La exagerada elevación de la presión arterial durante la anestesia se puede asociar con sangrado, presión positiva en la vía aérea o cambios en la posición del cuerpo. En los animales se ha visto que las grandes dosis de medicamentos antihipertensivos atenúan la respuesta presora de la efedrina.[39]

La sedación que acompaña al tratamiento con fármacos antihipertensivos puede resultar en una disminución de los requerimientos anestésicos durante el transoperatorio. La clonidina se relaciona con una disminución importante de los requerimientos de anestésicos inhalados o intravenosos (figura 27–7).[40,41]

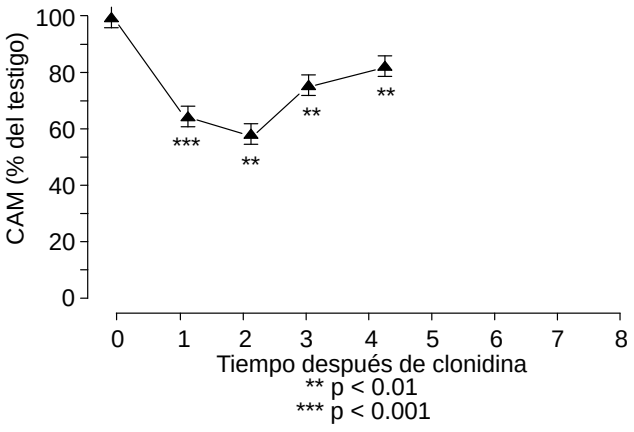


Figura 27–7. Cambios en el CAM de halotano después de la administración de clonidina (5 μg/kg IV) en perros. Tomado de la referencia 40.

La suspensión repentina de los antihipertensivos de acción central y los antagonistas beta puede ocasionar hipertensión de rebote, lo cual es más probable que ocurra en los pacientes que reciben más de 1.2 mg de clonidina todos los días.[42,43]

En 20 a 40% de los pacientes hipertensos tratados con diuréticos se observan concentraciones de potasio en plasma de menos de 3.5 mEq. L^{-1}, a pesar de darles suplemento de potasio. Sin embargo, no se ha documentado que estos fármacos que inducen hipocalemia produzcan un aumento en la incidencia de arritmias en el paciente despierto o anestesiado.[44,45]

La hipertensión esencial se asocia con una desviación hacia la derecha de la curva de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral, lo cual indica que en tales casos el flujo sanguíneo cerebral es más dependiente de la presión de perfusión que en el paciente normotenso.

INDUCCIÓN DE LA ANESTESIA

La inducción de la anestesia con fármacos de acción rápida es muy aceptable, aunque se reconoce que puede haber hipotensión arterial. La ketamina rara vez se selecciona para la inducción de la anestesia en el paciente hipertenso, debido a su efecto estimulante circulatorio.

La laringoscopia indirecta y la intubación de la tráquea pueden producir un aumento exagerado en la presión arterial de los pacientes con historia de hipertensión aun con tratamiento. Los indicios de isquemia miocárdica en el electrocardiograma de los pacientes con cardiopatía isquémica es más probable que se presenten en asociación con hipertensión y taquicardia, que acompañan a la intubación traqueal.[46] La incidencia aumentada de isquemia miocárdica es consistente con aumentos en la presión intracavitaria diastólica en el ventrículo izquierdo que comprime las arterias del subendocardio, así como el aumento en los requerimientos de oxígeno miocárdico atribuibles a la taquicardia.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Por esta razón, es muy prudente profundizar los niveles de anestesia con inhalación de anestésicos volátiles o administrar un narcótico (fentanilo en dosis de 50 a 150 μg IV) antes de la laringoscopia. Existen datos que indican que la respuesta del sistema nervioso simpático al estímulo doloroso no se bloquea hasta una concentración equivalente a 1.5 CAM del anestésico volátil.[47] Una laringoscopia que no exceda los 15 seg de duración ayuda mucho a minimizar las elevaciones de la presión arterial evocadas por este estímulo.[48]

Además, la administración de lidocaína laringotraqueal (2 mg/kg) inmediatamente antes de colocar el tubo en la tráquea puede atenuar la respuesta presora de la intubación traqueal.[49] También la lidocaína intravenosa (1.5 mg/kg IV) administrada un minuto antes de la inducción de la anestesia puede ser útil para atenuar la respuesta presora. Cuando la laringoscopia va a durar más de 15 seg puede ser útil la administración de nitroprusiato (2 μg/kg IV).[50] El esmolol en dosis de 100 a 200 mg IV es una alternativa y tiene la ventaja de que previene la taquicardia y la hipertensión.[51]

Mantenimiento de la anestesia

El objetivo durante el mantenimiento de la anestesia es ajustar la profundidad anestésica en una dirección apropiada para disminuir las fluctuaciones en la presión arterial; para esto son muy adecuados los anestésicos volátiles, porque permiten un ajuste rápido en profundidad anestésica en respuesta a los cambios de la presión arterial.

Los anestésicos volátiles son útiles para atenuar la actividad del sistema nervioso simpático, que es el responsable de la respuesta presora. El halotano, el enflurano y el isoflurano disminuyen la presión arterial de acuerdo con la dosis. Aunque cada uno la deprime en diferente mecanismo primario (el halotano disminuye el gasto cardiaco y el isoflurano produce vasodilatación periférica), no hay pruebas de que uno sea superior a otro.[52]

No existe ningún relajante muscular de elección para el paciente hipertenso. Aunque el pancuronio puede aumentar moderadamente la presión arterial, no hay evidencias de que esta respuesta presora sea exagerada en los pacientes hipertensos.

La hipotensión que se puede presentar durante el mantenimiento de la anestesia se trata con la disminución de la concentración del anestésico inhalado y con el aumento la infusión de cristaloides o coloides. Otra causa de hipotensión es la producción de ritmo de la unión; para prevenir esto hay que evitar las marcadas disminuciones en $PaCO_2$ y las concentraciones altas de anestésicos volátiles (sobre todo halotano). Si persiste el ritmo de la unión, hay que administrar atropina.

La anestesia regional es una selección aceptable para el paciente hipertenso, aunque hay que reconocer que los niveles altos de anestesia pueden enmascarar la hipovolemia, y que la hipertensión crónica se asocia con hipovolemia y cardiopatía isquémica, lo cual indica que es muy probable que la hipotensión produzca isquemia miocárdica.

EL CORAZÓN Y LA HIPERTENSIÓN

La hipertensión arterial sistémica se considera un factor responsable de las alteraciones estructurales y funcionales en el tejido miocárdico, que produce la hipertrofia del ventrículo izquierdo y, como consecuencia, una alteración en la influencia de los reflejos originados en el corazón para inhibir el impulso simpaticocardiovascular en estados fisiológicos.[56] Las consecuencias clínicas pueden ser deletéreas, debido a que la hipertrofia ventricular izquierda está fuertemente relacionada con morbilidad y mortalidad cardiovascular y a que las alteraciones en los reflejos que se originan en el corazón pueden agravar aún más la disfunción neuroadrenérgica que caracteriza los estados hipertensivos, y están directamente relacionadas en el desarrollo y la progresión de la lesión de órganos blanco producidos por la hipertensión.[57]

Efecto de la hipertensión sobre los reflejos cardiacos

Los receptores localizados en la pared del corazón representan el mecanismo reflexogénico mayor relacionado con la modulación fisiológica del estímulo simpaticoneural (a esto se le llama área de reflexología cardiopulmonar).[58]

Los reflejos cardiopulmonares están alterados en la hipertensión cardiaca y se asocian con sobrecarga de volumen sanguíneo.[59]

Quizá esta alteración se debe a una disminución en la capacidad de los receptores de "sensar" cambios en el volumen sanguíneo, determinado por el aumento del grosor de la pared del ventrículo izquierdo, en la que están localizados estos receptores, con un gran número de consecuencias funcionales. Éstas incluyen disminución del control de la homeostasis cardiovascular, marcada estimulación del sistema nervioso simpático y activación del eje renina–angiotensina–aldosterona; todas

estas anormalidades parece que son reversibles, porque las intervenciones terapéuticas para disminuir la hipertrofia cardiaca se ha documentado que restauran la función refleja cardiopulmonar y ejercen un efecto de inhibición simpática.

La hipertrofia del ventrículo izquierdo es de gran importancia en la evolución de la hipertensión. La cuantificación del grosor de la pared del ventrículo izquierdo y la masa ventricular por ecocardiografía han demostrado que los pacientes hipertensos presentan esta condición con más frecuencia que cuando se diagnosticaba con electrocardiografía y 30% de los pacientes hipertensos tienen esta complicación.[60] Los estudios observacionales han documentado que la hipertrofia del ventrículo izquierdo es un importante factor de predicción de morbilidad cardiovascular y de mortalidad. El riesgo de un sujeto hipertenso con marcada hipertrofia del ventrículo izquierdo es tres veces mayor que el de un sujeto sin aumento en la masa del ventrículo izquierdo.[61]

Una gran cantidad de pruebas indican que el tratamiento antihipertensivo puede revertir la hipertrofia del ventrículo izquierdo y que este factor de riesgo cardiovascular es potencialmente modificable.

Está bien establecido que la presión arterial (en particular la sistólica) y los factores no hemodinámicos contribuyen en el desarrollo y progresión de la hipertrofia ventricular izquierda.[62] Estos factores incluyen influencia genética, activación del sistema renina–angiotensina–aldosterona, factores metabólicos —como la hiperinsulinemia— y resistencia a la insulina. El patrón de la hipertrofia ventricular difiere en gran medida de acuerdo con el tipo de las alteraciones hemodinámicas: la forma excéntrica es más frecuente en la sobrecarga de volumen y la forma concéntrica en la sobrecarga de presión. Se han reportado asociaciones específicas entre la hipertrofia ventricular izquierda y la enfermedad arterial coronaria, placas ateroscleróticas en las carótidas, evento cerebral vascular, fibrilación auricular, arritmias ventriculares y muerte súbita, lo cual hace que el riesgo cardiovascular del paciente hipertenso sea muy elevado.[63] En varios estudios se ha mostrado que la lesión cardiaca se correlaciona estrechamente con la medición de 24 h de la presión arterial, más que con la que se toma en el hospital o en el consultorio.[64]

Implicaciones clínicas y terapéuticas de la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda

Varios estudios han reportado el efecto de diversos fármacos antihipertensivos sobre la hipertrofia ventricular izquierda, la mayoría valorados con masa ventricular izquierda con ecocardiografía.[65]

El efecto benéfico de la regresión de la hipertrofia ventricular ha sido documentado por la observación de que se acompaña de una mejoría en la función sistólica. El estudio LIFE *(Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hipertensión)* con seguimiento a cinco años, que es particularmente relevante,[66] y el estudio HOPE *(Heart Outcome Prevention Evaluation)*[67] mostraron que la regresión de la hipertrofia ventricular se acompaña de una disminución en la frecuencia de eventos cardiovasculares.

CRISIS HIPERTENSIVAS

Se han aplicado diferentes términos para las elevaciones agudas y severas de la presión arterial; sin embargo, la mayoría de los autores han definido las crisis o emergencias como aumentos repentinos de la presión arterial sistólica y diastólica asociados con lesión de órganos como el cerebro, el corazón y el riñón. El término "urgencias hipertensivas" se ha usado para los pacientes con elevación severa de la presión arterial sin lesión de órganos blanco.[68] En el cuadro 27–7 se incluyen las condiciones clínicas que cubren los criterios diagnósticos de crisis hipertensivas.

Es importante hacer notar que la diferencia clínica entre las emergencias hipertensivas y las urgencias hipertensivas depende de la presencia de lesión de órgano blanco más que de la elevación de la presión arterial.

Otro término frecuente es "hipertensión maligna", la cual se define como un síndrome caracterizado por presión arterial elevada acompañado de encefalopatía o neuropatía.[69] La hipertensión posoperatoria se ha definido arbitrariamente como una presión sistólica > 190 mmHg y una presión diastólica > 100 mmHg en dos lecturas consecutivas después de la cirugía.[70,71]

Cuadro 27–7. Crisis hipertensivas

Encefalopatía hipertensiva
Disección aguda de la aorta
Edema de pulmón agudo con insuficiencia respiratoria
Infarto agudo del miocardio y angina inestable
Eclampsia
Insuficiencia renal aguda
Anemia hemolítica microangiopática

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Una presión sistólica > 169 mmHg o diastólica > 109 mmHg en una mujer embarazada se considera como una emergencia hipertensiva que requiere manejo farmacológico inmediato.[72]

La mayoría de los pacientes que presentan crisis hipertensivas han sido previamente diagnosticados y muchos tienen tratamiento antihipertensivo con un inadecuado control de la presión arterial.[73] La frecuencia de crisis hipertensivas posoperatorias va de 4 a 35%.[74] La frecuencia de preeclampsia varía según las características de las pacientes y ocurre en 7% de todos los embarazos, de los cuales 70% son de nuligrávidas y 30% son de multigrávidas. En el embarazo molar la preeclampsia se ha descrito hasta en 70% de los casos.[75]

La fisiopatología de las crisis hipertensivas se debe a aumentos bruscos de la resistencia vascular sistémica relacionados con vasoconstrictores humorales.[76,77]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La disfunción de órganos es rara con una presión diastólica < 130 mmHg, aunque puede ocurrir. Es importante reconocer que el nivel absoluto de la presión arterial no es tan importante como la velocidad del aumento.[78] Por ejemplo, los pacientes con hipertensión arterial de larga duración pueden tolerar presiones sistólicas de 200 mmHg o diastólicas de 150 mmHg sin desarrollar encefalopatía hipertensiva, mientras que los niños o las embarazadas pueden presentar encefalopatía con presión diastólica > 100 mmHg.[79] Las manifestaciones clásicas de la encefalopatía hipertensiva son dolor de cabeza y nivel alterado de la conciencia, además de que en el fondo del ojo se observa retinopatía avanzada con cambios arteriales, hemorragia, exudado y edema de la papila.

Los cambios cardiovasculares de las crisis hipertensivas pueden ser angina o infarto agudo del miocardio; la descompensación cardiaca puede provocar síntomas de disnea, ortopnea, tos, fatiga o franco edema pulmonar.[80]

Un síndrome que necesita consideración especial es la disección aguda de la aorta. La propagación de la disección depende no sólo de la elevación de la presión arterial, sino también de la velocidad de eyección del ventrículo izquierdo.[81]

TRATAMIENTO

Los pacientes con emergencias hipertensivas requieren un inmediato control de la presión arterial para prevenir una lesión mayor de órganos blanco, sin regresar la presión arterial a niveles normales.[82] La presión arterial se debe bajar gradualmente en un periodo de 24 a 48 h, casi siempre con la ayuda de tratamiento oral. Las emergencias hipertensivas se deben tratar en forma controlada en la terapia intensiva. El monitoreo con línea intraarterial es esencial en todos los pacientes.

El uso de nifedipino sublingual no es muy recomendable, puesto que puede producir una disminución descontrolada de la presión arterial y en este caso debe ser abandonado.[83,84] También la hidralazina por vía intravenosa puede producir hipotensión descontrolada, severa y prolongada, por lo que su administración tampoco está recomendada. La disminución rápida y descontrolada de la presión arterial puede producir isquemia e infarto cerebral, renal y de miocardio.[85]

El objetivo inmediato de la terapia intravenosa es disminuir la presión diastólica entre 10 y 15% o cerca de 110 mmHg. En los pacientes con disección aórtica este objetivo se debe lograr en 5 o 10 min, mientras que en otros pacientes se debe lograr en un lapso de 30 a 60 min.[86]

REFERENCIAS

1. **Whelton PK:** Epidemiology of hypertension. *Lancet* 1994; 344:101.
2. **Stockwell DH Madhavan S, Cohen H *et al.:*** The determinants of hypertension awareness, treatment, and control in an insured population. *Am J Public Health* 1994;84:1768.
3. **Schappert SM:** National ambulatory medical survey: 1991 summary NCHS Advance Data, No. 230. Vital and Health Statistics of the National Center for Health Statistics, Hyattsville, USA. Department of Health and Human Services Publication (PHS) 1993;93:1250.
4. **Kaplan NM:** *Clinical hypertension.* 6ª ed. Baltimore, Williams and Wilkins, 1994.
5. National High Blood Pressure Education Program Working Group: National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on Primary Prevention of Hypertension. *Arch Intern Med* 1993;153:186.
6. **Rose G:** Epidemiology. En: Marshall AJ, Barritt DW (eds.): *The hypertensive patient.* Kent, Pitman Medical, 1980:1.
7. **Pickering TG:** Blood pressure measurement and detection of hypertension. *Lancet* 1994;344:31.
8. **Alderman MH, Lamport B:** Labelling of hypertensives: a review of the data. *J Clin Epidemiol* 1990;43:195.
9. **Sheps SG, Canzanello VJ:** Current role of automated ambulatory blood pressure and self–measured blood pressure deter-

minations in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 1994;69:1000.
10. **De Gaudemaris R, Chau NP, Mallion JM:** Home blood pressure: variability, comparison with office readings and proposal for reference values. *J Hypertens* 1994;12:831.
11. **Staessen JA, O'Brien ET, Amry AK *et al.:*** Ambulatory blood pressure in normotensive and hypertensive subjects: results from an international database. *J Hypertens* 1994;12(Suppl 7):S1.
12. **Clement DL, De Buyzere M, Duprez D:** Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 1994; 12:857.
13. **Tseng YZ, Tseng CD, Lo HM *et al.:*** Characteristic abnormal findings of ambulatory blood pressure indicate of hypertensive target organ complications. *Eur Heart J* 1994;15:1037.
14. **Mejía AD, Egan BM, Schork NJ, Zweifler AJ:** Artifacts in measurement of blood pressure and lack or target organ involvement in the assessment of patients with treatment–resistant hypertension. *Ann Intern Med* 1990;112:270.
15. **Hoegholm A, Bank LE, Kristensen KS *et al.:*** Microalbuminuria in 411 untreated individuals with established hypertension, white coat hypertension, and normotension. *Hypertension* 1994;24:101.
16. **Dahlöf B, Stenkula S, Hansson L:** Hypertensive retinal vascular changes: relationship to LV hypertrophy and arteriolar changes before and after treatment. *Blood Press* 1992;1:35.
17. **Phillips RA, Diamond JA:** Hypertensive heart disease. En: Fuster V, Ross R, Topol EJ (eds.): *Atherosclerosis and coronary artery disease.* Filadelfia, Lippincott–Raven, 1996:275–302.
18. **De Simone G, Devereux RB, Roman MJ *et al.:*** Assessment of left ventricular function by the midwall fractional shortening/end–systolic stress relation in human hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1444.
19. **Ren JF, Pancholy SB, Iskandrian AS *et al.:*** Doppler echocardiographic evaluation of the spectrum of left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *Am Heart J* 1994;127:906.
20. **Shepherd RFJ, Zachariah PK, Shub C:** Hypertension and left ventricular diastolic function. *Mayo Clin Proc* 1989;64: 1521.
21. **Karam R, Lever HM, Healy BP:** Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy or hypertrophic cardiomyopathy with hypertension? A study of 78 patients. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:580.
22. **Savage DD, Levy D, Dannenberg AL *et al.:*** Association of echocardiographic left ventricular mass with body size, blood pressure and physical activity (the Framingham Study). *Am J Cardiol* 1990;65:371.
23. **Devereux RB, Roman MJ, Ganau A *et al.:*** Cardiac and arterial hypertrophy and atherosclerosis in hypertension. *Hypertension* 1994;23(Part 1):802.
24. **Nielsen JR, Oxhoj H, Fabricius J:** Left ventricular structural changes in young men at increased risk of developing essential hypertension: assessment by echocardiography. *Am J Hypertens* 1989;2:885.
25. **Koren MJ, Devereux RB, Casale PN *et al.:*** Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114:345.
26. **Schmieder RE, Messerli FH:** Determinants of ventricular ectopy in hypertensive cardiac hypertrophy. *Am Heart J* 1992;123:89.
27. **Dahlöf B, Pennert K, Hansson L:** Reversal of left ventricular hypertensive patients: a metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992;5:95.
28. **Habib GB, Mann DLL, Zoghbi WA:** Normalization of cardiac structure and function after regression of cardiac hypertrophy. *Am Heart J* 1994;128:333.
29. **Wilson PWF:** Established risk factors and coronary artery disease. The Framingham Study. *Am J Hypertens* 1994;7:7S.
30. **Kannel WB:** Contribution of the Framingham Study to preventive cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:206.
31. **Lindblad U, Rastam L, Rydén L:** The J–curve phenomenon: inverse relation between achieved diastolic blood pressure and risk of acute myocardial infarction. En: Kendall MJ, Kaplan NM, Horton RC (eds.): *Difficult hypertension, practical management and decision–making.* Londres, Martin Dunitz, 1995:79–96.
32. **Prys–Roberts C:** Anaesthesia and hypertension. *Br J Anaesth* 1984;56:711–724.
33. **Stone JG, Foex P, Sear JW, Johnson LL, Khambatta HJ *et al.:*** Risk of myocardial ischaemia during anaesthesia in treated and untreated hypertensive patients. *Br J Anaesth* 1988;61:675–679.
34. **Goldman L, Caldera DL:** Risks of general anesthesia and elective operation in the hypertensive patient. *Anesthesiology* 1979;50:285–292.
35. **Asiddas CB, Donegan JH, Whitesell RC, Kalbfleisch JH:** Factors associated with perioperative complications during carotid endarterectomy. *Anesth Analg* 1982;61:631–637.
36. **Steen PA, Tinker JH, Tarhan S:** Myocardial reinfarction after anesthesia and surgery. An update: incidence, mortality and predisposing factors. *JAMA* 1978;239:2566–2570.
37. **Bedford RF, Feinstein B:** Hospital admission blood pressure: a predictor for hypertension following endotracheal intubation. *Anesth Analg* 1980;59:367–370.
38. **Husserl FE, Messerli FH:** Adverse effects of antihypertensive drugs. *Drug* 1981;22:188–210.
39. **Miller RD, Way WL, Eger EI:** The effects of alpha–methyldopa, reserpine, guanethidine, and iproniazid on minimum alveolar anesthetic requirement (MAC). *Anesthesiology* 1969;29:1153–1158.
40. **Bloor BC, Fcke WE:** Reduction in halothane anesthetic requirements by clonidine, and alpha–adrenergic agonist. *Anesth Analg* 1982;61:741–745.
41. **Ghignone M, Quintin L, Duke PC *et al.:*** Effects of clonidine on narcotic requirements and hemodynamic response during induction of fentanyl anesthesia and endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1986;64:36–42.
42. **Bruce DL, Croley TF, Lee JS:** Preoperative clonidine withdrawal syndrome. *Anesthesiology* 1979;51:90–92.
43. **Brodsky JB, Bravo JJ:** Acute postoperative clonidine withdrawal syndrome. *Anesthesiology* 1976;44:519–520.
44. **Papademetrious V, Burris J, Kukich S, Freis ED:** Effectiveness of potassium chloride or triameterene in thiazide hypokalemia. *Arch Intern Med* 1985;145:1986–1990.
45. **Vitez TS, Soper LE:** Chronic hypokalemia and intraoperative dysrhythmias. *Anesthesiology* 1985;63:130–133.
46. **Roy WL, Edelist G, Gilbert B:** Myocardial ischemia during non–cardiac surgical procedures in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology* 1979;51:393–397.
47. **Roizen MF, Horrigan RW, Frazer BM:** Anesthetic doses blocking adrenergic (stress) and cardiovascular responses to incision–MAC BAR. *Anesthesiology* 1981;54:390–398.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

48. **Stoelting RK:** Blood pressure and heart rate changes during short duration laryngoscopy for tracheal intubation: influence of viscous or intravenous lidocaine. *Anesth Analg* 1978;57:197–199.
49. **Stoelting RK:** Circulatory changes during direct laryngoscopy and tracheal intubation: influence of duration of laryngoscopy with or without prior lidocaine. *Anesthesiology* 1977;47:381–383.
50. **Stoelting RK:** Attenuation of blood pressure response to laryngoscopy and tracheal intubation with sodium nitroprusside. *Anesth Analg* 1979;58:116–119.
51. **Sheppard S, Eagle CJ, Strunin L:** A bolus dose of esmolol attenuates tachycardia and hypertension after tracheal intubation. *Can J Anaesth* 1990;37:202–205.
52. **Hess W, Arnold B, Schulte–Sasse UWE, Tarnow J:** Comparison of isoflurane and halothane when used to control intraoperative hypertension in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg* 1983;62:15–20.
53. **Farnett L:** The J curve phenomenon and the treatment of hypertension: is there a point beyond which pressure reduction is dangerous? *JAMA* 1991;265:489–495.
54. **Hanson L *et al.:*** Effects of intensive blood–pressure lowering and low–dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998;351:1755–1762.
55. The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The sixth report of the Joint Nation National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413–2448.
56. **Grassi G *et al.:*** Cardiogenic reflexes and left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J* 1990;11(Suppl G):95–99.
57. **Grassi G, Seravalle G:** Left ventricular hypertrophy and sympathetic activity. *Adv Exp Med Biol* 1997;432:173–179.
58. **Zanchetti A, Mancia G:** Cardiovascular reflexes and hypertension. *Hypertension* 1991;18(Suppl III):13–21.
59. **Grassi G, Giannattasio Cleroux J:** Cardiopulmonary reflex before and after regression of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Hypertension* 1998;12:227–237.
60. **Mancia G, Carugo S, Grassi G,** for the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) Study: Prevalence of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients without and with blood pressure control: data from the PAMELA population. Presioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni. *Hypertension* 2002;39:744–749.
61. **Frolik ED:** Risk mechanisms in hypertensive heart disease. *Hypertension* 1999;34:782–289.
62. **Diamond JA, Phillips RA:** Left ventricular hypertrophy, congestive heart failure and coronary flow reserve abnormalities in hypertension. En: Oparil S, Weer MA (eds.): *Hypertension.* Filadelfia, Elsevier Saunders, 2005;102:470–479.
63. **Lorrel BH, Carabello BA:** Left ventricular hypertrophy. Pathogenesis, detection and prognosis. *Circulation* 2000;102:470–479.
64. **Mancia G, Gamba PL, Omboni S:** Ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 1996;14(Suppl):61–66.
65. **Jennings GL, Wong J:** Reversibility of left ventricular hypertrophy and malfunction by antihypertensive treatment. En: Hanson L, Birkenhager WH (eds.): *Handbook of hypertension.* Vol. 18. Amsterdam, Elsevier 1997:184–229.
66. **Okin PM, Devereux RB,** for the LIFE Study Investigators: Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004;292:2343–2349.
67. **Mathew J, Sleight P, Lonn E, Belange AJ, Kannel WB,** for the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Investigators: Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin–converting enzyme inhibitor ramipril. *Circulation* 2001;104:1615–1621.
68. **Calhoun DA, Oparil S:** Treatment of hypertensive crisis. *N Engl J Med* 1990;323:1177–1183.
69. Joint National Committee for the Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The 1984 report. *Arch Intern Med* 1984;114:1045–1057.
70. **Halpern NA, Goldberg M, Neely CL:** Postoperative hypertension. A multicenter, prospective, randomized comparison between intravenous nicardipine and sodium nitroprusside. *Crit Care Med* 1992;K 20:1637–1643.
71. **Gal TJ, Cooperman LH:** Hypertension in the immediate postoperative period. *Br J Anaesth* 1975;4:70–74.
72. **Rey E, LeLorier J, Burgess E:** Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 3. Pharmacologic treatment of hypertensive disorders in pregnancy. *Can Med Assoc J* 1997;157:1245–1254.
73. **Kaplan NM:** Treatment of hypertensive emergencies and urgencies. *Heart Dis Stroke* 1992;1:373–378.
74. **Halpern NA, Alicea M, Krakoff LR:** Postoperative hypertension. A prospective placebo–controlled, randomized, double–blind trial, with intravenous nicardipine hydrochloride. *Angiology* 1990;41(11 pt 2):992–1004.
75. **Sibai BM:** Preeclampsia–eclampsia. *Curr Probl Obstet Gynecol Infert* 1990;13:3–45.
76. **Aula MJ, Ellrodt AG:** Pathophysiological events leading to the end–organ effects of acute hypertension. *Am J Emerg Med* 1985;3(Suppl 6):10–15.
77. **Wallach R, Karp RB, Reves JG:** Pathogenesis of paroxysmal hypertension developing during and after coronary bypass surgery: a study of hemodynamic and humoral factors. *Am J Cardiol* 1980;46:559–565.
78. **Ziegler MG:** Advances in the cute therapy of hypertension. *Crit Care Med* 1992;20:1630–1631.
79. **Cunningham FG, Lindheimer MD:** Hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 1992;326:927–932.
80. **Fromm RE, Varon J, Gibbs L:** Congestive heart failure and pulmonary edema for the emergency physician. *J Emerg Med* 1995;13:71–87.
81. **Cohn LH:** Aortic dissection: new aspects of diagnosis and treatment. *Hosp Pract (Of Ed)* 1994;29:47–56.
82. **Reed WG, Anderson RJ:** Effects of rapid blood pressure reduction on cerebral blood flow. *Am Heart J* 1986;111:226–228.
83. **Grossman E, Messerli FH, Grodziki T:** Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsule given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? *JAMA* 1996;276:1328–1331.
84. **Peters FP:** Prolonged QT interval and ventricular fibrillation after treatment with sublingual nifedipine for malignant hypertension (letter). *Arch Intern Med* 1997;157:2665–2666.
85. **Bertel O, Marx BE, Conen D:** Effects of antihypertensive treatment on cerebral perfusion. *Am J Med* 1987;82:29–36.
86. **Bannan LT, Beevers DG, Wright N:** ABC of blood pressure reduction: emergency reduction, hypertension in pregnancy and hypertension in the elderly. *BMJ* 1980;281:1120–1122.

Capítulo 28

Anestesia en paciente con estenosis mitral

Jorge Romero Borja

ANTECEDENTES

Los pacientes que cursan con estenosis de la válvula mitral y que serán sometidos a cirugía no cardiaca requieren que el anestesiólogo tengan conocimientos no sólo de su etiología o su incidencia, sino fundamentalmente de su fisiopatología; ya que ésta tiende a volverse compleja como consecuencia del grado de estrechez y de la magnitud y gravedad de los cambios sistémicos que se generan por su cronicidad.[1] La estenosis mitral sigue un patrón predecible con alteraciones funcionales características y puede inducir sobrecarga de presión y producir cambios en la presión sistémica y pulmonar. Los ventrículos responden a la sobrecarga con dilatación o hipertrofia con una respuesta limitada de los mecanismos de compensación que pueden generar disminución de la función miocárdica y llevar a insuficiencia cardiaca.[2]

El incremento de nuevas técnicas anestésicas y quirúrgicas en todas las áreas implica que este tipo de pacientes se vean con mayor frecuencia en el escenario operatorio; aunque la mayoría de ellos requieren un manejo cuidadoso, la morbilidad perioperatoria es más marcada en el periodo posoperatorio que en el intraoperatorio. Una adecuada evaluación preoperatoria es necesaria para identificar a estos pacientes y así poder estratificar las determinantes del riesgo perioperatorio. La historia clínica puede ser muy importante para tomar una decisión en el plan anestésico y el objetivo primordial del examen físico es descubrir signos de insuficiencia cardiaca o descompensación. Las pruebas no invasoras preoperatorias, como la ecocardiografía, pueden brindar información para efectuar una anestesia segura considerando la relación costo–beneficio. Los principales objetivos del manejo anestésico serán evitar los extremos en la presión arterial y el ritmo cardiaco; debe realizarse un cuidadoso monitoreo intraoperatorio e incluir el monitoreo de la presión de la arteria pulmonar en casos avanzados de la enfermedad. La elección de la anestesia debe ser acorde con las necesidades de cada paciente en particular y adecuarse a las consideraciones en relación con el tiempo anestésico y quirúrgico combinado con una constante vigilancia de las variables hemodinámicas. También hay que considerar la relación costo–beneficio cuando sea conveniente efectuar una cirugía de reemplazo valvular en casos electivos y resaltar la búsqueda de métodos dirigidos a la reducción de los riesgos y complicaciones en el posoperatorio.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

En la etiología de la estenosis mitral la causa adquirida más frecuente es la fiebre reumática, consecuencia de una carditis reumática desarrollada después de una faringitis por estreptococo del grupo A. La carditis reumática produce lesiones inflamatorias y exudativas que llevan a fibrosis, calcificación, engrosamiento y fusión de las valvas de la válvula mitral,[3] aunque sólo 50% de los pacientes tienen historia compatible con fiebre reumática aguda previa. La estenosis mitral reumática es cuatro veces más frecuente en la mujer que en el varón; entre sus causas menos comunes destacan la estenosis mitral congénita en lactantes y niños, y las placas fibro-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

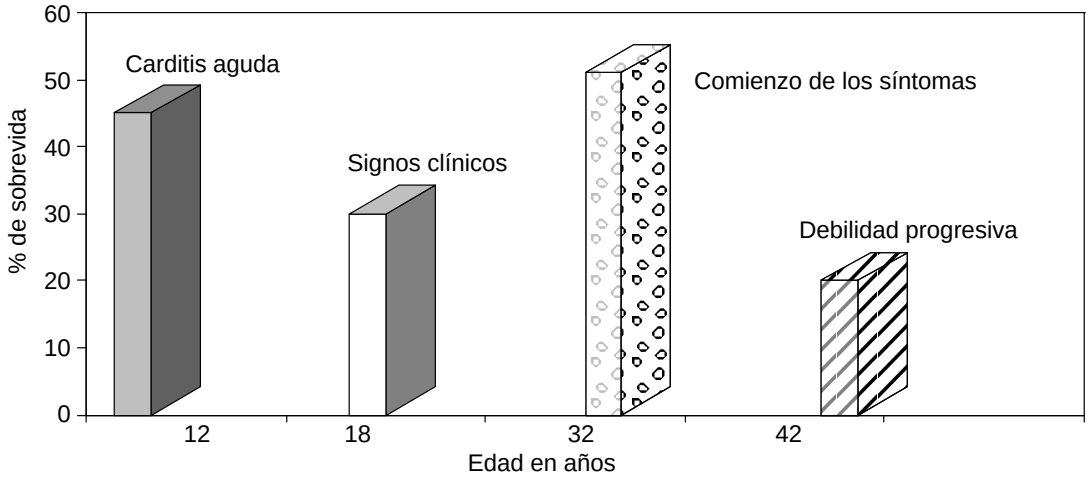


Figura 28–1. Evolución natural de la estenosis mitral.

sas estenóticas, que rara vez afectan la válvula mitral y se asocian con el síndrome carcinoide, síndrome NEM–1 (neoplasia endocrina múltiple). Tiene un padrón de distribución por edad bimodal, es decir, en pacientes de 20 a 39 años de edad y de 50 a 60 años. La distribución mundial de la fiebre reumática abarca Medio Oriente, Asia y América Latina.[4,5]

La estenosis de la válvula mitral tarda en desarrollarse unos dos años, pasando por el periodo de fiebre reumática aguda, donde a continuación tiene lugar un periodo asintomático que dura aproximadamente 20 años (rango de 4 a 25 años), de tal forma que los pacientes entran en la fase sintomática en la cuarta o quinta décadas de la vida. Después del inicio de los síntomas pueden pasar otros 7 a 10 años para que los pacientes se deterioren a un estado de incapacidad cardiaca extrema (NYHA IV) (figura 28–1) (cuadro 28–1), donde algunos pacientes que sufren desnutrición, mal estado sanitario o inmunodeficiencia tienen episodios de recurrencia de endocarditis. Alrededor de 50% de los casos se manifiestan por insuficiencia cardiaca congestiva de comienzo agudo, que con frecuencia se asocia con crisis paroxísticas de fibrilación auricular. Esta arritmia afecta aproximadamente a 40% de los pacientes con estenosis mitral y se vincula con riesgo de trombosis intracavitaria y de embolismo sistémico, que requieren el uso de anticoagulantes.[4–8]

Clínicamente en la mayoría de los casos la presentación de los síntomas de estenosis mitral es el inicio gradual de disnea.[8] En otros casos la fibrilación auricular o la hemoptisis pueden preceder a cualquier síntoma de dificultad respiratoria. Típicamente la disnea aparece con el esfuerzo o cuando el área valvular disminuye a menos de 2 cm (96) (normal de 4 a 6 cm). El ejercicio induce un incremento de la frecuencia cardiaca causando una disminución del tiempo diastólico para el llenado ventricular. La presión de la aurícula izquierda aumenta y durante este intervalo dicho incremento en la presión se transmite a la vasculatura pulmonar y al corazón derecho, favoreciendo un incremento del trabajo respiratorio.[8–10] Los pacientes con un grado similar de estenosis pueden tener diferente sintomatología que depende del patrón hemodinámico en particular, pero en general existe una historia de disnea progresiva, ortopnea y disnea paroxística nocturna aunada a los hallazgos de la auscultación, reforzamiento de primer ruido, chasquido de apertura y retumbo diastólico. En los pacientes con hemoptisis o esputo asalmonado se debe sospechar edema pulmonar, embolismo o infarto pulmonar.[11]

La historia natural de la enfermedad puede ser modificada significativamente por las complicaciones, de las cuales la más frecuente es la fibrilación auricular.[12] La pérdida de la contribución auricular al llenado ventricular es la causa inicial de disnea y la sobrevida a 10 años de estos pacientes se ve afectada por esta arritmia, puesto que se reduce de 46% (ritmo sinusal) a 20% y la sobrevida a 20 años se reduce de 29 a 10%. La fibrilación auricular traduce también una estenosis mitral apretada.[12,13]

Otra complicación, aunque no tan infrecuente, es el embolismo arterial sistémico y el más común es hacia el cerebro, con una frecuencia en pacientes no tratados que fluctúa entre 10 y 15% y de cerca de 80% en quienes cursan con fibrilación auricular; por desgracia, la mayo-

Cuadro 28–1. Clasificación de la Asociación del Corazón de Nueva York para falla cardiaca

Clase I	Asintomático
Clase II	Síntomas con actividad ordinaria
Clase III	Síntomas con mínima actividad ordinaria
Clase IV	Síntomas en reposo

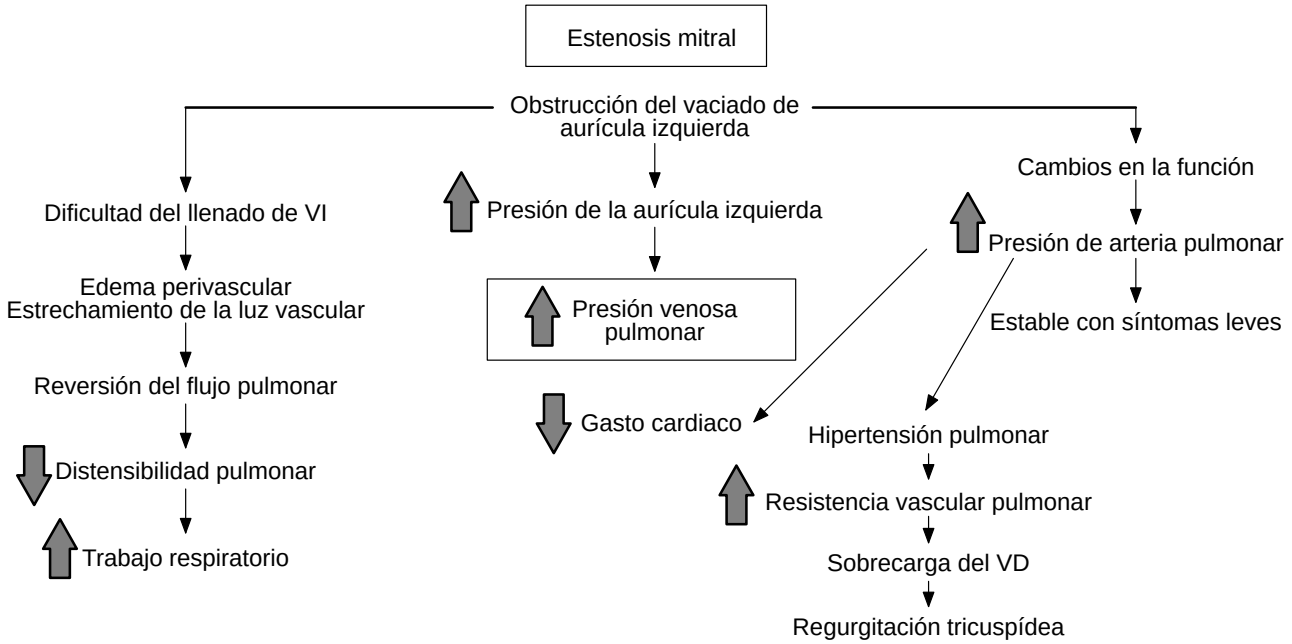


Figura 28–2. Fisiopatología de la estenosis mitral. VI: ventrículo izquierdo: VD = ventrículo derecho.

ría (75%) de estos eventos embólicos involucran la vasculatura cerebral. El electrocardiograma muestra una P mitral aumentada, lo cual indica un crecimiento de la aurícula izquierda. La radiografía del tórax demuestra este crecimiento de la aurícula izquierda, así como elongación de la arteria pulmonar y de las cavidades derechas; pueden existir signos de hipertensión venosa pulmonar con franco edema alveolar, líneas B de Kerley, edema intersticial y ensanchamiento de las venas pulmonares; asimismo, se puede visualizar la calcificación de la válvula mitral, aunque esto no se correlaciona con la gravedad de la estenosis. En los pacientes menores de 40 años de edad la ecocardiografía Doppler flujo–color para calcular el gradiente y el área valvular es suficiente para determinar la cirugía o la valvuloplastia. En pacientes con fibrilación auricular se debe documentar la existencia de trombos intracavitarios. Debe considerarse que el tratamiento quirúrgico proporciona un mejor índice de sobrevida que el tratamiento médico conservador, el cual no ha tenido modificaciones considerables desde hace algunas décadas.[14,15]

FISIOPATOLOGÍA DE LA ESTENOSIS MITRAL

La estenosis progresiva de la válvula mitral impone al ventrículo izquierdo una subcarga crónica de volumen, mientras que la aurícula izquierda y las estructuras situadas por detrás de ella sufren una sobrecarga de presión y de volumen, generando un gradiente entre el ventrículo y la aurícula izquierda (figura 28–2). La función del ventrículo izquierdo (VI) es normal en la mayoría de los casos; sin embargo, en 30% de los pacientes se presenta una disminución de la fracción de eyección relacionada con la subcarga crónica del VI y la cicatrización secundaria a la carditis reumática. La hipertrofia septal se observa en los pacientes que cursan con hipertensión pulmonar crónica, y esto incrementa la rigidez ventricular (figura 28–3).[11,16]

En la estenosis mitral la subcarga del ventrículo izquierdo con su respuesta compensatoria secundaria induce a una drástica diferencia entre los síntomas clínicos y el estado de la contractilidad ventricular. Por ejemplo, durante la cirugía no cardiaca se puede precipitar un episodio de edema pulmonar por aumento de la frecuencia cardiaca debido a la elevación del gradiente transvalvular, sin que esto indique deterioro de la función del ventrículo izquierdo. El volumen ventricular fijo activa la respuesta simpática refleja en algunos pacientes y conlleva a un aumento de la resistencia vascular sistémica. La función sistólica está deprimida por un desequilibrio entre un miocardio normal, una subcarga ventricular con una poscarga aumentada desplazando el círculo presión–volumen del ventrículo izquierdo (figura 28–4).

La función contráctil del ventrículo derecho también es normal en los pacientes con hipertensión pulmonar

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

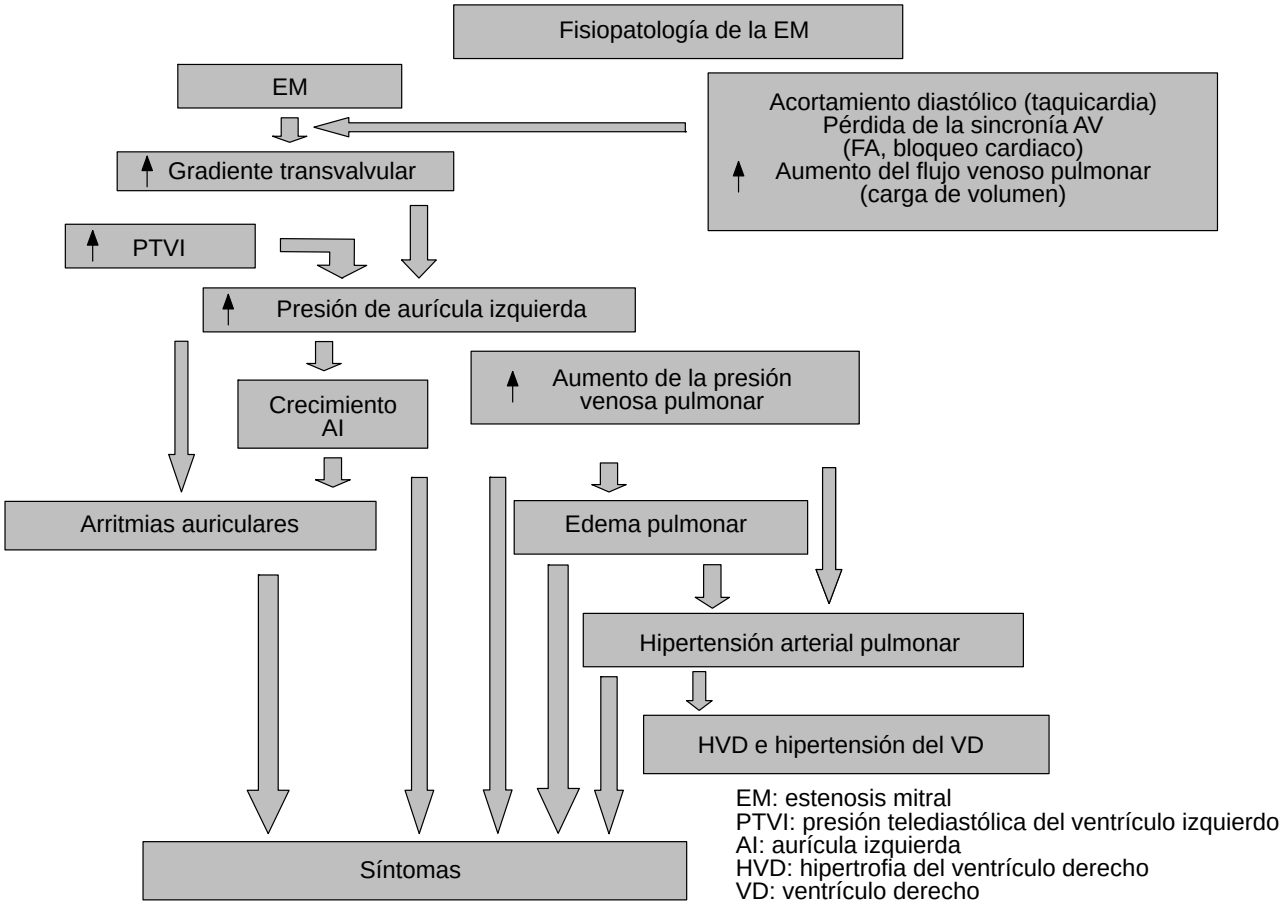
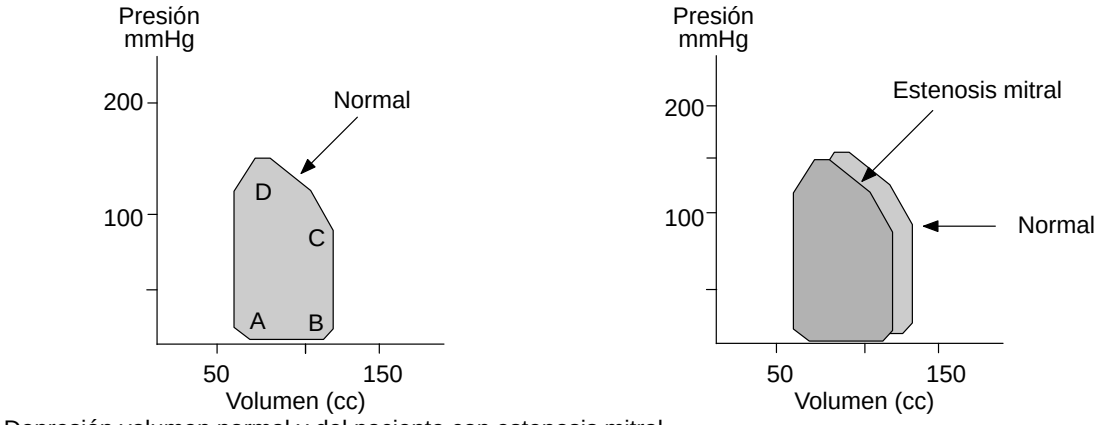


Figura 28–3. Los síntomas clínicos son más marcados en forma proporcional a la magnitud de los cambios estructurales y funcionales.

moderada. Esta cámara maneja al principio un alto volumen y una baja presión, y el desequilibrio de la poscarga por hipertensión pulmonar severa puede conllevar a falla contráctil del ventrículo derecho, con sobredistensión, regurgitación tricuspídea y rara vez regurgitación pulmonar (figura 28–5).



Depresión volumen normal y del paciente con estenosis mitral
A: apertura de la válvula mitral
B: cierre de la válvula mitral
C: apertura de la válvula aórtica
D: cierre de la válvula aórtica

AB: llenado ventricular izquierdo
BC: contracción isovolumétrica
CD: eyección
DA: relajación isovolumétrica

Figura 28–4. Círculo presión–volumen del llenado del ventrículo izquierdo normal y en pacientes con estenosis mitral.

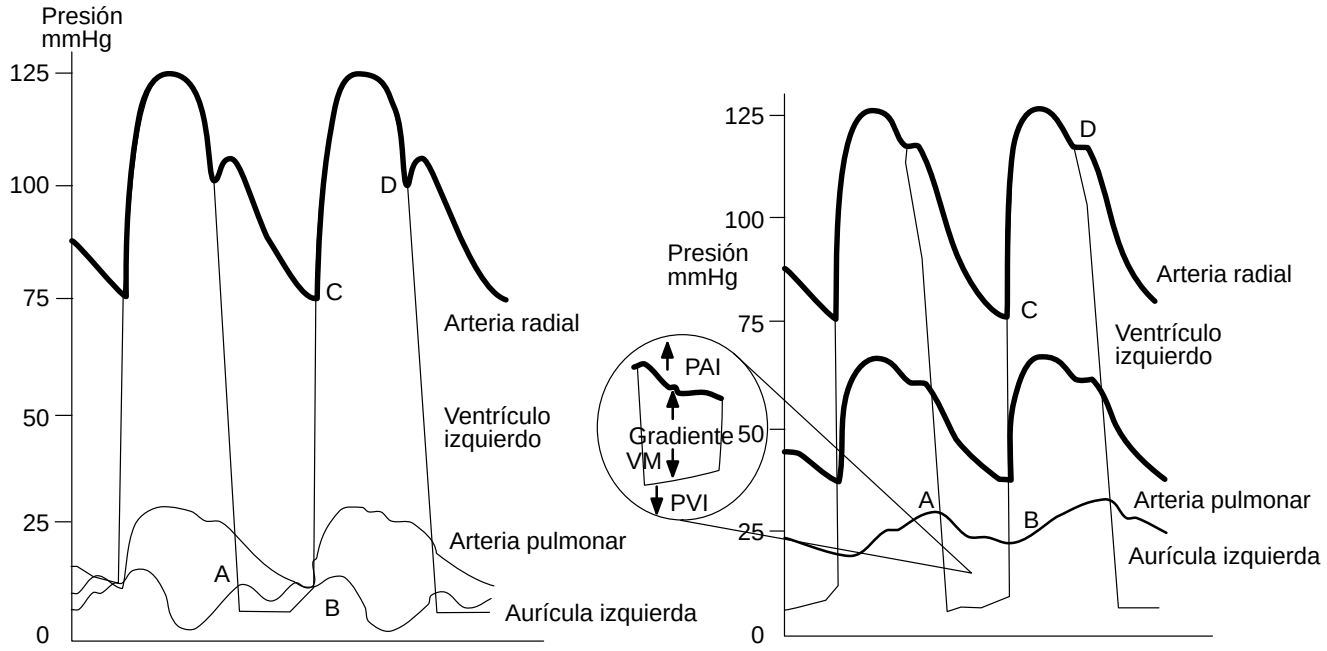


Figura 28–5. Curvas de presión del ventrículo izquierdo, la aurícula izquierda, la arteria pulmonar y la aorta en pacientes normales y con estenosis mitral; se muestra la diferencia de presión entre el ventrículo izquierdo y la aurícula izquierda.

El gradiente transvalvular se incrementa cuando el área de la válvula mitral se reduce a menos de 2 cm; se presenta durante la sístole y se acentúa al incrementarse la velocidad de flujo por aumento en la demanda (taquicardia). El deterioro hemodinámico es una consecuencia de la relación entre este gradiente de presión auriculoventricular y la velocidad de flujo (figura 28–6). La diástole se acorta más que la sístole, que se traduce en la elevación crónica de la presión de la aurícula izquierda, y el llenado ventricular limitado también contribuye a esta elevación crónica, que a su vez se transmite en forma retrógrada a los pulmones, ocasionando engrosamiento vascular y finalmente un aumento de la presión venosa capilar y arterial pulmonar, lo cual crónicamente resulta en vasoconstricción pulmonar sostenida y permanente. La taquicardia no se acompaña de la falta de contracción auricular, pero es la principal responsable de la descompensación hemodinámica en la fibrilación auricular.

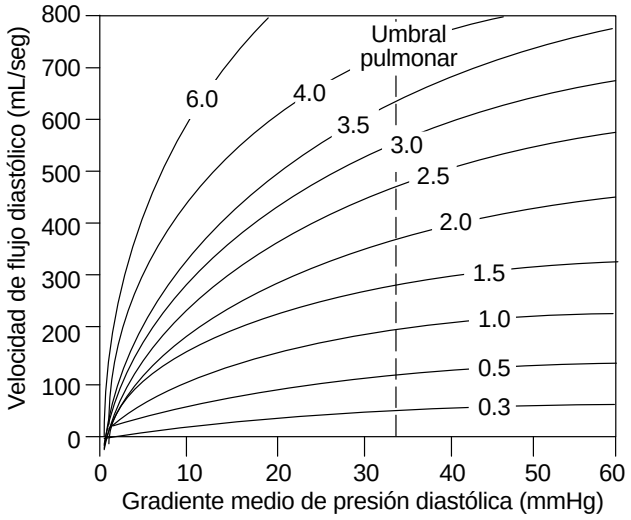


Figura 28–6. Relación entre el flujo y el gradiente dados por el tamaño del orificio valvular mitral.

Los cambios en la vasculatura pulmonar conllevan a una disminución de la función, que se traduce en trasudado y edema, resultando en una reducción de la distensibilidad pulmonar que aumenta el trabajo respiratorio y la redistribución del flujo sanguíneo pulmonar de la base hacia los ápices. Finalmente, el incremento de la resistencia vascular pulmonar genera hipertensión arterial pulmonar, la cual modifica la capacidad de difusión y el incremento en el consumo de oxígeno.

Además de sobrecarga sistólica del ventrículo derecho con hipertrofia, la ortopnea y la disnea paroxística nocturna aparecen cuando el área valvular mitral es de 1.2 cm o menos y cuando disminuye a menos de 1.0 cm. La PCP eleva la presión hidrostática por encima de la presión oncótica, que origina la aparición del edema. Cuando la hipertensión pulmonar es grave y se prolonga en tiempo, llega a dilatar el ventrículo derecho y aparece insuficiencia mecánica de esta cavidad con la elevación de la presión venosa sistémica y la adición de insuficiencia tricuspídea.[17–19] La función del ventrículo

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

izquierdo es normal o baja, y en más de la mitad de los enfermos la fracción de eyección se encuentra disminuida, mientras que en los pacientes con calcificación anular se encuentra hipocinesia. La geometría del ventrículo izquierdo está distorsionada por fusión del aparato subvalvular y acortamiento de las cuerdas tendinosas, lo cual ocasiona que el llenado se modifique por la disminución de la reserva generada por la estrechez del anillo calcificado, lo cual explica la permanencia de disfunción ventricular aun después de la valvuloplastia o colocación de válvula protésica.[20,21]

EVALUACIÓN PREOPERATORIA

La visita preanestésica debe orientarse a evaluar el riesgo con todas las variables detectadas en la historia clínica, siempre dirigiendo la atención al grado y la gravedad de la estenosis mitral y a la posibilidad de complicaciones perioperatorias. Las complicaciones cardiacas incluyen endocarditis infecciosa, edema pulmonar, insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular de nuevo inicio o *flutter* auricular, y ataque embólico de origen cardiaco, por lo que hay que investigar acerca del manejo médico previo, sobre todo el uso de anticoagulantes administrados para disminuir el riesgo de episodios tromboembólicos y el empleo de digital administrado para controlar la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación auricular o el uso de diuréticos para tratar el edema pulmonar sintomático, pues proporciona información de las condiciones del paciente antes de ir a la sala de operaciones, debido a que este manejo puede precipitar hipopotasemia, intoxicación digitálica o hemorragia intraoperatoria.[22,23] El interrogatorio y la exploración física por aparatos y sistemas deben informar sobre el estado de los líquidos, la presencia de fibrilación auricular (FA) paroxística, la limitación en la capacidad para aumentar el gasto cardiaco en condiciones de incremento de las demandas metabólicas, la existencia de cardiomiopatía dilatada, la hipertensión arterial pulmonar, la insuficiencia del ventrículo derecho, la disfunción hepática, la insuficiencia tricuspídea y la enfermedad valvular aórtica concomitante. Los puntos a valorar en el interrogatorio y la exploración física, así como los estudios de laboratorio y gabinete necesarios, se ilustran en forma práctica en el cuadro 28–2.

En el electrocardiograma se debe buscar la siguiente información:

1. Crecimiento de la aurícula izquierda.
2. Frecuente fibrilación auricular (ondas f).
3. AQRS girado a la derecha.
4. Signos de crecimiento ventricular derecho con sobrecarga sistólica.

En la radiografía de tórax se deben buscar los siguientes datos:

1. Corazón usualmente de tamaño normal.
2. Perfil izquierdo con cuatro arcos.
3. Crecimiento de la aurícula izquierda en la posición oblicua.
4. Signos de hipertensión venocapilar.

En casos seleccionados se debe integrar la evaluación obteniendo información por métodos no invasivos, como

Cuadro 28–2. Datos clínicos que deben revisarse en la valoración preoperatoria

Sistema	Trastorno	Interrogatorio	EF	Estudio
Cardiovascular	Estenosis mitral	Disnea de esfuerzo	Soplo diastólico	ECO
		Dolor torácico		Cateterismo cardiaco
	Fibrilación auricular	Palpitaciones	Pulso irregular	ECG
	Hipertensión pulmonar	Disnea de esfuerzo	Tiraje esternal	
			S. acentuado	
Respiratorio	Edema pulmonar	Disnea de esfuerzo	Taquipnea	Rx de tórax
		Ortopnea	Estertores	
		Disnea paroxística nocturna	Sibilancias	
		Hemoptisis		
Digestivo	Insuficiencia cardiaca congestiva		Hepatomegalia	Pruebas de función hepática
Renal	Retención de líquidos	Edema por gravedad	Edema maleolar	Electrolíticos séricos
	Tratamiento con diurético			
Sistema nervioso central	Ataque embólico	Déficit neurológico	Déficit neurológico focal	TAC de cráneo

Cuadro 28–3. Utilidad clínica de la ecocardiografía Doppler en la estenosis mitral

Valora el significado clínico del soplo cardiaco
Identifica la anormalidad hemodinámica
Valora el gradiente de presión transvalvular
Valora el área valvular
Define los diámetros sistólico y diastólico
Valora el flujo pulmonar

la ecocardiografía transtorácica (cuadro 28–3), o bien realizar cateterismo diagnóstico y angiografía en casos de cirugía no cardiaca electiva y clase funcional III y IV (cuadro 28–4), para determinar la sustitución valvular como procedimiento primario.[24,25]

FACTORES DE DETERMINACIÓN DE RIESGO

No existen pruebas del incremento del riesgo de complicaciones cardiacas perioperatorias en los pacientes con estenosis mitral sometidos a cirugía no cardiaca; la falla cardiaca preoperatoria es poco común y se debe a la detección de la enfermedad en estadios tempranos con la corrección quirúrgica temprana, y se ven menos casos de estadio avanzado con cambios estructurales miocárdicos irreversibles; por otro lado, las pruebas de función pulmonar y la gasometría en reposo y en ejercicio pueden cuantificar la gravedad de la enfermedad pulmonar y ayudan a predecir la morbimortalidad posoperatoria, así como a diferenciar la causa de disnea posoperatoria en pacientes con estenosis mitral aislada. Los resultados consistentes con disfunción moderada a severa (p. ej., hipoxemia, hipercarbia, atrapamiento de aire) indican la presencia de enfermedad pulmonar y los resultados alterados en reposo que se deterioran con el ejercicio indican enfermedad cardiaca, la cual debe mejorar después de la corrección quirúrgica (valvuloplastia con balón, prótesis valvular).

Cuadro 28–4. Consideraciones anestésicas en el paciente con estenosis mitral

Evitar taquicardia sinusal y frecuencia ventricular rápida en fibrilación auricular
Impedir el aumento del volumen y la presión venosa central por sobrecarga de líquidos o posición de Trendelenburg
Evitar fármacos que generen vasodilatación o disminución de la resistencia vascular sistémica
Impedir hipoxemia e hipoventilación que favorecen la hipertensión pulmonar y la insuficiencia del ventrículo derecho

PREPARACIÓN PREOPERATORIA

Antes de la cirugía es esencial optimizar la condición física de los pacientes con estenosis mitral; la frecuencia cardiaca debe ser lenta y la presencia de fibrilación auricular se debe controlar con digoxina o betabloqueadores, manteniéndolos hasta el momento de la cirugía; la hipopotasemia se corrige para evitar la intoxicación digitálica y la presencia de arritmias. Estos pacientes son sensibles a los narcóticos y depresores del sistema nervioso central, pero deben medicarse para prevenir la taquicardia inducida por ansiedad, así como administrarles oxígeno suplementario al transportarlos a la sala de operaciones. La medicación debe seleccionarse con precaución, pues la hipercarbia generada por los narcóticos induce hipoventilación con elevación de la presión pulmonar, comprometiendo el gasto ventricular derecho; por otro lado, la venodilatación puede disminuir excesivamente las presiones de llenado ventricular.

En estos pacientes deben tenerse en cuenta otras consideraciones:

- Optimizar el estado de los líquidos en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva.
- Administrar la profilaxis antibiótica para prevenir endocarditis infecciosa.
- Tranquilizar al paciente con retroalimentación, ansiolíticos y analgésicos.

La anticoagulación preoperatoria que reciben los pacientes con riesgos tromboembólicos y que está indicada de acuerdo con cada condición clínica en estos enfermos (cuadro 28–5) debe manejarse con un criterio objetivo bien definido, en virtud de que el tratamiento con anticoagulantes orales puede ocasionar riesgos potenciales en operaciones electivas o de urgencia y algunos pacientes reciben heparina horas antes de la cirugía. Por un lado debe considerarse el riesgo de hemorragia intraoperatoria y por otro las complicaciones trombóticas secundarias a su interrupción; este riesgo aumenta con la cirugía mayor y de urgencia, y disminuye con la cirugía electiva. Por ejemplo, la conducta observada con más frecuencia es la transfusión halogénica excesiva por el temor de hemorragia o para corregir efectos de la warfarina; además, se pueden interpretar erróneamen-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 28–5. Prevención de la embolización sistémica

Clase I	Anticoagulación indicada en pacientes con EM más:	Nivel de evidencia
	Fibrilación auricular (paroxística, persistente, permanente)	B
	Con antecedente de evento embólico previo, aun en ritmo sinusal	B
	Con trombo en la aurícula izquierda	B
Clase II B	La anticoagulación debe ser considerada en pacientes:	
	Con EM severa asintomáticos y con aurícula izquierda igual o mayor de 55 mm por ecocardiografía	B
	Con EM severa, dilatación de la aurícula izquierda y aparición de contraste espontáneo por ecocardiografía	C

EM: estenosis mitral.

te las pruebas de coagulación en pacientes con disfunción hepática concomitante secundaria a insuficiencia cardiaca, como ocurre con algunos pacientes con estenosis mitral, lo cual origina un tiempo de protrombina (TP) anormal o trombocitopenia —esto también puede ocurrir cuando se administra heparina de manera aguda o durante tiempos prolongados (de 7 a 10 días). Hay que conocer la vida media de la heparina (56 min) y de la warfarina (36 a 42 h), dado que en cirugía electiva la preparación preoperatoria debe implicar la suspensión de warfarina cinco días antes de la operación y el reemplazo por heparina.

Se debe revisar la tasa internacional normalizada (INR), el tiempo parcial de tromboplastina (TPT) y las plaquetas. Hay que suspender la heparina entre 60 y 90 min antes de la cirugía; en operación urgente hay que revertir el efecto de la warfarina con plasma fresco congelado (PFC) y el de la heparina con protamina —esta última con toda precaución. Hay que considerar el hecho de no administrar anestesia regional, sea espinal o epidural, pues se requiere un mínimo de 60 a 120 min entre la suspensión y el reinicio de la anticoagulación con heparina, por lo que hay que considerar retirar el catéter al menos 120 min después de suspender la heparina y restituir los tiempos de coagulación a niveles normales. Es importante reiniciar la heparina inmediatamente después de la operación con pruebas de laboratorio previas (TPT, Plaq, BH, TS).

MANEJO ANESTÉSICO TRANSOPERATORIO

Los pacientes con estenosis mitral pueden deteriorarse rápidamente con los cambios de la frecuencia cardiaca, donde la disminución del tiempo de llenado se acompaña de un marcada elevación de la presión de la aurícula izquierda y la consecuente aparición de edema pulmonar. El uso de betabloqueadores disminuye la contractilidad ventricular, lo cual reduce el gasto cardiaco y la presión arterial; sin embargo, se ve bien compensado con el efecto benéfico de la lentificación de la frecuencia cardiaca, ya que permite un adecuado tiempo de transferencia de flujo auriculoventricular con la consecuente disminución del gradiente transvalvular, que minimiza la posibilidad de congestión pulmonar. Se recomienda el uso de betabloqueadores de acción ultracorta, como el esmolol, puesto que si se presenta una respuesta adversa desaparece rápidamente su efecto, favoreciendo su titulación.

En la cirugía no cardiaca se pretende manejar las condiciones óptimas de monitoreo con mínima invasión al enfermo o bien con una invasión racional y de acuerdo con el tipo de cirugía y los factores de riesgo considerados en la evaluación preoperatoria.

El monitoreo estándar recomendado por la Asociación Americana de Anestesiólogos (ASA) para los pacientes con estenosis mitral debe incluir:

1. ECG para identificar FA paroxística o *flutter*.
2. Presión arterial no invasiva; en casos severos hay que considerar el catéter arterial para vigilancia continua de la tensión arterial y muestreo de gases arteriales.
3. Colocar un catéter de PVC y considerar en casos graves el monitoreo con catéter de flotación pulmonar o ecocardiografía transesofágica para guiar el estado del volumen intravascular cuando se anticipan grandes cambios de líquidos, así como para confirmar el grado de la patología valvular y medir la función ventricular.
4. Oximetría de pulso, capnografía.

La anestesia epidural puede ser administrada en pacientes con estenosis mitral en clase funcional I y II, donde el compromiso hemodinámico es menor y se recomienda la administración de dosis bajas y fraccionadas de los anestésicos locales; asimismo, hay que tener extrema

Cuadro 28–6. Estenosis mitral y anestesia

Categoría	Recomendado	No recomendado
Agente de inducción	Etomidato	Tiopental
	Opioides	Ketamina
	Benzodiazepinas	
Agente de mantenimiento	Opioides	Halogenado en altas concentraciones
Relajantes musculares	Succinilcolina	Pancuronio
	Vecuronio	Atracurio
	Rocuronio	
	Cisatracurio	
Hipotensión	Fenilefrina	Agonistas betaadrenérgicos
	Noradrenalina	Efedrina
		Epinefrina
		Dopamina
		Dobutamina
Falla del ventrículo derecho	Revertir la vasoconstricción: corregir hipoxia, hipercarbia, acidosis, hipotermia	
	Dilatar la vasculatura pulmonar: nitroglicerina, prostaglandina E1, óxido nítrico inhalado, prostaciclina inhalada (iloprost)	

precaución en los pacientes previamente anticoagulados con la optimización del INR antes de la punción y al retirar el catéter epidural. Esta técnica se recomienda en situaciones especiales como el embarazo, la labor de parto y la cesárea, evitando cambios hemodinámicos al seguir las recomendaciones mencionadas.

En la anestesia general en la preinducción e inducción se debe considerar:

1. Los opioides (fentanilo, remifentanilo, alfentanilo y sufentanilo), las benzodiazepinas y el etomidato son buenas opciones para la inducción anestésica en pacientes con estenosis mitral (cuadro 28–6). Los opioides también tienen la ventaja de que incrementan el tono vagal, pero tienen la desventaja de que producen hipotensión, la cual, en caso de ser importante, debe corregirse con un vasopresor; los barbitúricos de corta acción producen venodilatación y depresión miocárdica, la ketamina se contraindica debido a su efecto taquicardizante, mientras que los anestésicos volátiles producen depresión miocárdica y vasodilatación MAC dependiente, por lo que se deben utilizar en bajas concentraciones.
2. La administración cuidadosa de medicamentos que disminuyen la contractilidad miocárdica o que causan dilatación arterial o taquicardia (halotano, enflurano, diprivan, atropina, pancuronio, dopamina e isoproterenol).
3. Los vasoconstrictores (fenilefrina, epinefrina, norepinefrina) pueden agravar la hipertensión arterial pulmonar (HAP).[26] El óxido nitroso, la hipoventilación y la hipoxia también pueden agravar la HAP.[27–30]
4. Utilizar relajantes musculares de acción intermedia y carentes de efectos cardiovasculares adversos (vecuronio, rocuronio y cisatracurio).
5. Mantener un control estricto en la administración de líquidos.
6. Evitar la posición de Trendelenburg.
7. Lograr los objetivos hemodinámicos para evitar la disfunción ventricular izquierda y disminuir la resistencia vascular pulmonar y la posibilidad de falla ventricular derecha (cuadro 28–7).

MANEJO POSOPERATORIO

La extubación temprana se puede lograr si no existe compromiso respiratorio mecánico y gasométrico; este objetivo se cumple si se elimina por completo el efecto residual de los relajantes musculares y si se proporciona una analgesia adecuada titulando los narcóticos adecuadamente para evitar la depresión respiratoria. Se recomienda la infusión continua y la asociación de un AINE mezclado con bajas dosis de narcótico.

El monitoreo hemodinámico es esencial, así como la oximetría de pulso y la capnografía, debido al elevado riesgo de desarrollar insuficiencia respiratoria en el posoperatorio. La anestesia epidural perioperatoria y la

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 28–7. Objetivos hemodinámicos en anestesia y estenosis mitral

Parámetro	Objetivo	Indicado	Contraindicado
Frecuencia cardiaca	Lenta	Bloqueadores betaadrenérgicos, digoxina	Dopamina, dobutamina, ketamina, pancuronio
Precarga	Alta	Líquidos intravenosos	Nitroglicerina, tiopental
Poscarga	Alta	Fenilefrina	IECAs (excepto falla cardiaca), nitroprusiato
Contractilidad	Normal o aumentada	Noradrenalina	Halogenados en altas dosis, betabloqueadores en altas dosis

IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

analgesia se pueden considerar como medida coadyuvante siempre atendiendo el estado de la coagulación, puesto que en estos enfermos se recomienda la anticoagulación temprana, sobre todo en los pacientes que cursan con FA. Los pacientes que cursan con inestabilidad hemodinámica y respiratoria, así como con sangrado importante, amplia reposición de líquidos y expansores, hipotermia, desequilibrio ácido–base y cirugía abdominal mayor, deben trasladarse a la unidad de terapia intensiva con monitoreo invasivo y esquema estricto de traslado.

REFERENCIAS

1. **Brandenbur R, Giuliani, E, Nishimura R, McGoon D:** Acquired valvular heart disease: mitral stenosis. En: Giuliani E, Fuster V, Gersh B *et al.* (eds.): *Cardiology: fundamentals and practice.* St. Louis, Mosby–Year Book, 1991:1543.
2. **Davies M:** The pathology of the mitral valve. En: Ionescu M, Cohn L (eds.): *Mitral valve disease: diagnosis and treatment.* Londres, Butterworth, 1985:27.
3. **Roberts W:** Morphologic features of the normal and abnormal mitral valve. *Am J Cardiol* 1983;51:1005.
4. **Rappaport E:** Natural history of aortic and mitral valve disease. *Am J Cardiol* 1975;35:221.
5. **Olensen K:** The natural history of 271 patients with mitral stenosis under medical treatment. *Br Heart J* 1962;24:349.
6. **Wilson J, Greenwood W:** The natural history of mitral stenosis. *Can Med Assoc J* 1954;71:3223.
7. **Wood P:** An appreciation of mitral stenosis. *Br Med J* 1954; 1:1051.
8. **Rowe J, Bland E, Sprague H, White P:** The course of mitral stenosis without surgery: ten–and twenty–years perspectives. *Ann Intern Med* 1960;52:741.
9. **Selzer A, Cohn K:** Natural history of mitral stenosis: a review. *Circulation* 1972;45:878.
10. **Braunwald E, Sarnoff S:** Determinants of duration and mean rate of ventricular ejection. *Circ Res* 1958–6:319.(2)
11. **Braunwald E, Turi Z:** Pathophysiology of mitral valve disease. En: Ionescu M, Cohn L (eds.): *Mitral valve disease: diagnosis and treatment.* Londres, Butterworth, 1985:3.
12. **Bailey G, Braniff B, Hancock E, Cohn K:** Relation of left atrial pathology to atrial fibrillation in mitral valvular disease. *Ann Intern Med* 1968;69:13.
13. **Coulshed N, Epstein E, McKendrick C:** Systemic embolism in mitral valve disease. *Br Heart J* 1974;32:26.
14. **Blooomfield P, Boyle J, Parisi A:** Non–invasive investigations for the diagnosis of mitral valve disease. En: Ionescu M, Cohn L (eds.) *Mitral valve disease: diagnosis and treatment.* Londres, Butterworth, 1985:53.
15. **Effron M, Alderman E, Popp R:** Preoperative invasive testing in mitral stenosis: indications based on assessment of diagnostic yield. *Am J Cardiol* 1983;51:1116.
16. **Foex P, Francis C, Cutfield G, Leone B:** The pressure–length loop. *Br J Anaesth* 1988;60:65S.
17. **Grant R:** After–histories for ten years of a thousand men suffering from heart disease. *Heart* 1933;6:275.
18. **Reichek N, Shelburne J, Perloff J:** Clinical aspects of rheumatic valvular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1973;15:491.
19. **Thompson M, Shaver J, Leon D:** Effect of tachycardia on atrial transport in mitral stenosis. *Am Heart J* 1977;94:297.
20. **Starr A, Grunkemeier G, Lambert L, Okies J:** Mitral valve replacement. *Circulation* 1976;54(Suppl III):111.
21. **Silverstein D, Hansen D, Ojiambo H, Griswold H:** Left ventricular function in severe pure mitral stenosis as seen at the Kenyatta National Hospital. *Am Heart J* 1980;99:727.
22. **Teoh K:** Determinants of survival and valve failure after mitral valve replacement. *Ann Thorac Surg* 1990;49:643.
23. **Heller S, Carlton R:** Abnormal left ventricular contraction in patients with mitral stenosis. *Circulation* 1970;42:1099.
24. **Kennedy J, Yarnell S:** Quantitative angiocardiography: IV. Relationships of left atrial and ventricular pressure and volume in mitral valve disease. *Circulation* 1970;41:817.
25. **Braunwald E, Ross JJ:** Applicability of Starlin's law of the heart to man. *Circ Res* 1964;14,15:II169.
26. **Schulte–Sasse U, Hess W, Tarnow J:** Pulmonary vascular responses in patients with normal and high pulmonary vascular resistance. *Anesthesiology* 1982;57:9.
27. **Heerdt P, Caldwell R:** The mechanism of nitrous oxide–induced changes in pulmonary vascular resistance in a dog model of left atrial outflow obstruction. *J Cardiothorac Anesth* 1989;3:568.
28. **Rorie D:** Increased norepinephrine release from dog pulmonary artery caused by nitrous oxide. *Anesth Analg* 1986;65:560.
29. **Hess W:** Effects of amrinone on the right side of the heart. *J Cardiothorac Anesth* 1989;3(Suppl 2):38.
30. **D'Ambra M, LaRaja P, Philbin D, Wadkins W, Hilgenbert A *et al.*:** Prostaglandin E1. A new therapy for refractory right heart failure and pulmonary hypertension after mitral valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89:567.

Capítulo 29

Anestesia en paciente con insuficiencia mitral

Bernardo Javier Fernández Rivera

INTRODUCCIÓN

Anatomía

El aparato valvular mitral está formado por el anillo mitral, las valvas mitrales, *per se*, las cuerdas tendinosas y los músculos papilares. Cada uno de los distintos componentes del aparato valvular mitral puede sufrir anormalidades y causar insuficiencia mitral. El prolapso de la válvula mitral, una causa frecuente de insuficiencia mitral, es tema de otro capítulo.

Causas

Es posible clasificar la causa por su presentación, ya que puede ser aguda o crónica, o bien por la porción anatómica y funcional que se encuentre afectada.

Trastornos de las valvas mitrales

Los trastornos de la valvas mitrales ocurren con más frecuencia como secuelas de la enfermedad reumática valvular, predominan en varones y son consecuencias del acortamiento, la rigidez, la retracción y la deformidad de una o de las dos valvas, y se asocia de la fusión de las cuerdas tendinosas y los músculos papilares[2] producto de la evolución de episodio inflamatorio agudo propia de la enfermedad.

La insuficiencia mitral grave que acompaña el episodio agudo de fiebre reumática —situación que ocurre por lo general en niños y adolescentes— se debe a una combinación del prolapso de la valva anterior, elongación de las cuerdas tendinosas y dilatación del anillo valvular; también se observa destrucción de las valvas en la endocarditis bacteriana, la enfermedad reumática aguda, el trauma no penetrante, la exposición a algunos medicamentos anorexígenos y algunas enfermedades, como el lupus eritematoso generalizado, el cual es poco frecuente.[3]

Anormalidades del anillo mitral

Las anormalidades del anillo mitral ocurren básicamente por dos mecanismos: dilatación y calcificación.

En condiciones normales el orificio valvular mitral varía entre 4 y 6 cm de diámetro y el anillo mitral mide aproximadamente 10 cm; durante la sístole, la contracción del músculo que rodea el anillo lo constriñe y es un factor importante en relación con el cierre de éste. La dilatación del anillo mitral ocurre de manera consecutiva a una dilatación del ventrículo izquierdo causada por cualquier cardiopatía que ocasione este fenómeno; en ocasiones es difícil diferenciar si la dilatación ventricular es consecutiva a la insuficiencia mitral o viceversa, pero en general se establece que, si la insuficiencia mitral es grave, quizá sea de origen primario y la dilatación ventricular sea la consecuencia.[4,5]

La calcificación idiopática del anillo mitral es un hallazgo frecuente en las necropsias, pero tiene poca importancia clínica,[6] porque su presentación es de leve a moderada; sin embargo, cuando es severa puede ser una causa importante de insuficiencia mitral. La calcifica-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ción comparte los mismos factores de riesgo que la aterosclerosis, la hipertensión arterial, la diabetes y la hipercolesterolemia; la calcificación se puede acelerar en alteraciones intrínsecas del esqueleto fibroso, como en la estenosis aórtica, los síndromes de Marfan y de Hurler, y en la insuficiencia renal crónica con hiperparatiroidismo secundario.

Afección de las cuerdas tendinosas

Las afecciones de las cuerdas tendinosas pueden ser congénitas y en algunas ocasiones pueden tener una ruptura espontánea, o bien la ruptura puede ser consecuencia de endocarditis bacteriana, trauma, fiebre reumática, proliferación mixomatosa u osteogénesis imperfecta, pero es más frecuente la rotura de la cuerda de la valva posterior. Las manifestaciones clínicas dependen del número de cuerdas rotas, así como del orden de la rotura. La presentación clínica puede ser de grave a moderada, así como aguda, subaguda y crónica.[7]

Alteraciones de los músculos papilares

Las alteraciones de los músculos papilares son una causa frecuente de insuficiencia mitral;[8] la irrigación que los nutre ocurre a través de una rama terminal del lecho coronario y son muy vulnerables a la isquemia o a cualquier alteración del riego coronario; la isquemia transitoria puede ocasionar episodios de insuficiencia mitral relacionados exclusivamente con el evento de angina de pecho, mientras que en la isquemia persistente la disfunción del músculo papilar es consecuencia de un infarto miocárdico y ocasiona insuficiencia mitral permanente.

El músculo papilar posterior es irrigado por la rama descendente posterior de la coronaria derecha. Este músculo se afecta con más frecuencia, en comparación con el músculo anterolateral, que está irrigado por ramas diagonales de la arteria descendente anterior y en ocasiones por ramas marginales de la arteria circunfleja, ambas ramas de la coronaria izquierda. La necrosis del músculo papilar es una complicación mecánica del infarto del miocardio, no así la rotura en su totalidad del músculo papilar, ya que la insuficiencia mitral producida por una rotura es casi siempre letal debido a la intensidad del cuadro clínico; es posible que se rompa parcialmente una de sus inserciones o dos de ellas, lo cual permite la compensación y, por lo tanto, la supervivencia. Se ha reportado una incidencia de 30% de insuficiencia mitral en pacientes con cardiopatía isquémica

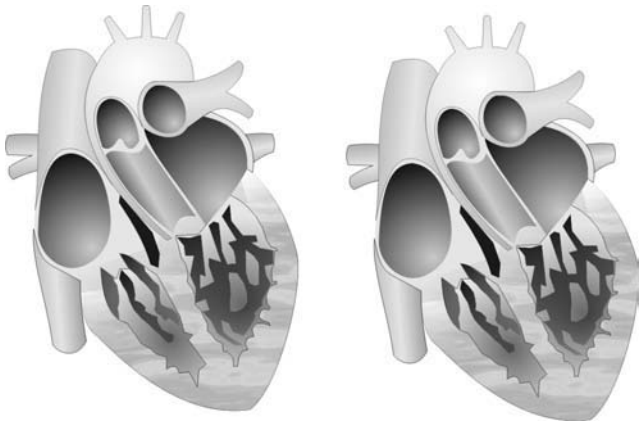


Figura 29–1. Insuficiencia mitral aguda. El uso de vasopresores o cualquier aumento de la poscarga ocasionarán un incremento del volumen latido hacia la aurícula, debido a que en ésta existe menor resistencia al vaciamiento.

programados para revascularización coronaria. Estos casos fueron consecutivos a daño isquémico del músculo papilar y a dilatación del ventrículo izquierdo.[9]

Fisiopatología

El orificio valvular mitral se encuentra paralelo respecto del orificio valvular aórtico, lo cual reduce la impedancia en el vaciado ventricular izquierdo en la insuficiencia mitral; de este modo el ventrículo izquierdo puede vaciarse tanto la aurícula izquierda como el ventrículo izquierdo durante la contracción isométrica (figura 29–1). Existe menos resistencia de forma retrógrada. Alrededor de la mitad del volumen regurgitado se expulsa hacia la aurícula izquierda antes de que la válvula aórtica se abra, por lo que el volumen de la regurgitación mitral depende de la impedancia al vaciamiento del ventrículo izquierdo. La impedancia aumentada ocurre en la estenosis aórtica, así como en cualquier incremento de la poscarga y la hipertensión arterial.

El volumen de la regurgitación mitral depende de la combinación del tamaño instantáneo del orificio mitral y el gradiente de presión entre el ventrículo izquierdo y la aurícula izquierda;[10] estos dos factores, el orificio valvular y el gradiente de presión, son muy lábiles y dependerán tanto de las resistencias vasculares sistémicas como del volumen latido anterógrado; esto tiene implicaciones terapéuticas complejas. Los aumentos de precarga y poscarga aunados a una depresión de la contractilidad aumentan el tamaño ventricular y al dilatarse surge un aumento de tamaño del anillo mitral y, por ende, un incremento del orificio regurgitante; cuando el anillo no es rígido, como en la dilatación ventricular

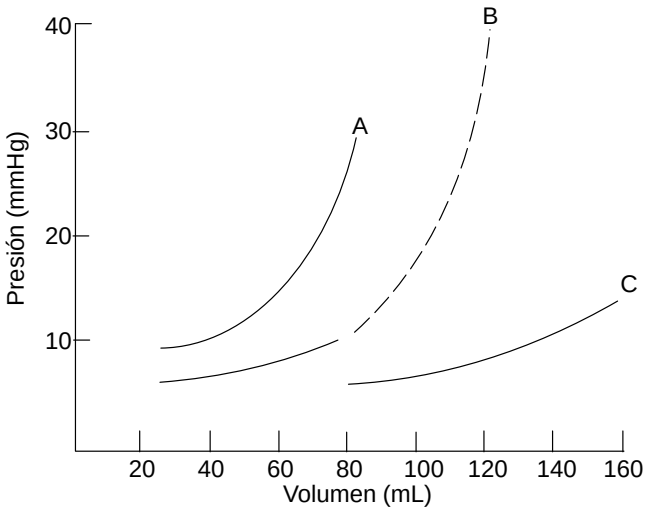


Figura 29–2. Curvas de presión y volumen donde se muestran los cambios en la enfermedad valvular. La hipertrofia sin dilatación ventricular produce mayores cambios de presión con ligeros cambios de volumen. La insuficiencia aguda ocasiona un aumento súbito en la precarga sin tiempo a que se presenten cambios adaptativos. En la insuficiencia crónica el ventrículo "acomoda" de alguna manera un volumen mayor, de lo cual se obtiene una curva más aplanada sin aumentos importantes del volumen al final de la diástole.

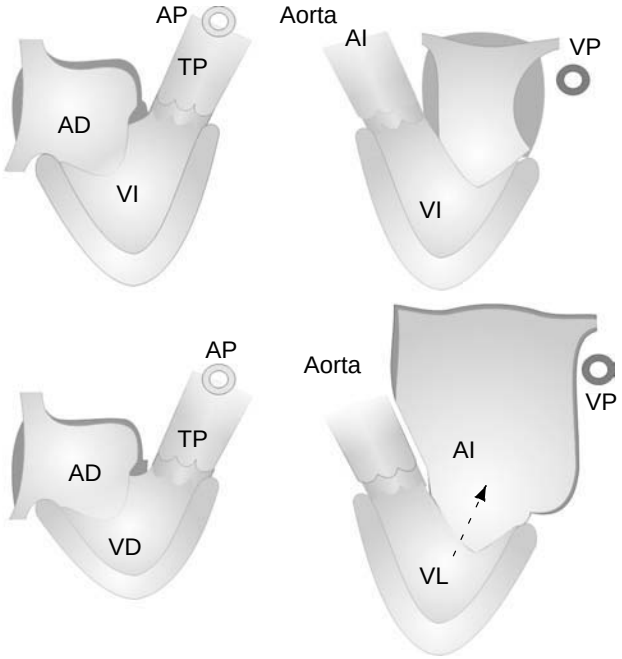


Figura 29–3. Representación de los dos extremos de la ocurrencia de la insuficiencia mitral. En enfermos en los que aparece la insuficiencia mitral de forma súbita en corazones estructuralmente sanos, la aurícula izquierda (AI) es relativamente pequeña y la alta presión dentro de ella se manifiesta en los vasos pulmonares (VP) y el ventrículo derecho (VD). En el otro extremo, con insuficiencia mitral intensa y crónica, la aurícula se vuelve gigante y su pared se adelgaza para compensar la sobrecarga y disminuir el incremento de la presión por flujo retrógrado y, en consecuencia, conservar una presión de vasos pulmonares y ventrículo derecho cercana a la normal. VI: ventrículo izquierdo; AP: arteria pulmonar; TP: tronco pulmonar.

ocasionada por cardiopatía isquémica, hipertensiva o miocardiopatía, disfunción del músculo papilar o rotura de cuerdas tendinosas, el volumen que regurgita está influido por la dimensión ventricular izquierda, la cual repercute en el tamaño del anillo mitral; cuando el tamaño ventricular es reducido con diuréticos, agentes inotrópicos y particularmente con vasodilatadores, el volumen regurgitante disminuye.

De este modo, parecería paradójico usar nitroprusiato de sodio en un enfermo hipotenso por insuficiencia mitral grave, pero su empleo mejora de manera notable las condiciones clínicas, tanto por reducción del tamaño del ventrículo izquierdo como por disminución de la poscarga, con el consecuente volumen regurgitado a la aurícula izquierda.

El gasto cardiaco eficaz (anterógrado) se encuentra disminuido en la insuficiencia mitral sintomática, mientras que el gasto cardiaco total (la suma de gasto anterógrado y el volumen regurgitado a la aurícula izquierda) se encuentra usualmente alto hasta fases terminales de la enfermedad[11] (figura 29–2).

La distensibilidad de la aurícula izquierda —y el lecho vascular pulmonar— es otro factor determinante de la hemodinámica de la insuficiencia mitral. Se han identificado tres subgrupos de acuerdo con la distensibilidad auricular izquierda (figura 29–3).

1. **Distensibilidad normal o reducida.** En este grupo casi no hay aumento del tamaño auricular, pero sí una marcada elevación de la presión auricular media, con congestión pulmonar como síntoma predominante. En la mayoría de los casos se desarrolla una insuficiencia mitral súbita, como ocurre con la rotura de las cuerdas tendinosas, el infarto de una de las cabezas de los músculos papilares o la perforación de una valva por endocarditis o trauma, donde el ritmo auricular casi siempre está presente. Con el transcurso de las semanas o los meses la aurícula se adapta con un aumento de la fuerza de contracción para facilitar el vaciamiento ventricular y aparece un aumento del espesor de la pared de las arterias pulmonares con un marcado incremento de la resistencia vascular pulmonar que regularmente se desarrolla entre 6 y 12 meses.
2. **Aumento marcado de la distensibilidad auricular.** Este grupo, opuesto al anterior, cursa con una

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

insuficiencia mitral sostenida y un incremento del volumen y tamaño de la aurícula izquierda; se observará presión auricular normal o ligeramente aumentada. La aurícula dilatada sólo conserva una pequeña porción de músculo, el cual en su mayor parte es tejido fibroso. La presión arterial pulmonar y las resistencias pulmonares son normales o se encuentran ligeramente aumentadas durante el reposo; desde el punto de vista clínico, siempre presentan fibrilación auricular y bajo gasto cardiaco.

3. **Moderado aumento en la distensibilidad.** Se encuentra presente en el grupo más común de enfermos: entre ambos extremos de los dos grupos antes mencionados. Estos pacientes tienen insuficiencia mitral crónica grave y presentan grados variables de aumento de la aurícula izquierda relacionado con un importante aumento de la presión auricular izquierda; estos dos factores determinan la fibrilación auricular de este grupo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Historia clínica

La naturaleza y la gravedad de los síntomas y signos en un enfermo con insuficiencia mitral dependen del inicio de presentación, la intensidad del daño valvular, la progresión de la enfermedad, la hipertensión pulmonar, la presencia de enfermedad valvular en otro sitio, el desarrollo de miocardiopatía o la enfermedad isquémica.

Es común que las manifestaciones clínicas no se hagan aparentes en los pacientes con insuficiencia mitral hasta que se desarrolla insuficiencia ventricular izquierda. El tiempo de latencia entre el primer brote de fiebre reumática y la aparición de síntomas excede muchas veces los 20 años.[12] Es poco frecuente la aparición de edema pulmonar en la insuficiencia mitral crónica, en comparación con la estenosis mitral, así como la hemoptisis o la embolización periférica. Es mucho más común la debilidad crónica consecutiva a un bajo gasto cardiaco en la insuficiencia mitral. Los enfermos reumáticos con esta entidad patológica casi siempre evolucionan con limitación moderada de su actividad física y sólo la insuficiencia mitral consecutiva a endocarditis, enfermedad isquémica o brotes agudos de fiebre reumática se presenta en forma aguda y grave. El gasto cardiaco es afectado por la fibrilación auricular, pero no de una forma tan importante como en la estenosis mitral. Es habitual la presentación de insuficiencia cardiaca congestiva; el hecho de que la evolución no sea tan aguda y no aparezcan signos de alarma ocasiona que, una vez que los síntomas producto de la congestión pulmonar o del bajo gasto cardiaco aparecen, el daño por disfunción ventricular izquierda sea irreversible. La historia natural de la enfermedad evoluciona a 70% de supervivencia a cinco años después del diagnóstico y a 15% a 10 años. Es frecuente que se combinen modalidades de estenosis e insuficiencia mitral, lo cual ocasiona la llamada doble lesión mitral, con una peor evolución y una supervivencia de 67% a cinco años del diagnóstico y de 30% a los 10 años. La fisiopatología y la sintomatología dependerán de la lesión predominante.

Exploración física

La palpación del pulso arterial es útil en la diferenciación de un soplo producido de una estenosis aórtica y una insuficiencia mitral, ya que ambos producen un soplo en la base del corazón. El pulso carotídeo presenta un ascenso rápido y fuerte en la insuficiencia mitral, mientras que en la estenosis aórtica está retrasado. Durante la palpación del tórax se presenta un latido de la punta hiperdinámico y desplazado hacia la izquierda: el crecimiento auricular izquierdo resulta en un frémito palpable en la región paraesternal. Debido a una coaptación defectuosa de las valvas, durante la auscultación se palpa un S1 disminuido de intensidad y un S2 amplio por el acortamiento de la contracción ventricular; cuando hay hipertensión pulmonar se palpa un P2 que es de un tono más bajo que el A2. El soplo sistólico es el hallazgo más característico en la insuficiencia mitral.[13] En la mayoría de los casos empieza inmediatamente después de un suave S1, que continúa y es sensible de oscurecer el A2, debido a la diferencia de presiones entre el ventrículo y la aurícula izquierdos; usualmente no es de un grado mayor de 3/6 y se irradia más al borde esternal izquierdo que a la axila. Dependiendo de la gravedad y de la presentación de la insuficiencia, se pueden encontrar todos los signos y la sintomatología de bajo gasto cardiaco y de insuficiencia ventricular izquierda.

Pruebas de laboratorio y de gabinete

Electrocardiograma

El principal dato electrocardiográfico son el crecimiento auricular izquierdo y la fibrilación auricular.[14] Cerca de 33% de los pacientes muestran datos electrocardio-

gráficos de hipertrofia ventricular izquierda y aproximadamente 15% muestran datos de crecimiento del ventrículo derecho como consecuencia de la hipertensión pulmonar.

Radiología

Es casi obligado encontrar cardiomegalia con crecimiento ventricular[15] y en especial crecimiento auricular izquierdo en enfermos con insuficiencia mitral crónica; de hecho, las cardiomegalias más grandes resultantes de las valvulopatías se encuentran en la insuficiencia mitral. No existe mucha correlación entre el tamaño auricular y la presión auricular. Es frecuente encontrar datos de hipertensión capilar pulmonar, como las líneas B de Kerley, y también es posible visualizar el anillo mitral calcificado.

Ecocardiograma

La ecocardiografía bidimensional es el método de imagen más útil para conocer la causa y las consecuencias hemodinámicas que establecen la intensidad de la insuficiencia mitral.[16] Esta técnica también es eficaz para valorar la disfunción ventricular izquierda, la presión telediastólica y los volúmenes telediastólicos intracavitarios, que representan un elemento para establecer el riesgo y la gravedad de la insuficiencia mitral. La ecocardiografía Doppler permite establecer la intensidad de la insuficiencia en función de la distancia del chorro producto de la regurgitación desde la válvula mitral, así como el tamaño auricular. Se han definido medidas en las que se establece que un chorro mayor de 8 cm implica una insuficiencia grave.

La valoración de la función ventricular en la insuficiencia mitral muestra incrementos en los índices de contractilidad miocárdica, como la fracción de eyección y la fracción de acortamiento, cuando se hallan en un estado compensado desde el punto de vista hemodinámico;[17] sin embargo, cuando estos pacientes se vuelven sintomáticos estos índices descienden a valores normales y sólo cuando hay datos de evidente insuficiencia cardiaca, estos índices disminuyen ligeramente. Los índices de la fase de eyección de la contractilidad miocárdica son muy sensibles a la poscarga y la tensión de la pared, de modo que las fracciones de eyección mayores de 50% implican trastornos leves de la función ventricular; los valores moderadamente reducidos (de 40 a 50%) expresan una alteración moderada de la contracción y las fracciones menores de 40% indican disfunción ventricular grave.

Manejo anestésico

Para un manejo anestésico óptimo es fundamental dominar a la perfección la fisiopatología hemodinámica de la insuficiencia mitral, con el fin de poder adecuar los efectos cardiovasculares de los anestésicos y de esta forma, con un profundo conocimiento farmacológico, poder utilizar las combinaciones necesarias para mantener la estabilidad cardiovascular durante el perioperatorio.

Fisiopatología

La insuficiencia mitral produce una sobrecarga de volumen del ventrículo izquierdo y aumenta la presión en la aurícula izquierda causada por la regurgitación mitral durante la sístole, lo cual conlleva a un aumento de la presión arterial pulmonar. Cualquier aumento en la impedancia (poscarga) de la expulsión del ventrículo izquierdo aumenta la fracción regurgitante a la aurícula izquierda. Si la insuficiencia mitral es aguda, el tiempo de una dilatación compensatoria del ventrículo izquierdo no es suficiente y el ventrículo no distensible resulta en una presión telediastólica final (precarga) del ventrículo muy aumentada, lo cual podría suceder en una rotura de músculo papilar por un síndrome coronario agudo. Si la insuficiencia mitral es crónica, la dilatación excéntrica del ventrículo origina una dilatación con un ventrículo distensible, una presión pulmonar baja y una tendencia reducida al edema pulmonar, por lo que se busca mantener una frecuencia alta y unas resistencias sistémicas disminuidas para mantener la insuficiencia en el mínimo grado.

Cambios compensatorios

Los cambios varían si la insuficiencia es aguda o es crónica. En el episodio agudo se encuentra una respuesta compensatoria mediada por el sistema simpático, que incluye:

1. Aumento de la frecuencia cardiaca.
2. Aumento de las resistencias vasculares sistémicas.
3. Aumento de la contractilidad.

Los cambios crónicos incluyen cambios en la estructura y la función del ventrículo izquierdo y la vasculatura pulmonar. En un ventrículo con sobrecarga de volumen, la presión telediastólica ventricular (precarga) aumentada proporciona un adecuado volumen latido con un menor acortamiento de la fibra miocárdica; al mismo

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tiempo, la hipertrofia ventricular aumenta el número de miofibrillas para acortamiento, por lo que el anestesiólogo debe entender estos cambios compensatorios y establecer el rango de valores de presiones de llenado así como las presiones pulmonares aceptables para cada paciente; tratar de manejar valores normales de presión pulmonar ocasionará un mal manejo hemodinámico, por lo que hay que ver a la hipertensión pulmonar como un mecanismo compensatorio y no como una entidad patológica por sí misma.

Los medicamentos anestésicos disminuyen el tono simpático, reducen la secreción de catecolaminas y, desde el punto de vista clínico, disminuyen la frecuencia cardiaca, la contractilidad, la precarga y la poscarga, y pueden ocasionar hipotensión en la inducción, por lo que se recomienda hacer una inducción lenta con titulación de la dosis de medicamentos, para evitar suprimir la respuesta simpática exagerada que puede presentarse, sobre todo en las insuficiencias agudas.

Riesgos perioperatorios

Durante la operación existe el riesgo de que surjan taquiarritmias auriculares, disfunción del ventrículo izquierdo, edema de pulmón, insuficiencia cardiaca congestiva, falla ventricular derecha aguda y endocarditis bacteriana. La disfunción ventricular izquierda o la sintomatología severa se asocian con un mal pronóstico; los datos de alarma consisten en el empeoramiento de los síntomas de fatiga, disnea nocturna, ortopnea, caquexia, reciente inicio de la fibrilación auricular e indicios de falla ventricular derecha, como congestión hepática, hepatopatía, edema periférico e ingurgitación yugular. El tratamiento médico incluye digitálicos, inhibidores de la angiotensina, hidralazina, antibióticos —como profilaxis de endocarditis— y control de la insuficiencia cardiaca congestiva (diuréticos y nitratos); es posible el uso de anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios por la existencia de fibrilación auricular.

Implicaciones preoperatorias

Hay que continuar con la medicación crónica del manejo de la fibrilación auricular, de la insuficiencia cardiaca congestiva y de la reducción de la poscarga; asimismo, hay que impedir la hipoxemia y la hipercarbia, para evitar un aumento de las resistencias vasculares pulmonares, y aumentar la falla cardiaca derecha; hay que considerar la profilaxis antimicrobiana.

Puede usarse cualquiera de las técnicas anestésicas en el procedimiento quirúrgico, siempre evitando aumentos de poscarga o depresión miocárdica, los cuales se manifestaran como insuficiencia cardiaca. Las técnicas regionales pueden ayudar a la disminución de la poscarga y a mantener la normovolemia, la normotensión, la normocarbia y la normooxemia; hay que evitar el uso de altos niveles de PEEP y utilizar vasodilatadores o inotrópicos cuando se considere necesario. El manejo del dolor posoperatorio es esencial para evitar la hipertensión arterial.

TRATAMIENTO ANESTÉSICO

Las insuficiencias mitral y aórtica ocasionan una sobrecarga de volumen en el ventrículo izquierdo y tienen algunas consideraciones fisiopatológicas comunes. El objetivo del tratamiento hemodinámico durante la anestesia se basa en las palabras clave: “más rápido, lleno y vasodilatador”, para conservar un adecuado volumen anterógrado del ventrículo izquierdo.[18] Es necesario conservar los principios generales de cualquier estado en el que se pierde el flujo laminar cardiovascular por cualquier causa y se desarrolla un flujo turbulento. Al realizar cualquier cirugía, incluso un procedimiento odontológico o la instrumentación de las vías urinarias, hay que administrar una profilaxis antimicrobiana eficaz. En caso de fibrilación auricular, el enfermo debe llegar al quirófano con anticoagulación o al menos antiagregantes plaquetarios. En el primer caso hay que sustituir la anticoagulación oral por heparina intravenosa, la cual se suspende entre 4 y 6 h antes de la intervención. La suspensión de los antiagregantes orales se valora según el tipo de cirugía y, en caso de que sea necesaria la suspensión del tratamiento, se lleva a cabo al menos siete días antes de la intervención, pero siempre protegiendo al paciente con otro tipo de antiagregantes del tipo de la heparina de bajo peso molecular hasta el momento de la cirugía. Es importante tener en cuenta la causa de la insuficiencia mitral, puesto que las circunstancias de una insuficiencia mitral por cardiopatía isquémica son muy distintas de las encontradas por cardiopatía reumática.

La vigilancia transoperatoria dependerá de la cirugía programada y del estado clínico y hemodinámico del paciente. En algunos casos se recomienda colocar un catéter de Swan–Ganz para valorar la adecuada administración de líquidos intravasculares y la medición del gasto cardiaco. Es valioso el análisis de la morfología

de la curva de presión capilar pulmonar, donde se observará una onda A no muy grande —como en el caso de la estenosis mitral—, no así la onda V, que es más alta que la onda A; la amplitud de la onda V está definida primordialmente por el tamaño y la distensibilidad de la aurícula izquierda, y su magnitud no por fuerza se correlaciona con el volumen que regurgita. La depresión Y es particularmente rápida en la insuficiencia mitral.

En los pacientes con hipertensión pulmonar se aconseja colocar un catéter venoso central para detectar y tratar la posible insuficiencia tricuspídea consecutiva a la dilatación del ventrículo derecho.[19] Las dificultades técnicas para avanzar el catéter de flotación hacia el ventrículo derecho en los pacientes con hipertensión pulmonar grave constituyen un dato indirecto de la insuficiencia tricuspídea grave.

La disfunción miocárdica es frecuente y la decisión de una intubación posoperatoria debe basarse en:

1. La duración y naturaleza del procedimiento quirúrgico.
2. El estado general del enfermo en cuanto a la afección patológica cardiovascular que presenta y a la enfermedad que origina la necesidad de la intervención quirúrgica.
3. Presencia y gravedad de hipertensión pulmonar.

La participación de cada uno de estos factores permitirá decidir si se hace la extubación en la sala de operaciones, si se lleva a cabo una extubación temprana posoperatoria menor de seis horas en la unidad de cuidados posquirúrgicos o si se hace una extubación tardía cuando las condiciones del paciente así lo requieran.

El uso de óxido nitroso no es muy recomendable en estos pacientes, debido a la depresión miocárdica y al efecto sobre la presión pulmonar.

En un estudio de pacientes manejados con fentanilo–oxígeno se demostró que el estímulo con oxido nitroso originó un aumento de las resistencias vasculares pulmonares. En otro estudio se trató de compensar este aumento con la administración conjunta de un anestésico inhalado y se encontró que no era capaz de atenuar la respuesta hipertensiva pulmonar del óxido nitroso; el mecanismo que origina el aumento de la presión pulmonar no es claro, pero hay datos irrefutables que comprueban que aumenta la liberación de noradrenalina de la arteria pulmonar *in vitro*.

Es posible usar técnicas de anestesia regional siempre que la intervención quirúrgica permita su uso; asimismo, su utilización debe ser segura de acuerdo con el uso de anticoagulantes; el monitoreo transoperatorio no cambia y es necesario un aumento lento de la altura del bloqueo simpático y sensitivo con los cambios hemodinámicos observados.

No obstante, el aumento de la precarga es muy útil cuando se presenta insuficiencia cardiaca derecha con resistencias vasculares pulmonares normales (p. ej., un infarto del ventrículo derecho), pero está totalmente contraindicado cuando el ventrículo derecho se encuentre dilatado con anterioridad. Un aumento de la precarga en un ventrículo ya dilatado es sensible de agravar la isquemia al incrementarse el consumo de oxígeno del ventrículo derecho (por el aumento de la tensión de la pared) y al afectar el riego del ventrículo derecho (al agravar la hipotensión), por lo que en este grupo de pacientes se aconseja la administración de un agonista beta, como la dobutamina o la milrinona, que actúa como inodilatador y tiene efectos hemodinámicos positivos, todo esto sin permitir que disminuya la presión de perfusión sistémica, para lo cual se administra un agonista alfa, como la noradrenalina o la vasopresina, con el fin de evitar la isquemia y la hipoperfusión ventricular, que siempre agravan el cuadro.

La mayoría de las medidas terapéuticas para el tratamiento de la insuficiencia ventricular derecha no son muy exitosas, por lo que la estrategia se dirige hacia la prevención de la insuficiencia ventricular.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

REFERENCIAS

1. **Anderson RH, Wilcox BR:** The anatomy of the mitral valve. En: Wells FC, Shapiro LM (eds.): *Mitral valve disease*. 2ª ed. Londres, Butterworth, 1996:4–13.
2. **Enríquez SM, Tajik AK, Schaff HV *et al.:*** Echocardiographic prediction of survival after surgical correction of organic mitral regurgitation. *Circulation* 1994;90:830.
3. **Ramanthan KB, Knowles J, Connor MJ *et al.:*** Natural history of chronic mitral insufficiency; relation of peak systolic pressure/end systolic volume ratio to morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:1412.
4. **Mudge GH:** Asymptomatic mitral regurgitation. *J Cardiovasc Surg* 1994;(Suppl):248.
5. **Wisenbaugh T, Spann JF, Carabello BA:** Differences in myocardial performance and load between patients with similar amounts of chronic aortic versus chronic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:913.
6. **Weisenbaugh T, Skudicky D, Sareli P:** Prediction of outcome alter valve replacement for rheumatic mitral regurgitation in the era of chordal preservation. *Circulation* 1994;89: 191.
7. **Rosen SF, Borer JS, Hochreiter C *et al.:*** Natural history of the asymptomatic patient with severe mitral regurgitation

secondary to mitral valve prolapse and normal right and left ventricular performance. *Am J Cardiol* 1994;74:374.

8. **Karliner JS, O'Rourke RA, Kearney DJ, Shabetai R:** Hemodynamic explanation of why the murmur of mitral regurgitation is independent of cycle length. *Br Heart J* 1973;35:397.
9. **Schreiber TL, Fisher J, Mangla A, Miller D:** Severe "silent" mitral regurgitation: a potentially reversible cause of refractory heart failure. *Chest* 1989;96:242.
10. **Wells FC:** Conservation and surgical repair of the mitral valve. En: Wells FC, Shapiro LM (eds.): *Mitral valve disease.* 2ª ed. Londres, Butterworth, 1996:114–134.
11. **Rozich JD, Carabello BA, Usher BW:** Mitral valve replacement with and without chordal preservation in patients with chronic mitral regurgitation. *Circulation* 1992;86:1718.
12. **Cohen LS, Mason DT, Braunwald E:** Significance of an atrial gallop sound in mitral regurgitation: a clue to the diagnosis of ruptured chordae tendinae. *Circulation* 1996;35:112.
13. **Barlow JB:** *Mitral regurgitation in perspectives on the mitral valve.* Filadelfia, Davis, 1987:113–131.
14. **Morris JJ, Estes EH, Whallen RE *et al.:*** P wave analysis in valvular heart disease. *Circulation* 1964;29:242.
15. **Pizzarello RA, Turnier J, Goodman MA *et al.:*** Clinical and radiographic features of isolated severe pure mitral regurgitation. *Clin Cardiol* 1984;7:565.
16. **Himelman RB, Kismet F, Oken K *et al.:*** The flail mitral valve: echocardiographic findings by precordial and transesophageal imaging and Doppler flow zapping. *J Am Cardiol* 1991;17:272.
17. **Corin WJ, Sutsh G, Murakami T *et al.:*** Left ventricular function in chronic mitral regurgitation. Preoperative and postoperative comparison. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:113.
18. **Stone JG, Hoar PF, Kambatta HJ:** Influence of volume loading on intraoperative hemodynamics and perioperative fluid retention in patients with valvular regurgitation. *Am J Cardiol* 1983;52:530.
19. **Grose R, Strain Y, Yipintosi T:** Right ventricular function in valvular heart disease: relation to pulmonary artery pressure. *Am J Cardiol* 1983;52:530.
20. **Smith JS, Cahalan MK, Benefiel DJ *et al.:*** Fentanyl versus fentanyl and isoflurane in patients with impaired leith ventricular function. *Anesthesiology* 1985;63:A18.

Capítulo 30

Anestesia en paciente con prolapso de la válvula mitral

Pastor Luna Ortiz

El síndrome del prolapso de la válvula mitral (PVM) también se conoce como síndrome del chasquido por soplo mesosistólico, síndrome de Barlow, síndrome de la protrusión de la válvula mitral, síndrome del abombamiento de las válvulas mitrales y síndrome de la válvula flotante y redundante.[1,2] Este síndrome se considera como una de las alteraciones valvulares cardiacas más comunes, con una incidencia de 3.9% en hombres y de 5.2% en mujeres,[3] y se ha asociado con la aparición de arritmias y muerte súbita durante la anestesia.[4]

Se debe a una alteración del aparato valvular mitral secundaria a diferentes mecanismos patológicos. El síndrome del prolapso de la válvula mitral afecta a entre 5 y 10% de la población general.[5,6]

En 1963 Barlow y col. demostraron que el soplo telesistólico y el chasquido mesosistólico se debían a un prolapso de la válvula mitral, a menudo acompañado de insuficiencia mitral.[7] Esta opinión fue apoyada por los resultados de estudios de cinecardiografía y fonocardiografía.

El prolapso de la válvula mitral tiende a transmitirse por vía hereditaria[8,9] como tendencia dominante autosómica y puede coexistir con una estenosis mitral reumática,[10] o después de una comisurotomía mitral por estenosis mitral.[11]

FISIOPATOLOGÍA

Los cambios hemodinámicos son similares a los que se observan en otras formas de insuficiencia mitral y varían con el grado de insuficiencia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas del síndrome del prolapso de la válvula mitral son diferentes y se pueden observar en cualquier edad y en ambos géneros. El síndrome del PVM ocurre en 6% de adultos jóvenes aparentemente sanos sometidos a estudios de ecocardiografía[12] (cuadro 30–1).

ANTECEDENTES

La mayoría de los pacientes con síndrome del prolapso de la válvula mitral son asintomáticos. Algunos sufren angustia, debido al hecho de saber que tienen un prolapso de la válvula mitral, y pueden presentar palpitaciones, dolores precordiales y arritmias cardiacas; también hay antecedentes de muerte súbita.

Cuadro 30–1. Síntomas del síndrome de prolapso de válvula mitral

1. Fatiga
2. Disnea
3. Síncope
4. Palpitaciones
5. Dolor torácico
6. Ansiedad o reacción de pánico

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

EXAMEN FÍSICO

La palpitación del precordio y de los pulsos carotídeos indica el grado de insuficiencia mitral. Los signos físicos característicos del síndrome del prolapso de la válvula mitral se descubren durante la auscultación y mediante los estudios de fonocardiografía y ecocardiografía.[13]

EXÁMENES DE LABORATORIO

Electrocardiograma

En los pacientes asintomáticos con signos auscultatorios ecocardiográficos de prolapso de la válvula mitral el electrocardiograma suele mostrarse normal. En algunos pacientes se observan ondas T negativas con cambios inespecíficos del segmento ST en las derivaciones II, III y AVF (figuras 30–1 y 30–2).

Arritmias

Se han observado varias arritmias que van desde extrasístoles auriculares o ventriculares hasta taquiarritmias supraventriculares y ventriculares,[14,15] así como bradicardias por disfunción del nodo sinusal o bloqueos AV de varios grados.[16]

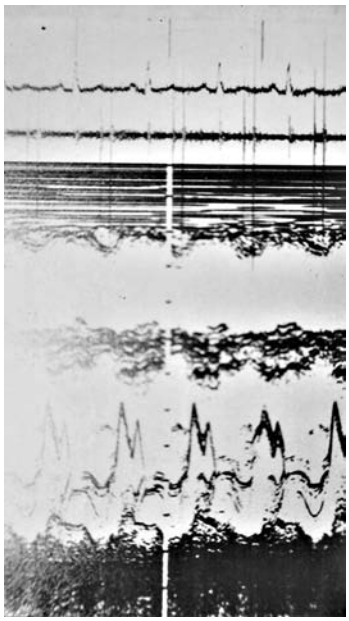


Figura 30–1. Electrocardiograma, fonocardiograma y ecocardiograma. Paciente con prolapso de la válvula mitral.

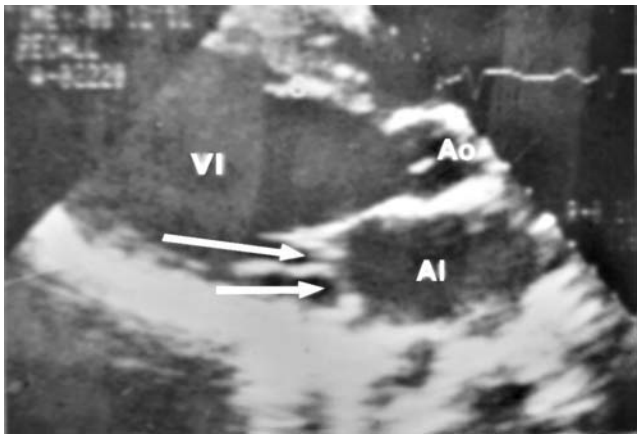


Figura 30–2. Ecocardiograma bidimensional. El eje largo muestra prolapso de las dos valvas de la válvula mitral.

Los pacientes con antecedentes clínicos de palpitaciones, mareos, síncope y arritmias deben someterse a más exámenes antes de la cirugía.

COMPLICACIONES DEL PROLAPSO DE LA VÁLVULA MITRAL

En la mayoría de los pacientes el prolapso de la válvula mitral es una condición benigna. Sin embargo, algunos pacientes desarrollan insuficiencia mitral severa, endocarditis infecciosa, isquemia neurológica y muerte súbita. En EUA más de 4 000 casos de cirugía mitral, 1 200 casos de endocarditis y cientos de muertes súbitas se atribuyen al prolapso de la válvula mitral[17] (cuadro 30–2).

Insuficiencia mitral

En la actualidad el PVM es la causa más común de insuficiencia mitral severa en los países industrializados.[18–20]

Cuadro 30–2. Complicaciones del prolapso de válvula mitral

1. Endocarditis
2. Insuficiencia mitral
3. Calcificación anular mitral
4. Isquemia cerebral
5. Arritmias
6. Muerte súbita

La probabilidad de que los pacientes desarrollen insuficiencia mitral severa aumenta con la edad y es más frecuente en hombres que en mujeres; además existen evidencias de que la hipertensión arterial y la obesidad promueven la insuficiencia mitral.[21]

Endocarditis infecciosa

La endocarditis infecciosa ocurre en un cuarto de los pacientes con PVM y es tres veces más frecuente en los hombres. La isquemia neurológica es más común en individuos con PVM que en los miembros de la población general. En los casos con evento cerebral vascular se han observado lesiones trombóticas y cambios en el endotelio. La muerte súbita es la menos comprendida de las complicaciones mayores de PVM y existe un riesgo aumentado de muerte súbita, aunque pequeño, bien establecido en pacientes con PVM e insuficiencia mitral.[22,23]

CONSIDERACIONES ANESTÉSICAS

La mayoría de los pacientes con PVM pueden tener anestesia general sin complicaciones.[24] Es importante evitar disminuciones del volumen diastólico final del ventrículo izquierdo y de las resistencias vasculares sistémicas (RVS), o aumentos en la contractilidad y la taquicardia, porque pueden aumentar el PVM, que a su vez puede disminuir el gasto cardiaco y la presión de perfusión coronaria, lo cual aumenta la posibilidad de arritmias serias.[25] Una arritmia seria inesperada, como fibrilación ventricular, puede indicar un PVM no diagnosticado que necesita una mayor valoración (cuadro 30–3).

La lidocaína puede controlar las arritmias ventriculares, mientras que el propranolol se administra con frecuencia en los pacientes con síntomas de PVM. Los bloqueadores β de acción corta, como el esmolol, durante el transoperatorio evitan el efecto prolongado del propranolol, que puede causar bradicardias con efectos hemodinámicos importantes. Cuando aparecen arritmias se debe verificar la oxigenación adecuada.[26]

La sedación preoperatoria es muy importante para suprimir la sensibilidad aumentada a las catecolaminas de estos pacientes. Los estímulos dolorosos pueden exacerbar la función del sistema autónomo y producir un paro cardiaco.[27]

Cuadro 30–3. Valoración de riesgo en pacientes con prolapso valvular mitral

Nivel de riesgo	Pacientes	Manejo
Bajo	Sin insuficiencia mitral	EN cada cinco años
Moderado	Insuficiencia mitral moderada	Antibióticos Eritromicina Amoxicilina EN cada dos años
Alto	Insuficiencia mitral severa	Antibióticos Ecocardiografía cada año

Tomado de la referencia 23.

La medicación preoperatoria con anticolinérgicos es mejor evitarla, a pesar del tono vagal aumentado. El droperidol puede aumentar el PVM debido al bloqueo de los receptores alfa. Una profundidad anestésica moderada es deseable para disminuir los niveles de catecolaminas y las arritmias potenciales. La ketamina y los fármacos con efecto simpaticomimético deben usarse con mucho cuidado. Los anestésicos volátiles sensibilizan al corazón a las catecolaminas y pueden promover la aparición de arritmias.[27] El isoflurano y el enflurano sensibilizan menos que el halotano, y los opiáceos, como el fentanilo, pueden bloquear la respuesta simpática y brindar una mejor estabilidad hemodinámica; sin embargo, la depresión respiratoria puede ser una desventaja.

Se dispone de los opiáceos de acción corta —como el alfentanilo y el remifentanilo— y de otros intravenosos —como el propofol—para el logro de una extubación temprana.[28] Los relajantes musculares que no liberan histamina, como el vecuronio y el rocuronio, también pueden elegirse.[29]

El manejo de la anestesia para cirugía no cardiaca en pacientes con PVM sigue los mismos principios descritos para los pacientes con insuficiencia de la válvula mitral (cuadro 30–4).

Las consideraciones anestésicas están influidas principalmente por el grado de regurgitación mitral. El grado de PVM puede estar afectado por las dimensiones del ventrículo izquierdo.

Cuadro 30–4. Anestesia en pacientes con prolapso de la válvula mitral

Anestesia en prolapso de válvula mitral
Prevenir aumento de la resistencia vascular sistémica
Minimizar la depresión miocárdica

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Vigilar la magnitud del flujo regurgitante con catéter en la arteria pulmonar (tamaño de la onda V)
Ecocardiografía

Un ventrículo grande puede tener menos prolapso y regurgitación que un ventrículo pequeño. Los eventos que afectan el llenado y el vaciado del ventrículo con cada ciclo cardiaco afectan la cantidad de regurgitación mitral. Los eventos perioperatorios que aumentan el vaciado del ventrículo izquierdo incluyen:

1. Aumento de la actividad simpática, que aumenta la contractilidad miocárdica.
2. Disminución de la resistencia vascular sistémica.
3. La posición vertical. La hipovolemia reduce el llenado del ventrículo izquierdo.

Los eventos que disminuyen el vaciado del ventrículo izquierdo y aumentan el volumen ventricular izquierdo pueden disminuir el grado de PVM. Incluyen hipertensión, vasoconstricción, depresión miocárdica producida por fármacos y reposición de volumen.

Para el manejo anestésico es importante diferenciar la enfermedad funcional pura de la insuficiencia mitral significativa. El PVM funcional es más frecuente en las mujeres de menos de 45 años de edad. Algunos pacientes toman bloqueadores beta para controlar la arritmia y la administración de estos fármacos debe continuar durante el periodo perioperatorio.

Los pacientes con antecedentes de eventos neurológicos transitorios que están en ritmo sinusal y sin trombos en la aurícula es probable que estén tomando Aspirina® (de 81 a 325 mg/día), mientras que es probable que los pacientes que tienen fibrilación auricular o trombo en la aurícula izquierda, y evento vascular previo estén tomando warfarina.[30]

Aunque el electrocardiograma muchas veces muestra extrasístoles ventriculares, alteraciones de la repolarización y prolongación del intervalo QT, no existen pruebas de que estos hallazgos predigan o se asocien con eventos adversos perioperatorios. En ausencia de síntomas, el soplo y el clic sistólico no ameritan la consulta cardiológica.

En los hombres de mayor edad la forma anatómica de PVM se puede presentar con síntomas médicos o moderada insuficiencia cardiaca, incluyendo intolerancia al ejercicio, ortopnea y disnea de esfuerzo. Es posible que estos pacientes estén tomando diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y que el examen físico revele soplo con galope y signos de congestión pulmonar.[31]

SELECCIÓN DE LA TÉCNICA ANESTÉSICA

La mayoría de los pacientes con PVM tienen función ventricular izquierda normal y toleran todas las formas de anestesia general o regional. No existe contraindicación para el uso de bloqueo regional en pacientes con PVM y la disminución de la resistencia vascular sistémica se puede prevenir con la administración anticipada de líquidos. Cuando se selecciona la anestesia general se debe considerar la prevención de la disminución de las resistencias vasculares sistémicas severa o prolongada. El etomidato produce una mínima depresión miocárdica y pocas alteraciones en la actividad del sistema nervioso o simpático, por lo que constituye la elección en presencia de PVM con cambios hemodinámicos.[32]

REFERENCIAS

1. **Cheitlin MD:** Mitral valve prolapse. *Circulation* 1979;59:610.
2. **Barlow JB, Pocock WA:** Mitral valve prolapse, the specific billowing mitral leaflet syndrome, or an insignificant non–ejection systolic click. *Am Heart J* 1979;97:277.
3. **Abrams J:** Mitral valve prolapse: a plea for unanimity. *Am Heart J* 1976;92:413.
4. **Forbes RB, Morton GH:** Ventricular fibrillation in a patient with unsuspected mitral valve prolapse and a prolonged Q–T interval. *Can Anaesth Soc J* 1979;26(5):424–427.
5. **Devereaux RB, Perloff JK, Reichek N, Josephson MD:** Mitral valve prolapse. *Circulation* 1976;54:3.
6. **Darsee JR, Mikolich JR, Nicoloff NB, Lamb LE:** Prevalence of mitral valve prolapse in presumably healthy young men. *Circulation* 1979;59:619.
7. **Barlow JB, Pocock WA, Marchand P, Denny M:** The significance of late systolic murmurs. *Am Heart J* 1963;66:443.
8. **Rizzon P, Biasco G, Brindicei G, Mauro F:** Familial syndrome of midsystolic click and late systolic murmur. *Brit Heart J* 1973;35:245.
9. **Shell WE, Walton JA, Clifford ME, Willis PW III:** The familial occurrence of the syndrome of mid–late systolic click and late systolic murmur. *Circulation* 1969;39:327.
10. **Weinrauch LA, McDonald DG, DeSilva RA, Hawkins ET, Leland OS *et al.*:** Mitral valve prolapse in rheumatic mitral stenosis. *Chest* 1977;72:752.
11. **Gottdiener JS, Sherber HS, Harvey WP:** Mid–systolic click and mitral valve prolapse following mitral commissurotomy. *Am J Med* 1978;64:295.

12. **Procacci PM, Savran SV, Schreiter SL, Bryson AL:** Prevalence of clinical mitral valve prolapse in 1 169 young women. *N Engl J Med* 1976;294:1986.
13. **O'Rourke RA, Crawford MH:** The systolic click–murmur syndrome: clinical recognition and management. *Curr Probl Cardiol* 1976;1(1):60.
14. **Swartz MH, Teichholz LE, Donoso E:** Mitral valve prolapse. A review of associated arrhythmias. *Am J Med* 1977; 62:377.
15. **Winkle RA, Lopes MG, Popp RL, Hancock EW:** Life–threatening arrhythmias with mitral valve prolapse syndrome. *Am J Med* 1976;60:961.
16. **Gelfand ML, Kloth H:** Bradyarrhythmia in mitral valve prolapse treated with a pacemaker. *Bull NY Acad Med* 1978; 54:889.
17. **Devereux RB, Kramer–Fox R, Kligfield P:** Mitral valve prolapse: etiology, clinical manifestations and management. *Ann Intern Med* 1989;111:305–317.
18. **Guy FC, MacDonald RP, Fraser DB, Smith ER:** Mitral valve prolapse as a cause of hemodynamically important mitral regurgitation. *Can J Surg* 1980;23:166–170.
19. **Wilcken DE, Hickey AJ:** Lifetime risk for patients with mitral prolapse of developing severe valve regurgitation requiring surgery. *Circulation* 1988;78:10–14.
20. **Singh RG, Capucci R, Roman MJ *et al.:*** Mitral valve prolapse and risk factors for severe mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:242A.
21. **Kolibash AJ Jr, Kilman JW, Bush CA, Ryan JM, Fontana ME *et al.:*** Evidence for progression from mild to severe mitral regurgitation in mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 1986;58:762–767.
22. **Davies MJ, Moore BP, Braimbridge MV:** The floppy mitral valve: study of incidence, pathology, and complications in surgical, necropsy, and forensic material. *Br Heart J* 1978; 40:468–481.
23. **Devereux RB:** Recent developments in the diagnosis and management of mitral valve prolapse. *Curr Opin Cardiol* 1995;10:107–116.
24. **Twersky RS, Kaplan JA:** Junctional rhythm in a patient with mitral valve prolapse. *Anesth Analg* 1986;65:975.
25. **Casthely PA, Dluzneski J, Resurreccion MA *et al.:*** Ventricular fibrillation during general anaesthesia in a seven–year–old patient with mitral valve prolapse. *Can Anaesth Soc J* 1986;33:795.
26. **Atlee JL, Bosnjak ZJ:** Mechanisms for cardiac arrhythmias during anesthesia. *Anesthesiology* 1990;72:347.
27. **Atlee JL III, Roberts FL:** Thiopental and epinephrine–induced arrhythmias in dogs anesthetized with enflurane and isoflurane. *Anesth Analg* 1986;65:437.
28. **Bacon R, Chandrasekan V, Haigh A *et al.:*** Early extubation after open–heart surgery with total intravenous anaesthetic technique. *Lancet* 1995;345:133.
29. **Sakuma T, Kakihana M, Togo T *et al.:*** Mitral valve prolapse syndrome with coronary artery spasm: a possible cause of recurrent ventricular tachyarrhythmia. *Clin Cardiol* 1985; 8:306.
30. **Konstand S:** Anesthesia for non–cardiac surgery in the patient with cardiac disease. *Can J Anesth* 2005;52(Suppl 1): 1–7.
31. **Jungwirth B, Adams DB, Mathew JP:** Mitral valve prolapse and systolic anterior motion illustrated by real time three–dimensional transesophageal echocardiography. *Anesth Analg* 2008;107:1822–1824.
32. **Ruiz CM, Sanz M, Vidal A, Infante B, Palma MA:** Anesthesia for cesarean section in patients with mitral valve prolapse. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1996;44:291–293.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 31

Anestesia en paciente con estenosis aórtica

Pastor Luna Ortiz

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con estenosis valvular aórtica tienen un riesgo aumentado de presentar complicaciones cardiacas, incluidos el infarto del miocardio (IM), la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) y la aparición de arritmias supraventriculares.[1] En la evaluación preoperatoria del paciente cardiópata para cirugía no cardiaca, el Colegio Americano de Cardiología identificó a los pacientes con estenosis aórtica severa o sintomática con mayor riesgo para morbilidad cardiaca perioperatoria.[2] Con el aumento de la edad en la población quirúrgica y la mayor incidencia de estenosis aórtica entre los 50 y los 70 años de vida es muy probable que estos pacientes se encuentren con mayor frecuencia en el escenario de la cirugía no cardiaca.

Un problema clínico muy común es el paciente de edad avanzada asintomático con un soplo sistólico de eyección que se programa para cirugía no cardiaca. La valoración del riesgo para el paciente asintomático es un gran reto debido al pronóstico, ya que puede ser benigno y, por otro lado, los síntomas se correlacionan poco con la gravedad de la estenosis. La ecocardiografía puede valorar en estos pacientes la gravedad de la estenosis y la función contráctil.

Con la evaluación ecocardiográfica el clínico puede hacer una valoración inicial del riesgo, dependiendo del cuadro clínico; algunos de estos pacientes pueden necesitar un cambio valvular aórtico electivo, mientras que en otros puede ser más apropiado proceder con la cirugía no cardiaca, acompañada de un monitoreo hemodinámico adecuado.

La anestesia segura del paciente con estenosis aórtica es un gran reto para el anestesiólogo, puesto que a veces se presentan en la sala de operaciones con estenosis o con insuficiencia que no ameritan un cambio valvular, pero que sí complican el manejo anestésico de un procedimiento electivo no cardiaco.

HISTORIA NATURAL

A pesar de padecer estenosis aórtica severa, los pacientes pueden permanecer sin síntomas durante muchos años (figura 31–1). La tríada clásica de síntomas la conforman la angina, el síncope y la insuficiencia cardiaca congestiva, que se presentan tardías en el proceso de la enfermedad.

La evolución natural de los enfermos de estenosis aórtica no tratados ha demostrado que cuando se presentan estos tres síntomas, la muerte es segura en los siguientes dos a cinco años. Los pacientes que tienen angina y síncope sobreviven entre dos y tres años, mientras que los que tienen insuficiencia cardiaca sólo sobreviven de uno a dos años.[3]

Estos pacientes tienen un gran riesgo de muerte súbita, quizá causada por hipoperfusión cerebral, arritmias cardiacas o ambas.[4] Es muy importante recordar que, debido a que estos enfermos permanecen sin síntomas durante mucho tiempo, pueden tener gradientes de presión muy altos, presión sistólica ventricular alta y perfusión miocárdica disminuida. Por lo tanto, a un paciente asintomático con estenosis aórtica se le debe dar la misma consideración que a uno que presenta síntomas.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

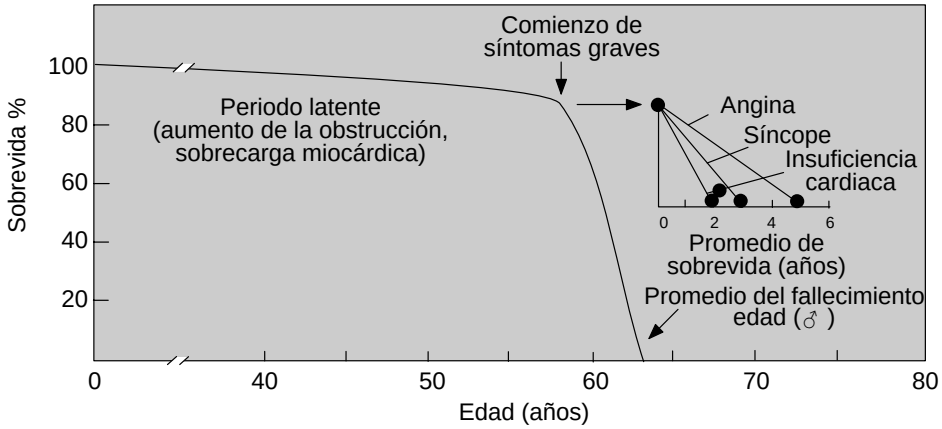


Figura 31–1. Historia natural de la estenosis aórtica no tratada quirúrgicamente. Tomado de Ross J Jr, Braunwald E: Aortic stenosis. *Circulation* 1968;38(Suppl 5):61.

En la mayoría de los casos, la estenosis aórtica se produce como consecuencia de la enfermedad de las valvas aórticas, si bien también puede ser secundaria a estenosis infundibular (subvalvular) del ventrículo izquierdo y muy raras veces a una constricción de la primera parte de la aorta (estenosis supravalvular).

ETIOLOGÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

La estenosis valvular aórtica puede tener un origen congénito, reumático o esclerótico. La mayoría de los casos de estenosis aórtica se presentan en la edad adulta tardía o en la vejez, sin evidencia de afectación de otras válvulas. En estos pacientes se observa una intensa calcificación de la válvula, en gran medida responsable de la estenosis. Incluso en la necropsia raras veces es posible determinar la etiología, aunque muchos casos presentan valvas bicúspides congénitas.

La estenosis aórtica reumática se forma a partir de la adherencia de las valvas adyacentes con los consecuentes engrosamiento, fibrosis y calcificación (cuadro 31–1).

Cuadro 31–1. Causas de estenosis valvular aórtica

Causa	%
Congénito (bicúspide)	25 a 50
Calcificación degenerativa	25 a 50
Reumática	25
Otros	< 25

La estenosis aórtica subvalvular puede desarrollarse a causa de una membrana congénita o de tejido fibroso situado en el infundíbulo del ventrículo izquierdo. Ello puede combinarse con estenosis valvular y formar así un túnel en el infundíbulo o tracto de salida. Una forma característica de estenosis subvalvular es la ocasionada por la hipertrofia del músculo del infundíbulo del ventrículo izquierdo, sobre todo cuando afecta el tabique interventricular. Este trastorno ha recibido una gran variedad de nombres, incluidos los de "estenosis aórtica subvalvular hipertrófica idiopática" y "miocardiopatía obstructiva hipertrófica". La estenosis aórtica supravalvular es congénita y puede asociarse con una facies característica y retraso mental.

La estenosis aórtica se asocia muchas veces con insuficiencia, sobre todo cuando su origen es reumático o congénito, y con la estenosis subvalvular congénita. Raras veces es grave en caso de estenosis calcificada del anciano y es casi desconocida en la estenosis subaórtica hipertrófica. En caso de valvulopatía reumática, la valvulopatía mitral suele predominar sobre la estenosis aórtica.

El ventrículo izquierdo se hipertrofia en respuesta a la carga de presión que recibe. El peso del corazón se duplica con frecuencia en los casos graves. Suele desarrollarse una escasa dilatación ventricular, excepto que se asocie con insuficiencia aórtica. La coronariopatía puede coexistir con una estenosis aórtica, aunque a menudo las arterias coronarias se hallan más dilatadas de lo normal. En la estenosis aórtica se registra una dilatación de la aorta ascendente (un efecto del chorro de sangre impulsado a través de la válvula).

Una estenosis de menor grado produce escaso o nulo efecto sobre la función cardiaca y sólo cuando el área del orificio valvular disminuye hasta un cuarto del tamaño normal aparecen consecuencias importantes. El

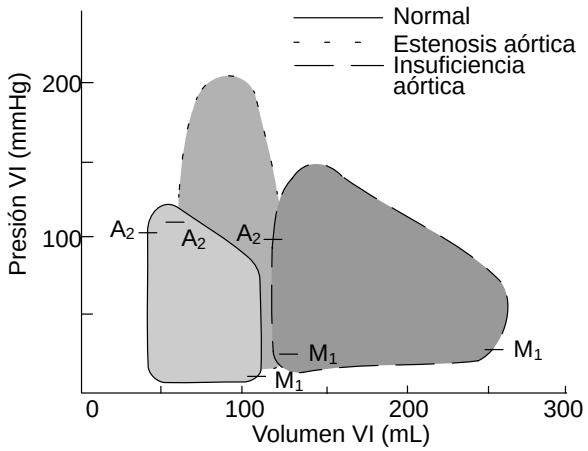


Figura 31–2. Relaciones entre el volumen y la presión ventriculares izquierdos en el corazón normal, en la estenosis aórtica y en la insuficiencia aórtica. M_1: cierre de la válvula mitral; A_2: cierre de la válvula aórtica. Obsérvese la elevada presión generada en la estenosis aórtica y el gran volumen telediastólico (en M_1), con un incremento del volumen sistólico en la insuficiencia aórtica.

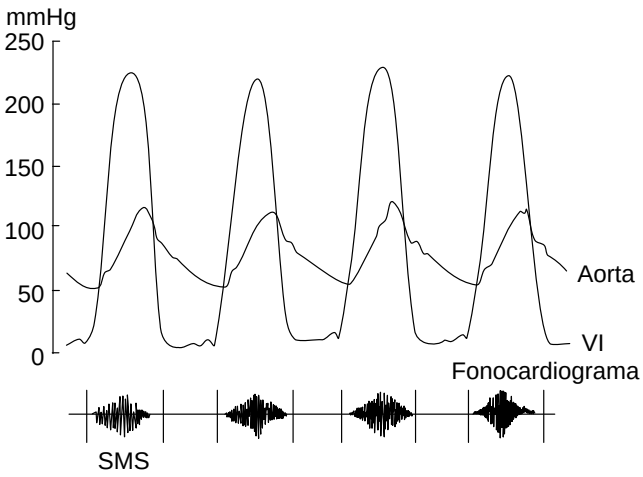


Figura 31–3. Registros de presión e imágenes fonocardiográficas simultáneas en la estenosis aórtica. Puede observarse la diferencia (gradiente) de presión sistólica entre el ventrículo izquierdo (VI) y la aorta, y el correspondiente soplo mesosistólico (SMS).

ventrículo izquierdo responde a la carga de presión mediante un aumento de la fuerza de contracción que incrementa la presión sistólica ventricular izquierda (figura 31–2) y se desarrolla una diferencia de presión sistólica entre el ventrículo izquierdo y la aorta (figura 31–3). La magnitud de esta diferencia de presión depende del tamaño del orificio y del flujo de sangre a través de él. La obstrucción retrasa el vaciamiento del ventrículo izquierdo, de modo que se prolonga la fase de eyección. El gasto cardiaco suele mantenerse en valores normales a expensas de un notable incremento del trabajo ventricular izquierdo. En consecuencia, la hipertrofia del ventrículo izquierdo aumenta de modo progresivo a medida que se estrecha el orificio valvular. La hipertrofia —que constituye un fenómeno compensador— finalmente contribuye a la sobrecarga cardiaca. El ventrículo engrosado es menos distensible y, por lo tanto, se llena con menor facilidad durante la diástole; por su lado, la contracción auricular contribuye cada vez más al proceso de llenado. El músculo hipertrofiado sobrepasa de manera progresiva la capacidad de las arterias coronarias para suministrarle sangre (figura 31–4).

FISIOPATOLOGÍA

La estenosis aórtica produce hipertrofia ventricular izquierda severa y, al contrario de la insuficiencia, la hipertrofia es concéntrica, es decir, existe un aumento en la masa muscular sin aumentar el tamaño de la cavidad ventricular.[5] Con una replicación de sarcómeras en paralelo esta hipertrofia concéntrica es una respuesta compensadora para normalizar la tensión de la pared en contra de la presión intracavitaria aumentada.[6] La contractilidad y la función sistólica se mantienen normales hasta muy tarde en el proceso de la enfermedad.[7] El área del orificio valvular normal es de 2 a 3 cm^2, pero cuando el área valvular funcional es menor de 1 cm^2 la mayoría de los pacientes comienzan a presentar síntomas (figura 31–5).

Cuando el área valvular aórtica es de 0.5 cm^2, la estenosis aórtica es crítica y la incidencia de muerte súbita es muy grande. La gravedad de la estenosis aórtica muchas veces está seguida por cambios en la magnitud del pico de gradiente sistólico entre el ventrículo izquierdo y la aorta; un gradiente mayor de 50 mmHg se considera como una obstrucción severa (figura 31–6).

Función sistólica

La función sistólica medida por la fracción de eyección y la contractilidad usualmente se mantiene bien preservada hasta muy tardío el proceso de la enfermedad. La declinación de la fracción de eyección casi siempre se debe a isquemia subendocárdica o transmural, o a hipertrofia concéntrica inadecuada para vencer la obstrucción al flujo.[8,9] Es importante recordar que en la enfermedad puede ser muy tardía la disfunción sistólica secundaria a una fibrosis y que cuando esto se presenta

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

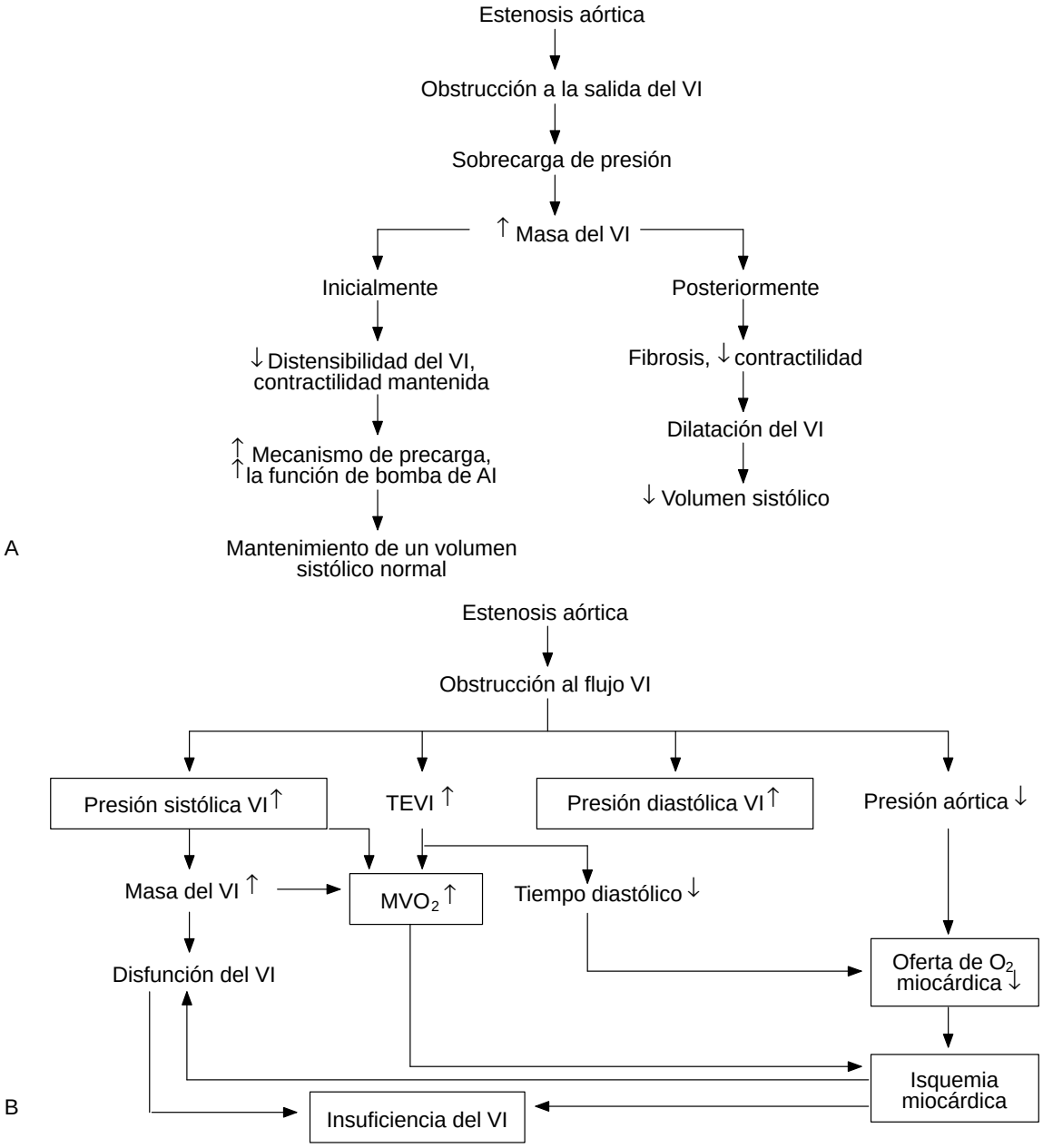


Figura 31–4. ***A.*** Fisiopatología de la estenosis aórtica. ***B.*** Fisiopatología de la estenosis aórtica.

sigue una dilatación del ventrículo izquierdo con una disminución del volumen latido y del flujo sistólico. Así, el gradiente en este punto puede disminuir mientras que la estenosis se agrava. Por lo tanto, el área valvular aórtica calculada puede ser el mejor indicador de la gravedad de la estenosis aórtica en este tipo de pacientes.

Función diastólica

Los pacientes con estenosis aórtica tienen disminuida la distensibilidad ventricular, producida principalmente por la hipertrofia concéntrica y en algunos casos por isquemia subendocárdica crónica de bajo nivel.[10]

Debido a esta disminución de distensibilidad, la patada auricular se hace más importante en términos de la contribución de la sístole auricular para el llenado ventricular diastólico. En la estenosis aórtica la sístole auricular puede contribuir hasta entre 40 y 50% al gasto cardiaco, mientras que en un paciente normal sólo contribuye entre 15 y 20%, así que mantener el ritmo sinusal es muy importante para conservar un adecuado gasto cardiaco. La aparición súbita de ritmo de la unión y fibrilación auricular puede precipitar un deterioro he-

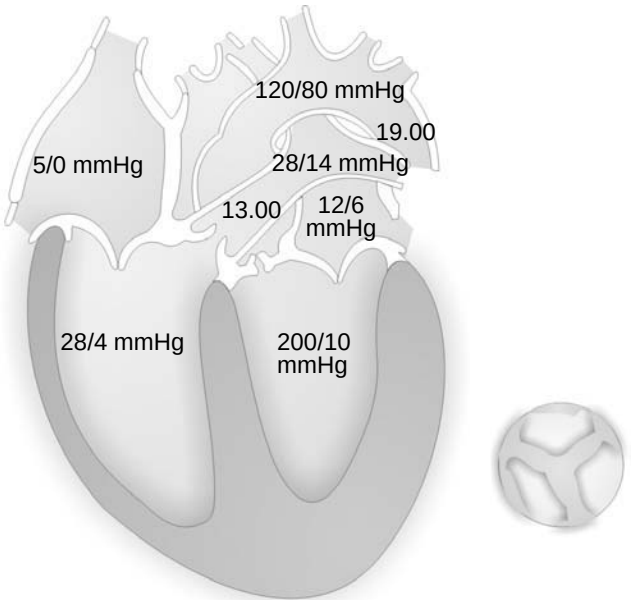


Figura 31–5. Contenido de O_2; vols (%). Flujo sanguíneo sistémico = 3 350 cm³/min; flujo sanguíneo pulmonar = 3 550 cm³/min; saturación de O_2 arterial = 96%.

modinámico, el cual no se produce en un paciente sin estenosis aórtica. Además, para obtener un adecuado volumen diastólico final ventricular izquierdo se necesita una presión diastólica final alta. Sin la contracción auricular se requiere una presión alta en la aurícula izquierda, que puede conducir al desarrollo de edema pulmonar.

Isquemia miocárdica

Los pacientes con estenosis aórtica tienen un desequilibrio de la oferta y la demanda de oxígeno miocárdico.[11]

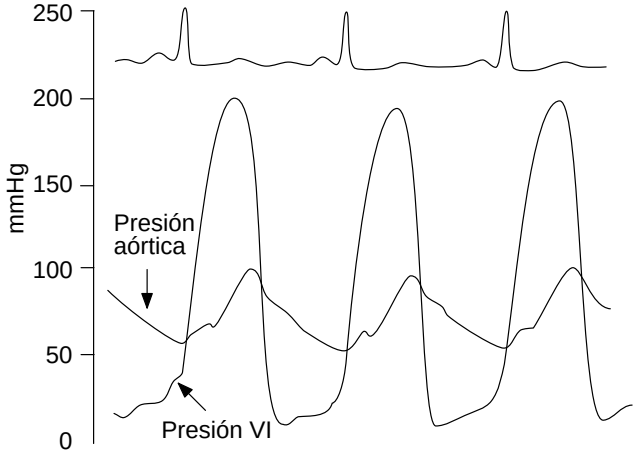


Figura 31–6. Trazos de presión en el VI y la aorta, que demuestran el gradiente.

Cuadro 31–2. Causas de aumento en demandas de oxígeno miocárdico en estenosis aórtica

Aumento de masa miocárdica
Aumento del trabajo de presión
Aumento del tiempo de eyección del VI
Aumento del estrés de la pared del VI

Hasta 50% de los enfermos con estenosis aórtica tienen síntomas de angina de pecho y sólo la mitad de ellos tienen lesiones demostradas por angiografía de las arterias coronarias, mientras que la otra mitad presentan anatomía normal de las arterias coronarias.[12,13] Existe un aumento de las demandas de oxígeno miocárdico debido al aumento de masa muscular (hipertrofia concéntrica) y del trabajo de presión sistólica ventricular izquierda,[14] así como un incremento de estrés de la pared, sobre todo en los que tienen estenosis severa (cuadro 31–2).

La oferta de oxígeno miocárdico está disminuida en la relación con la demanda y la causa es multifactorial, puesto que existen evidencias de que las arterias coronarias no se agrandan ni aumentan en número en proporción con el aumento de masa muscular. También la alta presión diastólica final del ventrículo izquierdo (PDFVI) inhibe el flujo de sangre subendocárdica y la presión de perfusión coronaria.[15] El aumento de la frecuencia cardiaca en pacientes con estenosis aórtica es, por lo tanto, muy deletérea, debido a varias razones. Primero, la taquicardia aumenta las demandas de oxígeno miocárdico en una situación que ya es precaria. Segundo, el aumento en la frecuencia cardiaca acorta el tiempo diastólico más que el tiempo sistólico y deja un menor tiempo para la perfusión coronaria, que se hace principalmente durante la diástole.[16]

La disminución en la poscarga hace muy poco por mejorar la función ventricular, ya que la poscarga ventricular es fija en la válvula estenótica, aunque puede disminuir significativamente la perfusión coronaria por disminución de la presión diastólica aórtica.

La presión ventricular derecha frecuentemente está elevada, aun en ausencia de insuficiencia cardiaca,[17,18] pero esto es más seguro cuando el gradiente transaórtico sobrepasa los 170 mmHg.[19] Uno de los posibles mecanismos para que esto ocurra es la PDFVI elevada de manera crónica, que causa presión pulmonar elevada y falla ventricular derecha moderada.

SÍNTOMAS Y SIGNOS FÍSICOS

Existe una tríada característica de síntomas: disnea, síncope y angina, a la que puede añadirse la tendencia a la

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

muerte súbita. La disnea constituye el síntoma inicial en la mayoría de los casos, aunque puede desarrollarse ortopnea tardía y disnea paroxística nocturna, y por último puede aparecer insuficiencia cardiaca derecha. El síncope es mucho más frecuente en la estenosis aórtica que en otros tipos de valvulopatías cardiacas.

La causa del síncope incluye las arritmias pasajeras producidas por isquemia o mala función de los barorreceptores.[20,21]

Igual que ocurre en el síncope, la angina de pecho es mucho más frecuente en la estenosis aórtica que en otras lesiones valvulares.

La muerte sobreviene a menudo de forma súbita y es posible que no sea precedida por ningún síntoma. Sin embargo, es especialmente probable que ocurra en los pacientes que han experimentado síncope o angina de pecho, y se cree que la fibrilación ventricular es la responsable.

Signos físicos

El soplo sistólico aórtico es la primera anomalía y puede presentarse durante décadas antes del desarrollo de una estenosis aórtica grave. En algunos casos se palpa un pulso anormal (figura 31–7) que tiene un volumen reducido y se eleva con lentitud hasta alcanzar su punto máximo, aunque es un pulso débil, el cual se ha llamado "pulso *parvus et tardus*".

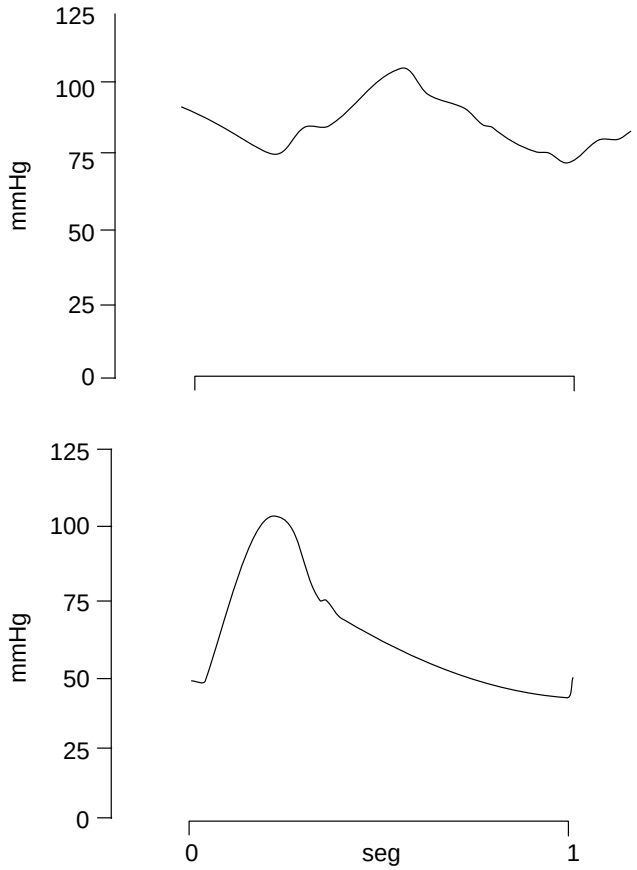


Figura 31–7. Pulso *parvus et tardus* de la estenosis aórtica.

ELECTROCARDIOGRAMA

El electrocardiograma (ECG) suele mostrar signos de hipertrofia ventricular izquierda, cuyo grado es más o menos paralelo al de la gravedad de la estenosis; también existe inversión de la onda T y bloqueo de la rama izquierda. En muchos pacientes con estenosis aórtica se puede observar un agrandamiento de la aurícula izquierda.[22]

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

La radiografía de tórax puede ser normal, aunque la aorta ascendente suele estar dilatada en los casos de estenosis valvular aórtica; esto es la dilatación posestenótica debida al flujo de sangre. Se puede ver un crecimiento ventricular izquierdo debido a la hipertrofia. La calcificación de la válvula aórtica se visualiza mejor a través de radioscopia.[23]

ECOCARDIOGRAFÍA

La ecocardiografía puede manifestar el engrosamiento y la calcificación de las valvas, y permite valorar la localización supravalvular o subvalvular de la obstrucción, y calcular el gradiente ventrículo aórtico; asimismo, puede emplearse para valorar la gravedad de la estenosis aórtica y puede evitar la necesidad de efectuar un cateterismo cardiaco, ya que correlacionan adecuadamente.[24,25]

CATETERISMO CARDIACO

La diferencia de presión sistólica a través de la estenosis se mide con el empleo de catéteres localizados en el

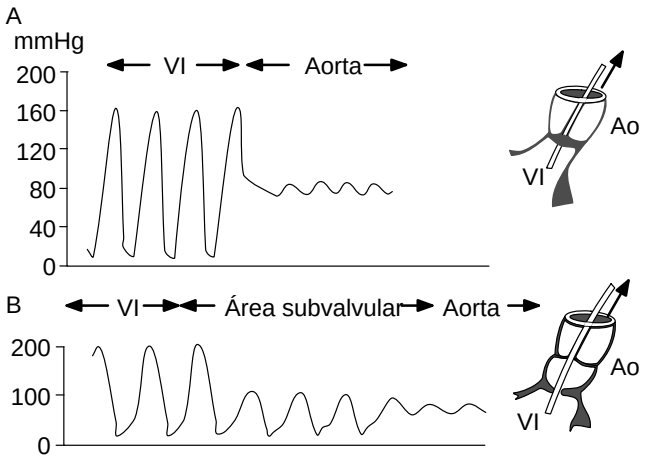


Figura 31–8. ***A.*** Trazado de presión registrado a medida que el catéter se retira desde el ventrículo izquierdo hacia la aorta en un caso de estenosis aórtica. Obsérvese el súbito descenso de la presión sistólica registrado en cuanto el extremo del catéter se introduce en la aorta (AO). ***B.*** Trazado de presión del ventrículo izquierdo (VI), el área subvalvular del ventrículo izquierdo y la aorta cuando el catéter se retira desde el ventrículo izquierdo hacia la aorta en una estenosis subaórtica. Nótese el descenso de la presión sistólica registrado en cuanto el catéter se retira del área estenótica subvalvular, con conservación de la presión diastólica ventricular izquierda; no se observa otro descenso sistólico adicional al retirar el catéter hasta el interior de la aorta, aunque se eleva la presión diastólica.

ventrículo izquierdo y en la aorta, o bien con el retiro de un catéter desde el ventrículo izquierdo hasta la aorta (figura 31–8). Si la estenosis es muy severa, la presión sistólica en el ventrículo izquierdo excede a la de la aorta en más de 50 mmHg.

Complicaciones

La causa más frecuente de muerte es la insuficiencia cardiaca y existe un riesgo importante de muerte súbita. Puede desarrollarse endocarditis infecciosa y por erosión de las valvas, y provocar insuficiencia aórtica grave.

Valoración preanestésica

La valoración preanestésica del paciente con estenosis aórtica debe tomar en consideración toda la fisiopatología de la enfermedad. En caso de cirugía de emergencia hay que valorar si el paciente está taquicárdico o hipertenso debido a fiebre, dolor u otra causa, o si la poscarga y la presión de perfusión coronaria están disminuidas debido a la presencia de sepsis. Siempre que sea posible hay que mejorar el estado cardiovascular del paciente.

Obtener información sobre el área valvular, el gradiente y la historia de insuficiencia cardiaca, edema pulmonar, angina y síncope ayuda a evaluar la gravedad de la enfermedad, lo cual es esencial en la planeación del manejo anestésico. También es importante conocer la presencia o ausencia de lesión coronaria coexistente, y es necesario el tratamiento profiláctico con antibióticos.

OBJETIVOS HEMODINÁMICOS

Frecuencia cardiaca

La frecuencia cardiaca es la variable más importante que hay que controlar, por lo que se debe mantener entre 60 y 80 latidos por minuto, puesto que se ha demostrado que es la frecuencia cardiaca más benéfica. La bradicardia disminuye el gasto cardiaco y causa hipotensión y potencial isquemia miocárdica. La taquicardia aumenta el consumo de oxígeno y puede producir isquemia.

Ritmo

Mantener el ritmo sinusal es absolutamente esencial. La pérdida del ritmo sinusal puede causar una caída rápida del gasto cardiaco y de la presión arterial, con isquemia y colapso hemodinámico. Siempre debe tenerse listo un desfibrilador para efectuar una cardioversión sincronizada y tratar así las arritmias supraventriculares y las taquiarritmias auriculares.

Poscarga

La poscarga debe mantenerse en un nivel cercano al normal. Si se baja la poscarga, se disminuye la presión de perfusión coronaria (PPC) y puede iniciar una isquemia miocárdica.

Precarga

Mantener una adecuada precarga es importante en los pacientes con un ventrículo izquierdo que no se distiende normalmente. Se necesitan presiones de llenado altas para mantener la PDFVI, que usualmente ya está elevada. La venodilatación y la disminución de precarga producen una disminución en el gasto cardiaco.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 31–3. Anestesia en pacientes con estenosis aórtica para cirugía no cardiaca

Objetivos hemodinámicos:
Mantener la frecuencia cardiaca entre 60 y 80 latidos por minuto
Mantener ritmo sinusal
Conservar normales la poscarga y la PPC
Mantener precarga:
• Disminución: bajo gasto cardiaco
• Aumento: disminuye PPC
Monitorear y tratar agresivamente la isquemia

Isquemia

La isquemia miocárdica se puede desarrollar en cualquier momento en los pacientes con estenosis aórtica, debido al desequilibrio entre la oferta y la demanda.

El desarrollo de isquemia hay que tratarlo de manera agresiva con nitratos (nitroglicerina) y bloqueadores beta (esmolol); para mantener la presión de perfusión coronaria hay que usar alfaadrenérgicos, como la fenilefrina —que aumenta la presión diastólica en la aorta— y la nitroglicerina —que disminuye la PDFVI. Hay que tener un gran cuidado y no bajar mucho la presión diastólica en la aorta con la nitroglicerina (cuadro 31–3).

MANEJO ANESTÉSICO

En el paciente estable se puede hacer una buena premedicación, ya que puede ayudar a evitar la hipertensión y la taquicardia relacionada con la ansiedad, que pueden ser muy deletéreas en el paciente con estenosis aórtica.

La hipercarbia puede causar taquicardia e hipertensión, y la hipoxia puede agravar la isquemia. Además, la venodilatación que puede causar la premedicación llega a disminuir la precarga, la cual puede no ser bien tolerada. Para evitar la posibilidad de hipoxia, todos los pacientes deben recibir oxígeno suplementario con cánula nasal después de la premedicación.

MONITOREO

Todos los pacientes deben ser monitoreados con electrocardiograma de dos derivaciones (DII–V_5) para aumentar así la posibilidad de detección de isquemia.[26] La oximetría de pulso y la capnografía son estudios que deben hacerse de rutina. Muchos pacientes se pueden beneficiar con el uso de catéter en la arteria pulmonar (Swan–Ganz), para detectar isquemia y valorar las presiones de llenado del ventrículo izquierdo.[27] Una razón para evitar el uso del catéter en la arteria pulmonar es la posibilidad de inducción de arritmias, en especial supraventriculares, o del ritmo de la unión durante la inserción.

Siempre que sea posible se debe usar un catéter con marcapaso secuencial auriculoventricular, para mantener la contracción ventricular; por lo general, excepto en los casos de cirugía menor, los beneficios potenciales del catéter pulmonar sobrepasan los riesgos.

En la mayoría de los casos es necesario instalar una línea arterial en forma invasiva, ya que los cambios en el gasto cardiaco y la presión arterial se pueden detectar con rapidez. El eco transesofágico (ETE) puede ser muy útil para la valoración de la función ventricular y la detección de isquemia.[28] Las anormalidades en la movilidad de la pared del VI que aparezcan en el transoperatorio pueden alertar al anestesiólogo acerca de la posibilidad de desarrollar isquemia, antes de que se vean cambios en el catéter pulmonar o en el electrocardiograma.[28,30]

AGENTES ANESTÉSICOS

Anestésicos inhalados

Existen varios problemas al usar anestésicos inhalados en los pacientes con estenosis aórtica, pues se trata de vasodilatadores que disminuyen la precarga y la poscarga.[31,32] Esto puede comprometer la PPC y el gasto cardiaco. La mayoría de los anestésicos inhalados producen ritmos de la unión y un efecto inotrópico negativo,[33,34] además de que pueden disminuir la capacidad del ventrículo para generar la presión sistólica intracavitaria alta que se necesita en la estenosis aórtica.

Óxido nitroso (V_2O)

Algunos autores han reportado que el óxido nitroso produce isquemia y otros han indicado lo contrario;[35,36,37] sin embargo, sí puede producir ritmo de la unión.[38]

La taquicardia moderada que produce se puede contrarrestar con el uso de narcóticos y benzodiazepinas.

Narcóticos y benzodiazepinas

El fentanilo, el sufentanilo y el midazolam usualmente son bien tolerados por el paciente con estenosis aórtica, no causan depresión miocárdica y sólo disminuyen moderadamente la precarga.[39] Cuando se usan benzodiazepinas y narcóticos en altas dosis se puede precipitar hipotensión arterial y una disminución de la PPC. Los narcóticos disminuyen la frecuencia cardiaca, por lo que siempre hay que evitar las bradicardias que interfieren con el gasto cardiaco.

Otros agentes intravenosos

Los barbitúricos pueden disminuir la precarga y deprimir el miocardio,[40] por lo que deben ser usados con mucho cuidado. El droperidol disminuye la poscarga y debe ser evitado. El propofol, igual que los barbitúricos, disminuye el gasto cardiaco y reduce la frecuencia cardiaca.[41] La administración de ketamina se contraindica por la taquicardia, además de que puede precipitar isquemia.[42]

RELAJANTES MUSCULARES

La mayoría de los relajantes musculares nuevos son bien tolerados en los pacientes con estenosis aórtica.[43] El vecuronio, el pipecuronio, el doxacurio y el rocuronio son los más usuales porque no afectan la frecuencia cardiaca. El atracurio puede causar liberación de histamina y producir hipotensión, por lo que debe usarse con mucho cuidado. El pancuronio puede producir taquicardia y aumentar el consumo de oxígeno miocárdico, aunque en presencia de narcóticos su efecto disminuye.

ANESTESIA REGIONAL

La anestesia general se prefiere en lugar de la anestesia regional, dado que, debido a la simpaticólisis, la anestesia espinal o epidural disminuye la precarga y la poscarga, y puede causar isquemia aguda y colapso hemodinámico. Sin embargo, cuando está bien indicada —como en los pacientes con asma severa y en los casos de cirugía de emergencia en extremidades inferiores—, la anestesia epidural bien titulada puede ser segura, sin olvidar que requiere una buena hidratación y un monitoreo de la precarga con presión venosa central.[44,45]

ESTENOSIS AÓRTICA Y EDAD AVANZADA

La estenosis valvular aórtica es la más común de las valvulopatías cardiacas en los pacientes de edad avanzada.[46] La degeneración de las valvas de la válvula aórtica evoluciona con la edad. Varios estudios reportan que entre 2 y 9% de los adultos mayores de 65 años de edad tienen estenosis aórtica.[47] Además, entre 1 y 2% de la población general nace con válvula aórtica bicúspide, lo cual la hace propensa a degeneración temprana y calcificación, así que aun los pacientes más jóvenes —menores de 65 años de edad— pueden tener riesgo aumentado de estenosis aórtica.

Los pacientes con estenosis aórtica severa tienen 17.3% aumentado el riesgo perioperatorio de padecer complicaciones cardiacas y 13% de riesgo de mortalidad durante la cirugía no cardiaca. A pesar de los avances importantes en la anestesia en los últimos años, el riesgo de la cirugía no cardiaca en pacientes con estenosis aórtica sigue siendo alto.[48,49]

El infarto del miocardio no fatal y la mortalidad perioperatoria son mayores en los pacientes con estenosis aórtica (14 *vs.* 2%). Los resultados adversos son más comunes en pacientes con enfermedad valvular aórtica avanzada (área valvular aórtica de < 0.7 cm^2, gradiente > 50 mmHg, 31%) y en pacientes con estenosis aórtica moderada (área valvular aórtica entre 0.7 y 1.0 cm^2, gradiente entre 25 a 49 mmHg, 11%).

En otro estudio se estimó el valor de predicción de la ecocardiografía transtorácica, y el riesgo relativo de complicaciones cardiacas perioperatorias fue de 6.8 en los pacientes con gradiente ≥ 40 mmHg.[50]

El riesgo de eventos adversos perioperatorios en pacientes con estenosis aórtica depende de:

1. La gravedad de la estenosis aórtica.
2. La presencia de enfermedad coronaria presente en 50% de los pacientes con estenosis aórtica.[51]
3. La severidad del procedimiento quirúrgico, incluidos el desplazamiento de volumen y la inestabilidad de la perfusión.[52]

La sobrecarga de presión crónica inducida por la estenosis aórtica produce hipertrofia concéntrica y posteriormente reduce la distensibilidad del ventrículo izquierdo. Así, el llenado ventricular es más dependiente de la precarga y del llenado ventricular por parte de la aurícula, por lo que no es una sorpresa que la taquicardia sinusal o las arritmias auriculares puedan empeorar el llenado del ventrículo izquierdo, produciendo insuficiencia car-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

diaca en pacientes con estenosis aórtica; además, la hipertrofia concéntrica disminuye la reserva coronaria. Así, la disminución de las resistencias vasculares sistémicas (RVS) puede producir isquemia miocárdica debida a hipotensión sistémica y disminución de la presión de perfusión coronaria.

En conclusión, el mantenimiento del ritmo sinusal, la adecuada resistencia sistémica y el volumen vascular son obligatorios durante la anestesia en pacientes con estenosis aórtica. Mantener un volumen adecuado es mejor que la hipovolemia, y la hipotensión sistémica debe ser tratada agresivamente y de preferencia con agonistas alfaadrenérgicos.[53,54] En los pacientes con estenosis aórtica e insuficiencia (doble lesión aórtica) el manejo de la anestesia se debe enfocar en la causa principal de la disfunción de la válvula aórtica si predominan la estenosis o la insuficiencia.

Los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos que producen aumento en la presión abdominal (como procedimientos laparoscópicos) o en la presión arterial sistémica (como pinzamiento de la aorta) son los de mayor peligro de sufrir eventos cardiacos perioperatorios. Por lo tanto, es mejor una buena profundidad anestésica con opiáceos, para evitar hipertensión y taquicardia.

FUNCIÓN DE LA VALVULOPLASTIA EN LA CIRUGÍA NO CARDIACA DE URGENCIA

El valor de la valvuloplastia con balón en la cirugía no cardiaca urgente en pacientes con estenosis aórtica es tema de controversia. Las complicaciones —como evento cerebral vascular, insuficiencia aórtica aguda e infarto del miocardio— ocurren entre 10 y 20% de los casos, por lo que se limita su uso antes de la cirugía no cardiaca.

Dos estudios valoraron el papel de la valvuloplastia con balón antes de la cirugía no cardiaca en siete pacientes que necesitaban cirugía no cardiaca urgente, y no se observaron eventos cardiacos.[55,56]

Sin embargo, en 15 pacientes con estenosis aórtica sintomática sometidos a cirugía no cardiaca después de valvuloplastia con balón de la válvula aórtica se observaron cuatro eventos cardiacos mayores y una muerte.[57–59] En resumen, debido a la posible reestenosis y el deterioro clínico en pocos meses después de la valvuloplastia, este tratamiento tiene un valor limitado en los pacientes con estenosis aórtica.

REFERENCIAS

1. **Goldman L, Caldera DL, Nusbaum SR:** Multifactorial index of cardiac risk in non cardiac surgical procedures. *N Engl J Med* 1977;297:845.
2. ACC: Report of the American College of Cardiology. AHA Task Force on Practice Guidelines. *Anesth Analg* 1996;82: 854.
3. **Kelly TA, Rothbart RM, Cooper M *et al.:*** Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1988;61:123.
4. **Klein RC:** Ventricular arrhythmias in aortic valve disease: analysis of 102 patients. *Am J Cardiol* 1984;53:1079.
5. **Kennedy JW, Twiss RD, Blackmon JR:** Quantitative angiography. III: Relationships of left ventricular pressure volume and mass in aortic valve disease. *Circulation* 1968; 38:838.
6. **Hood WP, Rackley CE, Rolett, EL:** Wall stress in the normal and hypertrophied human left ventricle. *Am J Cardiol* 1968;22:550.
7. **Sasayama S, Franklin D, Ross J:** Hyperfunction with normal inotropic state of the hypertrophied left ventricle. *Am J Physiol* 1977;232:H418.
8. **Ross J:** Left ventricular function and the timing of surgical treatment in valvular heart disease. *Ann Intern Med* 1981; 94: 498–504.
9. **Gunther S, Grossman W:** Determinants of ventricular function in pressure overload hypertrophy in man. *Circulation* 1979;59:679.
10. **Hanrath R, Mathey DG, Siegert R *et al.:*** Left ventricular relaxation and filling pattern in different forms of left ventricular hypertrophy: an echocardiographic study. *Am J Cardiol* 1980;45:15–23.
11. **Bertrand ME, LaBlanche JM, Tilmant PY *et al.:*** Coronary sinus blood flow at rest and during isometric exercise in patient with aortic valve disease. Mechanism of angina pectoris in presence of normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1981;47:199.
12. **Vandeplas A, Willems JL, Piessens J *et al.:*** Frequency of angina pectoris and coronary artery disease in severe isolated valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1988;62:117.
13. **Hakki AH, Kimbiris D, Iskandrian AS *et al.:*** Angina pectoris and coronary artery disease in patients with severe aortic valvular disease. *Am Heart J* 1980;100:441.
14. **Marcus ML:** Effects of cardiac hypertrophy on the coronary circulation. En: Marcus ML (ed.): *The coronary circulation in health and disease.* Nueva York, McGraw–Hill, 1983.
15. **Vinten JJ, Weiss HR:** Oxygen consumption in subepicardial and subendocardial regions of the canine left ventricle: the effect of experimental acute valvular aortic stenosis. *Circ Res* 1980;46:139.
16. **Boudoulas H, Rittgers SE, Lewis RP *et al.:*** Changes in diastolic time with various pharmacologic agents. Implica-

tions for myocardial perfusion. *Circulation* 1979;60:164–169.
17. **Smulyan H, Obeid AI, Eich RH:** Right ventricular dysfunction in aortic stenosis. *Circulation* 1973;42(Suppl IV):220.
18. **Langille BL, Jones DR:** Mechanical interaction between the ventricles during systole. *Can J Physiol Pharmacol* 1977;55: 373–380.
19. **Boldt J, Zickmann B, Ballesteros M *et al.:*** Right ventricular function in patients with aortic stenosis undergoing aortic valve replacement. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992;6:287–291.
20. **Grech DE, Ramsdale DR:** Exertional syncope in aortic stenosis: evidence to support inappropriate left ventricular baroreceptor response. *Am Heart J* 1991;121:603.
21. **Selzer A:** Changing aspects of the natural history of valvular aortic stenosis. *N Engl J Med* 1987;317:91.
22. **Gooch AS, Calatayud JB, Rogers PA *et al.:*** Analysis of the P wave in severe aortic stenosis. *Dis Chest* 1966;49:459.
23. **Siegel RJ, Maurer G, Navatpumin T *et al.:*** Accurate noninvasive assessment of critical aortic valve stenosis in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:639.
24. **Agatston AS, Chengot M, Rao A *et al.:*** Doppler diagnosis of valvular aortic stenosis in patients over 60 years of age. *Am J Cardiol* 1985;56:106.
25. **Currie PJ, Hagler DJ, Seward JB *et al.:*** Instantaneous pressure gradient: a simultaneous Doppler and dual catheter correlative study. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:800.
26. **London MJ:** Intraoperative myocardial ischemia:localization by continuous 12–lead electrocardiography. *Anesthesiology* 1988;69:232–241.
27. **Kaplan J *et al.:*** Early diagnosis of myocardial ischemia using the pulmonary arterial catheter. *Anesth Analg* 1981;60: 789–793.
28. **Bennett DH, Evans DW, Raj MVJ:** Echocardiographic left ventricular dimensions in pressure and volume overload: their use in assessing aortic stenosis. *Br Heart J* 1975;27: 971–977.
29. **Clements F *et al.:*** Perioperative evaluation of regional wall motion by transesophageal two–dimensional echocardiography. *Anesth Analg* 1987;66:249–261.
30. **Smith JS, Cahalan MK, Benefiel DJ *et al.:*** Intraoperative detection of myocardial ischemia in high risk patients: electrocardiography versus two–dimensional transesophageal echocardiography. *Circulation* 1985;73:1015–1021.
31. **Priebe HJ:** Differential effects of isoflurane on regional right and left ventricular performances, and on coronary, systemic, and pulmonary hemodynamics in the dog. *Anesthesiology* 1987;66:262–272.
32. **Gelman S, Fowler KC, Smith LR:** Regional blood flow during isoflurane and halothane anesthesia. *Anesth Analg* 1984;63:557–565.
33. **Lynch C III:** Effects of halothane and isoflurane on isolated human ventricular myocardium. *Anesthesiology* 1988;68: 429–432.
34. **Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT *et al.:*** Influence of volatile anesthetics on myocardial contractility in vivo: desflurane versus isoflurane. *Anesthesiology* 1991;74:900–907.
35. **Nathan HJ:** Nitrous oxide worsens myocardial ischemia in isoflurane–anesthetized dogs. *Anesthesiology* 1988;68:407–415.
36. **Leone BJ, Philbin DM, Lehot JJ *et al.:*** Gradual or abrupt nitrous oxide administration in a canine model of critical coronary stenosis induces regional myocardial dysfunction that is worsened by halothane. *Anesth Analg* 1988;67:814–822.
37. **Cahalan MK, Prakash O, Rulf ENR *et al.:*** Addition of nitrous oxide to fentanyl anesthesia does not induce myocardial ischemia in patients with ischemic heart disease. *Anesthesiology* 1987;67:925–929.
38. **Roizen MF, Plummer GO, Lichtor JL:** Nitrous oxide and dysrhythmias. *Anesthesiology* 1987;66:427–431.
39. **Eckstein JW, Hamilton WK, McCammond JM:** The effect of thiopental on peripheral venous tone. *Anesthesiology* 1961;22:525–528.
40. **Reves JG, McKay RD:** Cardiovascular therapy. En: Newfield P, Cottrell JE (eds.): *Handbook of neuroanesthesia: clinical and physiologic essentials.* Boston, Little Brown, 1983.
41. **Brussel T, Thissen JL, Vigfusson G *et al.:*** Hemodynamic and cardiodynamic effects of propofol and etomidate: negative inotropic properties of propofol. *Anesth Analg* 1989;69: 35–40.
42. **Traber DL, Wilson RD:** Involvement of the sympathetic nervous system in the pressor response to ketamine. *Anesth Analg* 1969;48:248–252.
43. **Larach DR, Hensley FA, Martin DE *et al.:*** Hemodynamic effects of muscle relaxant drugs during anesthetic induction in patients with mitral or aortic valvular heart disease. *J Cardiothoracic Vasc Anesth* 1991;5:126–131.
44. **O'Keefe JH Jr, Shub C, Rettke SR:** Risk of noncardiac surgical procedures in patients with aortic stenosis. *Mayo Clin Proc* 1989;64:400–405.
45. **Torsher:** Risk of patients with severe aortic stenosis in non–cardiac surgery. *Am J Cardiol* 1998;81:448–452.
46. **Stewart BF, Siscovick D, Lind BK:** Clinical factors associated with calcific aortic valve disease: Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:630–634.
47. **Lindroos M, Kupari M, Heikkila J:** Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly and echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1220–1225.
48. **Carabello BA:** Clinical practice: aortic stenosis. *N Engl J Med* 1002;346:677–682.
49. **Kertai MD, Bountioukos M, Boersma E:** Aortic stenosis: an underestimated risk factor for perioperative complications in patients undergoing noncardiac surgery. *Am J Med* 2004;116:8–13.
50. **Rohde LE, Polanczyk CA, Goldman L:** Usefulness of transthoracic echocardiography as a tool for risk stratification of patients undergoing major noncardiac surgery. *Am J Cardiol* 2001;87:505–509.
51. **Sethi GK, Miller DC, Souchek J:** Clinical, hemodynamic, and angiographic predictors of operative mortality in patients undergoing single valve replacement: Veterans Administration Cooperative Study on Valvular Heart Disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;93:884–897.
52. **Otto CM, Lind BK, Kitzman DW:** Association of aortic–valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999;341:142–147.
53. **Thomas SJ, Lowenstein E:** Anesthetic management of the patient with valvular heart disease. *Int Anesthesiol Clin* 1979; 17:67–96.
54. **Goertz AW, Lindner KH, Seefelder C:** Effect of phenylephrine bolus administration on global left ventricular func-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tion in patients with coronary artery disease and patients with valvular aortic stenosis. *Anesthesiology* 1993;78:834–841.
55. **Levine MJ, Berman AD, Safian RD:** Palliation of valvular aortic stenosis by balloon valvuloplasty as preoperative preparation for noncardiac surgery. *Am J Cardiol* 1988;62:1309–1310.
56. **Both RB, Palacios IF, Block PC:** Percutaneous aortic balloon valvuloplasty: its role in the management of patients with aortic stenosis requiring major noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 1989:13:1039–1041.
57. **Hayes SN, Holmes DR Jr, Nishimura RA:** Palliative percutaneous aortic balloon valvuloplasty before noncardiac operations and invasive diagnostic procedures. *Mayo Clin Proc* 1989;64:753–757.
58. **Christ M, Sharkova Y, Geldner G, Maisch B:** Preoperative and perioperative care for patients with suspected or established aortic stenosis facing noncardiac surgery. *Chest* 2005; 128:2944–2953.
59. **Mittnacht AJC, Fanshawe M, Konstadt S:** Anesthetic considerations in the patient with valvular heart disease undergoing noncardiac surgery. *Sem Cardiothorac Vasc Anesth* 2008; 12:33–59.

Capítulo 32

Anestesia en paciente con insuficiencia aórtica

Sandra M. C. García López, Octavio González Chon, Eduardo A. Arias Sánchez, Marcela Barrera Fuentes, Javier Cisneros Rivas

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia aórtica se define como el flujo de sangre que regurgita de la aorta hacia el ventrículo izquierdo durante la diástole. En circunstancias normales, las valvas de esta válvula permiten un cierre pasivo, previniendo el reflujo sistémico de sangre. El aparato valvular es el responsable de mantener competente esta función. Por lo tanto, cualquier proceso patológico que involucre no sólo las valvas, sino también el anillo aórtico, puede resultar en regurgitación o insuficiencia valvular.

ETIOLOGÍA

Aunque la fiebre reumática y la sífilis fueron las principales causas de insuficiencia aórtica en el pasado, su incidencia ha ido disminuyendo con el advenimiento de la terapia antimicrobiana.[1] Actualmente las etiologías de la insuficiencia aórtica pueden clasificarse dentro de dos grande grupos de acuerdo con su mecanismo:

1. Enfermedad valvular primaria.
2. Enfermedad de la raíz aórtica.

Otros han utilizado una clasificación menos fisiológica y prefieren un esquema patológico de acuerdo con la etiología, con lo cual se tienen patologías infecciosa, inflamatoria, congénita, crónica–degenerativa y traumática.

La endocarditis infecciosa puede tener un curso clínico agudo, subagudo o crónico, secundario a la destrucción de las valvas o del anillo;[2] aunado a esto, una vegetación puede interferir con el cierre de las valvas. Lo abrupto y severo de la insuficiencia aórtica depende no sólo del estado previo de la válvula, sino también de la virulencia del organismo infeccioso. Existe una gran variedad de bacterias y hongos patógenos, pero el *Staphylococcus aureus* es el más común.[3]

La sífilis terciaria puede producir dilatación de la raíz de la aorta ascendente y el anillo, con la resultante insuficiencia aórtica crónica secundaria a la inflamación del tejido conectivo y endarteritis obliterativa de la *vasa vasorum.*

La valvulitis reumática muchas veces produce lesiones crónicas aisladas (insuficiencia aórtica), pero es más común encontrarla asociada con estenosis, o en lesiones combinadas (doble lesión aórtica),[4] mientras que la presencia de enfermedad valvular mitral constituye la regla.

La espondilitis anquilosante, el síndrome de Reiter, la osteogénesis imperfecta, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y la aortitis idiopática de células gigantes son enfermedades relacionadas con el tejido conectivo que pueden asociarse con insuficiencia aórtica. Estos padecimientos producen inflamación crónica de la raíz de la aorta y del anillo, produciendo dilatación seguida de incompetencia valvular.

Las anormalidades congénitas, incluida la presencia de válvula aórtica bicúspide, generalmente resultan en estenosis aórtica durante la vida adulta, aunque ocasionalmente predominan con insuficiencia aórtica por retracción de las valvas malformadas o por prolapso de las mismas.[5]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La comunicación interventricular de tipo membranoso puede asociarse con insuficiencia aórtica secundaria, debido al prolapso de la válvula como resultado de un inadecuado soporte del aparato valvular.[6]

El síndrome de Marfan produce una dilatación progresiva de la raíz aórtica y finalmente dilatación anular, que produce insuficiencia aórtica crónica. La elongación progresiva de la aorta ascendente proximal, la necrosis medial cística y el incremento del estrés de la pared llevan a una disección de la raíz aórtica.[7] Dicha disección retrógrada puede alterar el mecanismo valvular y ocasionar una insuficiencia aórtica debida a la incapacidad de las valvas para cerrar apropiadamente.

El trauma cerrado de tórax puede resultar en disección de la raíz de aorta con pérdida del soporte de las comisuras. La insuficiencia puede también ser el resultado de la distensión o desgarro de las valvas y avulsión de las mismas. La gran tensión muscular de la pared del tórax y las lesiones no penetrantes del mismo se han asociado con ruptura de la válvula aórtica.[8]

La hipertensión arterial sistémica agrava todas las anormalidades mencionadas.

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología y la presentación clínica de la insuficiencia aórtica son totalmente diferentes dependiendo de que sea crónica o aguda.

Para comprender la carga hemodinámica ventricular izquierda en la presentación crónica son esenciales los conceptos de "precarga" y "poscarga" ventriculares; estos términos se derivaron de modelos animales, donde los estudios experimentales definieron el efecto de una "carga" extrínseca en la contracción muscular.[9] En términos más simples, definidos por el principio de Starling, a mayor precarga, mayor acortamiento muscular, con el mantenimiento de otras variables, como la poscarga y la contractilidad, constantes.[10]

Desde un punto de vista clínico, la precarga casi siempre se define como el volumen final diastólico, aunque en ocasiones se hace alusión a ella como la presión final diastólica. La poscarga representa la "tensión" contra la cual la preparación muscular o el ventrículo izquierdo deben contraerse. Manteniendo la precarga y la contractilidad constantes, el acortamiento muscular, o la contracción, es reducido con un aumento de la poscarga[11] (figura 32–1). La poscarga puede ser valorada clínicamente mediante el pico sistólico del estrés de la pared, el cual es determinado por la presión sistólica, la dimensión interna ventricular y el espesor de la pared. En la insuficiencia aórtica tanto la precarga como la poscarga se encuentran incrementadas y tienen efectos opuestos en la contracción ventricular.

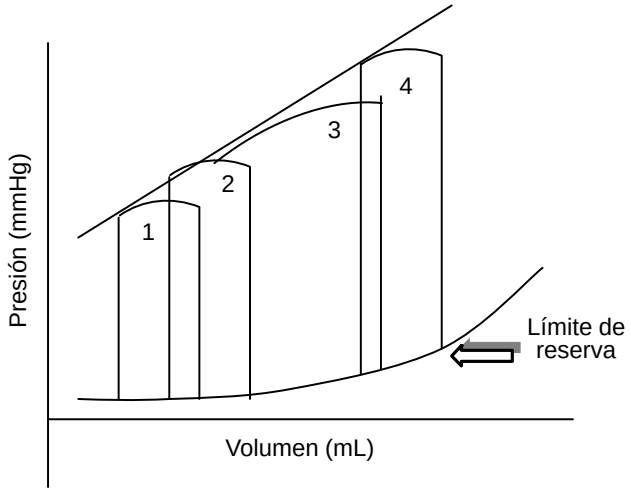


Figura 32–1. Volumen de reserva de precarga.

Los problemas hemodinámicos que resultan de la insuficiencia aórtica dependen de la severidad y de la carga del volumen regurgitante en el ventrículo izquierdo.[12] Varios factores determinan el volumen sanguíneo regurgitante, incluidos el área del orificio regurgitante, el gradiente de presión diastólica entre la aorta y el ventrículo izquierdo, y la frecuencia cardiaca, la cual determina la duración de la diástole.[13] Por lo tanto, el volumen de regurgitación de la aorta puede ser alterado abruptamente por cambios en la presión arterial sistémica y en la frecuencia cardiaca. Una disminución en la resistencia vascular sistémica, como en el caso del uso de vasodilatadores arteriales, resulta en una disminución de la presión sistémica; por lo tanto, se reduce el gradiente de presión diastólico y disminuye el volumen regurgitante. Un incremento en la frecuencia cardiaca altera el tiempo de intervalo diastólico, lo cual tiende a disminuir la gravedad de la insuficiencia o regurgitación aórtica.

En la insuficiencia aórtica se requiere el ventrículo izquierdo no sólo para bombear el volumen latido hacia adelante, sino también para bombear el volumen regurgitante dentro de un sistema de alta presión (sistema arterial sistémico). Ante la presencia de una insuficiencia aórtica severa, el ventrículo izquierdo suele requerir la expulsión de hasta tres o cuatro veces el volumen efectivo (hacia adelante) del gasto cardiaco.[14]

La insuficiencia aórtica crónica resulta en un incremento gradual del volumen diastólico final del ventrí-

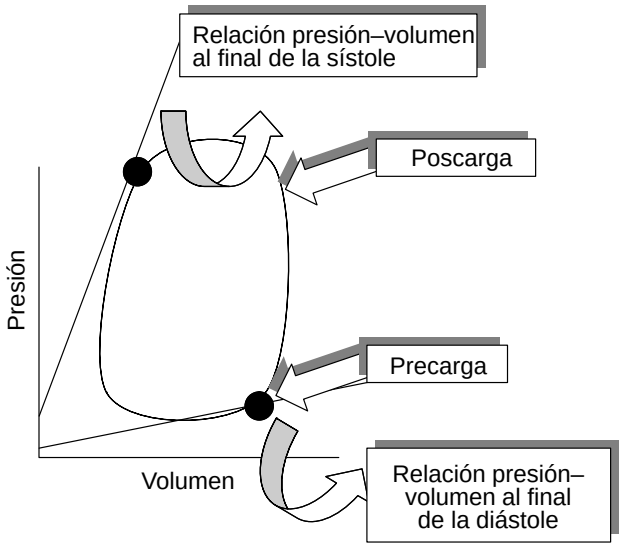


Figura 32–2. ASA presión–volumen.

culo izquierdo, ya que éste se llena del flujo atrial izquierdo y también del volumen regurgitante de la circulación sistémica. Como el grado de la insuficiencia se incrementa con el tiempo, el ventrículo izquierdo compensa esta carga mediante la dilatación. La presión diastólica final del ventrículo izquierdo se incrementa al principio de manera mínima[15] (figuras 32–2 y 32–3). El estrés de la pared del ventrículo izquierdo (poscarga) puede, bajo estas circunstancias, incrementarse si no es mantenido por un incremento en el espesor de la pared ventricular izquierda. En los pacientes con insuficiencia aórtica crónica esta respuesta se denomina hipertrofia excéntrica y puede desarrollarse en cualquier estado patológico que resulte en sobrecarga de volumen, la cual no es específica. La dilatación ventricular izquierda

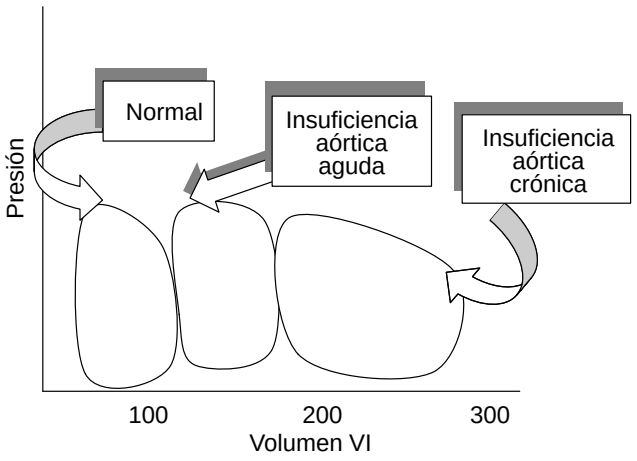


Figura 32–3. ASA presión–volumen en la insuficiencia aórtica.

incrementa la tensión sistólica de la pared necesaria para preservar la presión sistólica de acuerdo con la ley de Laplace, esto es, el incremento en el estrés de la pared sirve como un estímulo para la hipertrofia ventricular izquierda, manteniendo la relación entre el espesor de la pared y el radio de la cavidad, que corrige la tendencia a incrementar el estrés de la pared. En resumen, la ley de Laplace toma en cuenta la respuesta hipertrófica debida a cambios en el tamaño de la cámara, permitiendo que la presión y el estrés de la pared se mantengan sin cambios. La hipertrofia miocárdica en la insuficiencia aórtica crónica se caracteriza por la replicación de las sarcómeras en serie y la elongación de las fibras; esto contrasta con la estenosis aórtica, que resulta en replicación de las sarcómeras en paralelo. Como resultado de la hipertrofia excéntrica y la presencia de aumento en el volumen final diastólico, estos pacientes tienen bien preservada la fracción de eyección.[16] El aumento del volumen diastólico final del ventrículo izquierdo es esencial para la preservación de un gasto cardiaco efectivo en presencia de un significativo volumen regurgitante; en contraste, la elevación de la presión diastólica final en general es mínima hasta que la función sistólica se encuentre preservada y la clase funcional sea baja (según la NYHA). Si la función sistólica se encuentra bien preservada, el gasto cardiaco (hacia adelante) se incrementa apropiadamente durante el ejercicio, aumentando por varios factores, entre los que se cuentan las catecolaminas, que incrementan la frecuencia cardiaca, alteran el tiempo de llenado diastólico y originan la disminución del volumen regurgitante; asimismo, este aumento en las catecolaminas incrementa la contractilidad, mantiene la fracción de eyección y, en consecuencia, conserva el gasto cardiaco total.[17] Aunque el volumen diastólico final no se encontró incrementado con el ejercicio en los pacientes bien compensados con insuficiencia aórtica, cualquier esfuerzo incrementa el volumen diastólico final, debido al aumento del retorno venoso que puede incrementar el volumen latido mediante el mecanismo de Frank–Starling, como ocurre en los individuos sin insuficiencia aórtica. En éstos, el ejercicio incrementa la frecuencia cardiaca, el volumen latido y el gasto cardiaco. Sin embargo, en los pacientes con insuficiencia aórtica, el ejercicio induce un incremento de la frecuencia cardiaca asociado con ligeros cambios en el volumen latido debido a la disminución significativa del volumen regurgitante resultante de la disminución en las resistencias sistémicas, esto es, un incremento neto en el volumen latido (gasto cardiaco efectivo).[18] Aunque la fracción de eyección se mantiene dentro de los límites normales, cuando la función miocárdica es evaluada por parámetros más sensibles de contractili-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

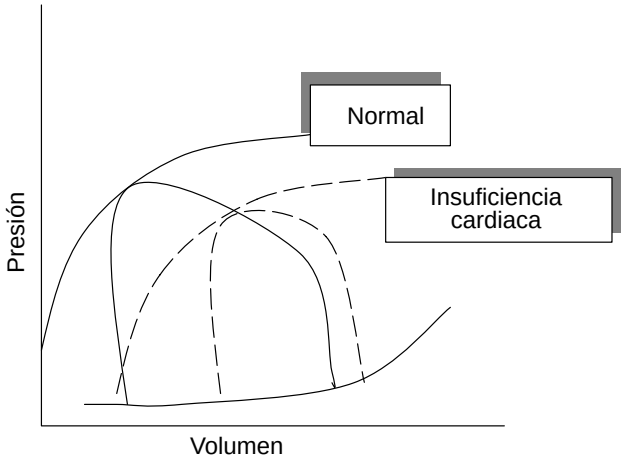


Figura 32–4. Falla sistólica.

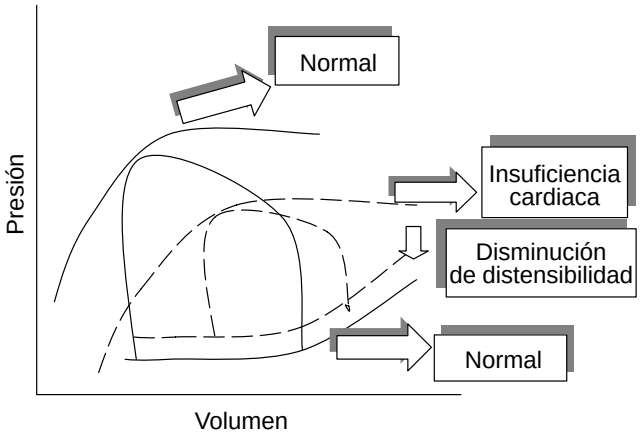


Figura 32–5. Falla sistólica y diastólica.

dad, como la relación presión–volumen final sistólica, ésta se encuentra deprimida (figura 32–4). En estadios terminales de insuficiencia aórtica con falla miocárdica se incrementa el volumen diastólico final, ya que el radio ventricular diastólico final en relación con el espesor de la pared se incrementa, resultando en un aumento en la tensión sistólica de la pared (poscarga). Una dilatación ventricular progresiva ocurre mediante el agotamiento del mecanismo de reserva de precarga y no puede compensarse el aumento de la poscarga mediante el mecanismo de Frank–Starling. La respuesta hipertrófica empieza a ser inadecuada e impide normalizar el estrés de la pared y la función ventriculares, ocasionando una declinación en la fracción de eyección y el volumen latido anterógrado.[19] Estos cambios preceden al inicio de los síntomas. Conforme la falla ventricular izquierda se desarrolla, la presión diastólica final ventricular aumenta, originando hipertensión pulmonar. Aunque al principio los pacientes desarrollan síntomas de disfunción ventricular izquierda relacionada con el ejercicio, finalmente se presenta disfunción ventricular derecha, que resulta en hipertensión venosa sistémica. Aunque la mayoría de los estudios han demostrado alteraciones en la función global del ventrículo izquierdo, se han descrito anormalidades de la movilidad segmentaria del ventrículo izquierdo, las cuales son secundarias a la alteración de las fibras miocárdicas circunferenciales.[20]

La disfunción ventricular irreversible en ocasiones se desarrolla en pacientes con una ininterrumpida y progresiva evolución de insuficiencia aórtica, que puede relacionarse con el desplazamiento miofibrilar, como consecuencia de una persistente tendencia a incrementar el estrés de la pared. Aunado a esto, cualquier proceso que impida la hipertrofia ventricular izquierda e incremente la producción de tejido conectivo puede ocasionar una desproporcionada elevación del estrés de la pared y, por consiguiente, una alteración en las funciones ventriculares sistólica y diastólica (figura 32–5). Esto incluye procesos no relacionados que resultan en lesiones cardiacas, tal como ocurre con las toxinas miocárdicas o las infecciones virales.

La enfermedad arterial coronaria puede resultar en isquemia miocárdica y posterior alteración en la función ventricular. La isquemia miocárdica no sólo ocurre con la enfermedad arterial epicárdica, sino también con los requerimientos aumentados de oxígeno debido a un ventrículo hipertrófico sometido a una sobrecarga de volumen. Además, la perfusión coronaria subendocárdica se encuentra disminuida debido a la baja presión diastólica sistémica asociada con elevadas presiones diastólicas finales ventriculares izquierdas, que reducen el gradiente de presión diastólico epicardio–endocardio. Hasta el momento se ha concluido que el flujo sanguíneo de reserva coronaria está potencialmente limitado en la insuficiencia aórtica con estenosis coronaria o sin ella.[21]

Igual que ocurre en la insuficiencia mitral, en la insuficiencia aórtica —con el fin de minimizar el riesgo posoperatorio— se extrae información importante del índice de volumen sistólico final, del índice de volumen diastólico final y de los diámetros sistólico y diastólico del ventrículo izquierdo en reposo y en ejercicio, para la detección del inicio de una significativa disfunción ventricular izquierda. La mortalidad operatoria es baja y la disfunción ventricular izquierda posoperatoria se encuentra ausente con índices de volumen final sistólico normales (< 30 mL/m^2). El posoperatorio en los pacientes con elevados volúmenes sistólicos finales (> 55 mL/m^2), volumen diastólico final (> 200 mL/m^2), diámetro sistólico mayor de 55 mm y fracción de expulsión

Cuadro 32–1. Características hemodinámicas de la insuficiencia aórtica

	Aguda	Crónica
Distensibilidad ventricular izquierda	Normal	Normal o aumentada
Reflujo de sangre	Aumentado	Aumentado
Presión telediastólica VI	Muy aumentada	Normal o aumentada
Velocidad de expulsión VI (dP/dt)	Poco aumentada	Muy aumentada
Presión sistólica aórtica	No aumentada	Aumentada
Presión diastólica aórtica	Normal o disminuida	Muy disminuida
Presión diferencial	Poco aumentada	Muy aumentada
Presión de expulsión	Normal o disminuida	Normal
Volumen latido efectivo	Disminuido	Normal
Gasto cardiaco efectivo	Disminuido	Casi siempre normal
Frecuencia cardiaca	Aumentada	Normal
Resistencia vascular periférica	Casi siempre aumentada	Normal

menor de 50% es malo, mientras que el pronóstico es variable en el grupo intermedio.[22] El diámetro sistólico es de gran valor para predecir la evolución en los pacientes asintomáticos, ya que los pacientes con insuficiencia aórtica severa y un diámetro sistólico menor de 40 mm casi invariablemente permanecen estables sin falla cardiaca o muerte.

El paciente con insuficiencia aórtica crónica severa al principio se encuentra compensado, pero la presencia de insuficiencia aórtica aguda y severa hacen que el curso clínico se vuelva grave.[23] Antes, la muerte por insuficiencia cardiaca congestiva aguda o subaguda era lo habitual; sin embargo, con el advenimiento de la terapia definitiva, esta lesión ha empezado a reconocerse como una entidad única con muy diferentes manifestaciones clínicas y fisiopatológicas que requieren una intervención agresiva. En consecuencia, pueden estar presentes el evento vascular cerebral (endocarditis bacteriana), el infarto del miocardio, el bloqueo auriculoventricular, la pericarditis purulenta y la fistulización dentro de las cámaras cardiacas derechas.

Recapitulando, la respuesta ventricular izquierda a la insuficiencia aórtica depende de la gravedad de la sobrecarga de volumen y del tiempo en el cual se desarrolla. Un marcado incremento en el volumen diastólico final del ventrículo izquierdo, hipertrofia excéntrica y un incremento en la distensibilidad ventricular izquierda le permiten al ventrículo aceptar el volumen regurgitante con una mínima elevación en la presión diastólica final del ventrículo izquierdo y mantener así un efectivo volumen latido anterógrado en pacientes con insuficiencia aórtica crónica. Estas adaptaciones no ocurren en la insuficiencia aórtica aguda (cuadro 32–1).

En presencia de insuficiencia aórtica aguda existe incapacidad para aumentar el volumen latido, ya que el volumen regurgitante impide la expulsión anterógrada del mismo y el ventrículo izquierdo opera en una porción menos distensible de la curva presión–volumen, teniendo como consecuencia el rápido aumento de la presión diastólica final; por lo tanto, en la insuficiencia aórtica aguda, la congestión vascular pulmonar y el edema pueden presentarse de manera abrupta (figura 32–6). Con la obligada reducción del volumen latido anterógrado (gasto cardiaco) existe una elevación refleja del tono simpático, causando un incremento en la frecuencia cardiaca y en la resistencia vascular sistémica. A pesar del incremento en la frecuencia cardiaca, el gasto cardiaco continúa disminuyendo, lo cual aumenta progresivamente las resistencias vasculares sistémicas y reduce el volumen latido anterógrado, creándose así un círculo vicioso.

Determinación de la gravedad de la insuficiencia aórtica

a. Estimación cualitativa. La cantidad de regurgitación aórtica casi siempre se basa en el aclaramiento angiocardiográfico del medio de contraste inyectado dentro de la raíz de la aorta, y se reporta de la siguiente manera:

- +1. Ligero reflujo del medio de contraste dentro del ventrículo izquierdo durante la diástole, con opacificación moderada del tracto de salida; el medio de contraste es totalmente eliminado con la siguiente sístole.
- +2. Reflujo moderado del medio de contraste dentro del ventrículo izquierdo; el medio no es totalmente eliminado con la siguiente sístole.
- +3. Completa opacificación del ventrículo izquierdo en varias sístoles.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

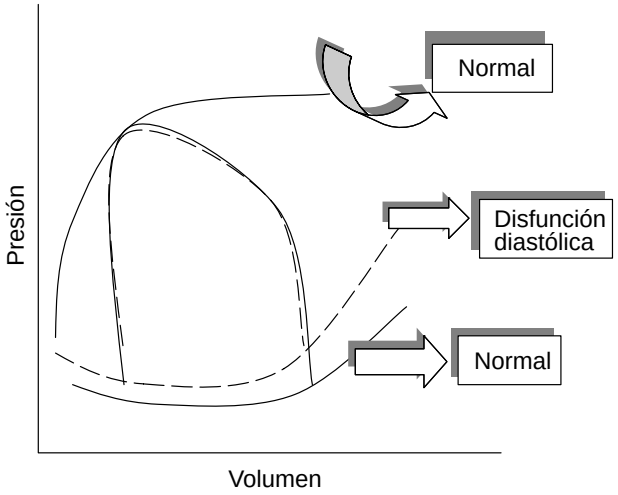


Figura 32–6. Falla diastólica.

- +4. Completa opacificación del ventrículo izquierdo al final de la primera diástole, manteniendo la opacificación durante varias sístoles. La densidad del medio de contraste en el ventrículo izquierdo es mayor que en la aorta.

b. Cálculo de la fracción de regurgitación. La estimación cuantitativa de la gravedad de la regurgitación aórtica debe obtenerse al comparar el flujo anterógrado (gasto cardiaco por termodilución) con el volumen total de sangre expulsado por el ventrículo izquierdo (gasto cardiaco angiográfico). La fracción de regurgitación puede calcularse mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Fracción de regurgitación} = \frac{[(\text{VDF} - \text{VSF}) \times \text{FC}] - \text{GC}}{(\text{VDF} - \text{VSF}) \times \text{FC}}$$

Donde

VDF = volumen diastólico final.
VSF = volumen sistólico final.
FC = frecuencia cardiaca.
GC = gasto cardiaco por termodilución (flujo anterógrado).

CONSIDERACIONES ANESTÉSICAS

Objetivos del manejo hemodinámico

1. **Precarga ventricular izquierda.** Debido al incremento en el volumen ventricular izquierdo, el mantenimiento del flujo anterógrado depende del aumento de la precarga. Las intervenciones farmacológicas que producen dilatación venosa pueden alterar significativamente el gasto cardiaco por disminución de la precarga.
2. **Frecuencia cardiaca.** Los pacientes con regurgitación aórtica presentan un importante incremento en el gasto cardiaco anterógrado con el aumento simultáneo de la frecuencia cardiaca. La disminución del tiempo de llenado diastólico durante la taquicardia produce una disminución en la fracción de regurgitación. Se ha observado una mejoría en el flujo sanguíneo subendocárdico con la taquicardia, debido a una mayor presión diastólica sistémica y a una disminución en la presión diastólica final del ventrículo izquierdo. Esto explica por qué un paciente que se encuentra sintomático en reposo mejora su sintomatología con el ejercicio. La frecuencia cardiaca óptima observada que mejora el gasto cardiaco sin producir isquemia es de 90 latidos por minuto.
3. **Contractilidad.** La contractilidad ventricular izquierda debe ser mantenida. En pacientes con una función ventricular izquierda alterada, el uso de agonistas beta puros puede incrementar el volumen latido a través de la combinación de vasodilatación periférica e incremento de la contractilidad.
4. **Resistencia vascular sistémica.** En general, los pacientes con insuficiencia aórtica crónica compensan al principio la limitación del gasto cardiaco con dilatación periférica arteriolar; por lo tanto, el flujo anterógrado puede ser mejorado mediante la reducción de la poscarga. Por el contrario, los incrementos en esta última tienen como consecuencia un aumento en el trabajo sistólico y pueden aumentar significativamente la presión diastólica final del ventrículo izquierdo. Los pacientes en estadios finales de insuficiencia aórtica con daño ventricular izquierdo pueden beneficiarse con la terapia con agentes reductores de la poscarga.
5. **Resistencia vascular pulmonar.** La presión vascular pulmonar se mantiene relativamente normal, excepto en los pacientes en estadios terminales de insuficiencia aórtica asociados con una severa disfunción ventricular izquierda.[24]

Técnica anestésica

1. **Premedicación.** Debe adaptase a las necesidades individuales del paciente con insuficiencia aórtica crónica. En el paciente con insuficiencia aórtica

aguda, que con frecuencia se encuentra en una situación crítica, normalmente no se utiliza premedicación, o es muy ligera.

Debe evitarse cualquier medicamento utilizado para la premedicación que dilate los vasos de capacitancia. Se recomienda una ligera premedicación para mantener la contractilidad miocárdica y la frecuencia cardiaca, debido a que la taquicardia puede ser benéfica en algunos de estos pacientes. Las resistencias vasculares sistémicas pueden aumentar debido a la ansiedad, por lo que la premedicación oral con alguna benzodiazepina es una buena elección.

2. **Técnica anestésica.** Hay numerosas técnicas anestésicas regionales o generales que son compatibles con los objetivos hemodinámicos de favorecer la taquicardia y la vasodilatación, así como el de evitar la depresión miocárdica.

Anestesia general

Inducción

Pueden utilizarse los agentes venodilatadores y depresores, como el tiopental sódico y el propofol,[25] aunque hay otras opciones, como el etomidato y el midazolam. Sin embargo, en las lesiones regurgitantes la elección del agente de inducción no es crítica. Su objetivo es preservar la precarga, el mantenimiento de la dilatación periférica arterial, la mejoría de la contractilidad y la conservación de una frecuencia cardiaca cercana a los 90 latidos por minuto.

Mantenimiento

Cuando el paciente tiene una buena función ventricular pueden utilizarse diversos agentes anestésicos generales. Este tipo de pacientes toleran bien los agentes inhalados, como el isoflurano, el sevoflurano y el desflurano. Las concentraciones bajas de agentes anestésicos inhalados y las infusiones bajas de propofol producen parámetros hemodinámicos estables, con la ventaja de una extubación temprana.[26] Las técnicas balanceadas o a base de opiáceos pueden estar indicadas en pacientes con disfunción ventricular preoperatoria conocida. Cualquiera de los relajantes musculares no despolarizantes pueden utilizarse en los pacientes con insuficiencia aórtica crónica, aunque sólo el pancuronio aumenta específicamente la frecuencia cardiaca.[27]

Durante la cirugía de cambio valvular aórtico los pacientes anestesiados con sevoflurano han demostrado una mejor función cardiaca y menores niveles posoperatorios de troponina, en comparación con los pacientes anestesiados con propofol.

Se ha demostrado que el uso de anestésicos volátiles administrados antes y después del periodo de isquemia mejora la función cardiaca, gracias a un efecto de preacondicionamiento cardiaco, aunque dicho efecto positivo también se presenta cuando se utilizan durante el periodo de reperfusión.

Los pacientes con regurgitación aórtica aguda pueden estabilizarse antes de la intervención con vasodilatadores, los cuales deben mantenerse durante el intraoperatorio. Es mejor omitir los agentes inhalatorios potentes, ya que cualquier depresión miocárdica asociada podría reducir el volumen sistólico total y acentuar la distensión ventricular. En estos casos deberá hacerse una juiciosa elección de los agentes anestésicos, de los cuales varios pueden combinarse en dosis bajas, e incluso mezclarse con anestesia epidural.[28]

Anestesia regional

Es muy deseable lograr la disminución de la resistencia sistémica, que en general se consigue con el bloqueo intradural y epidural; sólo hay que estar seguros de que el volumen intravascular se aumentó adecuadamente para compensar la venodilatación periférica. Por lo tanto, el grado de riesgo–beneficio de un bloqueo neuroaxial depende del balance entre la venodilatación y la dilatación arterial causada por los anestésicos, así como también de la carga de volumen previa al inicio y durante la anestesia. La carga de volumen puede proteger al paciente de la reducción de la precarga, debido a la venodilatación, pero puede ser deletérea una vez que el bloqueo simpático termina.[29]

REFERENCIAS

1. **Stapleton JF, Harvey WP:** A clinical analysis of aortic incompetence. *Postgrad Med* 1969;46:156–165.
2. **Weinstein L, Ruben RH:** Infective endocarditis. *Prog Cardiovasc Dis* 1973;16:239–240.
3. **Weinstein L:** Infective endocarditis in heart disease. En: Braunwald E: *A textbook of cardiovascular medicine.* Filadelfia, W. B. Saunders, 1988:1093–1134.
4. **Braunwald E:** Valvular heart disease. En: Braunwald E: *A*

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

textbook of cardiovascular medicine. Filadelfia, W. B. Saunders, 1988:1060–1069.
5. **Roberts WC:** The congenitally bicuspid aortic valve: a study of 85 autopsy cases. *Am J Cardiol* 1970;26:72–83.
6. **Tatsuno K, Konno S, Sakakibara S:** Ventricular septal defect with aortic insufficiency: angiocardiographic aspects and a new classification. *Am Heart J* 1973;85(1):13–21.
7. **Hirst AE, Gore I:** Marfan's syndrome: a review. *Prog Cardiovasc Dis* 1973;16:187–198.
8. **Wigle DE, Labrosse CJ:** Sudden, severe aortic insufficiency. *Circulation* 1965;32:708–720.
9. **Little RC, Little WC:** Cardiac preload, afterload and heart failure. *Arch Intern Med* 1982;142:819–822.
10. **Nixon JV, Murray RG, Leonard PD:** Effects of large variations in preload on left ventricular performance characteristics in normal subjects. *Circulation* 1982;65:698–703.
11. **Ross J Jr:** Afterload mismatch and preload reserve: a conceptual framework for the analysis of ventricular function. *Prog Cardiovasc Dis* 1976;18:255–264.
12. **Goldschlager N, Pfeifer J, Cohn K:** The natural history of aortic regurgitation: a clinical and hemodynamic study. *Am J Med* 1973;54:577–588.
13. **Brawley RK, Morrow AG:** Direct determinations of aortic blood flow in patients with aortic regurgitation: effects of alterations in heart rate, increased ventricular preload or afterload and isoproterenol. *Circulation* 1967;35:32–45.
14. **Rapaport E:** Natural history of aortic and mitral valve disease. *Am J Cardiol* 1975;35:221–227.
15. **Rackley CE, Hood WP, Rolett EL Young DT:** Left ventricular end–diastolic pressure in chronic heart disease. *Am J Med* 1970;48:310–319.
16. **Osbakken M, Bove AA, Spann JF:** Left ventricular function in chronic aortic regurgitation with reference to end–systolic pressure, volume and stress relations. *Am J Cardiol* 1981;47:193–198.
17. **Peter CA, Jones RH:** Cardiac response to exercise in patients with chronic aortic regurgitation. *Am Heart J* 1982; 104:85–91.
18. **Kawanishi DT, McKay CR, Chandraratna PAN:** Cardiovascular response to dynamic exercise in patients with chronic symptomatic mild to moderate and severe aortic regurgitation. *Circulation* 1986;73:62–72.
19. **Ricci DR:** Afterload mismatch and preload reserve in chronic aortic regurgitation. *Circulation* 1982;66:826–834.
20. **Fischl SJ, Gorlin R, Herman MV:** Cardiac shape and function in aortic valve disease: physiologic and clinical implications. *Am J Cardiol* 1977;39:170–176.
21. **Feldman RL, Nichols WW, Pepine CJ, Conti CR:** Influence of aortic insufficiency on the hemodynamic significance of a coronary artery narrowing. *Circulation* 1979;60: 259–268.
22. **Borow KM, Green LH, Mann T:** End–systolic volume as a predictor of postoperative left ventricular performance in volume overload from valvular regurgitation. *Am J Med* 1980;68:655–663.
23. **Morganroth J, Perloff JK, Zeldis SM, Dunkman WB:** Acute severe aortic regurgitation: pathophysiology, clinical recognition, and management. *Ann Intern Med* 1977;87: 223–232.
24. **Moore RA, Martin DE:** Anesthetic management for treatment of valvular heart disease. En: Hensleey FA, Martin DE: *A practical approach to cardiac anesthesia.* 2ª ed. Boston, Little Brown, 1995:296–325.
25. **Brussel T, Theissen JL, Vigfusson G:** Hemodynamics and cardiodynamic effects of propofol and etomidate: negative inotropic properties of propofol. *Anesth Analg* 1989;69:35.
26. **Yarmush L:** Noncardiac surgery in the patient with valvular disease. En: *Anesthesia for the cardiac patient. Anesthesiology Clinics of North America.* Filadelfia, W. B. Saunders, 1997;15(1):69–90.
27. **Luna P, González CO:** Efecto cardiovascular de los relajantes musculares. En: Álvarez GJA, González MF: *Relajantes musculares en anestesia y terapia intensiva.* Madrid, Libro del Año, 1996:199–214.
28. **Yeager MP, Glass DD, Neff RK:** Epidural anesthesia and analgesia in high–risk surgical patients. *Anesthesiology* 1987;66:729.
29. **Christopherson R, Norris EJ:** Regional versus general anesthesia. En: *Anesthesia for cardiac patient. Anesthesiology Clinics of North America.* Filadelfia, W. B. Saunders, 1997;15(1):37–47.

Capítulo 33

Anestesia en paciente con cardiopatía isquémica

Octavio González Chon, Javier Cisneros Rivas, Marcela Barrera Fuentes, Sandra M. C. García López, Eduardo A. Arias Sánchez

INTRODUCCIÓN

En EUA cada año 900 000 personas presentan un cuadro de infarto agudo del miocardio. De ellas mueren 225 000, incluidas 125 000 que fallecen antes de obtener atención hospitalaria. La mayoría de estos fallecimientos se deben a la presencia de arritmias letales, de las cuales la fibrilación ventricular es la más frecuente. Es por ello que en la actualidad se realizan grandes esfuerzos para promover la rápida identificación y el tratamiento oportuno, adecuado y agresivo de esta afección.[1]

Durante las últimas décadas los anestesiólogos han tenido que enfrentar un número progresivamente mayor de pacientes portadores de enfermedad arterial coronaria, de los cuales un gran porcentaje son sometidos a cirugías no cardiacas. Debido a lo anterior, día a día se tiene información reciente acerca de la presentación de la isquemia, su evaluación y su manejo en los periodos preoperatorio, transoperatorio y posoperatorio.

ISQUEMIA MIOCÁRDICA

Una definición sencilla y simple de isquemia consiste en la ausencia de flujo arterial.[2] Otros la han definido como la interrupción del aporte de oxígeno acompañado de una acumulación de metabolitos a consecuencia de un descenso en la perfusión.

La ausencia de flujo sanguíneo se denomina isquemia total o global, y es el resultado de una serie de cambios interrelacionados que se presentan en pocos segundos una vez iniciada ésta. Desde principios del siglo XXI se demostró que después de ligar una arteria coronaria desaparece la contracción del músculo cardiaco y la zona afectada presenta cianosis, dilatación y abombamiento.[3] La causa de estos cambios es la ausencia de flujo arterial, el cual depriva a los tejidos de oxígeno y demás sustratos, además de la acumulación de metabolitos producto de la isquemia.[4] Unos pocos segundos posteriores al cese del flujo sanguíneo el metabolismo energético se convierte en anaerobio, teniendo como consecuencia la desviación del metabolismo y del potencial de membrana, el cese de la función contráctil y la aparición de los cambios electrocardiográficos.

A pesar de todo ello, el metabolismo continúa en los miocitos isquémicos, acumulándose así los productos metabólicos derivados de la propia isquemia, como son el lactato, los iones hidrógeno y los fosfatos inorgánicos, mismos que son denominados como "carga osmótica".[4] Desde luego que la deficiencia de oxígeno es la principal causa de la isquemia; sin embargo, estas reacciones están influidas por la carga osmótica y en especial por la acidosis que se desarrolla a consecuencia de la ausencia de flujo.

La isquemia miocárdica suele acompañarse de desaparición de la contracción normal en una zona localizada del miocardio, por lo que la contracción se vuelve asinérgica.[5] Los efectos inmediatos de la función miocárdica regional después de una oclusión coronaria aguda incluyen movimiento paradójico, discinesia o abombamiento sistólico de la zona isquémica central, contracción disminuida (acinesia o hipocinesia) en la zona adyacente e hipoperfusión compensadora del miocardio normal no afectado; esta última está mediada en parte por una estimulación adrenérgica en la zona adya-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cente.[6] Una disminución de 80% del riego sanguíneo causa una acinesia y una de 95% causa abombamiento sistólico o discinesia. Es por ello que en los pacientes con infarto del miocardio previo hay disfunción regional del ventrículo izquierdo; aunque el daño sea limitado, la hiperfunción del miocardio regional conserva la función global del ventrículo izquierdo.

Desde los primeros estudios de investigación acerca de la cardiopatía isquémica en la década de 1970 se consideró que después de la presencia de una isquemia miocárdica grave el músculo cardiaco se lesiona a tal grado que se desarrolla un infarto. Se considera que después de un episodio breve de isquemia grave existe una disfunción prolongada, con retorno gradual de la actividad contráctil, lo cual se llama concusión miocárdica o miocardio aturdido, o *stunning*[7] (recuperación mecánica retardada a pesar de una reperfusión completa después de la isquemia).

Después se hizo evidente que la función cardiaca podía estar crónicamente deprimida como consecuencia de una isquemia crónica grave y que esta disfunción miocárdica podía mejorar rápidamente con el alivio de la isquemia. A este trastorno se le denominó miocardio hibernante, el cual fue descrito por Rahimtoola[8–10] como "un estado persistentemente dañado tanto de la función miocárdica como de la función ventricular izquierda en reposo, debido a un flujo sanguíneo coronario reducido, que puede ser restablecido parcial o totalmente hacia lo normal si la relación de aporte–consumo miocárdico de oxígeno es favorablemente alterada" (mejoría del flujo sanguíneo y reducción del consumo).

En fechas recientes el miocardio aturdido se dividió en un estado agudo, en el cual la función mecánica se recupera en minutos u horas, y en un estadio crónico, donde la recuperación se produce en semanas o meses. Cuando la recuperación es incompleta, se le denomina miocardio mutilado o lacerado: *maimed myocardium.*[11] El cuadro 33–1 resume algunos aspectos comparativos entre los diferentes estados isquémicos.

No sólo la isquemia convencional es difícil de definir y entender por completo, puesto que existen ciertos síndromes isquémicos que pueden causar una potencial confusión. De ellos, el que presenta una incrementada frecuencia de incidencia es la isquemia silenciosa, la cual se asocia con anormalidades de movimiento regional y transitorio de la pared ventricular izquierda.[12]

La isquemia silenciosa o asintomática ha sido definida como una elevación transitoria del segmento ST, donde la mayoría de los pacientes con manifestaciones sintomáticas de isquemia pueden tener isquemia miocárdica silenciosa.[13] Desde el punto de vista clínico, la isquemia miocárdica silenciosa ocurre en los siguientes casos: angina estable, angina inestable, angina variante, angina posinfarto, sobreviviente de paro cardiaco, trasplante de corazón, posterior a angioplastia coronaria, después de revascularización coronaria, presencia de múltiples factores de riesgo cardiovascular y diabetes.

Se han propuesto varias explicaciones acerca de la ausencia de síntomas y cambios isquémicos en el electrocardiograma para este síndrome coronario, las cuales se dividen en dos. La primera postula que los pacientes portadores de isquemia silenciosa tienen menos miocardio isquémico, en comparación con un episodio sintomático de isquemia. La duración de la isquemia puede ser breve en el paciente asintomático y en algunos casos la presencia de colaterales puede limitar la extensión de la isquemia. La segunda consiste en un sistema defectuoso de aviso de angina, debido quizá a daño en el sistema nervioso previo al infarto del miocardio, presencia de diabetes u otro tipo de neuropatía, o una gran variabilidad en el umbral de dolor de los diferentes pacientes.

Uno de los grandes problemas consiste en poder detectar quiénes son los portadores de isquemia miocárdica silenciosa. Hasta el momento, y aunque no de manera perfecta, una manera fácil y con un costo más accesible es la prueba de esfuerzo. Si en el electrocardiograma de reposo se identifica a un paciente asintomático con cambios en el segmento ST, el diagnóstico de isquemia puede ser confirmado, al igual que el observado en una prueba de esfuerzo.

Cuadro 33–1. Hallazgos comparativos entre los diferentes estados de isquemia miocárdica reversible

Hallazgos	Miocardio aturdido	Miocardio hibernante	Miocardio mutilado
Duración de la isquemia	Minutos	Semanas/meses	Horas
Contractilidad	Disminuida	Disminuida	Disminuida
Necrosis	Ausente	Ausente	En zonas
Reflujo	Completo	Variable	Tardío e incompleto
Reversibilidad	Completa	Completa	Incompleta
Tiempo de recuperación	Días/semanas	Meses/años	Semanas/meses
Modelo experimental	Definitivo	Probable	Probable

Tomado de: Yellon DM: *New ischemic syndromes,* 1997.

Sin embargo, ¿cuál es el significado clínico de la isquemia silenciosa? Existen suficientes pruebas de que la isquemia asintomática no es diferente de la que presentan los pacientes con manifestaciones clínicas de isquemia.[14]

En relación con el pronóstico, Pepine y col.[15] observaron que el atenolol comparado con el placebo fue capaz de reducir la isquemia durante las actividades diarias y el riesgo de pronóstico adverso en lo que se refiere principalmente a la agudización de la angina en los pacientes asintomáticos o con síntomas menores. En opinión de los autores, esto se aplica a todos los betabloqueadores y no es específico del medicamento antes mencionado, aunque cabe señalar que es el más estudiado desde el punto de vista perioperatorio.

A pesar de lo anterior, los principios de la terapéutica deben ser los mismos para los pacientes con isquemia miocárdica, sean asintomáticos o sintomáticos. Entre estas estrategias se encuentran la modificación de los factores de riesgo, la terapéutica agresiva con medicamentos, la angioplastia y la colocación de *stents*, y la cirugía de revascularización coronaria en cualquiera de sus modalidades actuales.

El abordaje actual del paciente isquémico que es sometido a cirugía no cardiaca se divide en tres periodos:

- Preoperatorio.
- Transoperatorio.
- Posoperatorio.

PERIODO PREOPERATORIO

Este periodo comprende los siguientes objetivos:

1. Consideraciones perioperatorias y valoración de riesgo.
2. Necesidad de otras pruebas diagnósticas y tratamientos.
3. Estrategias de manejo perioperatorio.

Desde el punto de vista perioperatorio, en la cirugía no cardiaca es importante conocer la incidencia de isquemia en la población quirúrgica. El concepto inicial de reinfarto perioperatorio fue descrito hace aproximadamente 40 años,[16] y es la mejor evidencia de que la enfermedad arterial coronaria representa un factor sustancial de riesgo en los pacientes llevados a cirugía. Los estudios posteriores demostraron que los pacientes con evidencia electrocardiográfica de infarto del miocardio previo tenían una incidencia entre 6 y 8% de recurrencia de infarto del miocardio perioperatorio.[17] Después de lo anterior, se concluyó que la incidencia era de 6% en los primeros tres meses, mayor que en los segundos tres meses. El diagnóstico de infarto típicamente se diagnosticó entre el segundo y el cuarto días con una mortalidad superior a 50%. En relación con la técnica anestésica utilizada, se observó que no existía asociación con la incidencia de reinfarto.

A mediados de la década de 1980 se publicó un estudio observacional donde se reportaba una reducción de 75% de reinfarto perioperatorio.[18] Después de un análisis retrospectivo se estableció una hipótesis con la finalidad de reducir la morbimortalidad, la cual incluía el uso de betabloqueadores, con control de la frecuencia cardiaca y la administración de inotrópicos y vasodilatadores para el control hemodinámico en lugar del uso de vasopresores, con lo cual se previno el incremento en las resistencias vasculares sistémicas.

Como parte del monitoreo se utilizaron el análisis del segmento ST y los catéteres intraarteriales y de flotación pulmonar, con el fin de medir la presión y el gasto cardiaco, mismos que continuaron en el posoperatorio con un manejo de tres días en la unidad de terapia intensiva hasta que los valores hemodinámicos retornaron a los valores normales.

Este estudio ha sido muy criticado, ya que los casos controles utilizados fueron históricos y no es posible juzgar si los cambios en el manejo médico fueron los responsables de la disminución de la morbimortalidad.

Los estudios posteriores han podido confirmar la disminución en la incidencia de reinfarto y cirugía después de los seis meses[19] (cuadro 33–2). Goldman[20] clasificó a los pacientes con infarto del miocardio reciente en tres grupos:

1. Pacientes en los que la cirugía tiene un carácter urgente para la conservación de la vida y debe ser practicada a pesar del riesgo cardiaco.
2. Pacientes en los que la cirugía es electiva y puede ser retardada alrededor de tres meses, cuando el infarto haya sanado y el paciente vuelva a su estado de base funcional, o de seis meses, cuando el paciente esté totalmente recuperado.
3. Cuando la cirugía no es una urgencia absoluta, pero no debe retrasarse, debido a que aumenta el riesgo originado por la patología quirúrgica de base. Entre los pacientes con estas características se incluyen los que muestran patología vascular severa y los portadores de tumores potencialmente resecables.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 33–2. Riesgo de reinfarto o muerte cardiaca en pacientes con historia de infarto del miocardio

Meses después infarto del miocardio	Dato estadístico antes de 1976	Rao y col.	Shah y col.	Rivers*
0 a 3	31%	6% (3/52)	4% (1/23)	17% (5/30)
4 a 6	15%	25% (2/86)	0% (0/18)	
> 6	5%	1.5% (9/595)	6% (10/174)	

* Sólo pacientes vasculares. Tomado de: Goldman L: *Anesth Analg* 1995;80:810–812.

Recientemente se observó que la incidencia de infarto del miocardio perioperatorio es un evento de presentación temprana, donde el pico de incidencia ocurre durante la primera noche del posoperatorio, que ocasionalmente se asocia con dolor en el pecho y la mayoría de las veces es de naturaleza electrocardiográfica no–Q.[21]

Una de las grandes preguntas a contestar es si la cirugía debe ser diferida seis meses después de haberse presentado un infarto del miocardio.

Es del conocimiento general, y casi dogmático, con base en la evidencia anterior, que la cirugía sólo debe practicarse en condiciones de emergencia cuando un paciente es portador de un infarto del miocardio con evolución menor de seis meses.

En los estudios de experimentación en animales se demostró que existe una zona alrededor del infarto que se mantiene en riesgo de extensión.

Esto es cuestionado, ya que se ha observado que los infartos perioperatorios ocurren en áreas miocárdicas distales a infartos previos y que la mayoría de ellos reflejan la ruptura de una placa, más que la progresión de una oclusión o estenosis.[22]

Gracias a estas observaciones fue posible elaborar una hipótesis alternativa: el infarto del miocardio es sólo un marcador de enfermedad arterial coronaria. Si ello es cierto, los candidatos a cirugía con antecedentes de infarto del miocardio deberán ser evaluados con el mismo criterio que los pacientes con diagnóstico de enfermedad coronaria y en quienes se estratificó un riesgo. La diferencia es muy clara, en comparación con la población quirúrgica en general (cuadro 33–3).

En el análisis de estudios previos relacionados con el reinfarto perioperatorio,[23] 8 de 9 estudios, con excepción del CASS *(Coronary Artery Surgical Study)* no pudieron justificar el establecimiento de un periodo de tiempo arbitrario para diferir la cirugía después de un infarto del miocardio.

De todo esto se llegó a la conclusión de que los pacientes con infarto del miocardio previo tienen enfermedad coronaria y, por lo tanto, deben ser evaluados como candidatos a cirugía y anestesia de una manera similar a todos los otros candidatos quirúrgicos con diagnóstico de enfermedad arterial coronaria.

Los beneficios de diferir o retrasar la cirugía entre tres y seis meses después de un infarto del miocardio aún son motivo de controversia y en algunos casos no se han comprobado.[24]

En la valoración de riesgo se incluyen ciertas variables que tienen un valor potencial como factores de predicción preoperatorios, donde algunos de ellos son incuestionables como predictores significativos de morbilidad cardiaca, como el infarto del miocardio reciente y la insuficiencia cardiaca congestiva. Otros, como la angina de pecho, la hipertensión arterial y la diabetes, son más controvertidos. La adecuada identificación de estos factores ayuda al abordaje preoperatorio y provee las bases para la selección de las diferentes pruebas.

Las pruebas especializadas llevadas a cabo en la población general (monitoreo holter, prueba de esfuerzo, estudio de medicina nuclear, ecocardiografía bidimensional y de esfuerzo, y angiografía coronaria) tienen baja sensibilidad en los pacientes sanos, pero son lo suficientemente representativas en los pacientes con sospecha de enfermedad arterial coronaria (teorema de Bayes). Sus objetivos son:

1. Determinar el estado de la función ventricular.
2. Cantidad de miocardio en riesgo de isquemia.
3. Necesidad de intervenciones previas al acto quirúrgico (angioplastia antes de la cirugía).

Cuadro 33–3. Riesgo de infarto del miocardio perioperatorio en pacientes con enfermedad arterial coronaria

Grupo de pacientes	Frecuencia de infarto
Población quirúrgica general	0.2%
Infarto del miocardio previo >6 meses)	6%
Infarto del miocardio reciente entre 3 y 6 meses	15%
Infarto del miocardio reciente < 3 meses	30%
Antecedentes de revascularización coronaria	1 a 2%

Los estudios realizados en los pacientes cardiópatas se dividen en estudios cardiacos no invasivos y estudios invasivos.

Estudios cardiacos no invasivos

1. **Electrocardiograma de 12 derivaciones.** Se realiza en estado de reposo, y los datos más relevantes, que hay que buscar son los siguientes:
   - Frecuencia cardiaca.
   - Ritmo.
   - Eje eléctrico.
   - Isquemia.
   - Infarto.
   - Hipertrofia.
2. **Radiografía de tórax.** En este estudio hay que buscar los siguientes datos más relevantes:
   - Tamaño cardiaco (cardiomegalia)
   - Flujo vascular pulmonar.
3. **Prueba de esfuerzo o prueba de tolerancia al ejercicio.** Esta prueba tiene una sensibilidad de 65% y una especificidad de 90%, pero puede llegar a tener una sensibilidad de 85% en los pacientes con enfermedad trivascular y con enfermedad del tronco de la coronaria izquierda. Una prueba normal no por fuerza excluye la enfermedad arterial coronaria. Entre los cambios importantes para identificar en esta prueba se encuentran:
   - Umbral de isquemia.
   - Localización de la isquemia miocárdica.
   - Disfunción ventricular.
   - Arritmias.
   - Cambios en la respuesta presora.
4. **Monitoreo electrocardiográfico ambulatorio** (Holter). Su adecuada práctica preoperatoria detecta los frecuentes episodios de isquemia miocárdica silenciosa, los cuales tienen una buena correlación con los episodios de isquemia intraoperatoria y posoperatoria. Los puntos clave a buscar son:
   - Depresión del segmento ST.
   - Arritmias.
5. **Ecocardiografía bidimensional y de esfuerzo.** Esta técnica provee información acerca de la función ventricular global y regional. Las anormalidades de movimiento regional y la fracción de eyección detectada y cuantificada por este método tienen una buena correlación con los hallazgos angiográficos. Los puntos específicos a buscar son:
   - Alteraciones de movimiento segmentario de la pared.
   - Fracción de eyección.
   - Función valvular.
   - Defectos anatómicos congénitos.
6. **Ecocardiografía dinámica.** El advenimiento de la digitalización de la imagen ecocardiográfica ha permitido el estudio minucioso del engrosamiento sistólico de las paredes del ventrículo izquierdo en todas sus regiones, tanto en condiciones basales como después de realizar un ejercicio (ecocardiograma de esfuerzo) o de estimular simultáneamente el inotropismo (dobutamina) y el cronotropismo (atropina) cardiacos, con objeto de incrementar el MVO_2 y descubrir si en algunas de las regiones se obtiene una respuesta isquémica. De esta forma puede identificarse la presencia de miocardio hibernante o aturdido.[25]
7. **Pruebas farmacológicas de estrés** (talio 201 y sestamibi). Los estudios con talio después de ejercicio o de inyección de dipiridamol (vasodilatador coronario) tienen una alta sensibilidad y una muy buena especificidad para detectar enfermedad arterial coronaria, especialmente en enfermedades de dos o tres vasos. Con él, se pueden identificar defectos de perfusión fijos o reversibles. Es especialmente útil en pacientes con una pobre condición física o con severa enfermedad vascular periférica.

Estudios cardiacos invasivos

Coronariografía

La angiografía coronaria (coronariografía) representa la regla de oro para evaluar la enfermedad arterial coronaria asociada con un bajo índice de complicaciones (< 1%). Este estudio sólo debe realizarse para determinar si el paciente puede beneficiarse de la angioplastia percutánea transluminal o de la revascularización coronaria previa a la cirugía no cardiaca. Deben definirse la localización y la gravedad de las oclusiones. En general, las lesiones estenóticas fijas entre 50 y 75% casi siempre son significativas. La gravedad de la enfermedad se expresa de acuerdo con el número de vasos afectados. Dentro de este estudio se realiza la ventriculografía con medición de las presiones intracardiacas y la medición de la fracción de eyección. Cabe mencionar que los indicadores de disfunción ventricular son los siguientes: fracción de eyección < 50%, presión diastólica final del ventrículo izquierdo > 18 mmHg después de la inyección de medio de contraste, índice cardiaco < 2.2 L/min/m^2 y anormalidades de la pared, como hipocinesia, acinecia o discinesia.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En 1996 la Sociedad Americana del Corazón (AHA) y el Colegio Americano de Cardiólogos (ACC) dictaminaron las Guías para la Evaluación Cardiovascular Perioperatoria en Cirugía no Cardiaca,[26] cuyo propósito es comprometer a los médicos en el cuidado de los pacientes sometidos a cirugía no cardiaca durante los periodos preoperatorio, operatorio y posoperatorio.

Entre ellas destaca la elaboración de ciertos marcadores clínicos, los cuales se definieron como Predictores Clínicos de Riesgo Cardiovascular (infarto del miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva y muerte) y se dividen de la siguiente manera:

A. Predictores clínicos mayores:
- **1.** Síndromes coronarios inestables:
  - 1.1. Infarto del miocardio reciente (entre 7 y 30 días) con evidencia de importante riesgo isquémico por síntomas clínicos o por estudios no invasivos.
  - 1.2. Angina severa o inestable (Clasificación Canadiense III o IV).
- **2.** Insuficiencia cardiaca congestiva descompensada.
- **3.** Arritmias:
  - 3.1. Bloqueo AV de tercer grado:
  - 3.2. Arritmias ventriculares sintomáticas en presencia de enfermedad cardiaca.
  - 3.3. Arritmias supraventriculares sin control de la frecuencia ventricular.
- **4.** Enfermedad valvular severa.

B. Predictores clínicos intermedios:
- **1.** Angina de pecho leve (Clasificación Canadiense I o II).
- **2.** Infarto del miocardio previo con ondas Q patológicas.
- **3.** Insuficiencia cardiaca congestiva compensada.
- **4.** Diabetes mellitus.

C. Predictores clínicos menores:
- **1.** Edad avanzada.
- **2.** Anomalías en el ECG (hipertrofia ventricular izquierda, bloqueo de rama izquierda y anormalidades del segmento ST).
- **3.** Otros ritmos diferentes al sinusal (fibrilación auricular).
- **4.** Baja capacidad funcional (incapacidad para subir cinco escalones).
- **5.** Historia de enfermedad vascular cerebral.
- **6.** Hipertensión arterial no controlada.

El significado clínico de esta clasificación radica en que si existen predictores mayores se requiere un tratamiento intensivo, el cual puede resultar en retrasar la cirugía o cancelarla, a menos que se trate de una urgencia. Si hay predictores intermedios, se valoran las complicaciones cardiacas perioperatorias y se justifica una cuidadosa valoración del estado cardiovascular actual. No se ha demostrado que con los predictores menores, de manera independiente, se incremente el riesgo perioperatorio.

También se elaboró una clasificación de riesgo específico de cirugía, la cual relaciona dos factores muy importantes: el tipo de cirugía por sí misma y el grado de estrés hemodinámico asociado con cada procedimiento. Esta clasificación se estratifica de la siguiente manera:

A. Riesgo alto (riesgo cardiaco > 5%).
- **1.** Cirugía mayor de emergencia, sobre todo en paciente ancianos.
- **2.** Cirugía de aorta o de grandes vasos.
- **3.** Cirugía vascular periférica.
- **4.** Procedimientos quirúrgicos prolongados asociados con un gran recambio de volumen o pérdida de sangre.

B. Riesgo intermedio (riesgo cardiaco < 5%)
- **1.** Endarterectomía carotídea.
- **2.** Cirugía de cabeza y cuello.
- **3.** Procedimientos intratorácicos e intraperitoneales.
- **4.** Procedimientos ortopédicos.
- **5.** Cirugía de próstata.

C. Riesgo bajo (riesgo cardiaco < 1%)
- **1.** Procedimientos endoscópicos.
- **2.** Procedimientos superficiales.
- **3.** Cirugía de cataratas.
- **4.** Cirugía de mama.

Esta clasificación se basa en el resultado de diferentes estudios, pero es de llamar la atención que los procedimientos vasculares presentan un riesgo alto, debido a la asociación con la enfermedad coronaria, lo cual justifica un cuidadoso estudio dirigido a la isquemia miocárdica.

Con todo lo anterior se elaboraron algoritmos que ofrecen las rutas críticas que seguirán los diferentes enfermos (figuras 33–1 a 33–4).

El *American College of Physicians*[27] dictaminó unas guías para la valoración del riesgo perioperatorio de la enfermedad arterial coronaria asociado con cirugía mayor no cardiaca. Ellas resumen la evidencia de la evaluación clínica (historia, examen físico y electrocardiografía) y la evaluación no invasiva del paciente.

Gracias a esto fue posible elaborar un Índice de Riesgo Cardiaco (cuadro 33–4), donde se toma en cuenta la Clasificación Canadiense de Angina (0 = asintomático, I = angina con ejercicio extremo, II = angina con ejerci-

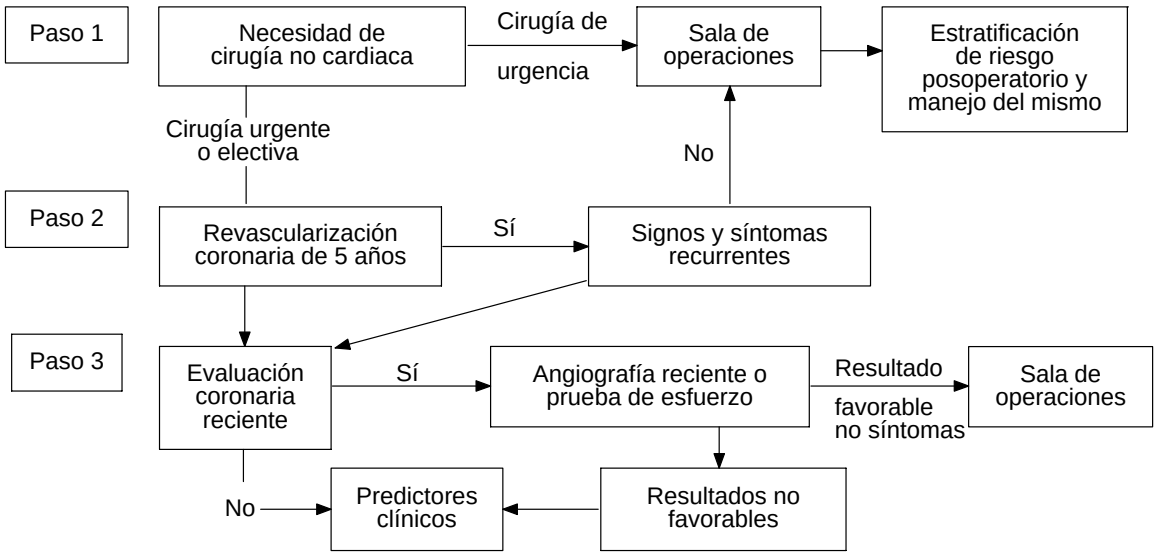


Figura 33–1.

cio moderado, III = angina al caminar una o dos cuadras, IV = incapacidad para desarrollar cualquier actividad física por angina):

- Riesgo alto: es capaz de predecir > 15% de riesgo de eventos cardiacos perioperatorios. Corresponde a la clase II–III del Índice de Riesgo Modificado.
- Riesgo intermedio: es capaz de predecir entre 3 y 15% de riesgo de eventos cardiacos perioperatorios.
- Riesgo bajo: puede predecir < 3% de riesgo de eventos cardiacos perioperatorios y corresponde a la clase I del Índice de Riesgo Modificado.

Las estrategias de manejo se muestran en las figuras 33–5 y 33–6.

Tratamiento de la enfermedad arterial coronaria

Existen cinco objetivos en el tratamiento de los pacientes con enfermedad arterial coronaria isquémica:[26]

1. Corrección de los factores de riesgo coronario en un intento por disminuir la progresión de la enfermedad.

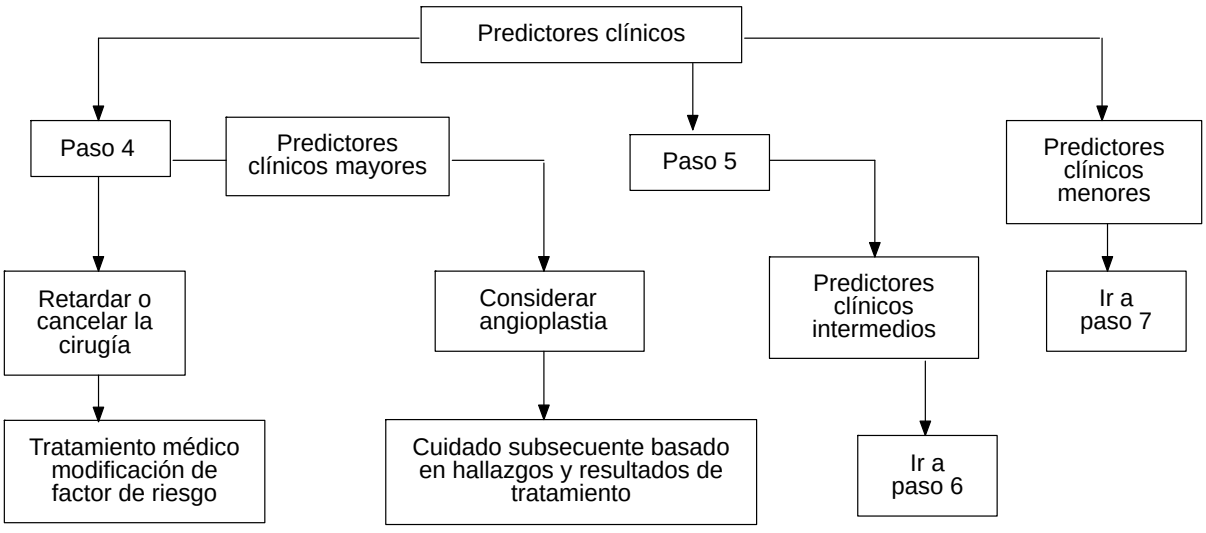


Figura 33–2.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

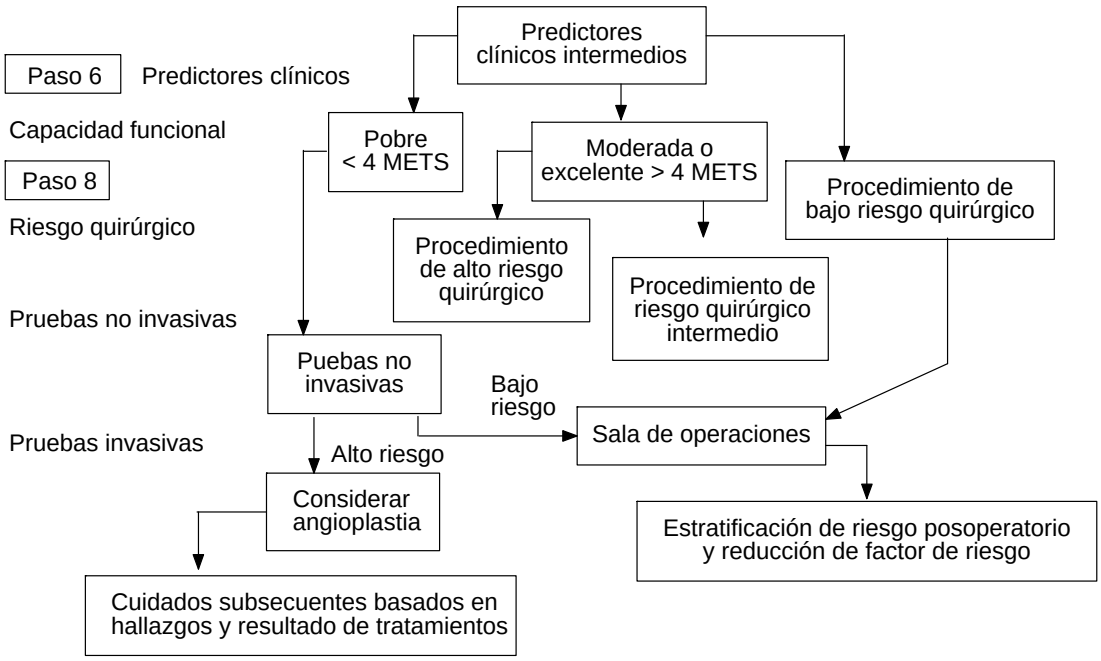


Figura 33–3.

2. Modificación del estilo de vida del paciente para eliminar el estrés y mejorar la tolerancia al ejercicio.
3. Tratamiento de condiciones médicas asociadas que puedan exacerbar la isquemia, como la hipertensión arterial, la anemia, la hipoxemia, la tirotoxicosis, la fiebre, la infección y el efecto adverso de algunos fármacos.
4. Manipulación farmacológica de la relación aporte–consumo miocárdico de oxígeno.
5. Corrección de lesiones coronarias mediante la angioplastia percutánea transluminal o la cirugía de revascularización coronaria.

Con excepción de los dos primeros puntos, estos tratamientos son de una gran relevancia para el anestesiólogo.

Estos mismos principios deben aplicarse tanto en la sala de operaciones como en las unidades de recuperación o terapia intensiva.

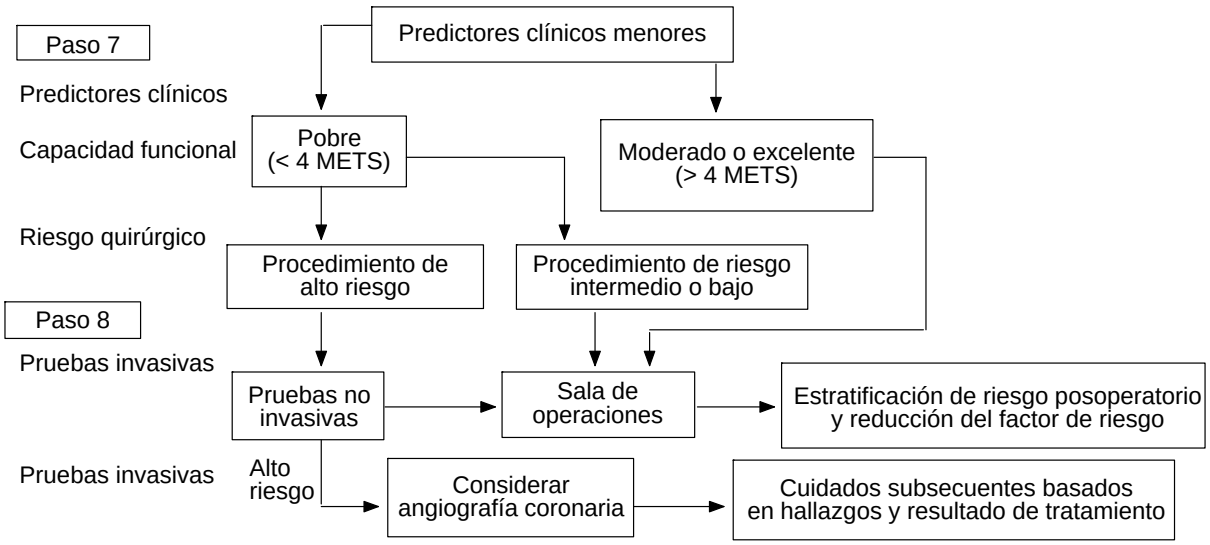


Figura 33–4.

Cuadro 33–4. Índice modificado de riesgo

Variable	Puntos
Infarto del miocardio < 6 meses	10
Infarto del miocardio > 6 meses	5
Clasificación de Angina Canadiense III	10
Clasificación de Angina Canadiense IV	20
Edema pulmonar alveolar de una semana	10
Edema pulmonar alveolar ocasional	5
Estenosis aórtica crítica	20
Arritmias: otros ritmos que no sean el sinusal o sinusal más extrasístoles auriculares prematuras o > 5 extrasístoles ventriculares en el ECG	5
Deficiente estado general: PaO_2 < 60 mmHg, $PaCO_2$ > 50 mmHg, K < 3 mmol/L, urea > 50 mmol/L, creatinina > 260 μ mol/L	5
Edad > 70 años	5
Cirugía de emergencia	10

Clase I: de 0 a 15 puntos. Clase II: de 20 a 30 puntos. Clase III: más de 30 puntos. Tomado de: American College of Physicians: *Ann Intern Med* 1997;127(4):309–312.

Entre los agentes farmacológicos más utilizados se encuentran los nitratos, los bloqueadores de canales de calcio y los betabloqueadores. Cualquiera de estos medicamentos puede ser utilizado en el caso de una angina leve. Los bloqueadores de canales de calcio son los fármacos de elección para los pacientes con angina vasoespástica, mientras que los betabloqueadores son utilizados en pacientes con angina de ejercicio y buena función ventricular. Los nitratos son utilizados en ambos tipos de angina. La comparación entre ellos se resume en el cuadro 33–5.

Nitratos

Los nitratos relajan todos los músculos vasculares, pero tienen mucho mayor efecto sobre la vasculatura venosa que la arterial.

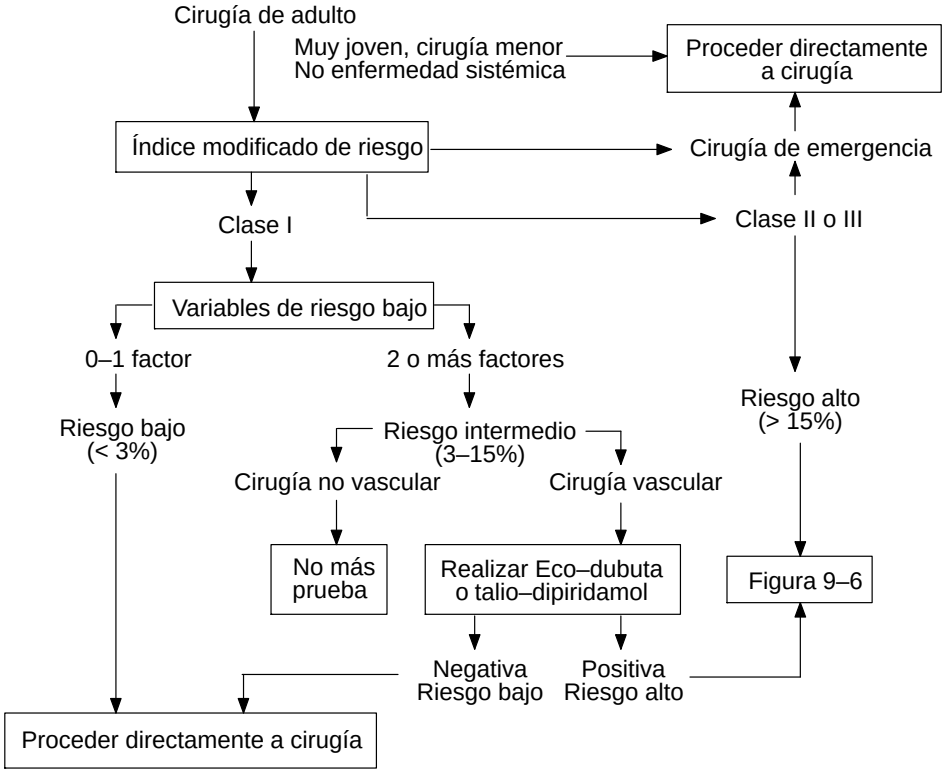


Figura 33–5.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

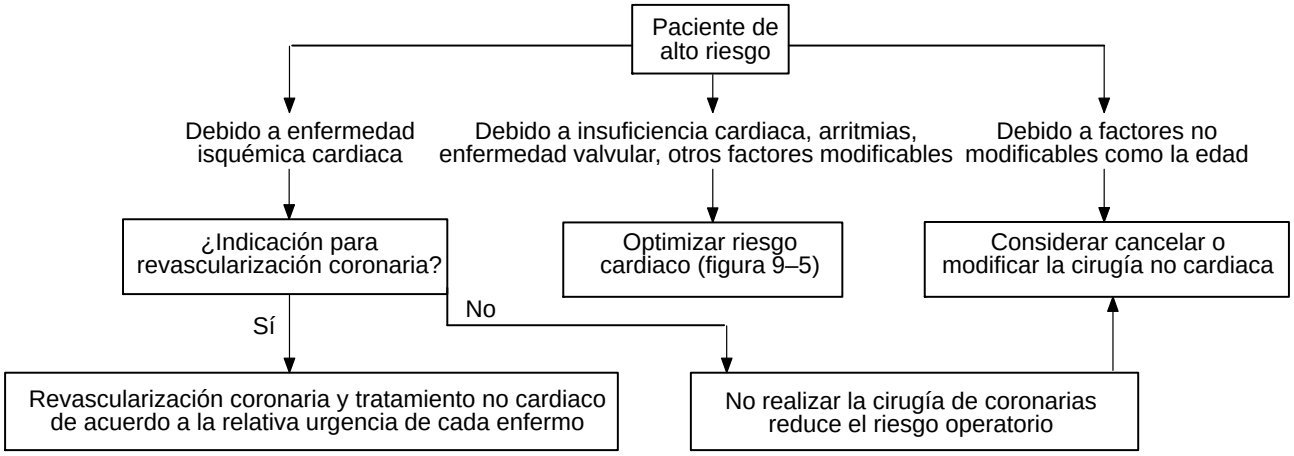


Figura 33–6.

El mecanismo principal de acción ocurre con la generación de óxido nítrico, que a través de la enzima óxido nítrico sintetasa, presente en el músculo liso vascular, resulta en un incremento de las concentraciones de GMPc, que es causante directo de la vasodilatación.[29]

La disminución del tono venoso y la reducción del retorno al corazón (precarga) reducen la tensión de la pared y la poscarga, teniendo como efecto principal la disminución del consumo miocárdico de oxígeno.

Los nitratos dilatan las arterias coronarias. Actúan de preferencia a nivel del subendocardio, incrementando el flujo sanguíneo en las áreas isquémicas. La redistribución del flujo sanguíneo coronario depende parcialmente de la presencia de colaterales en la circulación coronaria.

Bloqueadores de los canales de calcio

Estos agentes reducen el consumo miocárdico de oxígeno debido a la disminución de la poscarga y el aumento del aporte por el aumento del flujo sanguíneo coronario (vasodilatación coronaria).[30] Las dosis y los efectos de cada uno de ellos se resumen en el cuadro 33–6.

Al parecer, todos estos agentes potencian los efectos de los relajantes musculares despolarizantes y no despolarizantes, así como los efectos circulatorios de los anestésicos volátiles. El verapamilo puede disminuir modestamente los requerimientos anestésicos. El verapamilo y el diltiazem pueden potenciar la depresión de la contractilidad cardiaca y la conducción del nodo AV producida por los anestésicos volátiles, mientras que el nifedipino potencia los efectos vasodilatadores sistémicos.

Betabloqueadores

Estos medicamentos disminuyen el consumo miocárdico de oxígeno mediante la reducción de la frecuencia cardiaca y de la contractilidad; en algunos casos también pueden disminuir la poscarga.

Un bloqueo óptimo es el que presenta una frecuencia cardiaca en reposo entre 50 y 60 latidos por minuto y previene un incremento con el ejercicio < 20 latidos por minuto. Entre los diferentes agentes disponibles (cuadro 33–7) se encuentran algunos con diferentes propiedades en relación con la selectividad del receptor, como la actividad intrínseca (agonismo parcial) y las propie-

Cuadro 33–5. Comparación de agentes antianginosos

Parámetros	Nitratos	Verapamilo	Nifedipino, nicardipino, nimodipino	Diltiazem	Betabloqueador
Precarga	↓↓	=	=	=	=/↑
Poscarga	↓	↓	↓↓	↓	=
Contractilidad	=	↓↓	=	↓	↓↓↓
Automatismo NS auricular	↑/=	↓↓	↑/=	↓↓	↓↓↓
Conducción AV	=	↓↓↓	=	↓↓	↓↓↓
Vasodilatación coronaria	↑	↑↑	↑↑↑	↑↑	=/↓
Vasodilatación sistémica	↑↑	↑	↑↑	↑	=/↓

↑ Incremento. = Sin cambios. ↓ Disminución.

Cuadro 33–6. Bloqueadores de canales de calcio

Agente	Vía de administración	Dosis	Vida media (horas)	Indicaciones		Vasoespasmo cerebral	TSV
				Angina	HTA		
Verapamilo	Oral	40 a 240 mg	5	+	+		+
	IV	5 a 15 mg	5	+			+
Nifedipino	Oral	30 a 180 mg	2	+	+		
	Sublingual	10 mg	2	+	+		
Diltiazem	Oral	30 a 60 mg	4	+	+		+
	IV	0.25 a 0.35 mg/kg	4	+	+		+
Nicardipino	Oral	60 a 120 mg	2 a 4	+	+		
	IV	0.25 a 0.5 mg/kg	2 a 4		+		
Nimodipino	Oral	240 mg	2			+	
Bepridil	Oral	200 a 400 mg	24	+			

HTA: hipertensión arterial; TSV: taquicardia supraventricular.

dades estabilizadoras de membrana (efecto antiarrítmico).[31] Los agentes con actividad intrínseca son mejor tolerados en los pacientes con disfunción ventricular moderada. Los betabloqueadores no selectivos se contraindican en los pacientes con disfunción ventricular significativa, anormalidades de conducción y enfermedad broncoespástica.

Los pacientes con angina que va de moderada a severa con frecuencia requieren una combinación con dos o tres tipos de agentes. Es de suma importancia no suspender los betabloqueadores, ya que se puede precipitar un súbito incremento en los periodos de isquemia.[28]

PERIODO TRANSOPERATORIO

Este periodo incluye dos grandes objetivos:

1. Prevenir las consecuencias fisiológicas de la isquemia.
2. Prevenir el infarto del miocardio.

La estabilidad hemodinámica durante el transoperatorio es el evento que logra cumplir con los objetivos antes mencionados. Ello es posible mediante el control intraoperatorio de la frecuencia cardiaca y la presión arterial. En otras palabras, mantiene la relación aporte–consumo miocárdico de oxígeno que, desde el punto de vista intraoperatorio, puede ser alterada por la activación del sistema nervioso simpático (hipertensión y taquicardia).

Una de las razones más importantes para detectar los eventos isquémicos intraoperatorios es la de prevenir los efectos deletéreos de la isquemia, como son el edema pulmonar, la inestabilidad hemodinámica, las arritmias y el infarto del miocardio.[32]

A mediados de la década de 1980[33] se reportó que aproximadamente la mitad de los episodios de isquemia transoperatorios fueron detectados cuando se relacionaron con cambios hemodinámicos definidos previamente como significativos. En la década actual se identificó que la incidencia de los periodos de isquemia fue menor que en el posoperatorio —sin mucha diferencia con el preoperatorio—,[34] sin tratar de restarle importancia al momento quirúrgico.

Monitoreo

El objetivo principal es la detección intraoperatoria de la isquemia mediante la identificación de cambios electrocardiográficos, alteraciones hemodinámicas o anormalidades de la movilidad segmentaria de la pared ventricular.

Electrocardiografía

El uso intraoperatorio del electrocardiograma (ECG) se ha incrementado durante las últimas décadas. Su importancia actual como un monitor estándar es bien reconocida, ya que tiene la capacidad de identificar cambios en el segmento ST que constituyen isquemia.

La sensibilidad del ECG para detectar isquemia se relaciona con el número de derivaciones monitoreadas. Los diversos estudios indican que las derivaciones V5, V4, DII, V2 y V3 son las más útiles. Con ellas se ha logrado una sensibilidad en la detección de isquemia de hasta 90%.[35]

En general, con la derivación DII se identifican los cambios isquémicos de la pared inferior y los trastornos

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 33–7. Comparación de los betabloqueadores

Agente	Selectividad B	Vida media	Efecto simpaticomimético	Bloqueo alfa	Estabilizador de membrana
Acebutolol	+	2 a 4 h	+		+
Atenolol	++	5 a 9 h			
Betaxolol	++	14 a 22 h			
Esmolol	++	9 min			
Metoprolol	++	3 a 4 h			±
Bisoprolol	+	9 a 12 h			
Oxprenolol		1 a 2 h	+		+
Alprenolol		2 a 3 h	+		+
Pindolol		3 a 4 h	++		±
Penbutolol		5 h	+		+
Carteolol		6 h	+		
Labetalol		4 a 8 h		+	±
Propranolol		3 a 6 h			++
Timolol		3 a 5 h			
Sotalol*		5 a 13 h			
Nadolol		10 a 24 h			

* Propiedades antiarrítmicas únicas.

del ritmo y con V5 se detectan los cambios isquémicos de la pared anterior. En la actualidad ciertos monitores poseen la capacidad de examinar de manera computarizada los cambios en el segmento ST, recordando que las elevaciones o los cambios en el mismo son indicativos de isquemia, vasoespasmo o infarto.

Monitoreo hemodinámico

Las anormalidades hemodinámicas más comunes observadas durante los episodios de isquemia son la hipertensión y la taquicardia, por lo que, desde el punto de vista hemodinámico, se recomienda:

1. **Presión arterial no invasiva.** La presión arterial se mide mediante un oscilómetro automático que cicla cada 2 o 3 min y es un método con una buena sensibilidad para evaluar la presión arterial media. Este artefacto forma parte del monitoreo rutinario en todos los pacientes.
2. **Presión arterial invasiva.** Consiste en colocar una cánula o catéter intraarterial en todo paciente con enfermedad cardiovascular moderada o severa (fracción de eyección < 40%), pacientes con hipertensión mal controlada y casos con múltiples factores de riesgo cardiaco.
3. **Presión venosa central.** Debe ser utilizado cuando se espere un procedimiento largo y complicado con un gran recambio de líquidos y pérdida de sangre. Sin embargo, el análisis cíclico de la onda de la presión arterial es un monitor más seguro del estado del volumen (intraoperatorio). En el posoperatorio, cuando haya ventilación espontánea presente, su interpretación es mucho más fidedigna.
4. **Catéter de flotación pulmonar.** Se indica en pacientes con disfunción ventricular (fracción de eyección < 40%). Es un buen monitor de la función cardiaca, en especial cuando se analizan el volumen latido y las presiones de llenado. Sin embargo, la relación entre la presión en cuña de la arteria pulmonar y la presión diastólica final del ventrículo izquierdo puede ser mal interpretada por un número de factores que en realidad no reflejan la verdadera precarga. En relación con la medición de la presión venosa central (PVC) y la presión en cuña de la arteria pulmonar (PCP) existen muchos estudios clínicos que han demostrado una escasa correlación entre las presiones de llenado derechas e izquierdas.[36,37]

   El catéter de flotación pulmonar no es particularmente un buen monitor para la isquemia miocárdica, ya que los cambios en la morfología de las ondas y presiones de llenado pueden deberse a isquemia miocárdica; sin embargo, esto sólo sucede hasta que existe suficiente miocardio isquémico. Cuando la isquemia miocárdica está presente se disminuye la distensibilidad ventricular *(compliance)* y se incrementan la presión diastólica final del ventrículo izquierdo, la presión auricular izquierda, la presión en cuña de la arteria pulmonar y la presión diastólica de la arteria pulmonar.[38] Cuando el miocardio sufrió isquemia y es poco distensible, la onda de la presión en cuña de la arte-

ria pulmonar revela una gran onda "a" durante la contracción auricular. Aunque el incremento de la PCP ha constituido un indicativo de isquemia miocárdica, los estudios posteriores han fallado al documentar la asociación entre el aumento de la PCP y la isquemia miocárdica demostrada por el electrocardiograma o por alteraciones de movimiento de la pared.[39,40] Hasta el momento se considera que los incrementos de la PCP tienen una muy baja sensibilidad y valor predictivo.

5. **Ecocardiograma.** Se han hecho comparaciones de la relación que existe entre los índices ecocardiográficos de función miocárdica regional e isquemia, y los cambios que ocurren en el electrocardiograma de superficie y PCP desde el inicio del dolor torácico. Desde 1935 se identificó que la isquemia miocárdica aguda se caracteriza por anormalidades internas de movimiento y acortamiento de la pared ventricular.[41] Desde entonces, se observa que estas anomalías de movimiento de la pared ocurren en segundos, una vez que existan un flujo sanguíneo coronario inadecuado y, por lo tanto, un aporte de oxígeno disminuido. En la actualidad se considera que la detección de nuevas anormalidades regionales de movimiento de la pared ventricular es el indicador más rápido y más sensible de isquemia miocárdica antes que los cambios registrados por el catéter de flotación pulmonar y el electrocardiograma.[42] Estas alteraciones de contracción ocurren típicamente al mismo tiempo que la producción regional de lactato.[43,44]

Elección de la técnica anestésica

Anestesia general

Inducción

El mismo principio general que se aplica a los pacientes con hipertensión arterial debe aplicarse a los pacientes con enfermedad isquémica, sin olvidar que los diferentes estudios han concluido que los cambios prolongados en la presión arterial sistémica mayor de es 20 mmHg o 20% de cambio de los niveles preoperatorios se encuentran relacionados con complicaciones significativas.[45] Algunos conceptos particulares que deben aplicarse en este periodo para pacientes con riesgo de isquemia miocárdica son la presencia simultánea de taquicardia e hipotensión arterial, que es la peor combinación existente en lo referente al aporte–consumo de oxígeno;[46] lo mismo sucede con la bradicardia grave y la hipertensión. La técnica de inducción a la anestesia en pacientes con enfermedad arterial coronaria de moderada a severa (enfermedad de tres vasos, tronco de la coronaria y fracción de eyección < 50%) requiere modificaciones, sin olvidar que los objetivos consisten en una inducción con mínimos efectos hemodinámicos, una producción de una real pérdida de la conciencia y una suficiente profundidad para prevenir una respuesta presora a la intubación. Puede utilizarse cualquier inductor (barbitúricos, etomidato, propofol, benzodiazepinas, opioides y varias combinaciones de ellos), lo importante es la secuencia en que se va a realizar. Se recomiendan pequeños incrementos en la dosis del agente seleccionado, con la finalidad de evitar grandes caídas en la presión arterial, que pueden ser una consecuencia de la dosis en bolo. Lo primero que se desea es la pérdida de la conciencia con la vigilancia simultánea de la disminución de la presión arterial (la cual puede tener variaciones individuales), para posteriormente realizar la intubación traqueal con la mínima depresión cardiovascular.[28]

Mantenimiento

La elección de un agente anestésico específico no es crítica para la mayoría de los pacientes, ya que hasta el momento no existe un anestésico ideal para el paciente con enfermedad arterial coronaria.[47] Éste depende fundamentalmente de la disfunción miocárdica preexistente y de las propiedades farmacológicas del agente. Lo más apropiado para un paciente que experimenta angina sólo con ejercicio y buena función ventricular es la disminución del MVO_2 (consumo miocárdico de oxígeno) con un técnica balanceada de opioides y agentes volátiles, en comparación con los pacientes con severa falla cardiaca y miocardio lesionado, donde lo mejor es utilizar agentes menos depresores (opioides), por citar un ejemplo.[47]

Los agentes anestésicos inhalados producen efectos circulatorios dependientes tanto de la dosis como del fármaco. Los efectos circulatorios del desflurano y el sevoflurano son muy similares a los de otros anestésicos inhalados; sin embargo, el desflurano tiene mayor semejanza con el isoflurano, mientras que el segundo tiene características del isoflurano y del halotano.[48,49] Los efectos circulatorios se manifiestan en la presión arterial sistémica, la frecuencia cardiaca, el volumen latido, la presión auricular derecha, la resistencia vascular sistémica, el ritmo cardiaco y el flujo sanguíneo coronario. Los efectos circulatorios de los anestésicos inhalados pueden ser diferentes en presencia de:

a. Ventilación controlada comparada con la ventilación espontánea.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

b. Enfermedad cardiaca preexistente.
c. Fármacos que actúen de manera directa o indirecta en el corazón.

Los anestésicos volátiles inducen vasodilatación coronaria y actúan preferentemente en los vasos con un diámetro de 20 a 200 μm. En este sentido, el isoflurano dilata en especial los pequeños vasos de resistencia coronaria que pueden tener como consecuencia la mala distribución del flujo sanguíneo de áreas isquémicas a áreas no isquémicas produciendo el fenómeno conocido como robo coronario. La anatomía de robo coronario se define como un lecho vascular dependiente de colaterales, donde las áreas isquémicas se localizan de manera distal a una estenosis coronaria mayor de 50% y se encuentra presente en 23% de los pacientes.[50] Se ha indicado que la estenosis proximal a colaterales necesaria para ser llamada crítica debe ser > 90%; es por ello que la población potencialmente susceptible al robo coronario por isoflurano se reduce a 12%.[50] En estudios clínicos y de laboratorio se ha señalado que, aun cuando se tenga esta anatomía, es poco probable que el isoflurano produzca una isquemia significativa en ausencia de hipotensión sistémica. A pesar de la evidencia anterior, la incidencia de isquemia miocárdica en presencia de anatomía predisponente al robo coronario e isoflurano como anestésico primario no es diferente a la presentada en los pacientes que recibieron halotano, enflurano o sufentanilo.[51,52] Con base en estas observaciones, se concluyó que el isoflurano no incrementa el riesgo de isquemia miocárdica o de infarto del miocardio en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias siempre y cuando se conserve un adecuado perfil hemodinámico.

De los más recientes agentes inhalados utilizados, el desflurano y el sevoflurano no producen vasodilatación arterial coronaria, por lo que no es evidente el fenómeno de robo coronario.[53,54]

Las alteraciones en la presión arterial sistémica, la frecuencia cardiaca o la presencia o ausencia de bloqueo betaadrenérgico pueden ser determinantes más importantes en el desarrollo de isquemia miocárdica que la selección de un agente anestésico inhalado específico. De la misma manera, se ha estimado que cerca de las dos terceras partes de los episodios de isquemia miocárdica perioperatoria no se relacionan con anormalidades hemodinámicas (isquemia silenciosa), lo cual indica que la isquemia miocárdica perioperatoria es principalmente una característica de la enfermedad arterial coronaria más que una consecuencia de un medicamento anestésico específico en particular, en especial si se encuentran incrementos sostenidos en la frecuencia cardiaca mayores de 110 latidos por minuto. La inclusión de opioides o el tratamiento previo con betabloqueadores puede minimizar la presencia de eventos que alteren el balance entre el aporte y el consumo miocárdico de oxígeno.

El uso de opioides en pacientes con enfermedad cardiaca isquémica tiene varias ventajas, entre las que se incluyen la disminución de la frecuencia cardiaca, la pérdida de efectos depresores miocárdicos, el mantenimiento de la presión de perfusión, el efecto atenuante ante la estimulación simpática y los cambios mínimos en la frecuencia cardiaca y la presión arterial.[55] Por ello, en la actualidad existen fármacos semisintéticos, como el fentanilo, el sufentanilo, el alfentanilo y recientemente el remifentanilo, que presentan diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas entre sí, pero que básicamente conservan las propiedades hemodinámicas anteriormente descritas.

En general, se dice que los pacientes con buena función ventricular (FE > 40%) casi siempre son manejados con agentes volátiles y los que tienen disfunción ventricular o función ventricular deprimida son tratados con una técnica anestésica basada en opioides. Por desgracia, los opioides usados como agentes únicos tienen la desventaja de que no producen amnesia (*recall*), por lo que es necesario combinarlos con otros agentes intravenosos, como las benzodiazepinas, a pesar de que la interacción de ambos agentes puede resultar en una significativa depresión miocárdica, por lo que se recomienda que su administración se haga sobre la base de los parámetros hemodinámicos.

Los relajantes musculares no despolarizantes ejercen sus efectos cardiovasculares a través de la liberación de histamina o de otras sustancias vasoactivas (prostaciclinas), sobre los receptores cardiacos muscarínicos o en los receptores nicotínicos de los ganglios autónomos. Los cambios circulatorios que pueden ocurrir como resultado de estos mecanismos, actuando solos o en combinación, incluyen alteraciones en:

1. Resistencia vascular sistémica.
2. Capacidad venosa.
3. Contractilidad miocárdica.
4. Frecuencia cardiaca.
5. Ritmo.[56]

Es probable que la magnitud de estos efectos varíe según el paciente de acuerdo con factores como la actividad del sistema nervioso autónomo, la medicación preoperatoria, los medicamentos empleados en el mantenimiento y la inducción de la anestesia. Se dice que debido a la falta de efectos circulatorios del rocuronio, el vecuronio, el pipecuronio y el doxacurio, éstos serían los relajantes musculares ideales para el paciente con enfermedad cardiaca. La diferencia entre la dosis de

estos fármacos que producen bloqueo neuromuscular y los efectos circulatorios se define como el margen de seguridad autonómica.[57] La ED95 del pancuronio, que produce bloqueo neuromuscular, también origina cambios circulatorios (frecuencia cardiaca), lo cual da como resultado un margen de seguridad autonómica estrecho, en contraposición con los medicamentos mencionados.

Sin embargo, a pesar de las frecuentes referencias de los efectos cardiovasculares de los relajantes musculares no despolarizantes, es raro que estos cambios tengan relevancia clínica.

Anestesia regional

Los pacientes con enfermedad cardiaca que son sometidos a cirugía no cardiaca representan un reto en la elección de la técnica anestésica por varias razones; una de ellas es que, en comparación con el paciente sometido a cirugía cardiaca, los primeros no tienen un estudio extenso de la función cardiovascular ni son manejados agresivamente desde el punto de vista médico. Todos los estudios de investigación que tratan de comparar los resultados entre la técnica de anestesia general y la regional han sido llevados a cabo en pacientes de alto riesgo sometidos a cirugía vascular, ya que éstos tienen una mayor mortalidad que la población en general.[58]

Entre las opciones de anestesia regional que se ofrecen a los pacientes cardiópatas en cirugía no cardiaca se incluye el uso de anestésicos locales o narcóticos por vía subaracnoidea o epidural, sea como técnica única o como complemento de otra. Otras alternativas comprenden la anestesia regional para la endarterectomía carotídea, el uso del bloqueo interescalénico o axilar para la colocación de fístulas arteriovenosas para hemodiálisis y el bloqueo intercostal. Algunas de las ventajas propuestas para la utilización de la anestesia regional incluyen la disminución de la respuesta neuroendocrina al trauma, la mejoría en la función pulmonar posoperatoria, la reducción en las complicaciones trombóticas y la disminución de la mortalidad y la morbilidad cardiacas perioperatorias.

Uno de los mecanismos más comunes de la reducción de la morbilidad y de la falla de los injertos vasculares es la prevención de trombosis. En la morbilidad cardiaca perioperatoria se incluyen la angina inestable, el infarto del miocardio y la muerte cardiaca como parte de la trombosis coronaria; obviamente, la trombosis de los injertos vasculares produce la falla de los mismos. La formación de coágulos medida a través de la tromboelastografía se redujo en los pacientes sometidos a anestesia epidural suplementada con anestesia general.[59] Se ha reportado que en la anestesia general se encuentran elevados los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno, lo cual tiene como consecuencia la ausencia de lisis del coágulo, que constituye un hallazgo contrario en los pacientes sometidos a anestesia epidural.[60] Se ha descrito que la elevación de las catecolaminas incrementa la frecuencia de morbilidad cardiaca perioperatoria. La epinefrina y la norepinefrina causan un incremento en la frecuencia cardiaca, mientras que la primera origina sobre todo un aumento en la resistencia vascular periférica. Por lo tanto, la elevación de las catecolaminas puede causar un incremento en el consumo miocárdico de oxígeno, además de un reducido aporte de oxígeno al disminuir el tiempo de llenado diastólico (taquicardia). Los dos niveles de catecolaminas se encuentran elevados después de la anestesia general, en comparación con la anestesia epidural.[61]

En fechas muy recientes[62] se publicaron los resultados de un estudio que comparó las anestesias epidural, espinal y general para la cirugía vascular periférica, que indican que no hubo diferencia en mortalidad, infarto del miocardio, angina o insuficiencia cardiaca entre los tres grupos. Los resultados indican que el tipo de técnica anestésica utilizada no tiene importancia para el pronóstico; sin embargo, a consideración de los autores, ello debe tomarse con reserva.

PERIODO POSOPERATORIO

Los objetivos en este periodo son:

- **a.** Prevenir las consecuencias fisiológicas de la isquemia.
- **b.** Prevenir el infarto del miocardio.

Durante este periodo los esfuerzos se dirigen a la prevención de los efectos adversos de la isquemia y a elaborar una estrategia adecuada en caso de ser requerida. Dependiendo de la duración, el periodo posoperatorio puede ser el de más alta incidencia de eventos isquémicos con la mayor importancia clínica e implicaciones pronósticas, de tal manera que la isquemia miocárdica posoperatoria es el marcador más importante de eventos adversos cardiovasculares de manera inmediata y a largo plazo.

Existen factores de predicción dinámicos posoperatorios que pueden incrementar la probabilidad de isquemia. Entre ellos se encuentran la taquicardia, la anemia, la hipotermia, los escalofríos, la succión endotraqueal y la mala analgesia. En pacientes sometidos a cirugía no cardiaca el infarto perioperatorio puede asociarse con frecuencias cardiacas elevadas y bajo umbral al dolor,

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

no así con angina, ya que la mayoría de los eventos isquémicos son silenciosos.[63] Es por ello que se ha señalado que el monitoreo frecuente del electrocardiograma de 12 derivaciones es de gran utilidad. Una estrategia útil es la toma del ECG entre 8 y 12 h después de la cirugía y durante los siguientes dos o tres días.[64] Otros factores incluyen la hipercoagulabilidad y la desaturación arterial.

El periodo posoperatorio casi siempre se caracteriza por una respuesta adrenérgica de estrés, la cual puede inducir isquemia miocárdica en los pacientes con enfermedad arterial coronaria, causar vasoconstricción y facilitar la agregación plaquetaria. La taquicardia limita el tiempo de llenado diastólico y de perfusión coronaria, lo cual puede reducir, paradójicamente, el diámetro arterial coronario. La asociación de taquicardia e hipertensión en las unidades posquirúrgicas de recuperación se ha relacionado con un incremento en la mortalidad e ingresos no planeados a las unidades de terapia intensiva.

La cirugía puede inducir una respuesta hipercoagulable debida al incremento en la función y el número de plaquetas, fibrinólisis disminuida, disminución de los anticoagulantes naturales (proteína C y antitrombina III) e incremento en los procoagulantes (fibrinógeno, factor VII y factor de von Willebrand).

Tratamiento de la isquemia miocárdica posoperatoria

Fármacos antianginosos

Los bloqueadores betaadrenérgicos son capaces de suprimir la taquicardia perioperatoria y al parecer son los fármacos más eficaces para prevenir la isquemia miocárdica perioperatoria.[65] Esta hipótesis fue dictaminada con anterioridad en un estudio prototipo, donde el atenolol (betabloqueador) intravenoso fue administrado cuatro horas previas al inicio del infarto del miocardio.[66] Un estudio muy reciente fue designado para investigar la hipótesis de que el betabloqueo inducido por el atenolol administrado antes de la inducción a la anestesia y mantenido durante una semana puede disminuir la incidencia de infarto del miocardio posoperatorio y el grado de mortalidad.[67] A los seis meses murieron 10 pacientes del grupo placebo y 7 de ellos se consideraron muertes cardiacas, en comparación con el grupo de atenolol, donde sólo murió un paciente. Este estudio fue considerado como definitivo por su excelente diseño y seguimiento; sin embargo, también fue criticado por su tamaño.

Una de las mayores conclusiones de los estudios actuales donde se administran los betabloqueadores es que es altamente probable que una semana de bloqueo perioperatorio se asocie con una mejoría en la sobrevida posoperatoria.

Tratamiento de la anemia

En el pasado era prudente prevenir la anemia en el paciente con enfermedad arterial coronaria, debido a que ésta se asoció con angina de pecho y se incrementó la prevalencia de isquemia miocárdica posoperatoria.[68] En este tipo de pacientes se observó que el aumento en el volumen sanguíneo y el hematócrito (30%) mediante la transfusión de paquete globular se relacionó con el alivio de la sintomatología.

El uso de productos sanguíneos se asocia con la transmisión de ciertas enfermedades virales y bacterianas, de tal manera que día con día existe la tendencia a utilizar en menor cantidad productos de bancos de sangre y a poner en marcha los programas de conservación de sangre, como son la donación autóloga preoperatoria y la hemodilución normovolémica aguda, por nombrar sólo algunos.

La decisión de transfundir a un paciente en el periodo posoperatorio idealmente debe basarse en una medición directa del aporte de oxígeno a los órganos vitales; por desgracia, esto no es posible clínicamente. Una anemia ligera o moderada casi siempre se compensa por una desviación de la curva de disociación de la hemoglobina.[69] El impacto de una anemia más grave es compensado mediante un incremento en la perfusión tisular debido al aumento del gasto cardiaco, la disminución en las resistencias vasculares sistémicas y la disminución en la viscosidad sanguínea.[70] Para determinar la necesidad individual de una transfusión, la evaluación debe centrase principalmente en la función de dos órganos: el corazón y el cerebro. En general, el corazón puede adaptarse a la anemia, incrementando el flujo sanguíneo coronario de manera suficiente para apoyar la carga extra de trabajo que implica el incremento en el volumen latido y la frecuencia cardiaca. El consumo miocárdico de oxígeno se incrementa en la fase de anemia; sin embargo, esto tiene ciertos límites. Los estudios de experimentación con animales han observado cambios en el segmento ST y un incremento en la producción miocárdica de lactato cuando los niveles de hemoglobina disminuyen por debajo de 5 g/dL. Estos cambios pueden ocurrir de manera temprana (Hb de 7 a 10 g/dL) en animales con betabloqueador o con estenosis coronaria. Para los cirujanos y anestesiólogos el concepto de transfusión incluye cifras de hemoglobina menores de 10 g/dL o hematócrito menor de 30%; no obstante, se con-

sidera que estos criterios deben ser reevaluados. En el paciente cardiópata, quizá el nivel seguro de hematócrito depende de lo extenso de la enfermedad coronaria, la función ventricular, la reserva miocárdica, la carga de trabajo y otros factores aún no determinados. En los pacientes con enfermedad coronaria se ha podido determinar que una Hb de 7.5 g/dL no es causa de isquemia o alteración en la función contráctil.[71]

Hipotermia

Desde hace varias décadas se ha observado que la hipotermia asociada con la emergencia de la anestesia se relaciona con escalofríos, circulación hiperdinámica e hipoxemia, y factores involucrados directamente con la isquemia miocárdica. Un estudio reciente definió que la temperatura oral de 35 °C o menor al ingresar en la sala de operaciones es un criterio de hipotermia. Cada grado centígrado menor de 35 °C se asoció con 82% de incidencia de isquemia. Ésta se mantuvo constante durante 24 h a pesar del recalentamiento, el cual ocurrió rápidamente. Por lo tanto, parece ser que la temperatura al llegar a la sala determina las condiciones clínicas del siguiente día.[72] Un agresivo manejo para la conservación de calor y la hipotermia durante la cirugía y después de ella es cada vez más necesario en los pacientes de alto riesgo; los datos recientes apuntan a una disminución de la morbilidad cardiaca cuando se utilizan los colchones de aire caliente en los pacientes ancianos portadores de riesgo cardiaco.

Control de dolor

Se ha señalado que el mejor control del dolor posoperatorio empieza desde el periodo preoperatorio. Algunos estudios han demostrado que la técnica anestésica puede influir la respuesta neuroendocrina al estrés y al dolor, con particular interés en la anestesia epidural (sola o combinada con anestesia general) donde se recomienda lograr un nivel por arriba de L1 para poder lograr un efecto significativo sobre la respuesta al cortisol.

La anestesia epidural y los bloqueos intercostales pueden mejorar la función respiratoria después de una cirugía torácica o de abdomen superior, reflejándose en una deambulación temprana.

Asimismo, se ha observado que tanto la anestesia espinal como la epidural reducen la incidencia de tromboembolismo, atenuando el estado de hipercoagulabilidad posterior a los procedimientos vasculares, mencionado anteriormente en este capítulo.

Existen diferentes modalidades para la analgesia posoperatoria, donde se incluyen analgésicos orales y parenterales, en especial los antiinflamatorios no esteroideos, que son particularmente útiles en los pacientes con enfermedad arterial coronaria, debido a sus efectos analgésicos y antiplaquetarios.

Sin embargo, puede concluirse que la analgesia posoperatoria está determinada por tres factores:

1. Tipo de paciente.
2. Procedimiento realizado.
3. Valoración riesgo–beneficio.

REFERENCIAS

1. **Ryan TJ *et al.*:** ACC/AHA. Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. *JACC* 1996; 28(5):1328–1428.
2. **Jennings RB:** Myocardial ischemia–observations, definitions and speculations. *J Mol Cell Cardiol* 1970;1:345–349.
3. **Tennant R, Wiggers CJ:** The effect of coronary occlusion on myocardial contractions. *Am J Physiol* 1935;112:351–355.
4. **Jennings RB, Reimer KA, Steenbergen C Jr:** Myocardial ischemia revisited. The osmolar load, membrane damage, and reperfusion. *J Mol Cell Cardiol* 1986;18:769–780.
5. **Osakada G, Hess OM, Gallather KP:** End–systolic dimension–wall thickness relations during myocardial ischemia in conscious dogs. *Am J Cardiol* 1983;51:1750–1755.
6. **Amano J, Thomas JX, Lavallee M:** Effects of myocardial ischemia on regional function and stiffness in conscious dogs. *Am J Physiol* 1987;252:H110.
7. **Braunwald E, Kloner RA:** The stunned myocardium: prolonged postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982;66:1146–1150.
8. **Rahimtoola SH:** A perspective on three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina. *Circulation* 1985;72(Suppl V):123–125.
9. **Rahimtoola SH:** The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989;117:211–214.
10. **Rahimtoola SH:** The definition of ischemia. *Cardiovasc Res* 1994;28:1745–1746.
11. **Boden WE, Brooks WW, Conrad CH:** Incomplete, delayed functional recovery late after reperfusion following acute myocardial infarction: "maimed myocardium". *Am Heart J* 1995;130:922–932.
12. **Pepine CJ, Feldman RL, Ludbrook P:** Left ventricular dyskinesis reversed by intravenous nitroglycerin: a manifestation of silent myocardial ischemia? *Am J Cardiol* 1977; 39:369–402.
13. **Conti CR:** Silent myocardial ischemia: prognostic significance and therapeutic implications. *Clin Cardiol* 1988;11:807–811.
14. **Weinwer DA, Ryan TJ, McCabe CH:** Risk of developing an acute myocardial infarction or sudden coronary death in

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

patients with exercise–induced silent myocardial ischemia. A report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Am J Cardiol* 1988;62(17):155–1158.
15. **Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC:** Effects of treatment on outcome at asymptomatic and mildly symptomatic patients with ischemia during daily life: the atenolol silent ischemia study (ASIST). *Circulation* 1994;90(2):762–768.
16. **Topkins MJ, Artusio JF:** Myocardial infarction and surgery: a five–year study. *Anesth Analg* 1964;43:716–720.
17. **Tharhan S, Moffitt EA, Taylor WF, Guiliani ER:** Myocardial infarction after general anesthesia. *JAMA* 1972;220: 1451–1454.
18. **Rao TL, Jacobs KH, El–Etr AA:** Reinfarction following anesthesia in patients with myocardial infarction. *Anesthesiology* 1983;59:499–505.
19. **Shah KB, Kleinman BS, Hafez S, Patel TLK, Patel J:** Reevaluation of perioperative myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction undergoing noncardiac operations. *Anesth Analg* 1990;71:231–235.
20. **Goldman L:** Cardiac risk in noncardiac surgery: an update. *Anesth Analg* 1995;80:810–812.
21. **Badner NH, Knill RL, Brown JE, Novick TV, Gelb AW:** Myocardial infarction after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 1998;88(3):572–578.
22. **Hammoudeh AJ, Haft JI:** Coronary plaque rupture in acute coronary syndromes triggered by snow shoveling. *N Engl J Med* 1996;335:2001–2005
23. **Teplick R, Lowenstein E:** There is no proven benefit of delaying surgery for three to six months following a myocardial infarction. *Anesthesiology* 1995;83:A122.
24. **Lowenstein E:** *Recent information on myocardial ischemia.* Asa Refresher Courses in Anesthesiology. The American Society of Anesthesiologists. Cap. 9. 1998:26:113–124.
25. **Guadalajara JF:** Cardiopatía isquémica. En: *Cardiología.* 5ª ed. Méndez, 1997:671–762.
26. **Eagle KA, Brundage BH, Chaitman BR, Ewy GA, Fleisher LA *et al.*:** Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. *Circulation* 1996;93:1278–1317.
27. **Palada A, Detsky AS:** Guidelines for assessing and managing the perioperative risk from coronary artery disease associated with mayor noncardiac surgery. *Ann Intern Med* 1997; 127(4):309–312.
28. **Morgan EG, Mikhail MS:** Anesthesia for patients with cardiovascular disease. En: *Clinical anesthesiology.* 2ª ed. Cap. 20. Lange Medical Book, 1996:341–376.
29. **González CO, Luna P, Molina MJ *et al.*:** Óxido nítrico y anestesia. *Rev Mex Anestesiol* 1994;17(2):73–80.
30. **Antman EM, Stone PH, Muller JE, Braunwald E:** Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders. Part I: basic and clinical electrophysiology effects. *Ann Intern Med* 1980;93:875–885.
31. **Hoffman BB, Leffkowitz RJ:** Adrenergic receptor antagonist. En: Gilman AG, Rall TW, Nies AS *et al.* (eds.): *Goodman and Gilman's the pharmacological basic of therapeutics.* 8ª ed. Nueva York, Pergamon Press, 1990;221–243.
32. **Barash P:** Monitoring myocardial ischemia: a sequential clinical approach. En: *Annual refresher course lectures.* American Society of Anesthesiologists, 1998;146:1–5.
33. **Slogoff S, Keats AS:** Further observations on perioperative myocardial ischemia. *Anesthesiology* 1986;65:539–543.
34. **Mangano DT, Brower WS, Hollenberg M:** Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men during noncardiac surgery. *N Engl J Med* 1990;323:1781–1788.
35. **London MJ, Hollenberg M, Wong MG:** Intraoperative myocardial ischemia: localization by continuous 12–lead electrocardiography. *Anesthesiology* 1988;69:232–242.
36. **Forrester JS, Diamond G, McHugh TJ, Swan HJC:** Filling pressures in the right and left sides of the heart in acute myocardial infarction: a reappraisal of central venous pressure monitoring. *N Engl J Med* 1971;285;190–193.
37. **Archer G, Cobb LA:** Long–term pulmonary artery pressure monitoring in the management of the critically ill. *Ann Surg* 1974;180:747–752.
38. **Schwenzer KJ:** Venous and pulmonary pressures. En: *Clinical monitoring for anesthesia and critical care.* 2ª ed. Cap. 8. W. B. Saunders, 1994:119–148.
39. **Haggmarkk S, Hohner P, Ostman M:** Comparison of hemodynamic, electrocardiographic, mechanical and metabolic indicators of intraoperative myocardial ischemia in vascular surgical patients with coronary artery disease. *Anesthesiology* 1989;70:19–25.
40. **Van Daele ME, Sutherland GR, Mitchell MM:** Do changes in PCWP adequately reflect myocardial ischemia during anesthesia? *Circulation* 1990;81:865–871.
41. **Tennant R, Wiggers CJ:** The effect of coronary occlusion on myocardial infarction. *Am J Physiol* 1935;112:351–361.
42. **Luna P:** Monitorización de isquemia miocárdica. En: Luna P: *Anestesia cardiovascular.* 2ª ed. Cap. 8. McGraw–Hill, 1997:118–125.
43. **Waters DD, Luz PD, Wyatt HL:** Early changes in regional and global left ventricular function induced by graded reductions in regional coronary perfusion. *Am J Cardiol* 1977;39: 537–543.
44. **Hauser AM, Gangadharan V, Ramos R:** Sequence of mechanical, electrocardiographic and clinical effects of repeated coronary artery occlusion in human beings: echocardiographic observations during coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:193–197.
45. **Charlson ME, MacKenzie CR, Gold JP:** Intraoperative blood pressure. What patterns identify patients at risk for postoperative complications? *Ann Surg* 1990;212:567–580.
46. **Stone DJ, Dent JM:** Hypertensive and ischemic heart disease. Evaluation and intervention. En: *Perioperative care.* Mosby, 1998;(3):25–42.
47. **Roth WD, Rothstein P, Thomas SJ:** Anesthesia for cardiac surgery. En: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK: *Clinical anesthesia.* 3ª ed. Cap. 32. Lippincott–Raven, 1997:835–869.
48. **Eger EI:** New inhaled anesthetics. *Anesthesiology* 1994;80: 906–922.
49. **Malan TP, DiNardo JA, Isner RJ:** Cardiovascular effects of sevoflurane compared with those of isoflurane in volunteers. *Anesthesiology* 1995;83:918–928.
50. **Buffington CW, Davis KB, Gillispies S:** The prevalence of steal–prone anatomy in patients with coronary artery disease: an analysis of the Coronary Artery Surgery Study registry. *Anesthesiology* 1988;69:721–725.
51. **Pulley DB, Kivassillis GV, Kelermenos N:** Regional and global myocardial circulatory and metabolic effects of isoflurane and halothane in patients with steal–prone anatomy. *Anesthesiology* 1991;32:389–395.
52. **Slogoff S, Keats AS, Dear WE:** Steal–prone coronary anat-

omy and myocardial ischemia associated with four primary anesthetic agents in humans. *Anesth Analg* 1991;72:22–27.
53. **Eger EI:** New inhaled anesthetics. *Anesthesiology* 1994;80: 906–922.
54. **Kersten JR, Brayer AP, Pagel PS:** Perfusion of ischemic myocardium during anesthesia with sevoflurane. *Anesthesiology* 1994;81:995–1004.
55. **Estafanous FG, Higgins T:** Opioids and the cardiac patient. En: *Opioids in anesthesia.* Cap. 8. Butterworth–Heinemann, 1991:93–109.
56. **Luna P, González CO:** Efecto cardiovascular de los relajantes musculares. En: Álvarez GJA, González MF: *Relajantes musculares en anestesia y terapia intensiva.* Cap. 3. Libro del Año, 1996:199–222.
57. **Hughes R, Chapple DJ:** Effects of non–depolarizing neuromuscular blocking agents on peripheral autonomic mechanisms in cats. *Br J Anaesth* 1976;48:59–67.
58. **Eagle KA, Rihal CS, Foster DE:** Long–term survival in patients with coronary artery disease: importance of peripheral vascular disease: The Coronary Artery Surgery Study (CASS) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1091–1101.
59. **Tuman KJ, McCarthy RJ, March RJ:** Effects of epidural anesthesia and analgesia on coagulation and outcome after major vascular surgery. *Anesth Analg* 1991;73:696–701.
60. **Christopherson R, Beattie C, Frank SM:** Perioperative morbidity in patients randomized to epidural or general anesthesia for lower extremity vascular surgery: Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. *Anesthesiology* 1993;79:422–434.
61. **Breslow MJ, Parker SD, Frank SM:** Determinants of catecholamine and cortisol response to lower extremity revascularization: The PIRAT Study Group. *Anesthesiology* 1993; 79:1202–1208.
62. **Bode RH, Lewis KP, Zarich SW Pierce ET:** Cardiac outcome after peripheral vascular surgery: comparison of general and regional anesthesia. *Anesthesiology* 1996;84:3–13.
63. **Badner NH, Knill RL, Brown JE, Novik RN, Gelb AW:** Myocardial infarction after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 1988;88(3):572–578.
64. **Ellis JE:** *Myocardial ischemia and postoperative management.* En: American Society of Anesthesiologists. 49th Annual Refresher Course Lectures. 1988;431:1–7.
65. **Stone JG, Foex P Sear JW:** Myocardial ischemia in untreated hypertensive patients: effects of a single small oral dose of a beta–adrenergic blocking agent. *Anesthesiology* 1988;68:495–499.
66. **Yusuf S, Ramsdale D, Peeto R, Furse L, Bebbett D *et al.:*** Early intravenous atenolol treatment in suspected acute myocardial infarction. Preliminary report of a randomized trial. *Lancet* 1980;ii:273–276.
67. **Mangano DT, Layung EL, Wallace A, Tateo I:** Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. *N Engl J Med* 1996;335:1713–1720.
68. **Nelson AH, Fleisher LA, Rosenbaum SH:** Relationship between postoperative anemia and cardiac morbidity in high–risk vascular patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1993;21(6):860–866.
69. **Finch CA, Lenfant C:** Oxygen transport in man. *N Engl J Med* 1972;286:407–415.
70. **Woodson RD, Auerbach S:** Effect of increased oxygen affinity and anemia on cardiac output and its distribution. *J Appl Physiol* 1982;53:1299–1306.
71. **Body SC, Morse DS:** Coagulation, transfusion and cardiac surgery. En: Spiess BD, Counts RB, Gould SA: *Perioperative transfusion medicine.* Cap. 28. Williams & Wilkins, 1998:419–460.
72. **Frank SM, Beattie C, Christopherson R, Norris EJ, Perler BA:** Unintentional hypothermia is associated with postoperative myocardial ischemia. The Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. *Anesthesiology* 1993;78:468–476.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 34

Anestesia en paciente con *stent* coronario y cirugía no cardiaca

Marcela Barrera Fuentes, Octavio González Chon, Sandra M. C. García López, Eduardo A. Arias Sánchez, Javier Cisneros Rivas

INTRODUCCIÓN

Desde la primera angioplastia realizada en 1977 el desarrollo de la cardiología intervencionista ha tenido avances significativos. La técnica inicial se realizaba con el avance de un catéter con balón a través de la arteria coronaria, donde se insuflaba el balón en la zona con estenosis y se comprimía la placa; sin embargo, con este método ocurre reestenosis durante los primeros seis meses después del procedimiento. Este método continúa practicándose, aunque con menor frecuencia. Con la idea de utilizar algún instrumento protésico intracoronario para mantener el diámetro intraluminal, en 1986 se desarrolló el primer *stent* intracoronario para uso en humanos. En 1993 en EUA se aprobó el uso de *stents* de metal en pacientes con falla de la angioplastia con balón. Después de dos grandes protocolos realizados simultáneamente en Europa y EUA se estableció una mejoría significativa, tanto clínica como angiográfica, para el establecimiento del *stent* como una práctica estándar en el cuidado de los pacientes, por lo que fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para uso electivo en estenosis coronaria. En 1999 84.2% de los procedimientos incluían la colocación de *stent*. En los estudios realizados se habían observado trombosis que incluso superaban a las de la angioplastia sola, de las cuales la trombosis durante la colocación del *stent* era la complicación más seria con infarto del miocardio en 90% de los pacientes y una mortalidad de 20%. El uso de anticoagulación dual con Aspirina® y ticlopidina, que posteriormente se reemplazó por clopidogrel, redujo 1.2% la incidencia de trombosis. A pesar del avance obtenido con los *stents* de metal, la complicación a largo plazo es la reestenosis, que oscila entre 20 y 25% a seis meses y puede incrementarse de acuerdo con el tipo lesión. Los *stents* medicados fueron desarrollados con el fin de prevenir la hiperplasia de la neoíntima con la consecuente reestenosis; éstos recubren el *stent* con un material antiproliferativo. La primera generación de *stents* libera sirolimus o paclitaxel de forma local, y ambos inhiben la migración celular y la proliferación de músculo liso vascular.

Los *stents* medicados fueron aprobados en Europa en 2002 y posteriormente en EUA en 2003 y 2004. Ambos tipos de *stent* han probado que tienen eficacia en la prevención de la reestenosis. En 2005, 85% de los *stents* colocados en EUA y Europa fueron medicados. En la actualidad, en todo el mundo hay cerca de seis millones de pacientes[2] con *stent* medicado.

TIPOS DE *STENT*

Como se mencionó, existen dos tipos de *stent:* los de metal y los medicados. Los *stents* medicados fueron introducidos en la década de 1990 como respuesta a la alta incidencia de estenosis tardía durante la colocación del *stent* de metal, la cual puede llegar a ser de hasta 30% y requiere una nueva intervención. Esta estenosis es un proceso de cicatrización normal con crecimiento de tejido alrededor de la malla de metal del *stent.* Los *stents* medicados se diseñaron para prevenir la estenosis mediante un *stent* con una capa de una sustancia antiproliferativa que inhibe la proliferación del músculo liso y la

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

hiperplasia de la íntima. Los *stents* medicados se dividen, a su vez, de acuerdo con el tipo de medicamento liberado: los que secretan sirolimus (Cypher®) y los que liberan paclitaxel (Taxus®), y ambos inhiben la proliferación celular y de músculo liso, y la migración.

El mecanismo de obstrucción en los *stents* medicados es diferente al de los de metal, ya que en éstos el mecanismo fisiopatológico de la obstrucción es la reestenosis con hiperplasia de la íntima; en cambio, en los *stents* medicados, que inhiben esta hiperplasia, el mecanismo de obstrucción es la trombosis, debido a que el *stent* se encuentra denudado.[1,3]

Stents y terapia antiplaquetaria

El metal expuesto en las arterias coronarias es altamente trombogénico. La trombosis del *stent* se asocia hasta 50% con infarto del miocardio y tiene una mortalidad de 20%;[4] de ahí la importancia de seguir una terapia antiplaquetaria (figura 34–1). La terapia antitrombótica que usualmente se utiliza incluye la administración en carga de 300 a 600 mg de clopidogrel antes de la colocación del *stent* de metal, continuando con Aspirina® y clopidogrel durante un periodo de cuatro a seis semanas después del procedimiento y finalmente Aspirina® a dosis bajas de por vida.

A diferencia del *stent* de metal, los *stents* medicados requieren un periodo más prolongado de terapia antiplaquetaria dual, debido a que este tipo de *stent* permanece más tiempo denudado, dejando expuesto el metal a la circulación, por lo que la terapia debe continuarse hasta que el *stent* esté reendotelizado.

De acuerdo con los estudios iniciales y la manufactura del *stent*, se recomienda que la administración de clopidogrel continúe al menos tres meses en caso de un *stent* con sirolimus y hasta seis meses en caso del que tiene paclitaxel; sin embargo, las guías más recientes recomiendan que la terapia dual debe continuar durante al menos un año.[5,6]

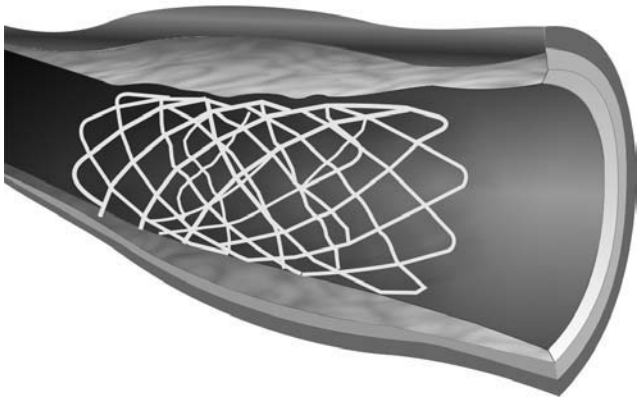


Figura 34–1. *Stent* coronario.

En diferentes estudios se ha asociado la interrupción de la terapia dual prematura con trombosis del *stent;*[7] otros factores de riesgo son falla renal, diabetes mellitus, fracción de eyección disminuida y procedimientos que involucran bifurcaciones arteriales.[8] Por lo anterior, hay controversia en cuanto a continuar la terapia dual durante más de un año en pacientes con alto riesgo de trombosis.[1]

Terapia antiplaquetaria en el perioperatorio, ¿sangrado o trombosis?

En el contexto del perioperatorio, el efecto protector contra la trombosis de la terapia dual antiplaquetaria en pacientes con *stent* debe ser balanceado contra el riesgo de sangrado que se puede observar durante la cirugía. Es bien sabido que después de una cirugía hay una reacción hemostática, incluso en algunos pacientes puede manifestarse como un estado de hipercoagulabilidad que puede prolongarse varios días.

Se han documentado diferentes marcadores de esta actividad incrementada, como es el caso del fibrinógeno y la cuenta plaquetaria, los cuales son más propensos a ser activados.[1]

La intervención quirúrgica ocasiona un estado protrombótico y proinflamatorio, aunado a la respuesta al estrés creada por la cirugía, que incluye activación simpática y liberación de citocinas; todo ello promueve el aumento de estrés de la pared y de la placa ateromatosa, reactividad vascular incrementada, actividad fibrinolítica reducida, incremento en la actividad plaquetaria e hipercoagulabilidad.[9]

Durante el periodo perioperatorio el paciente se encuentra en un estado hipercoagulable, el cual, en combinación con la restricción de la terapia dual en el contexto de un paciente con un *stent* que se encuentra escasamente endotelizado, da lugar a un paciente con alto riesgo de sufrir trombosis durante la colocación del *stent*, la cual se asocia con una alta morbimortalidad. En contraste, un paciente con terapia antiplaquetaria dual que será sometido a cirugía no cardiaca tiene un riesgo incrementado de sangrado; sin embargo, basado en los datos disponibles, Chassot[10] demostró que el riesgo de descontinuar la terapia dual es mayor que continuarla, puesto que aumenta al riesgo de muerte cardiaca entre 5 y 10 veces más (figura 34–2).

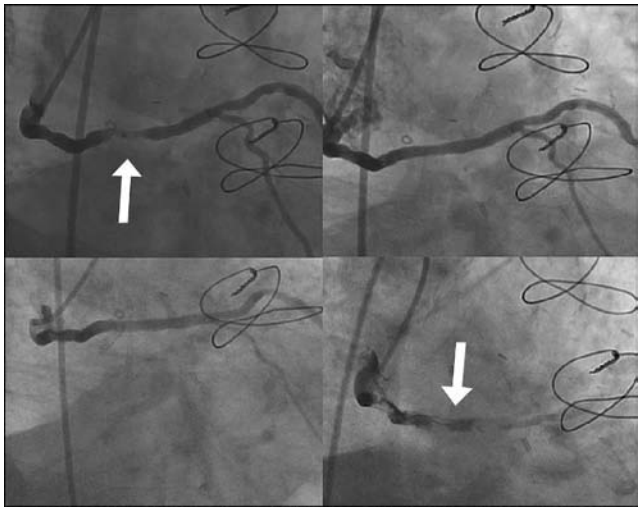


Figura 34–2. El panel superior izquierdo muestra la obstrucción de un puente de safena. Los paneles superior derecho e inferior izquierdo muestran el mismo vaso tras la colocación de un *stent* medicado y seis meses después del tratamiento con antiplaquetarios. En el panel inferior derecho se observa la trombosis del *stent* tras descontinuar la terapia antiagregante dual.

El retiro súbito de la Aspirina® puede resultar en un fenómeno de rebote, donde los niveles de ciclooxigenasa 1 y tromboxano B2 se incrementan rápidamente, y vuelven a su nivel basal hasta tres o cuatro días después. En los estudios recientes se ha indicado que el clopidogrel puede tener propiedades antiinflamatorias.[11]

Por otro lado, la Aspirina® administrada en el preoperatorio puede incrementar el sangrado a través de los tubos de drenaje, aumentando los índices de reexploración en pacientes sometidos a cirugía cardiaca, sobre todo aunados a dosis mayores de 325 mg, tiempo prolongado de *bypass* cardiopulmonar, ausencia de antifibrinolítico y cirugía de emergencia.[12–14] Sin embargo, otros autores indican el uso de dosis que van de 75 a 150 mg de Aspirina®, con el fin de reducir la morbimortalidad y disminuir el riesgo de sangrado perioperatorio.[15,16]

Al respecto, se hizo un metaanálisis con la finalidad de determinar el riesgo de la Aspirina® en dosis bajas en comparación con la suspensión de ella en pacientes quirúrgicos y se encontró que los pacientes a los que se les retiró la Aspirina® tuvieron 10.2% de síndromes agudos cardiovasculares; no obstante, en el grupo en el que no se suspendió se encontró un incremento de un factor de 1.5 la incidencia de sangrado, mismo que al parecer no aumentó la morbimortalidad, excepto en casos de cirugía intracraneal y quizá en la prostatectomía transuretral.[17]

Recomendaciones actuales para el manejo de pacientes con *stent*

En 2007 la *American Heart Association/American College of Cardiology/Society for Cardiovascular Angiography and Interventions* y el *American College of Surgeons/American Dental Association Science Advisory* concluyeron que la suspensión prematura de la terapia dual (Aspirina® más clopidogrel) incrementaba de forma significativa el riesgo de trombosis *intrastent*, infarto del miocardio y muerte. Se recomienda posponer los procedimientos quirúrgicos electivos hasta que concluya la terapia dual. La Aspirina® debe ser continuada en todos los pacientes durante el perioperatorio y el clopidogrel podría suspenderse y reiniciarse tan pronto como sea posible.[18] De acuerdo con el riesgo de sangrado quirúrgico, se han propuesto diferentes opciones de manejo:

1. Continuar con la terapia dual en todo momento en caso de cirugía de bajo riesgo de sangrado.
2. Implementar la terapia de puente con inhibidores de GP IIb/IIIa, en sustitución del clopidogrel.
3. Suspender la administración de clopidogrel e iniciarla en el posoperatorio inmediato.[19]

A pesar de las recomendaciones existentes, la medicina basada en evidencias no es capaz, por el momento, de emitir el tratamiento ideal en los pacientes con *stent*, debido a que muchas de estas medidas son empíricas y se basan en consensos.[20]

Valoración preoperatoria

La cirugía no cardiaca llevada a cabo en un paciente con reciente colocación de *stent* expone al paciente a un incremento del riesgo de eventos cardiacos mayores en el periodo perioperatorio, en especial si se suspendió la terapia antiplaquetaria. La mortalidad en este tipo de pacientes varía entre 2.5 y 21.4%.[20–28]

La suspensión de la terapia antiplaquetaria temprana debida a cirugía no cardiaca después de la colocación de un *stent* medicado expone al paciente a una morbimortalidad, debido a que es posible que la endotelización del *stent* no se haya completado en el tiempo de la cirugía. Para los pacientes con *stent* que van a ser sometidos a cirugía no cardiaca existen dos circunstancias:

1. El paciente que requiere cirugía no cardiaca y durante la valoración preoperatoria se derivó a angiografía coronaria y se le colocó un *stent* antes de la cirugía.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

2. El paciente con una colocación previa de *stent* que requiere cirugía no cardiaca.

Para una valoración adecuada, que además proporciona la pauta para el manejo de anticoagulación, se requieren las siguientes preguntas:

1. ¿La cirugía puede ser retrasada?
2. ¿El *stent* colocado en el paciente es medicado?
3. ¿Hace cuánto tiempo se colocó el *stent?*
4. ¿El riesgo de trombosis perioperatoria es bajo, intermedio o alto?
5. ¿El riesgo de sangrado quirúrgico es bajo, intermedio o alto?

¿La cirugía puede retrasarse?

En un paciente con implante reciente de *stent* se recomienda, siempre que sea posible, retrasar la cirugía hasta que se cubra el periodo recomendado de terapia dual para cada *stent*, sea medicado o no. Si durante la valoración preoperatoria se detecta la necesidad de revascularización, deberá valorarse, de acuerdo con la necesidad de la cirugía, el hecho de sólo realizar la angioplastia con balón sin colocación de *stent.*

¿El *stent* colocado en el paciente es medicado?

Uno de los aspectos más importantes que debe indagar el anestesiólogo es el tipo de *stent* colocado en el paciente, debido a que de esto dependerá el tiempo de endotelización, así como el lugar de colocación (DA, CD), si se colocó en alguna bifurcación o fue ostial, si fueron varios *stents* y si la colocación fue exitosa. Antes de la cirugía es importante valorar las posibles consecuencias de trombosis del *stent,* las cuales dependerán de que la arteria donde esté colocado sea una arteria principal o un vaso más pequeño.[1]

¿Hace cuánto tiempo se colocó el *stent*?

Una vez que se sabe el tipo de *stent* colocado, se le preguntará al paciente cuánto llevó o llevan la terapia antiplaquetaria dual y el uso de Aspirina®. En el caso de los *stents* de metal es preferible retrasar la cirugía hasta seis semanas y en el caso de los medicados hasta un año, de acuerdo con la recomendación de la *American Heart Association* y el *American College of Cardiology.* El tiempo en el cual se lleva a cabo la cirugía es de vital importancia, debido a que en un estudio reciente Nutall y col. encontraron que en los pacientes con *stent* de metal y operados dentro de los primeros 30 días los eventos cardiacos mayores tuvieron una incidencia de 10.5%; en la cirugía realizada entre los días 31 y 90 la incidencia disminuyó a 3.8% y a 2.8% cuando se realizó después del nonagésimo día.[29] En el caso de los *stents* medicados se ha observado, en consistencia con las recomendaciones de la Sociedad Americana del Corazón (AHA) y el Colegio Americano de Cardiólogos (ACC), que la incidencia de eventos cardiacos mayores aunados a cirugía no cardiaca disminuye después de un año de la colocación.[30]

¿El riesgo de trombosis perioperatoria es bajo, intermedio o alto?

Los pacientes con *stent* y que se encuentran en el periodo de endotelización se consideran de alto riesgo de trombosis; en el caso del *stent* de metal es de menos de seis meses y en el caso de los medicados es de menos de un año.

Otros factores asociados con un alto riesgo de trombosis son la diabetes mellitus, la falla renal, la edad avanzada, la fracción de eyección baja, la braquiterapia previa *intrastent* y los *stents* ostiales o en bifurcaciones, de pequeño diámetro y largos, traslapados, múltiples o con resultados subóptimos, así como los antecedentes de trombosis durante la colocación del *stent* y la suspensión de la terapia dual.[31]

¿El riesgo de sangrado quirúrgico es bajo, intermedio o alto?

El riesgo de sangrado de una cirugía debe ser evaluado en cuanto a la pérdida sanguínea, la necesidad de transfusión sanguínea y las consecuencias del sangrado en términos del sitio quirúrgico, es decir, incluso un sangrado mínimo puede ser intolerable en una cirugía oftalmológica o intracraneana.

Manejo de antitrombóticos en el perioperatorio

Un paciente con *stent* que toma terapia dual antitrombótica no debe suspender dicha terapia, pero en caso de que se le indique deberá iniciarla lo más pronto posible después de la cirugía.

En los pacientes con un alto riesgo de trombosis durante la colocación del *stent* debería considerarse la sustitución por medicamentos intravenosos; sin embargo, el tratamiento debe ser individualizado y consultar con el hematólogo, el anestesiólogo, el cirujano y el cardiólogo.

A continuación se revisan los aspectos controversiales acerca del manejo de pacientes con *stent.*

Pacientes que continúan con la terapia dual

Los pacientes en los que debe continuar la terapia dual son los pacientes con un bajo riesgo de sangrado transoperatorio, pero con un riesgo de trombosis que va de moderado a alto.[31]

Pacientes con suspensión del clopidogrel

Se recomienda utilizar al menos uno de los fármacos de la terapia dual (casi siempre la Aspirina®) en los casos de bajo riesgo de sangrado y bajo riesgo de trombosis, así como en los pacientes con riesgo de sangrado moderado y riesgo de trombosis de moderado a alto.[31]

Pacientes con suspensión de la terapia dual

En este rubro se encuentran los pacientes con riesgo moderado de sangrado y bajo riesgo de trombosis durante la colocación del *stent*, además de los pacientes con alto riesgo de sangrado, pero con un riesgo de trombosis que va de bajo a moderado.

Pacientes con sustitución de terapia dual por medicamentos intravenosos

Este tipo de terapéutica podría indicarse en los pacientes con un alto riesgo de trombosis y sangrado.[31] Broad y col.[32,33] realizaron una terapia de puente para los pacientes que serán sometidos a cirugía no cardiaca con *stent*, la cual consiste en:

1. Suspender el clopidogrel cinco días antes de la cirugía no cardiaca.
2. Internar al paciente tres días antes de la cirugía e iniciar infusión de tirofibán y de heparina.
3. Suspender las infusiones seis horas antes de la cirugía.
4. Iniciar con dosis en bolo de 300 mg el primer día posterior a la operación.
5. Continuar con dosis de mantenimiento de clopidogrel en el segundo día posoperatorio.
6. Continuar con Aspirina® durante todo el procedimiento.

En México no está disponible el tirofibán, por lo que se propone el uso de epifibatide, cuya vida media es similar.

Pacientes que serán sometidos a anestesia regional

La anestesia regional en pacientes con *stent* debe valorarse de acuerdo con el paciente, el tipo de cirugía y los beneficios que podrían obtenerse de la anestesia regional. El bloqueo neuroaxial atenúa el estado de hipercoagulación observado en el perioperatorio por el hecho del bloqueo simpático ejercido por la anestesia regional. La absorción sistémica de los anestésicos locales tiene un efecto antiplaquetario, por lo que bloquea el TxA2 y, en consecuencia, disminuye la agregación plaquetaria.

La colocación de bloqueos neuroaxiales en pacientes con terapia dual no se recomienda a menos que el paciente reciba una transfusión plaquetaria con límites aceptables de función, previa realización de la anestesia regional.[1] Con respecto a la transfusión de plaquetas, en 2003 la Agencia de Seguridad de Productos de Salud Francesa recomendó que para los procedimientos invasivos el conteo plaquetario debe ser > 50 000 μL en ausencia de disfunción plaquetaria y para la cirugía con un riesgo hemorrágico medio debe ser > 50 000 μL; sin embargo, para la neurocirugía o cirugía en el segmento posterior del ojo se requiere un conteo > 100 000 μL, mientras que para la anestesia espinal es suficiente un conteo > 50 000 μL y para la peridural se requieren más de 80 000 μL. En ausencia de transfusión plaquetaria preoperatoria, el clopidogrel deberá suspenderse siete días antes; en estas circunstancias deben considerarse el tiempo para remover el catéter y la reinstalación de terapia dual.[1]

Reinicio de la terapia dual

El tiempo en el que debe iniciarse la terapia dual deben discutirlo en conjunto el anestesiólogo, el cardiólogo y el cirujano, tomando en cuenta que debe iniciarse lo antes posible y que se recomienda administrar una dosis de carga de clopidogrel que va de 300 a 600 mg.[1]

Trombosis *intrastent* perioperatoria

La trombosis ocurrida durante la colocación de un *stent* se manifiesta de forma aguda como un infarto con elevación del segmento ST o bien como una arritmia maligna súbita; este cuadro debe tratarse de inmediato con reperfusión, para evitar un infarto transmural, debido a la abrupta suspensión del flujo coronario.

Si durante el periodo posoperatorio inmediato el paciente presenta alguno de estos síntomas o se tiene la sospecha de trombosis, deberá realizarse una angiografía de urgencia para tratar de recanalizar el *stent.* Para

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ello es necesario que los pacientes con *stent* sometidos a cirugía no cardiaca se encuentren en un centro que proporcione el servicio de cardiología intervencionista las 24 h del día y brinde un tratamiento oportuno en caso de trombosis del *stent*.[20] Incluso puede requerirse la administración de anticoagulantes y antiplaquetarios, como heparina, clopidogrel, Aspirina® e inhibidores de la Gp IIb/IIIa; sin embargo, su uso debe limitarse si el paciente se encuentra cursando el posoperatorio inmediato de una cirugía mayor que implica un riesgo de hemorragia. Es importante tener en cuenta la vida media de los fármacos que se van a utilizar y en caso de hemorragia masiva poder detener su efecto más rápidamente.[1]

REFERENCIAS

1. **Howard–Alpe GM, de Bono J *et al.:*** Coronary artery stents and non–cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2007;98:560–574.
2. **Schuchman M:** Trading re–stenosis for thrombosis? New questions about drug–eluting stents. *N Engl J Med* 2006;355: 1949–1952.
3. **Newsome L, Kutcher MA, Gandhi S *et al.:*** A protocol for the perioperative management of patients with intracoronary drug–eluting stents. *Circulation* 2006–2007; 81–82.
4. **Cutlip DE, Baim DS, Ho KK *et al.:*** Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation* 2001;103:1967–71.
5. **Silber S, Albertsson P, Aviles FF *et al.:*** Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Hear J* 2005;26:804–847.
6. **Smith SC Jr, Feldman TE Jr, Hirshfeld JW *et al.:*** ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2006;113:e166–e286.
7. **Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E *et al.:*** Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantations of drug–eluting stents. *JAMA* 2005;293:2126–2130.
8. **Breen P, Lee JW, Pomposelli F, Park KW:** Timing of high–risk vascular surgery following coronary artery bypass surgery: a 10 year experience from an academic medical centre. *Anaesthesia* 2004;59:422–427.
9. **Mangano DT:** Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 1990;72:153–184.
10. **Chassot P–G, Delabays A, Spahn DR:** Perioperative antiplatelet therapy: the case of continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction. *Br J Anaesth* 2007;99:316–328.
11. **Xiao Z, Theroux P:** Clopidogrel inhibits platelet–leukocyte interactions and thrombin receptor agonist peptide–induced platelet activation in patients with acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1982–1988.
12. **Ferraris VA, Ferraris SP, Lough FC, Berry WR:** Preoperative aspirin ingestion increases operative blood loss after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1988;45: 71–74.
13. **Bashein G, Nessly ML, Rice AL *et al.:*** Preoperative Aspirin therapy and reoperation for bleeding after coronary artery bypass surgery. *Arch Intern Med* 1991;151:89–93.
14. **Sun JCJ, Crowther MA, Warkentin TE *et al.:*** Should Aspirin be discontinued before coronary artery bypass surgery? *Circulation* 2005;112:e85–e90.
15. **Ferraris VA, Ferraris SP, Moliterno DJ, Camp P, Walenga JM *et al.:*** Society of Thoracic Surgeons. The Society of Thoracic Surgeons practice guidelines series: Aspirin and other antiplatelet agents during operative coronary revascularization. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1454–1461.
16. **Taggart DP, Siddiqui A, Wheatley DJ:** Low dose preoperative Aspirin therapy, postoperative blood loss, and transfusion requirements. *Ann Thorac Surg* 1990;50:424–428.
17. **Burger W, Chemnitius JM, Kneissl GD, Rucker G:** Low dose aspirin for secondary cardiovascular prevention–cardiovascular risk after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation–review and metaanalysis. *J Intern Med* 2005;257:399–414.
18. **Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, Gardner JT, Lockhart PB (**ACS/ADA Science Advisory): Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary atery stents. A science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society of Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007;115:813–818.
19. **Brilakis ES, Banerjee S, Berger PB:** The risk of drug–eluting stent thrombosis with noncardiac surgery. *Curr Cardiol Rep* 2007;9:406–411.
20. **Newsome L, Weller R, Gerancher JC *et al.:*** Coronary artery stents. II. Perioperative considerations and management. *Anesth Analg* 2008;107:570–590.
21. **Kaluza Gl, Joseph J, Lee JR:** Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1288–1294.
22. **Vicenzi MN, Meislitzer T, Heitzinger B *et al.:*** Coronary artery stenting and non–cardiac surgery: a prospective outcome study. *Br J Anaesthesia* 2006;96:686–693.
23. **Wilson SH, Fasseas P, Orford JL *et al.:*** Clinical outcome of patients undergoing non–cardiac surgery in the two months following coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:234–240.
24. **Sharma AK, Ajani AE, Hamwi SM *et al.:*** Major non–cardiac surgery following coronary stenting: when is it safe to operate? *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;63:141–145.
25. **Reddy PR, Vaitkus PT:** Risks of non–cardiac surgery after coronary stenting. *Am J Cardiol* 2005;95:755–757.
26. **Leibowitz D, Cohen M, Planer D *et al.:*** Comparison of cardiovascular risk of noncardiac surgery following coronary angioplasty with versus without stenting. *Am J Cardiol* 2006; 97:1188–1191.
27. **Compton PA, Zankar AA, Adesanya AO *et al.:*** Risk of

noncardiac surgery after coronary drug–eluting stent implantation. *Am J Cardiol* 2006;98:1212–1213.

28. **Schouten O, van Domnurg RT, Bax JJ *et al.:*** Noncardiac surgery after coronary stenting: early surgery and interruption of antiplatelet therapy are associated with an increase in major adverse cardiac events. *J Am Coll Cardiol* 2007;49: 122–124.
29. **Nutall GA, Brown MJ, Stombaugh JW *et al.:*** Time and cardiac risk of surgery after bare metal stent percutaneous coronary intervention. *Anesthesiology* 2008;109:588–595.
30. **Rabbits JA, Nutall GA, Brown MJ *et al.:*** Cardiac risk of non cardiac surgery after percutaneous coronary intervention with drug–eluting stents. *Anesthesiology* 2008;109:596–604.
31. **Riddell JW, Chiche L, Plaud B, Hamon M:** Coronary stents and non–cardiac surgery. *Circulation* 2007;116:378–382.
32. **Broad L, Lee T, Conroy M *et al.:*** Successful management of patients with a drug–eluting coronary stent presenting for elective, non–cardiac surgery. *Br J Anaesthesia* 2007;98:19–22.
33. **Auerbach A, Goldman L:** Assessing and reducing the cardiac risk of non cardiac surgery. *Circulation* 2006;113:1361–1376.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 35

Anestesia en paciente con síndrome de Wolff–Parkinson–White

Pastor Luna Ortiz, Xenia Serrano Valdés

INTRODUCCIÓN

El manejo anestésico adecuado para los pacientes con síndrome de Wolff–Parkinson–White (WPW) depende de evitar las taquiarritmias con la supresión de la estimulación simpática y de conocer bien las manifestaciones clínicas y electrofisiológicas de este síndrome.

SÍNDROME DE WPW

El síndrome de WPW y sus variantes se agrupan en los síndromes de preexcitación, que consisten en preexcitación por una vía accesoria, y que se caracteriza por un intervalo PR corto, bloqueo de rama y taquicardia paroxística (figura 35–1).

Existen dos variantes de este síndrome. Primero está el síndrome de Lown–Ganong–Levine (LGL), que se caracteriza por un intervalo PR corto y complejo QRS normal, y desde el punto de vista anatómico la vía anómala de James se salta al nodo AV y va directamente de la aurícula al haz de His, produciendo el intervalo PR corto, pero con complejo QRS normal. La segunda variante se caracteriza por un intervalo PR normal y una onda delta que asocian anatómicamente con las fibras de Mahain, que inicia por abajo del nodo AV y se salta el sistema de Purkinje (figura 35–2).

Las arritmias más comunes son las supraventriculares de reentrada, que se aprecian en 40 a 80% de los pacientes.[2]

La taquicardia supraventricular de reentrada más común se produce por una conducción anterógrada a través del sistema de conducción normal, con conducción retrógrada, utilizando la vía accesoria.[3,4]

La fibrilación auricular también se asocia con el síndrome de WPW con una frecuencia de 11 a 39%.[5,6]

El mecanismo exacto de esta asociación con la fibrilación auricular no es muy claro, pero existen varias posibilidades sugeridas. La apariencia de taquicardia supraventricular a frecuencias más altas que las normales en los pacientes con síndrome de WPW puede crear una inestabilidad eléctrica, que facilita la fibrilación auricular.[7]

El síndrome de WPW es el más común de los síndromes de preexcitación y está presente en 0.1 a 0.3% de la población.[8] Las arritmias cardiacas más comunes que se ven en estos pacientes son la taquicardia supraventricular paroxística, la fibrilación auricular y el *flutter* o aleteo auricular.

Estas arritmias son esporádicas y bien toleradas porque ocurren en pacientes jóvenes con el corazón normal, pero algunas veces son incapacitantes y pueden provocar muerte súbita.[9]

FISIOPATOLOGÍA

La ausencia de retardo fisiológico en el nodo AV se da por el impulso cardiaco que viaja a través del haz accesorio (Kent) y se manifiesta en el electrocardiograma como un intervalo PR corto (menos de 0.12_s) seguido de un complejo QRS amplio (más de 0.2_s) y una onda delta.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

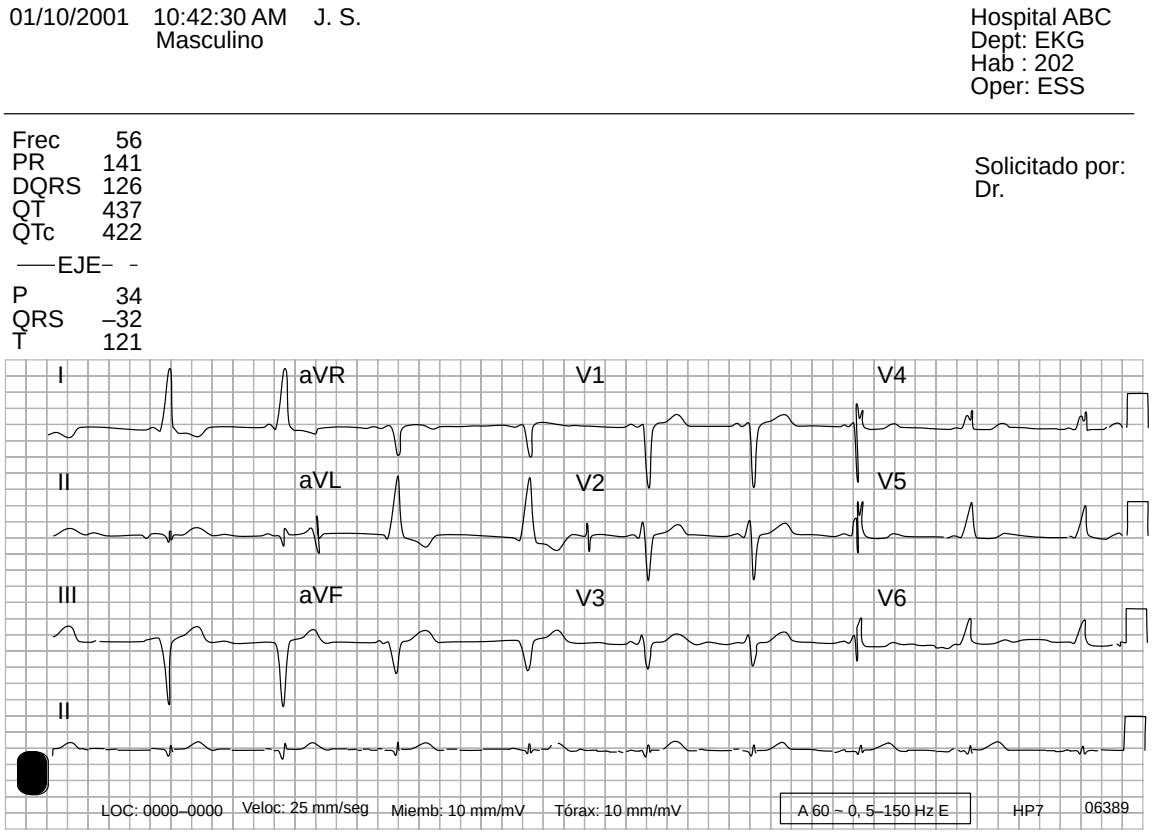


Figura 35–1. Electrocardiograma de paciente con síndrome de WPW.

Este complejo QRS amplio y la onda delta reflejan el hecho de que la excitación ventricular está compuesta por impulsos cardiacos conducidos por una vía normal y una vía accesoria (cuadro 35–1).

La onda delta se forma por la activación temprana del ventrículo por un impulso cardiaco que viaja a través de una vía accesoria (figura 35–3). La malformación de Ebstein de la válvula tricúspide está presente en 5 a 10% de los pacientes con síndrome de WPW. El defecto septal auricular puede también estar asociado con el síndrome de WPW.

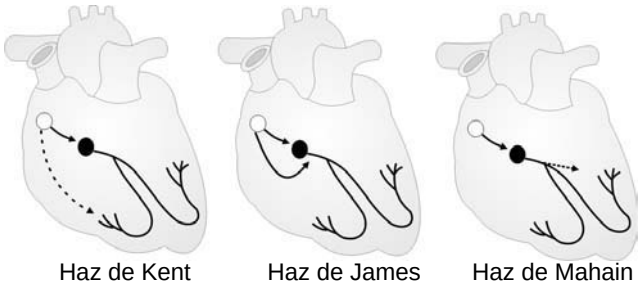


Figura 35–2. Vías de conducción anómalas en el síndrome de WPW.

La frecuencia de muerte súbita en el síndrome de WPW se reporta en 1 de 700 a 1 000 casos.[10,11] La primera manifestación del síndrome de WPW en 12% de los pacientes es el paro cardiaco,[12] y esta manifestación también puede ocurrir durante el periodo perioperatorio.[13]

Cuadro 35–1. Fisiopatología de los síndromes de preexcitación

Nomenclatura	Vía accesoria	Electrocardiograma
Haz de Kent (síndrome de WPW)	De la aurícula al ventrículo	PR corto (< 0.12_s) QRS ancho (> 0.12_s)
Haz de James (síndrome de Lown–Ganong–Levine)	Vía intranodal	PR corto QRS normal No onda delta
Haz de Mahain (vía fascículo–ventricular)	Del nodo al ventrículo	PR normal o corto QRS ancho Onda delta

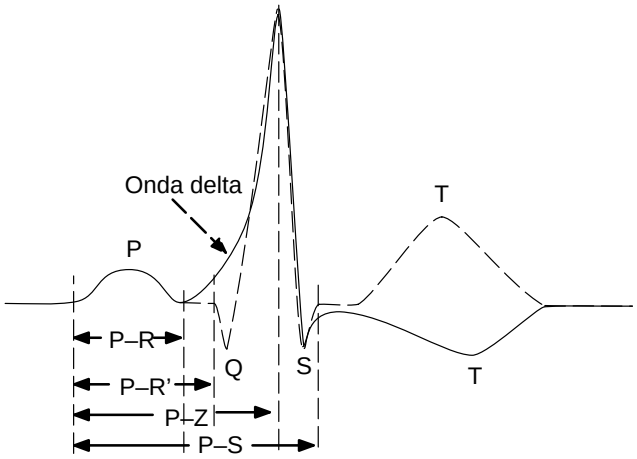


Figura 35–3. Electrocardiograma en síndrome de WPW. La línea continua indica la conducción anómala en el síndrome de WPW y la línea punteada indica la conducción normal. El PR es más corto debido a la onda delta.

INCIDENCIA

Se considera que la incidencia real del síndrome en la población general se sitúa en alrededor de 1 por 1 000 y en los individuos hospitalizados es más alta (1.5 en 100). En el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", Pajarón y col.[32] observaron 235 casos de preexcitación ventricular en 70 000 expedientes, con un porcentaje alarmante más elevado (3.2%) que el que indica P. White (1979) en el *Massachusetts General Hospital* (0.66%).

El síndrome de WPW se ha observado en todas las edades, desde el nacimiento hasta la edad avanzada, aunque la mayoría de los pacientes (90%) tienen menos de 50 años de edad. Existe un predominio en el género masculino, que varía de 60 a 75% de los enfermos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síndrome de WPW suele diagnosticarse cuando se registra un electrocardiograma en ocasión de la consulta médica o durante la valoración de una palpitación, o bien en caso de una taquicardia supraventricular. Con mucha frecuencia los pacientes suelen no mostrar síntomas sin ningún antecedente que indique taquiarritmias.

En ocasiones los pacientes llegan al cardiólogo con un electrocardiograma mal interpretado como un patrón de infarto miocárdico o de bloqueo de una rama.

En otros pacientes, el síndrome de WPW se acompaña a menudo de arritmias frecuentes y de difícil tratamiento mediante fármacos. Este síndrome también puede acompañarse de ciertas cardiopatías congénitas. Es interesante señalar que cuando este síndrome se presenta con una anomalía de Ebstein las conexiones anómalas auriculoventriculares suelen ocurrir en el tabique o en el ventrículo derecho, mientras que si se acompaña de un prolapso de la válvula mitral la conexión suele estar en el lado izquierdo del corazón.

DIAGNÓSTICO

En personas adultas con síndrome de WPW el intervalo PR suele ser menor de 0.12 seg y el complejo QRS superior a 0.10 seg. En el síndrome de WPW existe una onda delta característica que presenta un componente lento inicial (entre 30 y 50 mseg) del complejo QRS, debido a la activación del miocardio ventricular a través de la vía anómala accesoria.

La dirección de la onda delta sirve para localizar el sitio de la conexión anómala y para clasificar el síndrome en tres tipos. En el tipo A (cuando la onda delta es positiva de la derivación V_1 hasta la V_6) la conexión anormal suele estar en el lado izquierdo del corazón o en la región del tabique interauricular. En el tipo B (cuando la onda delta es negativa de V_1 a V_3, y positiva de V_4 a V_6), la conexión anómala casi siempre está en el ventrículo derecho. En el tipo C (cuando la onda delta es positiva de V_1 a V_4, y negativa en V_5 y V_6), la conexión está en la pared lateral del ventrículo izquierdo. Para localizar el sitio anatómico de la conexión auriculoventricular anormal se dice que el electrocardiograma de 12 derivaciones no es un buen método; para este fin es mejor recurrir al vectocardiograma (figura 35–4). En algunos pacientes puede haber varias conexiones auriculoventriculares anómalas —a veces también el patrón electrocardiográfico típico puede ser intermitente. En ocasiones es posible sospechar la existencia de conexiones anómalas múltiples al observar distintos patrones electrocardiográficos que se registran en diferentes tiempos. Es indispensable recurrir a estudios de electrofisiología clínica para poder determinar con toda precisión la localización de la conexión anormal o para determinar si existen varias conexiones anormales. En un paciente en el que se sospecha síndrome de WPW, pero el electrocardiograma no presenta el patrón electrocardiográfico típico, a veces este patrón se puede provocar al modificar las influencias del sistema nervioso autó-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

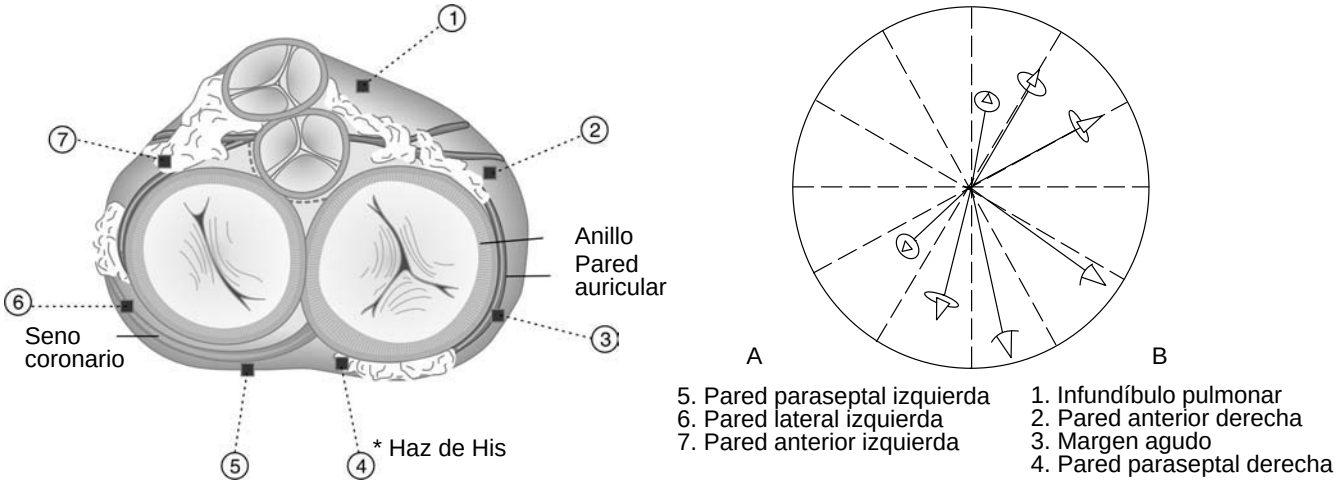


Figura 35–4. Determinación del sitio de la preexcitación epicárdica mediante el vector de la onda delta del electrocardiograma.

nomo sobre la conexión auriculoventricular, maniobras que tienen un efecto mucho más evidente sobre el nodo auriculoventricular que en el haz de Kent. Por consiguiente, al disminuir el efecto del sistema nervioso simpático y aumentar el efecto del vago, muchas veces es posible observar que se activa una mayor porción de los ventrículos a través de la conexión auriculoventricular anormal y se obtiene un típico cuadro electrocardiográfico. Para ello es muy útil recurrir a la maniobra de Valsalva y al masaje del seno carotídeo, con el fin de obtener un electrocardiograma diagnóstico. La razón principal de la necesidad de recurrir a estudios de electrofisiología clínica en el síndrome de WPW es cuando no se obtiene un diagnóstico preciso mediante métodos clínicos.

ARRITMIAS CARDIACAS

En el síndrome de WPW hay dos tipos de arritmias que parecen relacionarse directamente con la presencia de una conexión auriculoventricular anormal: la taquicardia paroxística supraventricular y la fibrilación auricular. Una taquicardia paroxística supraventricular puede provocarse cuando un impulso prematuro se bloquea en una de las vías de conducción auriculoventricular y se propaga a través de la otra. Casi siempre sucede que la extrasístole auricular que desencadena la taquicardia paroxística supraventricular se bloquea en la conexión auriculoventricular anormal y se conduce lentamente a través del nodo AV hacia los ventrículos. Luego, el impulso regresa a las aurículas porque se conduce en vía retrógrada a través de la conexión auriculoventricular anormal. Una taquicardia paroxística supraventricular también puede desencadenarse por una extrasístole ventricular que se bloquea en el nodo AV y se conduce en vía retrógrada hacia las aurículas a través de la conexión auriculoventricular anormal. En ambos casos, una vez iniciada, la taquicardia supraventricular puede perdurar durante mucho tiempo. Puesto que la taquicardia supraventricular usa la vía de conducción normal para la conducción auriculoventricular y la conexión anormal para la conducción ventriculoauricular, el complejo QRS es normal durante la taquicardia supraventricular. Por consiguiente, si el paciente llega a consulta durante un ataque de taquicardia paroxística supraventricular, es imposible diagnosticar el síndrome de Wolff–Parkinson–White a menos que se restablezca el ritmo sinusal. Es raro que una taquicardia supraventricular empiece y circule en dirección opuesta, es decir, que la conducción anterógrada se produzca a través de la conexión anormal. En estos pacientes el complejo QRS resulta muy ancho y aberrante. Esta forma de taquicardia supraventricular con dirección opuesta y un complejo QRS ancho ocurre ocasionalmente en lactantes y niños menores con síndrome de WPW, pero es muy rara en personas adultas.

En pacientes con síndrome de WPW a menudo se observa una fibrilación auricular, pero no se conocen de manera precisa su frecuencia y el mecanismo de producción. El problema fundamental de una fibrilación auricular en el síndrome de WPW es la frecuencia ventricular rápida que se observa cuando la vía accesoria presenta un periodo refractario corto. Una fibrilación auricular con frecuencia ventricular rápida puede producir fibrilación ventricular. La razón principal para recurrir a un estudio de electrofisiología clínica en estos

pacientes es la necesidad de determinar el periodo refractario de la conexión auriculoventricular anormal y la frecuencia ventricular durante una fibrilación auricular producida con estimulación eléctrica. Con excepción de la taquicardia paroxística supraventricular y la fibrilación auricular, en el síndrome de WPW no hay aumento en la frecuencia de otras arritmias.

PRONÓSTICO

En el síndrome de WPW el pronóstico depende fundamentalmente de las arritmias que ocurran y de las lesiones cardiacas asociadas. Los pacientes con síndrome de WPW sin arritmias o sin otras lesiones cardiacas asociadas presentan el mismo pronóstico que las personas sanas. En pacientes con síndrome de WPW que presentan arritmias, el pronóstico depende del tipo y la gravedad de las arritmias y si el tratamiento antiarrítmico es efectivo. Los pacientes con fibrilación auricular y frecuencia ventricular rápida presentan un mal pronóstico.

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial en los pacientes con síndrome de WPW que experimenta un comienzo brusco de taquicardia supraventricular consiste en las maniobras diseñadas para aumentar la actividad del sistema nervioso simpático del corazón[14] (cuadro 35–2).

Estas maniobras deben hacerse en forma rápida, porque cuanto más tiempo pasa más probable es que se asocie con actividad aumentada del sistema nervioso simpático y más disminuye la probabilidad de que la estimulación vagal tenga éxito. Si la estimulación vagal no logra quitar la taquicardia supraventricular, debe recurrirse a la inyección intravenosa de fármacos que prolonguen el periodo refractario del nodo AV, como la adenosina, o los que alargan el periodo refractario de la vía accesoria, como la procainamida. Debido a la alta frecuencia de asistolia en los pacientes tratados con verapamilo y un agonista beta, seguido de cardioversión, se debe enfatizar la importancia de tener disponible un marcapaso artificial. Para prevenir la taquicardia supraventricular recurrente es muy efectiva la amiodarona, que deprime la conducción del impulso cardiaco y aumenta el periodo refractario relativo tanto en el nodo AV como en la vía accesoria.

Cuadro 35–2. Manejo de las arritmias cardiacas en el síndrome de Wolff–Parkinson–White

Taquicardia supraventricular paroxística
Maniobras vagales:
Valsalva
Reflejo del vómito
Reflejo del buzo
Adenosina de 3 a 12 mg IV
Verapamilo de 2.5 a 10 mg IV
Esmolol de 50 a 100 mg IV
Procainamida de 500 mg IV
Marcapaso transvenoso
Cardioversión eléctrica
Fibrilación auricular
Cardioversión eléctrica (inestable)
Procainamida (estable)

El tratamiento inicial de la fibrilación auricular en los pacientes con síndrome de WPW está influido por la frecuencia de la respuesta ventricular y el efecto hemodinámico de la arritmia cardiaca[15] (cuadro 35–3).

La cardioversión eléctrica se requiere cuando la respuesta ventricular rápida durante la fibrilación auricular provoca hipotensión arterial que amenaza la vida. Si la fibrilación auricular se tolera bien, deben usarse los fármacos que prolongan el periodo refractario de la vía accesoria (procainamida, quinidina y encainida).

Un tratamiento opcional para los pacientes con síndrome de WPW resistentes al manejo médico incluye la cirugía antiarrítmica o la técnica de ablación con catéter.[16] La cirugía se hace cada vez menos, debido a que requiere una esternotomía media y circulación extracorpórea. La corriente de radiofrecuencia es altamente efectiva para la ablación de las vías accesorias, puesto que presenta bajas morbilidad y mortalidad.[17,18] Como fuente de energía, la corriente de radiofrecuencia origina una lesión discreta sin producir efecto hemodinámico, arritmias cardiacas o estimulación neuromuscular, por lo que elimina la necesidad de anestesia general. Los estudios de mapeo han demostrado que las vías accesorias más comunes son las que conectan la aurícula izquierda con el ventrículo izquierdo.

Cuadro 35–3. Objetivos del tratamiento farmacológico en el síndrome de Wolff–Parkinson–White

Disminuir la conducción en las vías accesorias
Aumentar la conducción en las vías normales
Disminuir los latidos prematuros
Aumentar el periodo refractario en las vías accesorias
Disminuir el periodo refractario en las vías normales

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

MANEJO DE LA ANESTESIA

El objetivo durante la anestesia en el paciente con síndrome de WPW es evitar cualquier evento (actividad del sistema nervioso simpático aumentada, hipovolemia) o fármacos (digoxina) que puedan aumentar la conducción de los impulsos a través de las vías accesorias y todas las medicaciones antiarrítmicas[19] deben continuar durante el periodo perioperatorio. La lógica indica que se debe evitar la medicación preoperatoria que aumenta la frecuencia cardiaca. La atropina se ha usado en la medicación preanestésica sin respuesta adversa sobre la frecuencia cardiaca, pero la escopolamina y el glicopirrolato pueden ser elecciones aceptables en caso de que se requiera un anticolinérgico. La disminución de la ansiedad con medicación preoperatoria es muy deseable, pero ningún fármaco ha demostrado ser superior.

La inducción de la anestesia se puede hacer con una gran variedad de fármacos (barbitúricos, benzodiazepinas y narcóticos) administrados por vía intravenosa.[20,21]

El droperidol aumenta el periodo refractario de las vías accesorias, pero debido a las grandes dosis que se necesitan (de 200 a 600 μg/kg IV) este fármaco resulta impráctico. El tiopental aumenta la conducción aberrante de los impulsos cardiacos, pero esto no ha sido demostrado en el uso clínico de este fármaco.

El efecto electrofisiológico del propofol se ha estudiado muy poco, pero se sabe que produce bradicardia y asistolia, por lo que se ha recomendado la administración simultánea de un fármaco anticolinérgico cuando se usa propofol. El propofol disminuye la actividad del sistema nervioso simpático en mayor medida en que lo hace en el parasimpático, lo cual resulta en una predominancia del parasimpático.

También hay evidencias de que el propofol no altera la función del nodo sinusal y atrioventricular en pacientes sanos o en pacientes con síndrome de WPW.[22,23]

MUERTE RELACIONADA CON BRADICARDIA POR EL USO DE PROPOFOL

Después de la administración de propofol se ha descrito bradicardia severa y asistolia en pacientes adultos sanos, a pesar del uso de anticolinérgicos profilácticos.[24,25] El riesgo de muerte relacionada con bradicardia durante la anestesia con propofol se ha estimado de 1 a 4 casos por cada 100 000 anestesias.

También se ha reportado bradicardia severa en niños en terapia intensiva con sedación prolongada con propofol.[26] En comparación con otros anestésicos, la anestesia con propofol aumenta la frecuencia de reflejo oculocardiaco en cirugía de niños con estrabismo, a pesar de la administración previa de anticolinérgicos.[27]

El efecto estimulante de la ketamina sobre el sistema nervioso simpático hace que no sea útil en los pacientes con síndrome de WPW, donde la intubación de la tráquea y el mantenimiento de la anestesia se debe hacer con anestésicos seleccionados, para disminuir la probabilidad de aumentar la actividad del sistema nervioso simpático, que puede ocurrir durante la intubación traqueal o el estímulo quirúrgico. Los anestésicos volátiles en concentraciones adecuadas disminuyen la actividad del sistema nervioso simpático y también deprimen la conducción del impulso cardiaco a través de las vías accesorias.[28,29]

El óxido nitroso combinado con anestésicos volátiles se ha administrado sin percances en pacientes con síndrome de WPW.[30] Se recomiendan concentraciones de anestésicos volátiles suficientes para prevenir la respuesta del sistema nervioso simpático producida por el estímulo quirúrgico. La succinilcolina se ha usado sin incidentes, aunque parece más lógica la selección de un relajante muscular que no tenga efecto cardiovascular.

El pancuronio tiene efecto vagolítico y aumenta la frecuencia de los impulsos cardiacos a través del nodo AV, y posiblemente a través de las vías accesorias.[31]

El antagonismo farmacológico de los relajantes musculares no despolarizantes mientras se usan fármacos anticolinesterásicos no conlleva un mayor riesgo. El edrofonio siempre se ha usado para tratar la taquicardia supraventricular. Sin embargo, si se usan grandes dosis de anticolinérgicos combinados con los anticolinesterásicos se puede aumentar la conducción del impulso cardiaco a través del nodo sinusal y del nodo AV, poniendo al paciente en riesgo de arritmias supraventriculares. No se ha demostrado ningún efecto del fentanilo sobre las vías accesorias administrado en dosis de 30 a 50 μg/kg, pero puede inducir bradicardia. Las recomendaciones para una anestesia más segura en los pacientes con síndrome de WPW incluyen:

- Continuar con el tratamiento antiarrítmico.
- Monitorear D_2 y V_5 en el electrocardiograma.
- Hacer una oximetría de pulso.
- Hacer una capnografía.
- En algunos casos se indica la línea arterial, dependiendo del tipo de cirugía.
- Evitar aumentos en la actividad del sistema nervioso simpático.

- Evitar fármacos vagolíticos.
- Adecuada profundidad anestésica antes de la laringoscopia.
- Evitar digoxina y bloqueadores de calcio.
- Si el paciente está hemodinámicamente inestable, se debe hacer una cardioversión sincronizada de 25–50–100 J.
- Si el paciente está estable, se recurre a la adenosina en dosis de 6 a 12 mg IV, el esmolol de 250 a 500 μg/kg seguido de infusión de 50 a 300 μg/kg/min, el propranolol en dosis de 0.025 mg/kg y la procainamida de 10 mg/kg.

ANESTESIA EN NIÑOS CON SÍNDROME DE WPW

El síndrome de Wolff–Parkinson–White fue descrito en 1930[33] y la mayoría de las veces no ocasiona síntomas, pero en un pequeño porcentaje de casos puede causar morbilidad y mortalidad.[34]

También se ha observado en niños y parece que difiere en pronóstico,[35,36] y quizá en etiología,[37] de la ocurrencia en adultos.

La prevalencia de WPW en niños es de 0.4 a 1.0 por cada 1 000 casos y es causa de taquicardia supraventricular paroxística (TSVP) en los neonatos. Aunque con frecuencia no ocasiona síntomas, 50% o más manifiestan TSVP en alguna etapa, lo cual puede producir insuficiencia cardiaca, síncope, dolor torácico o fibrilación ventricular.[38] La mayoría de los casos se presentan antes de los dos años de edad y 60% de ellos en menos de dos meses.[39]

Los niños con síndrome de WPW se asocian con otras cardiopatías congénitas, como la anomalía de Ebstein. A diferencia del adulto, la historia natural en niños tiende a mejorar en el primer año de vida, lo cual puede deberse a la desaparición de la vía aberrante por maduración del sistema de conducción.

Sin embargo, durante el primer año es muy común la recurrencia de TSV, de aquí la necesidad de brindarles a estos niños terapia profiláctica durante este periodo. La digoxina se ha usado ampliamente con buenos resultados y ocasionalmente el propranolol, la quinidina y la amiodarona.

Tratamiento

Las maniobras vagales prolongan la conducción en el nodo AV. Un estímulo vagal puede ser iniciado por el reflejo del buzo —con agua fría en la cara— o por masaje del seno carotídeo. Los fármacos que suprimen la conducción en una o en ambas ramas del circuito de reentrada también son muy efectivas. La digoxina intravenosa es el fármaco inicial para las taquicardias con complejo QRS estrecho, pues ejerce su efecto a través del vago y convierte la TSV a ritmo sinusal en 87% de los casos con WPW.[40] El propranolol se ha usado cuando no responde a la digoxina, con la desventaja de que ocasiona depresión miocárdica y bradicardia severa cuando se combina con digoxina. En los casos ocasionales y resistentes al tratamiento se puede usar marcapaso auricular o amiodarona. En los niños mayores se ha usado verapamilo para el manejo de la TSV paroxística, porque prolonga la conducción en el nodo AV, pero su efecto inotrópico negativo es un problema en los neonatos.[41]

En los niños mayores con taquicardia supraventricular, complejo QRS ancho o fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida se contraindica la digoxina, puesto que puede aumentar la taquicardia por acortamiento del periodo refractario de las vías accesorias.[42,43]

Anestesia

La anestesia en estos niños es potencialmente peligrosa y puede, en teoría, iniciar un ataque de taquicardia supraventricular (TSV), lo cual puede ser muy mal tolerado cuando se usan anestésicos inhalados con efecto depresor sobre el miocardio.

El síndrome de WPW puede presentarse por primera vez durante la anestesia y crear un dilema de diagnóstico;[44] se ha sugerido que el objetivo del manejo anestésico debe ser evitar las taquiarritmias y la estimulación simpática.[45] Por esta razón se contraindica la premedicación con atropina y se recomienda mantener el balance ácido–base y la temperatura corporal.[46]

REFERENCIAS

1. **Sadowski AR *et al.*:** Anesthetic management of the Wolff–Parkinson–White syndrome. *Anesthesiology* 1979;51:553–556.
2. **Chung KY, Walsh TJ, Massie E:** Wolff–Parkinson–White syndrome. *Am Heart J* 1965;69:116.
3. **Sears GA, Manning GW:** Wolff–Parkinson–White pattern in routine electrocardiography. *Can Med Assoc J* 1962;87:1213.
4. **Newman BJ, Donoso E *et al.*:** Arrhythmias in the Wolff–Parkinson–White syndrome. *Prog Cardiovasc* 1966;9:147.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

5. **Gallagher JJ, Gilbert M, Svenson RH *et al.:*** Wolff–Parkinson–White syndrome: the problem, evaluation, and surgical correction. *Circulation* 1975;51:767.
6. **Wellens, HJ, Durrer, D:** Wolff–Parkinson–White syndrome and atrial fibrillation: relation between refractory period of the accessory pathway and ventricular rate during atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1974;34:777.
7. **Josephson ME, Kastor JA, Kitchen JG III:** Lidocaine in Wolff–Parkinson–White syndrome with atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1976;84:44–45.
8. **Wellens HJJ, Brugada P, Penn OC:** The management of preexcitation syndromes. *JAMA* 1987;257:2325–2333.
9. **Klein GJ, Bashore TM, Sellers TD, Pritchett ELC, Smith WW *et al.:*** Ventricular fibrillation in the Wolff–Parkinson–White syndrome. *N Engl J Med* 1979;20:285–327.
10. **Gallagher JJ *et al.:*** The preexcitation syndrome. *Prog Cardiovasc Dis* 1978;20:285–327.
11. **Gillette PC:** Concealed anomalous cardiac conduction pathways: a frequent cause of supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1977;40:848–854.
12. **Berkman NL, Lamb LE:** The Wolff–Parkinson–White syndrome electrocardiogram: a follow–up study of 5 to 28 years. *N Engl J Med* 1968;278:492–494.
13. **Lubarsky D:** Anesthesia unmasking benign Wolff–Parkinson–White syndrome. *Anesth Analg* 1989;68:172–174.
14. **Camm AJ, Garratt CJ:** Adenosine and supraventricular tachycardia. *N Engl J Med* 1991;325:1621–1629.
15. **Pritchett ELC:** Management of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992;326:1264–1271.
16. **Ruskin JN:** Catheter ablation for supraventricular tachycardia. *N Engl J Med* 1991;324:1660–1662.
17. **Jackman WM, Wang X, Friday KJ *et al.:*** Catheter ablation of accessory atrioventricular pathways (Wolff–Parkinson–White syndrome) by radiofrequency current. *N Engl J Med* 1991;324:1605–1611.
18. **Calkins H, Sousa J, El–Atassi R *et al.:*** Diagnosis and cure of the Wolff–Parkinson–White syndrome or paroxysmal supraventricular tachycardias during a single electrophysiologic test. *N Engl J Med* 1991;324:1612–1618.
19. **Irish CL *et al.:*** Anesthetic management for surgical cryoablation of accessory conduction pathways; a review and report of 181 cases. *Can J Anaesth* 1988;35:634–640.
20. **Vander Starre PJA:** Wolff–Parkinson–White syndrome during anesthesia. *Anesthesiology* 1978;48:360–372.
21. **Gómez AJ *et al.:*** Fentanyl and droperidol effects on the refractoriness of the accessory pathway in the Wolff–Parkinson–White syndrome. *Anesthesiology* 1983;58:307–13.
22. **Lavoie J, Walsh EP, Burrows FA *et al.:*** Effects of propofol or isoflurane anesthesia on cardiac conduction in children undergoing radiofrequency catheter ablation for tachydysrhythmias. *Anesthesiology* 1995;82:884–887.
23. **Sharpe MD, Dobkowski WB, Murkin JM *et al.:*** Propofol has no direct effect on sinoatrial node function or on normal atrioventricular and accessory pathway conduction in Wolff–Parkinson–White syndrome during alfentanyl/midazolam anesthesia. *Anesthesiology* 1995;82:888–895.
24. **Egan TD, Brock UJG:** Asystole after anesthesia induction with a fentanyl, propofol, and succinylcholine sequence. *Anesth Analg* 1991;73:818–820.
25. **Freysz M, Timourt Q, Betrix L *et al.:*** Propofol and bradycardia. *Can J Anaesth* 1991;28:137–138.
26. **Bray RJ:** Fatal myocardial failure associated with a propofol infusion in a child. *Anaesthesia* 1995;50:94.
27. **Tramer MR *et al.:*** Propofol and bradycardia: causation, frequency and severity. *Br J Anaesth* 1997;78:642–651.
28. **Sharpe JM *et al.:*** Halothane depresses conduction of normal and accessory pathways during surgery for Wolff–Parkinson–White syndrome. *Anesth Analg* 1990;70:S365.
29. **Dobkowski WB *et al.:*** The effect of isoflurane on the normal AV conduction system and accessory pathways. *Anesth Analg* 1990;70:S86.
30. **Hunnington–Kiff JG:** The Wolff–Parkinson–White syndrome and general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1968;40:791–195.
31. **Ghea DG, Rozella BC, Raessler KL *et al.:*** Pancuronium bromide enhances atrioventricular conduction in halothane anesthetized dogs. *Anesthesiology* 1977;46:342–345.
32. **Pajarón LA:** Síndrome de preexcitación (revisión de 235 casos). *Arch Inst Cardiol Mex* 1973;43:826–836.
33. **Wolff L, Parkinson J, White PD:** Bundle–branch block with short P–R interval in healthy young people prone to paroxysmal tachycardia. *Am Heart J* 1930;5:685–704.
34. **Gillette PC, Garson A, Kugler JD:** Wolff–Parkinson–White syndrome in children: electrophysiologic and pharmacologic characteristics. *Circulation* 1979;60:1487–1495.
35. **Mantakas ME, McCue CM, Miller WW:** Natural history of Wolff–Parkinson–White syndrome discovered in infancy. *Am J Cardiol* 1978;41:1097–1103.
36. **Giardina ACV, Ehlers KH, Engle MA:** Wolff–Parkinson–White syndrome in infants and children. *Br Heart J* 1972;34: 839–846.
37. **Wolff GS, Han J, Curren J:** Wolf–Parkinson–White syndrome in the neonate. *Am J Cardiol* 1978;41:559–563.
38. **Gallagher JJ, Gilbert M, Svenson RH, Sealy WC, Kasell J *et al.:*** Wolff–Parkinson–White syndrome. The problem, evaluation, and surgical correction. *Circulation* 1975;51:767–785.
39. **Shahar E, Barzilay Z *et al.:*** Pre–excitation syndrome in infants and children. Effect of digoxin, verapamil, and amiodarone. *Arch Dis Child* 1983;58:207–211.
40. **Deal BJ, Keane JF *et al.:*** Wolff–Parkinson–White syndrome and supraventricular tachycardia during infancy: management and follow–up. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:130–135.
41. **Ruffy R, Sears M, Avioli LV:** Wolff–Parkinson–White syndrome. *Arch Intern Med* 1985;145:533–536.
42. **Klein GJ, Bashore TM, Sellers TD, Pritchett EL, Smith WM *et al.:*** Ventricular fibrillation in the Wolff–Parkinson–White syndrome. *N Engl J Med* 1979;301:1080–1085.
43. **Dreifus LS, Haiat R, Watanabe Y, Arriaga J, Reitman N:** Ventricular fibrillation; a possible mechanism of sudden death in patients with Wolff–Parkinson–White syndrome. *Circulation* 1971;43:520–527.
44. **Campkin TV, Moore KP:** The Wolff–Parkinson–White syndrome and general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1969;41:274–276.
45. **Iga E:** Anesthetic management of the Wolff–Parkinson–White syndrome. *Masui* 1973;23:357–364.
46. **Goldhill DR, Latosa ED, Fcer E:** Anaesthesia and Wolff–Parkinson–White syndrome during infancy: a review. *J Royal Society Med* 1988;81:345–347.

Capítulo 36

Anestesia en paciente con defecto del tabique interventricular

Eduardo Martín Rojas Pérez

En este capítulo se revisará la patología que en México se conoce como comunicación interventricular (CIV) y que la literatura internacional llama defecto septal ventricular. Es posible que en la práctica diaria el anestesiólogo se encuentre con un paciente con CIV que esté programado para administrarle anestesia para una cirugía de urgencia o para una cirugía electiva no cardiaca; también se revisará de forma somera la anestesia para la corrección de la CIV con *bypass* cardiopulmonar o sin él.

DESARROLLO PULMONAR

La vasculatura pulmonar se origina centralmente del sexto arco aórtico izquierdo y de la vena pulmonar primitiva común en el transcurso del corazón embriónico; a las 16 semanas la vasculatura pulmonar necesita desarrollarse al grado de adultez. Durante la gestación la vasculatura arterial pulmonar se muscularia de manera centrífuga y su capa media alcanza los 180 μm. Durante el primero y el segundo meses de vida esta muscularización sufre una regresión, lo cual provoca que la resistencia vascular pulmonar diminuya. El tamaño de los vasos aumenta mientras crece la vía aérea, que termina por desarrollarse a los ocho años de edad; lo mismo pasa con el incremento del tamaño alveolar y de la caja torácica. Al nacer un ser humano el músculo de la arteria pulmonar puede tener un nivel pequeño —de aproximadamente 0.02 mm—, pero el tamaño de la luz puede variar entre los recién nacidos y los adultos, y las venas pulmonares se desarrollan igual que las arterias pulmonares, pero con menos músculo liso. En consecuencia, la resistencia vascular pulmonar y la presión de la arteria pulmonar son normalmente bajas, por lo que se considera un circuito de baja presión, con volumen y gasto cardiaco igual que el sistémico. Cuando hay alguna cardiopatía de hiperflujo, las resistencias vasculares pulmonares no disminuyen y la presión de la arteria pulmonar se incrementa paulatinamente, por lo que desde el primer mes de vida existe una hipertensión pulmonar que puede llegar a ser grave. La expresión máxima de la hipertensión arterial pulmonar secundaria la constituye el síndrome de Eisenmenger.

La resistencia vascular pulmonar está determinada por varios factores, como el tono del músculo liso, que normalmente es bajo y puede aumentar por:

1. Hipoxia alveolar.
2. Acidemia.
3. Incremento en la actividad del sistema nervioso autónomo.
4. Aumento del agonismo alfaadrenérgico.
5. Disminución del agonismo betaadrenérgico y de acetilcolina.
6. Agentes humorales endógenos y exógenos.
7. Reflejos interpleurales que pueden ser la causa de estrechez de las arterias pulmonares.

Hay factores mecánicos que aumentan la resistencia vascular pulmonar independientemente del tono del músculo liso, por ejemplo:

1. Volumen pulmonar elevado.
2. Capacidad residual disminuida.
3. Aumento de la presión de la vía aérea.
4. Hipotermia.
5. Acidosis, hipercarbia e hipoxia.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

6. Hipovolemia que ocasiona pérdida de la presión en la distensión del punto de cierre crítico vascular y efectos indirectos que son dados por una precarga alta, así como elevaciones severas del hematócrito por aumento de la viscosidad; estos cambios son más pronunciados con el hematócrito mayor de 50%.

ANATOMÍA DEL DEFECTO DEL TABIQUE INTERVENTRICULAR

En 1879 Roger describió con detalle los signos clínicos y la anatomía patológica de los defectos del tabique interventricular, que junto con las lesiones del tabique auricular fue una de las primeras en ser corregidas. En 1954 Lellehei y col. repararon los defectos del tabique interventricular mediante circulación cruzada y controlada, en la cual un adulto humano funcionaba como oxigenador.[1] El defecto aislado del tabique interventricular es una lesión congénita común que en otros países comprende entre 30 y 40% de los defectos congénitos del corazón neonato.[2]

Definición

El defecto septal ventricular es un orificio que permite la comunicación entre el ventrículo izquierdo y el derecho, que embriológicamente se produce por la falta de fusión de las almohadillas endocárdicas.

Clasificación

Se describen cuatro defectos:

1. Defectos por arriba de la cresta supraventricular o a nivel subpulmonar. El defecto se localiza en el infundíbulo del *septum,* antes de la válvula aórtica. Las lesiones subpulmonares pueden estar asociadas con insuficiencia aórtica.
2. Defectos altos o perimembranosos. Esta imperfección tiene una frecuencia aproximada de 80% y se localiza en la región subaórtica del *septum* membranoso.
3. Defectos del tipo de conducto auriculoventricular. Involucra parte del *septum* atrioventricular —pero no es un canal AV completo— y no se presentan anormalidades en las válvulas auriculoventriculares.
4. Defectos del tipo muscular. Este defecto se localiza en la parte baja trabecular muscular del ventrículo derecho; la mayoría son pequeños y pueden ser apicales, intramusculares, anteriores o posteriores (figura 36–1).

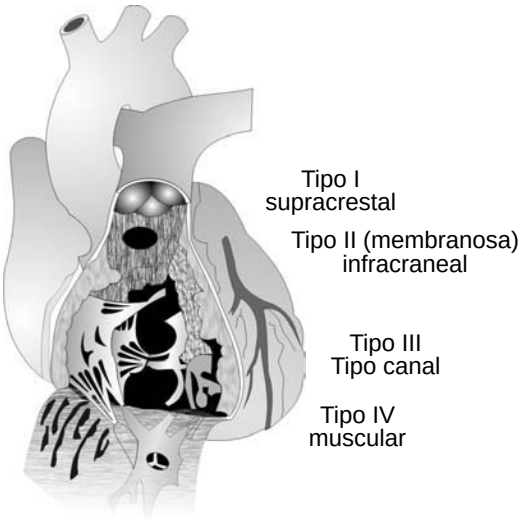


Figura 36–1. Clasificación de la comunicación interventricular.

El defecto septal ventricular es un ejemplo de un *shunt* o cortocircuito simple. El tamaño del defecto es un factor determinante crítico de la historia natural de la enfermedad. La mayoría de los defectos tienden a cerrarse de forma espontánea, lo cual da tiempo a su planeación quirúrgica si es necesaria, por lo que en los adultos es poco frecuente encontrar defectos grandes. Si el tamaño de la comunicación interventricular es pequeño y restrictivo, el flujo en el defecto es limitado y a la larga puede ocurrir que el gradiente de presión cierre el defecto. En muchos casos el defecto es pequeño y produce pocos síntomas. En 10 a 20% de los pacientes el defecto es de gran tamaño y puede provocar síntomas graves. Los lactantes con defectos de gran tamaño muestran una elevación moderada de la resistencia vascular pulmonar por persistencia del engrosamiento de la capa media en las finas arterias pulmonares, propias del feto normal. Sin embargo, la resistencia mencionada disminuye en los comienzos de la vida neonatal y al hacerlo casi siempre aumenta el flujo pulmonar, por lo que aparecen los síntomas. El hiperflujo sanguíneo pulmonar hará que se aumenten las resistencias vasculares pulmonares con incremento de la poscarga ventricular derecha y del tra-

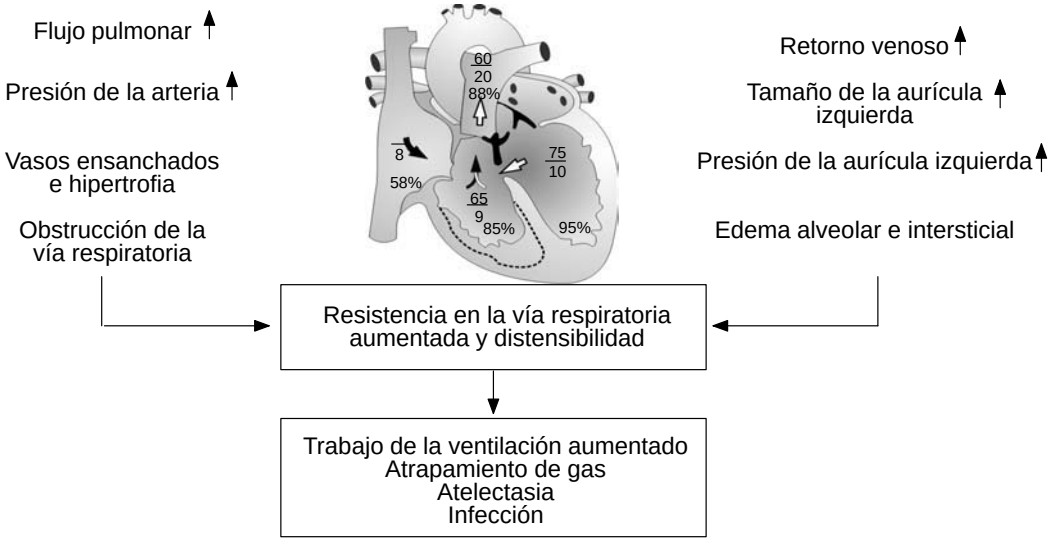


Figura 36–2. Efecto del aumento de flujo y la presión pulmonar.

bajo ventricular derecho, e hipertrofia del ventrículo derecho.

La dirección y la magnitud de los cortocircuitos en enfermos con defectos del tabique interventricular dependen del diámetro del defecto y el gradiente tensional entre los ventrículos en la sístole y en la diástole. Si la alteración es pequeña ofrece una importante resistencia al flujo y sólo una gran diferencia de presión —como la que se observa de la mitad al final de la diástole— ocasiona flujo significativo.

Si el defecto es grande, opone poca resistencia al flujo y pueden aparecer diferencias tensionales relativamente menores, con una corriente notable a través del defecto. Otros factores incluyen a veces la magnitud del corto circuito, la distensibilidad de los dos ventrículos, la presencia de la contracción asincrónica, y el tamaño y la forma del defecto pueden variar con el ciclo cardiaco. Es un defecto que provoca hiperflujo y aumento de la resistencia vascular pulmonar. El porcentaje relacionado entre las resistencias vasculares pulmonares y las resistencias vasculares sistémicas es de 1:10 a 1:20 y esta relación se altera con la presencia de un cortocircuito de esta naturaleza. En el recién nacido con un defecto del tabique interventricular el hiperflujo pulmonar causa resistencias vasculares pulmonares altas desde el nacimiento. En la segunda semana de vida el flujo sanguíneo pulmonar puede ser normal, pero se puede incrementar drásticamente y causar insuficiencia cardiaca congestiva global.

Un defecto septal grande predispone al desarrollo de una enfermedad obstructiva venosa pulmonar durante los primeros años de vida, debido a la exposición de altos flujos pulmonares y presiones sanguíneas sistémicas. La enfermedad obstructiva venosa finalmente provoca un cortocircuito bidireccional de derecha a izquierda, y en los pacientes con enfermedad obstructiva venosa pulmonar avanzada aumentan marcadamente las resistencias vasculares pulmonares (complejo de Eisenmenger) y generalmente no son candidatos al cierre del defecto, porque resulta un enorme incremento de la poscarga del ventrículo derecho, que después deriva un efecto *mismatch,* es decir, un desacoplamiento de la ventilación–perfusión. La congestión venosa pulmonar resultante provoca un aumento del trabajo respiratorio, disminuye la distensibilidad pulmonar y aumenta la resistencia de la vía aérea. Todos estos factores contribuyen a infecciones pulmonares recurrentes. En los defectos del tabique interventricular grandes con un cortocircuito de izquierda a derecha el flujo sanguíneo se mantiene a expensas de un gran volumen derivado de ambos ventrículos. Esta capacidad es limitada y aumentar el gasto cardiaco ocasiona de manera secundaria un aumento de la congestión venosa y pulmonar. Es por esta razón que un gran defecto septal con un Qp/Qs mayor de 2:1 debe corregirse tempranamente en la niñez o cuando la terapéutica médica falla en el control de la congestión pulmonar (figura 36–2).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL DEFECTO SEPTAL

No es el objetivo de este capítulo mencionar el protocolo que se maneja cuando se cierra una comunicación

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

interventricular con circulación extracorpórea; sin embargo, se mencionarán algunos conceptos.

El defecto septal interventricular se cierra con un parche de pericardio abordado por varias vías dependiendo de la localización.

El compromiso posoperatorio con un ventrículo pequeño, escasa distensibilidad y limitada capacidad para desarrollar tensión puede ser importante y desarrollar insuficiencia cardiaca derecha.

No es deseable hacer una ventriculostomía derecha para corregir los defectos, porque ésta se relaciona con falla cardiaca derecha posoperatoria, pero en algunas instancias es necesaria.

Son menos comunes los defectos musculares que requieren una ventriculostomía izquierda, porque ésta representa un serio compromiso de la función miocárdica del infante.

El bandaje de la arteria pulmonar puede ser mejor opción que la ventriculostomía izquierda en niños pequeños para preparar un ventrículo derecho pequeño para su corrección posterior. Las complicaciones quirúrgicas de la corrección quirúrgica de este defecto incluyen la comunicación interventricular residual, el bloqueo auriculoventricular de tercer grado y la insuficiencia cardiaca derecha.

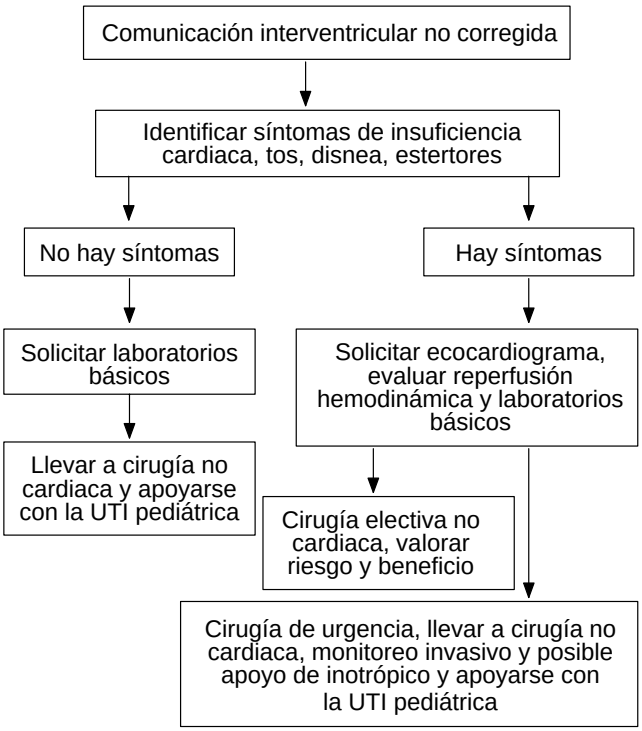


Figura 36–3. Estos pasos pueden utilizarse en pacientes con comunicación interventricular para una cirugía no cardiaca.

Niños con defecto del tabique interventricular no corregido para una cirugía no cardiaca

Estos niños pueden llegar a una cirugía no cardiaca electiva o de urgencia con la comunicación interventricular corregida o no corregida, pero ante estas circunstancias se deben realizar varias consideraciones.

En el niño no corregido de la comunicación interventricular es necesario:

1. Evaluar datos de insuficiencia cardiaca, como tos, estertores y fatiga a la alimentación y al ejercicio.
2. Evaluar la terapia preoperatoria. La mayoría toman diuréticos y digitálicos.
3. Solicitar un ecocardiograma. Este estudio brinda la información necesaria en cuanto a la anatomía del defecto y las repercusiones anatómicas, como hipertrofia ventricular, y hemodinámicas, como la hipertensión arterial pulmonar.
4. Solicitar un electrocardiograma para obtener información sobre hipertrofia ventricular derecha y alteraciones de la conducción, como el bloqueo auriculoventricular.
5. Necesitan un manejo estricto de líquidos, porque estos niños fácilmente pueden variar a la insuficiencia cardiaca y la congestión pulmonar.
6. Apoyarse con el manejo en el posoperatorio del servicio de terapia intensiva pediátrica (figura 36–3).

Objetivos del tratamiento anestésico

1. Mantener la frecuencia cardiaca, la contractilidad y la precarga.
2. La reducción del gasto cardiaco compromete la perfusión y desvía relativamente un gran flujo sanguíneo pulmonar.
3. Mantener las resistencias vasculares sistémicas para evitar que se aumente o se invierta el cortocircuito si hay hipotensión.
4. Los factores que aumenten las resistencias vasculares pulmonares pueden desencadenar crisis hipertensiva pulmonar y provocar insuficiencia cardiaca derecha.
5. Si se presenta un cortocircuito de derecha a izquierda, el uso de la hiperventilación puede reducir las resistencias vasculares pulmonares.
6. Administrar profilaxis antibiótica.

Vigilancia anestésica

El monitoreo dependerá del estado físico del paciente y de la magnitud de la cirugía y el tiempo quirúrgico, además de que hay que ver si se trata de un paciente con un defecto septal corregido o no corregido. Se recomienda el monitoreo básico, como el electrocardiograma —vigilando siempre la presencia de la onda P—, y complementar con oximetría de pulso, que es muy útil, en especial cuando se realiza inducción inhalatoria y en pacientes con hipertensión arterial pulmonar secundaria al defecto. El monitoreo invasivo dependerá del tipo de la gravedad del padecimiento quirúrgico y de la magnitud de la cirugía. El uso de catéter central es controversial en un niño que tiene un cortocircuito de este tipo, debido a que la contaminación puede variar las cifras de la presión venosa central; sin embargo, es una vía muy útil en caso de necesitar la administración de inotrópicos.

Inducción y mantenimiento de la anestesia

1. Mantener siempre el ritmo sinusal y la frecuencia cardiaca adecuada para la edad del niño.
2. Este paciente es susceptible a presentar bloqueo auriculoventricular, por lo que es necesario tener un marcapaso transvenoso pediátrico.
3. Control de la ventilación.
4. Evitar la hipoxia, la hipercarbia y la hipotensión.
5. Los infantes con insuficiencia cardiaca congestiva pueden tolerar la inducción inhalatoria, pero en los neonatos esta inducción puede provocar hipotensión profunda.
6. El fentanilo intravenoso mantiene la estabilidad hemodinámica.
7. En los pacientes con reactividad de la vasculatura pulmonar pueden utilizarse altas dosis de fentanilo y sufentanilo en los incrementos de la reactividad de la vasculatura pulmonar, sobre todo cuando se asocia con la estimulación quirúrgica.
8. En ausencia de un acceso venoso, la ketamina intramuscular y la atropina pueden utilizarse para la inducción, además de que facilitan la colocación de la vía intravenosa.[3,4] La ketamina en dosis de 1 o 2 mg/kg por vía intravenosa o de 3 a 5 mg/kg por vía intramuscular es segura en pacientes con resistencias vasculares pulmonares normales o elevadas. Una dosis como las referidas por ambas vías de administración incrementa en forma mínima las resistencias vasculares pulmonares. Las pequeñas dosis disociativas de 0.2 a 0.5 mg/kg IV o de 1 a 3 mg/kg IM produce un efecto disociativo y separar al niño de sus padres es más fácil.[5] Las desventajas de la ketamina incluyen el aumento de secreciones, lo cual puede dificultar el manejo de la vía aérea, por lo que es preciso valorar su combinación con atropina en dosis de 0.02 mg/kg MI o IV.[5]
9. La succinilcolina puede utilizarse en dosis de 1 o 2 mg/kg IV; ocurren pocos cambios en la frecuencia cardiaca y la presión sanguínea se mantiene en el niño, sobre todo si se administra después de la ketamina.
10. Los opiáceos, como el fentanilo en dosis altas de hasta 25 a 100 μg/kg o el sufentanilo de 5 a 20 μg/kg, pueden emplearse cuando hay planes de no extubar al niño y su paso sea de forma directa a terapia intensiva. Las dosis bajas, como el fentanilo de 3 a 5 μg/kg IV o el sufentanilo de 0.1 a 1 μg/kg IV, son muy útiles cuando se tienen planes de extubar al paciente en la sala de operaciones.[6] Estos agentes tienen mínimos efectos cardiovasculares, inducen una ligera disminución de las resistencias vasculares sistémicas y de la actividad simpática, y atenúan la respuesta a la inducción y en la incisión quirúrgica.
11. En los pacientes sometidos a cirugía no cardiaca los opiáceos de este tipo ofrecen seguridad por los efectos referidos, y pueden acompañarse de un anestésico volátil.
12. Los barbitúricos causan depresión cardiaca y no se utilizan en pacientes con baja reserva cardiaca.
13. Entre las benzodiazepinas está la administración de diazepam en dosis de 0.2 mg/kg y midazolam de 0.05 a 0.1 mg/kg IV junto con dosis altas de opiáceos. Sin embargo, debe tenerse cuidado con la sinergia entre las benzodiazepinas y el opiáceo, porque reducen las resistencias vasculares sistémicas.
14. El empleo de óxido nitroso es controversial, pues en concentraciones de 50% puede presentarse elevación de las resistencias vasculares pulmonares y siempre hay riesgo de embolismo, por lo que no se recomienda.
15. Pueden utilizarse los anestésicos halogenados, como el sevoflurano, el desflurano o el halotano. Éste es bien tolerado, aunque se acompaña de depresión cardiaca observada por ecocardiografía y en niños sin medicación con atropina puede causar bradicardia. Se ha encontrado una disminución de la función sistólica y el miocardio inmaduro puede ser particularmente sensible a los efectos depresores del halotano. Origina una reducción de

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la sensibilidad de los barorreceptores y es más pronunciado en el sistema cardiovascular inmaduro. Los niños con baja reserva o reserva cardiaca limitada pueden no tolerar el uso de este agente.

16. Anestesia regional. Si se utiliza un bloqueo neuroaxial, se recomienda el bloqueo peridural, porque se puede instalar lentamente y con el control de las variables hemodinámicas no se deben perder las resistencias vasculares sistémicas, porque se presentará hipotensión y para recuperarlas se requerirá un vasopresor. El bloqueo caudal en niños puede ser útil, sobre todo porque no hay una gran modificación de la presión arterial en los niños menores de cinco años de edad.

Complicaciones durante la anestesia para corrección quirúrgica cardiaca del defecto del tabique interventricular

1. Insuficiencia cardiaca derecha. La dopamina o la dobutamina en dosis de 5 a l0 μg/kg/min son útiles y ambas producen un potente soporte inotrópico sin incrementar la resistencia vascular pulmonar.

2. En caso de bloqueo de la conducción como bloqueo AV se requerirá iniciar con el algoritmo de bloqueo cardiaco.

3. Comunicación interventricular residual.

Pacientes para corrección total del defecto interventricular con circulación extracorpórea

Los defectos pueden clasificarse como subpulmonar, perimembranoso y muscular. Los más susceptibles a corrección total son aquellos donde la anatomía del ventrículo derecho sea la adecuada, la hipertensión pulmonar disminuya o las resistencias vasculares pulmonares sean movibles con oxígeno, y cuando el defecto provoque síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva severa. La inducción de la anestesia dependerá de la comprensión de la fisiopatología del defecto y de la destreza del anestesiólogo. La premedicación oral con midazolam oral a 0.5 μg/kg 15 min antes de la inducción de la

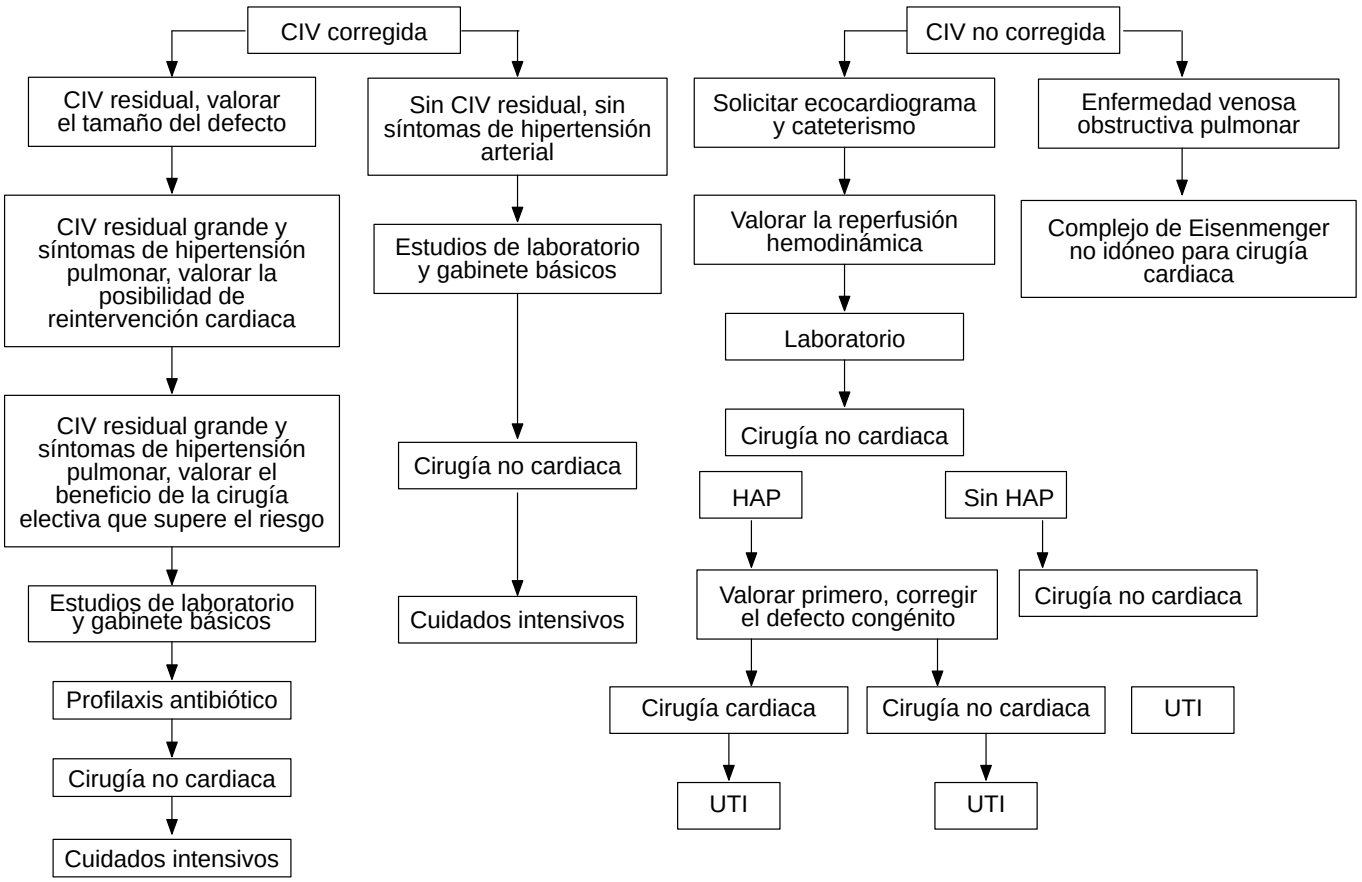


Figura 36–4. Algoritmo para los tratamientos anestésicos del defecto del tabique interventricular.

anestesia ayudará a realizar una inducción inhalatoria de la anestesia con mayor cooperación del niño. El sevoflurano es el más utilizado para realizar la inducción inhalada. Cuando el paciente tiene una vía venosa instalada pueden utilizarse diferentes protocolos de manejo de la anestesia, así como cuando se pretende extubar de forma temprana al paciente y cuando se tiene el objetivo de mantener al paciente sedado y ventilado durante algún tiempo en el posoperatorio.

Están apareciendo nuevos tratamientos quirúrgicos de mínima invasión para el tratamiento de estos defectos. Un procedimiento guiado con ecocardiografía y con una esternotomía inferior de 3 a 5 cm permite colocar un dispositivo para ocluir el defecto septal ventricular y no utilizar circulación extracorpórea. Asimismo, se ha reportado que tiene una mínima morbimortalidad, aunque faltan casos que sustenten este procedimiento.[7,8] Una complicación del infarto agudo del miocardio es la CIV posinfarto y se ha reportado la colocación de un dispositivo Amplatzer® por vía percutánea, lo cual evita el gran riesgo que representa la cirugía en estos enfermos, sólo que para colocarlo se necesita una buena anatomía del defecto.[9]

La anestesia en estos pacientes siempre está dirigida a conservar la estabilidad hemodinámica, no permitir la hipotensión ni la bradicardia, mantener la contractilidad cardiaca y seleccionar las técnicas que ofrezcan ventajas. La anestesia neuroaxial epidural o por vía caudal ayuda a disminuir el consumo de opioides y reduce el tiempo de la ventilación mecánica y de intubación traqueal posoperatoria[10] (figura 36–4).

REFERENCIAS

1. **Lillehei W:** The results of direct visions closure ventricular septal defects in eight patients by means of controlled circulation. *Surg Gynecol Obst* 1995;101:441.
2. **Hoffman JIE:** Natural history of congenital heart disease: problems in its assessment with special reference to ventricular septal defect. *Circulation* 1968;37:97.
3. **Sabinston D:** *Principios de cirugía.* McGraw–Hill, 1991.
4. **Dinardo JA:** *Anesthesia for cardiac surgery.* Connecticut, Appleton & Lange, 1998:141–200.
5. **Bini M, Reves JG:** Ejection fraction during ketamine anesthesia in congenital heart disease. *Anesth Analg* 1984;63:186.
6. **Hickey PR, Hansen DD:** Fentanyl and sufentanyl oxygen pancuronium anesthesia for cardiac surgery in infants. *Anesth Analg* 1984;63:117–124.
7. **Ouansheng X, Silin P, Zhongyun Z, Youbao R, Shengde L *et al.:*** Minimally invasive periventricular device closure of an isolated perimembranous ventricular septal defect with a newly designed delivery system: preliminary experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:556–559.
8. **Li F, Chen M, Qiu Z, Lu J, Wu W:** A new minimally invasive technique to occlude ventricular septal defect using an occlude device. *Ann Thorac Surg* 2008;85:1067–1071.
9. **Giombolini C, Notaristefano S, Santucci S, Fortunati F, Savino K *et al.:*** Transcatheter closure of postinfarction ventricular septal defect using the amplatzer atrial septal defect occlude. *J Cardiovascular Med* 2008;9:941–945.
10. **Rojas PE, Castillo CZ, Nava OAA:** A randomized trial of caudal block with bupivacaine 4 mg/kg^{-1} (1.8 mL/kg$^{-1)}$ (150 μg/kg) vs. general anaesthesia with fentanyl for cardiac surgery. *Pediatric Anaesthesia* 2003;13:311–317.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 37

Anestesia en paciente con síndrome de Eisenmenger

Eduardo Martín Rojas Pérez

En 1897 Victor Eisenmenger describió el síndrome que lleva su nombre en un hombre de 33 años con cianosis e intolerancia al ejercicio, que murió de insuficiencia cardiaca asociada con hemoptisis y el examen *post mortem* reveló una doble cámara de salida del ventrículo derecho. Al principio este síndrome se describió en pacientes con defecto septal ventricular y se describió como una enfermedad vascular pulmonar con un cortocircuito invertido; su fisiología se usó subsecuentemente para describir pacientes con enfermedad de la vasculatura pulmonar prescindiendo del nivel del cortocircuito. Esta enfermedad establece hiperflujo pulmonar, lo cual ocasiona hipertrofia en la capa media de la arteria pulmonar y fibrosis de la capa íntima.

Algunas enfermedades cardiacas congénitas en la edad temprana cursan con grandes cortocircuitos y aumento de la presión venosa pulmonar; más tarde, dicha hipertensión pulmonar con una presión a nivel sistémico o aproximado se debe al extremo flujo sanguíneo pulmonar.

Hay un flujo pulmonar predominante de derecha a izquierda, que representa un estado final de la enfermedad vascular pulmonar secundaria a una enfermedad cardiaca congénita. La elevación de la resistencia vascular pulmonar es la manifestación de los cambios anatómicos de vasculatura pulmonar y se presenta con los siguientes factores:

- Aparece a partir de los dos años de edad.
- Gran cortocircuito de izquierda a derecha e hipertensión arterial pulmonar.
- Doble salida del ventrículo derecho, persistencia del conducto arterioso, canal AV completo y transposición de grandes arterias.
- En décadas tardías en los pacientes con comunicación de grandes vasos o vasos de tamaño moderado, doble salida ventricular moderada, canal AV parcial y comunicación interauricular e interventricular. El daño depende del progreso y la magnitud de la presión de la arteria pulmonar que se va incrementando desde la infancia; obviamente, el hiperflujo y el daño son menores si el tamaño del cortocircuito es pequeño. Un factor adicional importante es la hipoxia alveolar, que puede deberse al edema pulmonar y se ha visto en la obstrucción venosa pulmonar y en la insuficiencia cardiaca. La hipoxia alveolar puede aparecer en pacientes con problemas crónicos de la vía aérea, sobre todo durante el sueño, como ocurre en el síndrome de Down (vía aérea hipotónica), la hipertrofia amigdalina y la traqueobronquiomalacia. Entre 40 y 50% de los pacientes con este síndrome se acompañan de un defecto congénito, como un conducto arterioso persistente o un defecto septal interventricular o interatrial y tetralogía de Fallot. Estos pacientes requieren cuidados dentales para evitar complicaciones cardiacas infecciosas futuras; en ocasiones los tratamientos dentales se tienen que acompañar de anestesia general, debido a la poca colaboración de los pacientes.[20]

ANTECEDENTES ANESTÉSICOS DEL PACIENTE

Es necesario solicitar la mayor información posible al familiar o al paciente relacionada con su patología y

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

siempre hay que investigar la unidad hospitalaria donde se lleve a cabo el tratamiento, así como informes por escrito, resumen del padecimiento y estudios previos que confirmen el diagnóstico. La mayoría de las veces los pacientes no cuentan con estudios o informes previos, y no se les pueden realizar cuando se trata de una urgencia quirúrgica no cardiaca.

El anestesiólogo puede encontrarse con un paciente con este síndrome que será operado de una cirugía no cardiaca. En la paciente embarazada de alto riesgo sigue habiendo una mortalidad elevada, a pesar de un manejo anestésico bien llevado. La cirugía no cardiaca reportada incluye extracciones dentales, drenaje de abscesos cerebrales (más comunes en pacientes con cortocircuito de derecha a izquierda), operación cesárea, histerectomía, oclusión tubaria bilateral, broncoscopia y toracotomía con resección pulmonar y hemoptisis masiva. Otros procedimientos poco comunes son la herniorrafia inguinal, la resección de tumor de la carótida, la resección de feocromocitoma y la colecistectomía.[6–12] En un caso de feocromocitoma resecado por laparoscopia, con anestesia general, se reportó un manejo complicado que ameritó un monitoreo invasivo y el manejo de la disfunción cardiaca izquierda, con extubación en las siguientes cuatro horas del posoperatorio.[26] En una serie de 58 pacientes con complejo de Eisenmenger se encontraron 24 pacientes que recibieron procedimientos no cardiacos, con un rango de edad de 17 a 55 años y un promedio de 29 años; nueve de ellos fueron sometidos a oclusión tubaria bilateral, tres a neurocirugía, tres a colecistectomía, tres a histerectomía, tres a vasectomía y uno a cirugía de columna, apendicectomía, enucleación, reparación de hernia inguinal, cirugía de mano, amigdalectomía y aborto terapéutico. Once casos de los anteriores recibieron anestesia general y se reportaron dos muertes; la mortalidad fue de 7%, el tiempo de cirugía estuvo entre 75 y 525 min, con promedio de 165 min, y todos los pacientes tuvieron ritmo sinusal.[17]

La anestesia regional se aplica con frecuencia en pacientes adultos con esta patología, donde las pruebas de coagulación y cuenta plaquetaria deben checarse antes de la aplicación de la anestesia epidural o intratecal, porque se acompañan de alteración de los factores de coagulación y plaquetas, debida a la cianosis y la policitemia. Por otro lado, el bloqueo simpático que resulte del bloqueo espinal o epidural puede provocar un incremento del cortocircuito de derecha a izquierda y del deterioro clínico, por lo que es indispensable evitar la hipotensión arterial y valorar los beneficios y riesgos en cada paciente. La morfina intratecal es un analgésico bien tolerado por estos pacientes y su uso está permitido. Snabes y Poindexter describieron la aplicación de anestesia local durante la oclusión tubárica en pacientes con síndrome de Eisenmenger, la cual puede ser útil en pacientes con policitemia grave o que han presentado episodios de hemoptisis, donde se evita manipular la vía aérea. Los pacientes que se someten a una resección pulmonar por hemoptisis masiva pueden beneficiarse con la colocación de un tubo de doble lumen que protegerá al pulmón de la aspiración masiva de sangre; además se debe contar con buenos accesos vasculares para la administración de productos sanguíneos y poder mantener la estabilidad hemodinámica durante el intraoperatorio. No se debe dudar que el paciente con Eisenmenger tiene un riesgo anestésico alto en cualquier situación, por lo que es importante prevenir este síndrome con la detección y corrección tempranas de la lesión cardiaca.

PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO

La persistencia del conducto arterioso es la cardiopatía más frecuente en México, con una frecuencia de 9.7% en relación con otras cardiopatías congénitas; es más común en las mujeres y su diagnóstico temprano en ausencia de enfermedad vascular pulmonar severa es indicativo de tratamiento quirúrgico.

Caso 1

Una paciente fue sometida a cirugía no cardiaca y el diagnóstico de persistencia del conducto arterioso por cateterismo cardiaco fue hecho de manera tardía, cuando ya existía reversión del cortocircuito, que es un componente del síndrome de Eisenmenger, lo cual excluyó a la paciente del tratamiento quirúrgico del defecto cardiaco. La extensión y la reversibilidad de enfermedad obstructiva vascular pulmonar en presencia de enfermedad congénita varían. Desde el punto de vista anatómico, las condiciones reversibles son aquellas donde el área arteriolar pulmonar está disminuida y es el resultado de hipertrofia de la capa media y vasoconstricción; la irreversibilidad se relaciona con la presencia de arteritis necrosante y lesiones plexiformes en los vasos pequeños.

Se tiene también el caso de una mujer de 33 años de edad, dedicada al hogar, que durante sus estudios de secundaria fumó uno o dos cigarrillos diarios. Se le realizó una tromboendarterectomía de venas iliacas en 1990 y tuvo tres embarazos que terminaron en aborto, conside-

rados como abortos habituales. Desde 1984 se excluyó del tratamiento quirúrgico por ser portadora de hipertensión arterial pulmonar de grado severo —secundaria a persistencia del conducto arterioso—, resistencia vascular pulmonar total de 1 493 d/s/cm^5 (a los 20 años de edad) y resistencias vasculares pulmonares fijas, que no se modifican con oxígeno ni con nifedipino, así como la presencia de síndrome de Eisenmenger.

En su ingreso hospitalario en septiembre de 1998 se admitió con los diagnósticos previos más embarazo anembriónico de ocho semanas de gestación, por lo que se programó para legrado uterino instrumental y oclusión tubaria bilateral. La valoración preanestésica mostró una paciente con clase funcional I de la NYHA, ritmo sinusal y ausencia de insuficiencia cardiaca. Las pruebas de laboratorio mostraron anticuerpos anticardiolipina en valores normales, IgG de 1.0 UA (0 a 1.9), IgM de 7.6 UA (0 a 2.4) y anti–B2–glucoproteína de 0.115 D.O. (0 a 0.11). La hemoglobina reveló 20.1 g/dL, hematócrito de 63%, plaquetas de 213 000, tiempo de protrombina de 14.4" y tiempo parcial de tromboplastina mayor de 40"; el electrocardiograma mostró eje cardiaco a –60°, ondas P pulmonares y sobrecarga del ventrículo derecho. Los hallazgos quirúrgicos moderados consistieron en restos amnioplacentarios y adherencia en la salpinge izquierda.

Para el manejo anestésico la paciente recibió sedación con midazolam de 2 mg y la colocación de la vía intravenosa se hizo mediante anestesia local; el monitoreo se hizo con electrocardiograma, oximetría de pulso y la colocación de una línea arterial radial izquierda para la toma directa de presión arterial. La técnica anestésica elegida fue la regional y se le aplicó un bloqueo peridural en L2–L3, con dosis fraccionadas de lidocaína simple a 2% y la colocación de un catéter epidural en dirección cefálica. Se complementó la sedación con propofol de 2 mg/kg/h y alfentanilo.

Comentario

Es posible que la clase funcional de la paciente permitiera realizar este tipo de anestesia y queda claro que se debe evitar en lo posible un estado de ansiedad de la paciente que genere cambios en la resistencia vascular sistémica y empeore la función ventricular izquierda. Se han reportado casos de pacientes embarazadas para operación cesárea, donde se recomienda manejar la oximetría de pulso y el catéter central para medir la presión venosa central. El catéter arterial puede ser colocado para mayor seguridad, pero el monitoreo continuo de la presión arterial sistémica es indispensable. La colocación de catéter de flotación o de Swan–Ganz es controversial, debido a que puede ocurrir que la presión capilar pulmonar no se obtenga, las resistencias pulmonares no cambien y que el gasto cardiaco que se mida sea ineficaz, debido a los cortocircuitos intracardiacos; el mejor uso se encaminaría al manejo de la resistencia vascular sistémica que debe mantenerse durante la anestesia regional donde hay vasodilatación periférica y no debe permitirse que disminuya, por lo que se indica la administración de fenilefrina para mantener la resistencia vascular sistémica al menos a nivel de las pulmonares. Los procedimientos cortos quizá no ameriten la colocación del catéter, debido a que se puede acompañar de efectos colaterales indeseables y es posible que no se obtengan los datos de gasto cardiaco.[4,5] La evolución de la paciente fue favorable.

Caso 2

Mujer de 45 años de edad que ingresó con un padecimiento de urgencia y dolor abdominal secundario a un hidrocolecisto. Los antecedentes incluyeron cardiopatía congénita acianógena del tipo de la comunicación interventricular no corregida y fuera de todo tratamiento quirúrgico. La exploración física reveló cianosis peribucal, soplo en el mesocardio e ingurgitación yugular. Las pruebas de laboratorio mostraron policitemia y la placa de rayos X mostró cardiomegalia de grado IV. Se programó una colecistectomía abierta de urgencia, donde el monitoreo mostró una saturación de O_2 de 88% y se colocó oxígeno con mascarilla de reservorio llegando a un máximo de 90% de saturación de oxígeno por oximetría de pulso. Se administró anestesia epidural a nivel torácico T8 con lidocaína a 2% más epinefrina en dosis fraccionadas; se mantuvo la presión arterial sistémica en límites normales y la paciente fue dada de alta al cuarto día.

En un caso de colecistectomía por laparoscopia se recomienda utilizar norepinefrina desde la inducción de la anestesia hasta el final de la cirugía, dado que este inotrópico con características de vasopresor alfa predominante causa vasoconstricción en los segmentos pulmonares, por lo que puede ser un factor que se debe tomar en cuenta para que no se convierta en un elemento de vasoespasmo pulmonar.[16] En otros dos casos de colecistectomía por laparoscopia se utilizaron sevoflurano en un caso y anestesia total intravenosa en otro, y ambas formas de anestesia fueron bien toleradas.[21] Otros anestésicos, como el xenón en circuito cerrado, han tenido éxito en la anestesia para la colecistectomía laparoscópica.[19]

En otros casos por ejemplo en la aplicación de un bloqueo del nervio ciático y femoral con ropivacaína para

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la extirpación de meniscos por artroscopia, los bloqueos de troncos nerviosos son de gran ayuda, porque se evitan los efectos sistémicos de los anestésicos generales y los efectos en las resistencias vasculares sistémicas del bloqueo peridural y subaracnoideo.[18] También se ha reportado una resección de un tumor carotídeo con bloqueo cervical continuo con éxito.[24] En una paciente embarazada se reportó la anestesia para extremidad inferior con dosis bajas de bupivacaína de 6 mg hiperbárica a 0.5% y 20 μg de fentanilo subaracnoideo en L4–L5 con aguja del No. 27 y un catéter epidural en L3–L4 para analgesia posoperatoria; asimismo, se le colocó una línea arterial. En este caso se reportó el éxito de la anestesia regional.[25] La anestesia general también es útil y se ha reportado laminectomía torácica en T5–T7, con anestesia a base de ketamina, opioide e isoflurano; la paciente pasó a terapia intensiva y se dio de alta cuatro días después.[27]

ENFERMEDAD CONGÉNITA DE EISENMENGER Y EMBARAZO

Un número importante de mujeres con cardiopatía congénita llegan a la edad reproductiva. La capacidad funcional y la presencia de cianosis determinan el pronóstico materno–fetal. La presencia de cianosis es un factor que se acompaña de hasta 45% de muerte fetal contra 20% observado en las madres no cianóticas. Las pacientes con clase funcional I y II antes del embarazo pueden cursar con un embarazo normal, mientras que las pacientes con clase funcional III deben tener atención especial y hospitalizarse antes del trabajo de parto; por otro lado, las pacientes con clase IV tienen mal pronóstico y el embarazo está contraindicado. El riesgo de mortalidad materno–fetal depende de tres factores: tipo de cardiopatía, estado funcional de la lesión y desarrollo de complicaciones durante el embarazo (hemorragias, infecciones, hipertensión, etc.). La proporción entre cardiopatía reumática y congénita observada en el embarazo es de 3:1 y un número importante de mujeres con cardiopatía congénita viven hasta la madurez para embarazarse, aunque pueden tener un embarazo a término o prematuro. La capacidad funcional y la presencia de cianosis determinan el pronóstico materno–fetal. El síndrome de Eisenmenger consiste en una hipertensión arterial pulmonar que alcanza los niveles sistémicos con un cortocircuito bidireccional o invertido. La presión de la arteria pulmonar es elevada y las resistencias vasculares pulmonares no son elevadas ni móviles. La técnica de bloqueo mixto epidural y subaracnoideo produce una buena analgesia sin provocar grandes cambios en la presión venosa central y en las resistencias vasculares sistémicas. Una dosis inicial de fentanilo subaracnoideo de 25 μg y bupivacaína de 2 a 2.5 mg otorgan una excelente analgesia con cambios hemodinámicos mínimos, seguida de una infusión epidural de bupivacaína de 0.05 a 0.625 con fentanilo de 2 μg/mL a una velocidad de 10 a 15 mL/h; habitualmente no se produce un bloqueo simpático significativo.[13] La analgesia regional en labor se ha relacionado con una mortalidad de 24% y la mayoría de las muertes ocurren horas después del parto.[14] El monitoreo debe continuar después del parto, así como la presión venosa central y la presión arterial directa. El catéter pulmonar debe valorarse, debido a que la información puede no ser útil y existe el riesgo de perforación de los vasos. En pacientes con síndrome de Eisenmenger se ha reportado la anestesia subaracnoidea con catéter microespinal, aunque parece que en la actualidad los catéteres intratecales ya no se usan (cuadros 37–1 a 37–3).[15]

El síndrome de Eisenmenger ocurre cuando en presencia de un cortocircuito congénito de izquierda a derecha o de derecha a izquierda aparece hipertensión de la arteria pulmonar (HAP) severa, y el cortocircuito se invierte o se vuelve bidireccional; puede aparecer en defectos como la comunicación interventricular, persisten-

Cuadro 37–1. Riesgo de mortalidad con lesiones cardiacas específicas. Bajo riesgo de mortalidad materno–fetal (< 1%)

Defectos septales	Clase funcional de la NYHA I y II
Persistencia del conducto arterioso	Lesiones valvulares pulmonares o tricúspides
Tetralogía de Fallot corregida	Válvula artificial biológica
Estenosis mitral, clase funcional I y II	

Cuadro 37–2. Riesgo moderado de mortalidad materno–fetal (5 a 15%)

Clase funcional III y IV	Tetralogía de Fallot no corregida
Estenosis mitral con fibrilación auricular	Estenosis aórtica
Síndrome de Marfan con aorta normal	Prótesis artificial mecánica
Coartación aórtica no complicada	Estenosis mitral clase funcional III y IV
Infarto del miocardio previo	

Cuadro 37–3. Riesgo alto de mortalidad materno–fetal (25 a 50%)

Síndrome de Eisenmenger	Hipertensión arterial pulmonar
Síndrome de Marfan con aorta dilatada	Miocardiopatía dilatada

cia del conducto arterioso o comunicación interauricular. La HAP durante el embarazo conlleva a un pronóstico grave. La resistencia vascular pulmonar, que es menor durante el estado grávido, agrava el cortocircuito y disminuye el riego pulmonar y la presión arterial, lo cual ocasiona hipoxemia repentina y profunda. Además de los problemas propios de la hemorragia y la hipovolemia, también existe el riesgo de fenómenos tromboembólicos. Se han reportado muertes tardías entre cuatro y seis semanas después del embarazo, las cuales quizá se relacionan con la gravedad de la HAP. Ante la elevada mortalidad que se presenta al continuar el embarazo se indica el aborto terapéutico. Para las mujeres que continúan la gestación es necesaria la hospitalización; se recomienda la administración continua de oxígeno (por su efecto vasodilatador pulmonar) y conservar una PaO_2 mayor de 70 mmHg, además de la anticoagulación con heparina y profilaxis contra la endocarditis infecciosa. Se conoce una mortalidad materna de 34% cuando el parto se realiza por vía vaginal y de 75% si se realiza por medio de operación cesárea. Un riesgo adicional surge cuando ya se padece síndrome de Eisenmenger y se presenta una complicación gestacional, como la preeclampsia, donde la mortalidad es mayor en el posoperatorio, porque requieren un manejo adecuado de líquidos y estas pacientes son las que se pueden beneficiar más de un monitoreo invasivo de la presión venosa central.[22] Esto se debe particularizar y el monitoreo invasivo dependerá del tipo de lesión de base; los defectos septales cardiacos pueden dar gastos cardiacos alterados o imposibles de medir, debido a la gran mezcla. Se debe individualizar cada caso, para decidir si se coloca un catéter de Swan–Ganz.[23]

El anestesiólogo se puede enfrentar a un paciente con una enfermedad pulmonar que es susceptible de recibir un trasplante pulmonar. Se deben tomar precauciones en los pacientes con estómago lleno y proporcionar profilaxis con citrato de sodio. La ansiedad es tratable con pequeñas dosis de benzodiazepinas por cualquier vía. La sedación sin vigilancia anestésica puede ser peligrosa y potencialmente fatal, y la hipoventilación y la hipotensión son muy poco toleradas. El acceso venoso se recomienda para realizar una rápida relajación y control de la vía aérea. Con el *shunt* de derecha a izquierda hay una alta posibilidad de embolismo aéreo paradójico, por lo que debe tenerse especial atención en las líneas intravenosas.

PACIENTE QUE VA A SER SOMETIDA A *BYPASS* CARDIOPULMONAR

Se puede realizar una intubación de secuencia rápida que incluya desnitrogenización con FiO_2 a 100%, administración de atropina de 0.02 μg/kg por vía intravenosa, precurarización con un relajante no despolarizante, inducción con ketamina de 2 μg/kg IV o etomidato de 0.2 mg/kg/IV; como relajante muscular se puede utilizar succinilcolina o una dosis alta de no despolarizante. El tubo endotraqueal debe colocarse con ayuda de un broncoscopio y debe realizarse una inducción con estabilidad hemodinámica; las soluciones que se administren deben ser en dosis de 10 mL/kg IV de solución cristaloide isotónica o coloide. Durante el *prebypass* es importante mantener la normovolemia, porque un aumento en la presión de llenado ventricular derecho tiende a aumentar la resistencia vascular pulmonar con hipovolemia. Mantener una oxigenación alta adecuada y la presión alta sistémica puede aumentar el flujo colateral bronquial. Los diuréticos se utilizan de manera rutinaria al principio por insuficiencia linfática y capilar pulmonar. La oximetría pulmonar por catéter de flotación debe mantenerse y hay que utilizar un oxímetro en las extremidades superior e inferior para observar los gradientes; asimismo, debe monitorearse la presión arterial directa. La anestesia general debe mantenerse con altas dosis de opioides. Si se utilizan anestésicos volátiles deben tomarse en cuenta el grado de insuficiencia cardiaca y la vasodilatación provocada por los anestésicos; la dobutamina puede mejorar la hemodinámica en el *prebypass*. La hipotermia *prebypass* puede ser de hasta 35 °C y ocasionar una liberación de catecolaminas. En ocasiones es necesario un vasodilatador, una hipocapnia moderada de 30 mmHg y con presión de la vía aérea moderada. La concentración de oxígeno debe ser de 100% y la saturación parcial de oxígeno debe alcanzar el mayor porcentaje posible. Debe insertarse la sonda nasogástrica y succionarse durante cuatro horas. La ecocardiografía transesofágica debe ejecutarse de manera rutinaria en el trasplante pulmonar con corrección intracardiaca, observando el tracto de salida del ventrículo derecho después de la reparación. La presión de la vía aérea debe ser ajustada a no más de 30 cmH_2O, para disminuir el riesgo de barotrauma sobre la anastomosis bronquial. Para disminuir la toxicidad al oxígeno en el pulmón trasplantado debe disminuirse la concentración inspi-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

rada de oxígeno a 40% y la saturación parcial de oxígeno a 90%, la cual casi siempre es bien tolerada. Puede necesitarse un vasodilatador, como la prostaglandina E1, para el manejo de la resistencia vascular pulmonar y mejorar la poscarga ventricular derecha. El isoproterenol debe dársele al paciente sometido a un trasplante cardiaco y pulmonar, pero otros inotrópicos o vasoconstrictores deben ser seleccionados.

Muchos pacientes con policitemia severa tienen alteración de la coagulación preoperatoria y la gran vascularidad bronquial y del mediastino puede agravar el sangrado operatorio.

CONCLUSIÓN

Este tipo de pacientes tienen una mortalidad elevada propiciada por su patología y cuando se administra anestesia dicha fisiopatología se compromete aún más, por lo que se discute y se emiten datos que sugieren que los pacientes no aumentan su mortalidad por la anestesia, sino porque se encuentran en el estado extremo de su patología. Este capítulo se nutrió de casos reportados en la literatura y de algún caso de la experiencia del autor, por lo que es imposible emitir juicios de evidencia.

REFERENCIAS

1. **Lillehei CW, Cohen M, Warden HE, Ziiegler NR, Varco RL:** The results of direct vision closure of ventricular septal defects in eight patients by means of controlled cross circulation. *Surg Gynecol Obstet* 1955;101:446.
2. **Hoffman JIE:** Natural history of congenital heart disease: problems in its assessment with special reference to ventricular septal defect. *Circulation*1968;37:97.
3. **Kouchokous NT, Kirklin JW:** Ventricular septal defects. En: Sabiston DC Jr: *Davis Christopher textbook surgery.* 12ª ed. Filadelfia, W.B. Saunders, 1981.
4. **Pollack KL, Chestnut DH:** Anesthetic management of a parturient with Eisenmenger's syndrome. *Anesth Analg* 1990;70:212–215.
5. **Perloff JK:** *The clinical recognition of congenital heart disease.* Filadelfia, W.B. Saunders, 1987.
6. **Lumley J, Whitman HH, Morgan M:** General anesthesia in the presence of Eisenmenger's. *Anesth Analg* 1977;56:(4);543.
7. **Chaney MA:** Craniotomy in a patient with Eisenmenger's syndrome. *Anesth Analg* 1992;75(29):299.
8. **Atanassoff PE, Alon ER, Schmid:** Epidural anesthesia for cesarean section in a patient with severe pulmonary hypertension. *Acta Anesthesiol Scand* 1990;34(1):75.
9. **Au J, Cusack SP, Walker WS:** Successful pulmonary resection after spontaneous hemoneumothorax in the Eisenmenger's syndrome. *Thorax* 1991;46(7):450.
10. **Yamaki S, Haneda K, Yaginuma G:** Surgical management of open lung biopsy in Eisenmenger's syndrome. *Kyobu Geka* 1990;43(2):114.
11. **Selsby DS, Sugden JC:** Epidural anaesthesia for bilateral inguinal herniorraphy in Eisenmenger's syndrome. *Anaesthesia* 1989;44(2):130.
12. **Rutter TW, Mullin V:** Pheocromocitoma in a patient with Eisenmenger's syndrome. *Anesth Analg* 1991;73(4):496.
13. **Gomar C, Errando CL:** Neuroaxial anaesthesia in obstetrical patients with cardiac disease. *Curr Op Anesthesiol* 2005; 18:507–612.
14. **Martin JT *et al.:*** Safety of regional anesthesia in Eisenmenger's syndrome. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:509–513.
15. **Cole PJ, Cross MH, Dresner M:** Incremental spinal anaesthesia for elective caesarean section in a patient with Eisenmenger's syndrome. *Br J Anaesth* 2001;86:723–726.
16. **Sammut MS, Paes ML:** Anaesthesia for laparoscopic cholecistectomy with Eisenmenger's syndrome. *Br J Anaesth* 1997;79:810–812.
17. **Ammash NM *et al.:*** Noncardiac surgery in Eisenmenger's syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:222–227.
18. **Rizzo D, Giustiniano E, Pellicori D, Misiti CM, Cosco G:** Sciatic, femoral and cutaneous nerve block for arthroscopic meniscectomy in a patient with Eisenmenger's syndrome. Case report. *Minerva Anesthesiol* 1999;65:733–736.
19. **Hofland J, Gultuna I, Tenbrinck R:** Xenon anaesthesia for laparoscopic cholecistectomy in a patient with Eisenmenger's syndrome. *Br J Anaesth* 2001;86:882–886.
20. **Chung EM, Sung EC, Sakurai KL:** Dental management of the Down and Eisenmenger's syndrome patient. *J Contemp Dent Pract* 2004;15:70–80.
21. **Kopka A, McMenemin IM, Serpell MG, Quasim I:** Anaesthesia for cholecistectomy in two non parturients with Eisenmenger's syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:782–786.
22. **Hussain AM, Ismali S, Kamal R:** General anesthesia for emergency cesarean section in a patient with Eisenmenger's syndrome and pre–eclampsia. *Pak Med Assoc* 2005;55:348–350.
23. **Guye ML, Schoeffler M, Choquer R, Muchada R:** *Ann Fr Anesth Reanim* 2006;25:197–200.
24. **Jones HG, Stoneham MD:** Continuous cervical plexus block for carotid tumor excision in a patient with Eisenmenger's syndrome. *Anaesthesia* 2006;61:1214–1218.
25. **Chen CW, Chan KH, Hsieh CF, Tsou MY, Tsao CM:** Low–dose bupivacaine–fentanyl spinal anesthesia for lower extremity surgery in a nonparturient with Eisenmenger's syndrome. *J Formos Med Assoc* 2007;106:s50–s53.
26. **Belligham GA, Dhir AK, Lucke PP:** Case report: retroperitoneoscopic pheochromocytoma removal in an adult with Eisenmenger's syndrome. *Can J Anaesth* 2008;55:295–301.
27. **Khan ZH, Zeinaloo AA, Khan RH, Rasouli MR:** Cardiac decompensation with Eisenmenger's syndrome undergoing T5–T7 levels laminectomy in sitting position. *Turk Neurosurg* 2009;19:86–90.

Capítulo 38

Anestesia para cirugía de carótida

José Alfredo Zavala Villeda

INTRODUCCIÓN

Se estima que en EUA ocurren más de 700 000 eventos cerebrales al año y que el evento vascular cerebral se coloca entre las primeras cinco causas de muerte,[1] Puesto que más de 20% de los eventos vasculares cerebrales (EVC) se deben a enfermedad de las arterias carótidas. La terapia incluye cirugía con la realización de una endarterectomía carotídea (EC) y angioplastia transluminal percutánea de la arteria carótida, más la colocación de *stent* (ATPS), siempre con un adecuado manejo médico.[2] La EC se realiza en pacientes con riesgo de ataque cerebral embólico por ateroma en la bifurcación carotídea y consiste en una operación profiláctica, aunque el ateroma en este sitio puede causar una gran estenosis carotídea.[3] La EC temprana puede reducir sustancialmente el riesgo de un ataque cerebral fatal o provocar una incapacidad.

Las indicaciones para EC en varias circunstancias que recientemente revisó la *American Academy of Neurology*[4] incluyen dos grupos de pacientes a considerar: los pacientes sintomáticos que tienen actividad de la placa con aumento de émbolos que entran en la circulación cerebral y causan ataques isquémicos transitorios y un déficit neurológico isquémico reversible, y los pacientes asintomáticos que tienen enfermedad demostrable en la bifurcación carotídea, pero que no tienen historia reciente de eventos neurológicos atribuibles a esta lesión (cuadros 38–1 y 38–2).

Hay pruebas que apoyan la EC en pacientes sintomáticos con estenosis carotídea de más de 70%, con base en dos grandes estudios: el *North American Symptomatic Endarterectomy Trial* (NASCET) y el *European Carotid Surgery Trial* (ECST), los cuales comparan la cirugía con el mejor manejo médico. Los pacientes con estenosis carotídea de más de 70% tuvieron una reducción del riesgo absoluto para muerte perioperatoria o ataque cerebral subsecuente de 16% a cinco años. El beneficio en los pacientes con estenosis de 50 a 69% fue menos marcado con una reducción del riesgo absoluto de 4.6% a cinco años; la EC no fue benéfica en pacientes sintomáticos con estenosis de 30 a 49% y fue perjudicial en pacientes sintomáticos con estenosis de menos de 30%.

Los pacientes con enfermedad carotídea asintomática y estenosis de más de 50% constituyen una población diferente a los pacientes con placa activa que están descargando émbolos dentro de la circulación cerebral. Hay datos que apoyan a la EC en pacientes asintomáticos, pero son menos consistentes que los que apoyan la operación para pacientes con sintomatología. El estudio *Asymptomatic Carotid Artery Stenosis* (ACAS) fue suspendido después de 2.7 años porque proyectó una reducción absoluta de 5.9% en el riesgo de ataque cerebral ipsilateral a cinco años. Aunque los resultados de estos estudios fueron alentadores, hubo un muy bajo porcentaje de 2.3% de ataque cerebral y muerte perioperatoria, el cual no es apoyado por estudios más recientes. Otro estudio, *Asymptomatic Carotid Surgery Trial* (ACST), involucró a pacientes con reducción del diámetro de la arteria carotídea de menos de 60% confirmada por ultrasonido y asintomáticos dentro de los seis meses previos. Este estudio muestra una reducción de 5.4% de ataque cerebral a cinco años y muerte a los 30 días de la cirugía. Los beneficios fueron principalmente observados en pacientes jóvenes y fueron inciertos en los pacientes mayores de 75 años de edad.[2]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 38–1. Indicaciones para endarterectomía carotídea en el tratamiento de pacientes con estenosis carotídea asintomática[5]

1. Para pacientes con un riesgo quirúrgico < 3% y una expectativa de vida a cinco años:
   - Indicaciones probadas:
     - EC ipsilateral es aceptable para una lesión estenótica (≥ 60% de diámetro de reducción)
   - Indicaciones aceptables:
     - EC unilateral simultánea con *bypass* de arteria coronaria para lesiones estenóticas (≥ 60% con ulceración o sin ella; con terapia antiplaquetaria o sin ella)
   - Indicaciones inciertas:
     - EC unilateral para estenosis > 50% con una úlcera B o C
2. Para pacientes con riesgo quirúrgico de 3 a 5%
   - Indicaciones probadas:
     - Ninguna
   - Indicaciones aceptables pero no probadas:
     - EC ipsilateral para estenosis (≥ 75% con o sin ulceración con una estenosis de la arteria carótida interna contralateral de 75% a oclusión total)
   - Indicaciones inciertas:
     - EC ipsilateral con estenosis de ≥ 75% con ulceración o sin ella
     - Requiere *bypass* coronario con estenosis asintomática bilateral > 70% y EC unilateral con *bypass* de arteria coronaria (CABG)
     - Estenosis carotídea unilateral >70% requiere CABG y endarterectomía ipsilateral con CABG
3. Para pacientes con riesgo quirúrgico de 5 a 10%
   - Indicaciones probadas:
     - Ninguna
   - Indicaciones aceptables pero no probadas:
     - Ninguna
   - Indicaciones inciertas:
     - *Bypass* coronario con estenosis bilateral asintomática >70%; se requieren CABG y EC ipsilateral con CABG
   - Indicaciones inapropiadas:
     - EC ipsilateral por estenosis ≥ 75% con ulceración o sin ella, sin considerar el estado de la arteria carótida interna contralateral
     - Estenosis ≤ 50% con ulceración o sin ella, sin considerar el estado de la arteria carótida contralateral

Pacientes asintomáticos (3%), pacientes con antecedente de isquemia cerebral transitoria (5%), pacientes que pueden sufrir un ataque cerebral (7%) y pacientes sometidos a cirugía por estenosis recurrente (10%).[6]

MANEJO MÉDICO

El manejo médico agresivo de los factores de riesgo vasculares puede reducir los eventos cerebrales y los coronarios en pacientes con enfermedad carotídea, aunque la definición y ejecución del manejo médico varía de acuerdo con el estudio[7] (cuadro 38–3). El *Asymptomatic Carotid Surgery Trial* (ACST) define que la mejor terapia médica desarrollada fue con pacientes que recibieron terapia antiplaquetaria, terapia antihipertensiva y terapia de reducción de lípidos. Otro estudio que incluyó un total 4 782 pacientes asintomáticos con estenosis carotídea de 60 a 99% o de 70 a 99% adicionando la EC al manejo médico redujo el ataque cerebral ipsilateral a cinco años y el ataque cerebral y la muerte perioperatoria.[8]

Las recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con estenosis carotídea de 70 a 80% y sin síntomas deben basarse en la comprensión de los efectos adversos que ocurren más probablemente y en los beneficios del tratamiento. El tratamiento debe ser justificado para

Cuadro 38–2. Indicaciones para endarterectomía carotídea en el tratamiento de pacientes con estenosis carotídea sintomática[5]

- La EC es benéfica para pacientes sintomáticos con eventos cerebrales recientes de isquemia con estenosis de arteria carótida e ipsilateral de 70 a 99%
- La EC no es benéfica para pacientes sintomáticos con estenosis de 0 a 20%
- Hay certeza sobre el beneficio potencial de la EC para pacientes sintomáticos con estenosis de 30 a 69%
- No hay resultados que indiquen cirugía para pacientes con estenosis < 50%

Cuadro 38–3. Manejo de los factores de riesgo[5]

1. Hipertensión:
   - La reducción promedio de la presión sanguínea arterial diastólica en 6 mmHg reduce 42% la incidencia del ataque cerebral
   - El tratamiento de la hipertensión sistólica en personas mayores de 60 años de edad disminuye 36% la incidencia de ataque cerebral
   - El escaso control de la presión arterial después de una EC aumenta el riesgo de síndrome de hiperperfusión cerebral
2. Tabaquismo:
   - Incrementa el riesgo de ataque cerebral
   - El riesgo de ataque cerebral se eleva en relación con el número de cigarrillos
   - Es un factor de riesgo para reestenosis
3. Lípidos séricos:
   - El colesterol elevado es un factor de riesgo para reestenosis
   - En los pacientes que utilizan simvastatina se reporta 30% de reducción en ataques fatales y no fatales
4. Alcoholismo:
   - Hay una relación compleja entre el consumo de alcohol y el ataque cerebral
   - El abuso en el consumo de alcohol se asocia con un aumento en el riesgo de ataque cerebral
   - El uso moderado de alcohol puede tener un efecto protector o ningún efecto, además de que aumenta el colesterol HDL y disminuye el riesgo de enfermedad aterosclerótica del corazón
5. Uso de estrógenos en la posmenopausia:
   - Existen estudios que reportan un incremento de 100% en enfermedad cerebrovascular
   - Otros estudios encontraron una disminución del riesgo o ningún efecto
   - Se reporta un efecto benéfico en pacientes con reemplazo estrogénico y enfermedad coronaria
   - No es necesario descontinuar la terapia hormonal después de la menopausia en pacientes que se someten a una EC
6. Terapia antiplaquetaria:
   - Ha demostrado que reduce el riesgo de ataque cerebral y otros eventos vasculares en pacientes de alto riesgo
   - Reduce 23% el riesgo para ataques no fatales en personas con historia de ataque isquémico transitorio (AIT) o ataque cerebral
   - Controversia sobre la dosis óptima de Aspirina® para prevenir el ataque cerebral
   - Rango aceptable de manejo con Aspirina® entre 30 y 1 300 mg
   - La *American Heart Association* recomienda 325 mg/dL como dosis inicial para la prevención de ataque cerebral

Los pacientes que serán sometidos a EC deben iniciar la terapia con Aspirina® antes de la cirugía.

reducir la constante morbilidad. Si la mortalidad no cambia, el tratamiento con estatinas disminuye la ocurrencia del ataque cerebral isquémico en la prevención secundaria del evento cerebrovascular, pero este efecto es particularmente contrabalanceado por un incremento en la ocurrencia del ataque cerebral hemorrágico.[9] Los niveles bajos de lipoproteína de baja densidad con tratamiento con estatinas o sin él muestran que se asocian independientemente con un alto riesgo de transformación de los síntomas de un ataque cerebral hemorrágico después de trombólisis en un ataque cerebral isquémico.[10]

El manejo médico integral debe incluir la modificación del estilo de vida mediante pérdida de peso, dieta y terapia de reducción lipídica para lograr niveles de lipoproteína de baja densidad menores de 100 mg/dL (2.6 mmol/L), niveles de triglicéridos de menos de 150 mg/dL (1.7 mmol/L) y lipoproteínas de alta densidad de más de 40 mg/dL (1.0 mmol/L). Se recomienda la suspensión del tabaquismo en pacientes fumadores. La terapia antihipertensiva debe ser ajustada para mantener una presión sanguínea inferior de 140/90 mmHg y si hay evidencia de diabetes o enfermedad renal[11–13] se debe mantener por debajo de 130/80 mmHg. En caso de diabetes, la hiperglucemia debe tratarse, para obtener niveles de hemoglobina glucosilada menores de 7%.[8]

Dado el alto riesgo de una enfermedad concomitante de las arterias coronarias, debe iniciarse un programa de ejercicios físicos aeróbicos de intensidad moderada durante más de 30 min diarios.[14] Los pacientes y su familia deben ser educados acerca de los síntomas de un ataque isquémico cerebral, el cual requerirá una reevaluación y tratamiento urgente.

MANEJO QUIRÚRGICO

Consiste en abrir la porción afectada de la carótida y extirpar la placa aterosclerótica.[15] Con frecuencia se hace una incisión longitudinal a través de ésta y se sutura para reducir la incidencia de reestenosis[16] (figura 38–1).

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

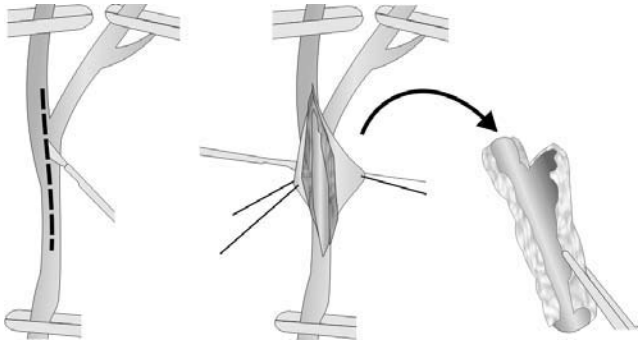


Figura 38–1. Endarterectomía carotídea.

Existen estudios donde se evaluó el uso de EC en pacientes asintomáticos con estenosis avanzada (> 60%) y se lograron conclusiones similares, a pesar de que fueron llevados a cabo en diferentes décadas y en distintos lugares; ambos fueron comparados con el uso de tratamiento médico y EC, y resultó una reducción significativa del ataque cerebral y muerte a cinco años.[8]

La reducción del riesgo de ataque cerebral o muerte con EC en pacientes asintomáticos es significativa, pero relativamente modesta. Por ello se identificaron pacientes en los que puede ser menos probable el beneficio y mayores las posibilidades de sufrir complicaciones de la cirugía, como son enfermedad sintomática, edad mayor de 75 años, género femenino, oclusión contralateral, procedimientos del lado izquierdo, hipertensión sistólica severa y angina previa o falla cardiaca congestiva, los cuales se asocian con un incremento del riesgo perioperatorio de ataque cerebral o muerte.[8,17] Un aspecto muy importante en cuanto al aumento del riesgo perioperatorio es el retraso entre la identificación de los síntomas y la EC, que cuando es mayor de dos semanas puede ocasionar en los pacientes un ataque cerebral severo.[18]

Dispositivo de derivación

Durante el curso de la operación puede insertarse un dispositivo de derivación. Hay varios tipos de dispositivo de derivación carotídeos, pero todos son esencialmente cilíndricos, de plástico y de una misma longitud, cuya función es conducir la sangre de la arteria carótida común a la arteria carótida externa, para mantener el flujo sanguíneo durante el curso de la cirugía (figura 38–2). Aunque a primera vista puede parecer una técnica útil para el monitoreo del flujo sanguíneo cerebral en los pacientes con estenosis de la arteria carótida contralateral o un compromiso del círculo de Willis, no es enteramente una intervención benigna. Hay complicaciones agudas de la inserción del dispositivo de derivación, que incluyen embolización de aire o de la placa, desgarro de la íntima y disección carotídea,[2] las cuales se relacionan con un riesgo de complicaciones locales que incluyen hematoma, lesión nerviosa, infección y reestenosis carotídea tardía. Por todos estos riesgos, el flujo a través del dispositivo de derivación puede ser inadecuado para cubrir los requerimientos de oxigenación cerebral.

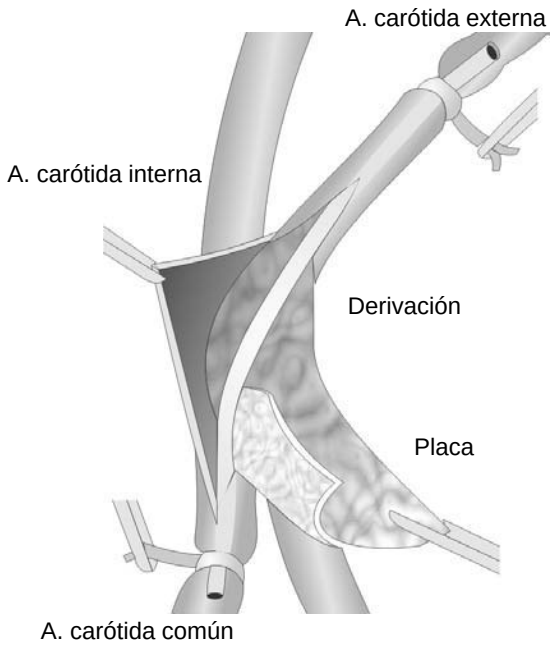


Figura 38–2. Dispositivo de derivación.

ANGIOPLASTIA TRANSLUMINAL PERCUTÁNEA Y COLOCACIÓN DE *STENT*

La angioplastia transluminal percutánea de la arteria carotídea y la colocación de *stent* (ATPS) surgió como una alternativa a la EC para una prevención primaria o secundaria del ataque cerebral relacionado con la estenosis carotídea. Aunque los resultados iniciales de los estudios indicaron una alta morbimortalidad para la angioplastia, se han desarrollado nuevos *stents* y los dispositivos de protección para eventos embólicos han mejorado la seguridad del procedimiento y los resultados clínicos[19] (figura 38–3). Los intervencionistas mencionan que esta técnica puede considerarse como una alternativa potencial a la EC para la prevención de un ataque cerebral y sugieren que la angioplastia conlleva menor

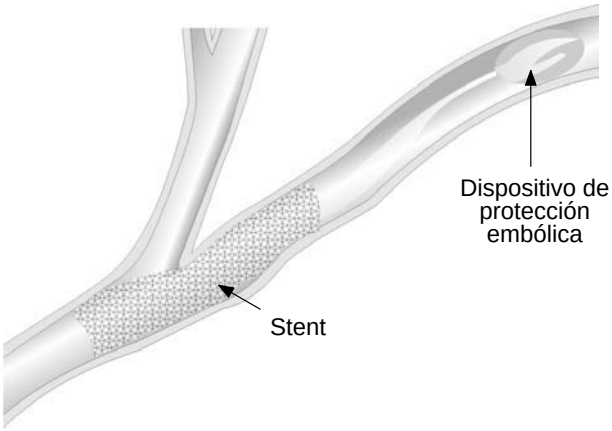


Figura 38–3. *Stent* y dispositivo de protección embólica.

riesgo anestésico que la EC, puesto que ésta puede ser manejada con anestesia local o regional, permite una evaluación neurológica intraoperatoria y evita el riesgo potencial de la anestesia general.[20]

Cuando se comparó en un estudio de casos y controles la ATPS y la EC, el riesgo de evento neurológico resultó alto, particularmente durante el cateterismo y el uso de dispositivos de protección de émbolos y del *stent*. Estos riesgos pueden ser reducidos después de una apropiada curva de aprendizaje y de la adquisición de experiencia. El conocimiento del progreso continuo de la tecnología y en la selección de los pacientes es crucial en la reducción del riesgo de la ATPS. La reestenosis fue comparada favorablemente para ATPS con la EC.[19]

Shivastava y col.[21] revisaron diversos protocolos que evalúan la eficacia de la ATPS en comparación con la EC y concluyeron que el riesgo perioperatorio de un ataque cerebral o muerte fue similar para los pacientes tratados con ATPS y EC; sin embargo, la ATPS reduce el riesgo de complicaciones menores —como abscesos en el sitio del acceso vascular—, la incidencia de lesión de nervio craneal y los costos y la estancia hospitalaria, además de una rápida incorporación al trabajo. El seguimiento a largo plazo de estos pacientes aún se desconoce.

Hasta el momento existen grandes estudios multicéntricos en proceso cuyos resultados determinarán si la ATPS es superior a la EC en un futuro. Gurm y col.[22,23] estudiaron los resultados a largo plazo de la ATPS en comparación con la EC en 330 pacientes con alto riesgo de presentar complicaciones y encontraron que los pacientes con estenosis arterial carotídea severa con incremento del riesgo quirúrgico no mostraron una significancia estadística en cuanto a la presentación de éstas cuando fueron sometidos a ATPS y a EC.

MANEJO ANESTÉSICO

Evaluación preoperatoria

Los factores de riesgo médicos, como la edad avanzada, el infarto del miocardio previo, el escaso control de la hipertensión, la evidencia de factores de riesgo angiográficos, el deficiente flujo de sangre colateral o flujo lento en el territorio de la arteria cerebral media, deben ser cuidadosamente evaluados[24] (cuadro 38–3).

Todos los pacientes que van a ser sometidos a un procedimiento de cirugía de carótida deben realizarse un USG Doppler al menos un mes antes. La estenosis mayor de 70% es diagnosticada cuando la velocidad sistólica pico (VSP) excede los 200 cm/s y la estenosis mayor de 90% cuando la VSP excede los 300 cm/s. Además de definir el sitio, el grado y la longitud de la estenosis, se evalúan las características de la placa y la medida del sitio adecuado para la colocación del *stent*. En todos los pacientes sometidos a ATPS la presencia de estenosis mayor de 70% de la arteria carótida interna siempre debe ser confirmada por angiografía durante el procedimiento. La angiografía preoperatoria, la tomografía cerebral computarizada o la angioTAC deben ser usadas selectivamente.[19]

Monitoreo neurológico

Con el paciente despierto y el uso de anestesia regional el anestesiólogo puede estar en constante comunicación verbal con el paciente, en especial después de que se realiza el pinzamiento cruzado. Una simple valoración de la función motora del lado contralateral del cuerpo durante la cirugía se puede realizar con tan sólo hacer que el paciente mueva su brazo y apriete los dedos de su mano. También para valorar la función motora se debe evaluar si el paciente comprende y obedece órdenes, además de confirmar que el paciente está orientado en tiempo y espacio, y puede realizar tareas simples, como contar en retroceso a partir del número 100. Si el paciente deja de responder a las órdenes, está inquieto o confundido, o deja de hablar, debe considerarse la inserción de un dispositivo de derivación porque es probable que el paciente esté cursando con una isquemia cerebral.[3] Cuando el paciente se encuentra bajo anestesia general la decisión de colocar un dispositivo de derivación es más difícil. Algunos cirujanos insertan siempre un dispositivo de derivación en estas circunstancias y otros solamente cuando presentan enfermedad bilateral severa.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Electroencefalograma

El electroencefalograma (EEG) detecta espontáneamente la actividad eléctrica de las neuronas en la corteza cerebral. La isquemia afecta la corteza superior e ipsilateral lentificándola o atenuando su actividad. El flujo sanguíneo cerebral va de 45 a 55 mL/100 g de tejido cerebral/min y el deterioro de la señal del EEG ocurre cuando el flujo disminuye a menos de 15 mL/100 g/min. Como el daño neuronal comienza cuando el flujo sanguíneo cerebral es menor de 12 a 15 mL/100 g/min, el EEG constituye un monitor útil para detectar isquemia cerebral. El EEG ha mostrado su utilidad para valorar isquemia cuando hay un mal funcionamiento del dispositivo de derivación, hipotensión, estenosis carotídea contralateral o en caso de embolismo. Por desgracia, el EEG tiene varias limitaciones cuando se utiliza durante la EC[3] y es adecuado para detectar la isquemia en la corteza cerebral, pero es incapaz de detectar isquemia en la región subcortical del cerebro. Tiene un alto porcentaje de falsos positivos y su sensibilidad se reduce en pacientes con historia reciente de EVC o con déficit neurológico activo.[25]

Potenciales evocados somatosensoriales

Los potenciales evocados somatosensoriales (PES) ofrecen avances teóricos sobre el EEG para el monitoreo de la isquemia cerebral. Este tipo de monitoreo no sólo examina la corteza cerebral, sino también las estructuras cerebrales más profundas.[3] Los potenciales evocados son manifestaciones eléctricas de la respuesta del SNC a los estímulos externos y se registran al estimular un nervio sensitivo periférico y registrar el potencial eléctrico resultante en varios puntos a lo largo de la vía sensitiva hasta la corteza cerebral.[26] Los PES ciertamente detectan isquemia cerebral pero no son más sensibles que el EEG para detectar la isquemia cerebral en la EC.[27] También los agentes anestésicos volátiles reducen la amplitud de los PES.[2] Los PES son más efectivos para el monitoreo en pacientes que ya presentaron un EVC.

Presión del muñón de la carótida interna

Cuando las arterias carótida común y externa son pinzadas, la presión medida en la carótida interna refleja la presión de perfusión trasmitida alrededor del círculo de Willis. La presión del muñón de la carótida interna crítica se alcanza entre 25 y 70 mmHg. Un estudio en pacientes sometidos a cirugía bajo anestesia general muestra que la presión del muñón de la carótida interna es específica, pero no sensible para identificar a pacientes que desarrollan cambios EEG consistentes de isquemia cerebral al pinzamiento cruzado carotídeo.[28] Incluso los agentes anestésicos tienen efectos sobre la vasculatura cerebral, lo cual modifica los umbrales de presión en pacientes que son sometidos al procedimiento bajo anestesia general.

Índice biespectral

El índice biespectral (BIS) ha sido valorado para detectar isquemia cerebral durante la EC. En un estudio de 52 pacientes despiertos, el monitoreo con BIS tuvo una escasa correlación con signos clínicos de isquemia cerebral.

Espectroscopia cercana al infrarrojo

La espectroscopia cercana al infrarrojo (ECI) valora los cambios en el flujo sanguíneo cerebral midiendo la oxigenación cerebral regional (rSO_2), la cual se compone por la medición de la oxigenación arterial, venosa y capilar, aunque la que más influye es la sangre venosa. Durante el pinzamiento cruzado carotídeo se produce una disminución en la rSO_2. Desafortunadamente, estos cambios no se relacionan de manera consistente con los cambios en otras medidas del flujo sanguíneo cerebral. Algunos estudios indican que la ECI tiene un alto valor de predicción negativo para isquemia cerebral, pero un escaso valor predictivo positivo y especificidad. En un estudio de pacientes sometidos a EC bajo anestesia regional la reducción de 20% en las rSO_2 durante el pinzamiento cruzado tuvo 66% de falsos positivos pero 97.4% de valor predictivo negativo para isquemia cerebral (esto es, si la rSO_2 no disminuye entonces la isquemia no es posible, pero si disminuye no siempre es probable que la isquemia esté presente). El valor de la ECI es limitado en la EC cuando los sensores no son colocados adecuadamente; también la señal puede estar contaminada por la luz ambiental y por el flujo sanguíneo de la piel y el músculo. Asimismo, hay que considerar la variación en los valores obtenidos con diferentes monitores de ECI.[3]

Doppler transcraneal

El Doppler transcraneal (DTC) utiliza ondas sonoras para medir la velocidad de la sangre que fluye por las arterias basales del cerebro. Estas ondas se transmiten a

través del hueso temporal, que es relativamente fino. La velocidad de las ondas sonoras reflejadas a la superficie varía, puesto que los eritrocitos están en movimiento y se acercan o alejan del detector.[26] También puede ayudar en la diferenciación entre eventos neurológicos embólicos o hemodinámicos, ya que detecta la ocurrencia de embolismo; por desgracia, su uso es limitado en 15 a 20% de los sujetos en los que es posible obtener una interpretación de la señal del DTC.

Se ha mencionado que una reducción marcada en la velocidad del flujo sanguíneo en la arteria cerebral media (ACMv) durante el pinzamiento cruzado es una indicación para la colocación de un dispositivo de derivación. Un estudio mostró que una reducción persistente en la ACMv menor de 15% de su basal durante el pinzamiento cruzado se asoció fuertemente con ataque cerebral posoperatorio y se propuso que cada paciente se beneficie con la inserción de un dispositivo de derivación. También mostró que no fue benéfico en pacientes con una reducción en la ACMv entre 16 y 40% de su basal.

Los eventos neurológicos perioperatorios en pacientes sometidos a EC son los embólicos, así el DTC es útil en la detección de embolismo. El embolismo gaseoso se observa con frecuencia durante la colocación del dispositivo de derivación y durante la restauración del flujo. El mayor problema con el DTC es que no se puede utilizar en algunos pacientes, depende del operador y requiere una gran habilidad para obtener y mantener una ventana acústica constante durante el procedimiento quirúrgico.

Otras técnicas

La saturación del bulbo venoso yugular ha sido estudiada como una medida indirecta de perfusión cerebral y ha mostrado una baja sensibilidad y un bajo valor predictivo positivo para la detección de isquemia cerebral. El xenón 133 también ha sido investigado, consta de una inyección de xenón 133 radiactivo dentro de la arteria carótida ipsilateral y el cálculo de flujo a través de centelleografía de la cabeza. Esta técnica es muy costosa, requiere equipamiento voluminoso y mayor espacio en la sala de operaciones, y la necesidad de experiencia para interpretar los resultados, además de que tiene una baja especificidad.[3]

MÉTODO ANESTÉSICO

La cirugía de la arteria carótida puede realizarse bajo anestesia regional o general. En la anestesia regional se puede utilizar un bloqueo de plexo cervical profundo o superficial, el cual es efectivo, seguro y con un riesgo bajo de complicaciones.[29] Algunos cirujanos usan sólo anestesia local.[30] La anestesia epidural cervical es una alternativa para la EC y suele ser usada con poca frecuencia como técnica de elección.

Los pacientes con comorbilidades significativas pueden ser manejados de forma segura con una variedad de técnicas anestésicas; lo más importante es la selección del paciente y el monitoreo con que se cuente.[31] El anestesiólogo y el cirujano deben estar atentos y preparados para tomar la decisión para cambiar de anestesia regional a anestesia general al identificar cambios en el estado clínico.[32,33]

Anestesia local y regional

La anestesia local con poca sedación o nada se recomienda como método anestésico de elección durante la EC, ya que proporciona ventajas que incluyen mínimos cambios respiratorios y circulatorios, además de que el paciente está en constante contacto verbal y así se evalúan y reconocen los cambios neurológicos que puedan presentarse.[34] Sin embargo, la anestesia local no se recomienda en pacientes semiinconscientes o poco cooperadores.

Las ventajas de la anestesia regional incluyen un monitoreo más exacto con una disminución en la necesidad de un dispositivo de derivación intraoperatorio, que evitará complicaciones relacionadas con el uso de éste.[35] Asimismo, reduce el riesgo asociado con la anestesia general en la población de alto riesgo y puede ser realizada de una forma segura en la población anciana con baja morbimortalidad. También tiene la ventaja de que proporciona estabilidad de la presión sanguínea arterial durante la cirugía, lo cual implica una reducción de la isquemia miocárdica intraoperatoria.[36]

El bloqueo del plexo cervical es la técnica anestésica regional de elección y eficaz cuando se realiza de manera superficial o profunda, pues conlleva un menor riesgo de complicaciones que amenazan la vida, en comparación con el bloqueo epidural cervical.[37] La lidocaína, la mepivacaína, la bupivacaína y la ropivacaína son agentes apropiados para estas técnicas, pero la bupivacaína proporciona una duración más prolongada y analgesia posoperatoria. La adición de 1:3 000 000 (3.75 μg/mL) de epinefrina reduce la concentración sanguínea máxima de la lidocaína y de la bupivacaína sin inducir efectos hemodinámicos adversos.[38] Los procedimientos realizados con esta técnica permanecen menor tiempo en sala de operaciones y pocos pacientes

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

necesitan ser observados en una unidad de cuidados intensivos, lo cual se relaciona directamente con la estabilidad hemodinámica proporcionada. Al comparar el bloqueo del plexo cervical con el bloqueo epidural cervical se observa que ambos son métodos aceptables para la cirugía de carótida, aunque el bloqueo de plexo cervical presentó menos complicaciones relacionadas con la anestesia y se prefiere sobre el bloqueo epidural. En una serie de 394 pacientes sometidos a EC bajo anestesia epidural cervical se presentaron complicaciones serias que incluyeron punción dural en dos pacientes, punción venosa epidural en seis pacientes y parálisis de los músculos respiratorios en tres pacientes.[39] El bloqueo epidural puede utilizarse cuando existen variantes anatómicas, como en los casos de aneurisma pulsátil de la arteria carótida o tumor de cuello, o cuando el procedimiento puede ser más prolongado.[40]

Muchos cirujanos realizan la EC bajo anestesia regional y el uso de una infusión de propofol, el cual es un método efectivo de sedación para estos pacientes.[41] La sedación abarca diferentes componentes: pérdida de la conciencia, amnesia y pérdida de la respuesta a la estimulación. Godet y col.[42] encontraron que el mantenimiento de la anestesia con propofol y dosis bajas de remifentanilo administrados en infusión continua se asocia con una mejor estabilidad hemodinámica perioperatoria que cuando se utilizan sólo dosis altas de remifentanilo.

Un gran número de estudios prospectivos y retrospectivos se han dado a la tarea de comparar la frecuencia de complicaciones perioperatorias y posoperatorias en pacientes que fueron sometidos a EC bajo anestesia regional y anestesia general. Los resultados de algunos estudios muestran que la anestesia regional se relaciona con una mejor estabilidad hemodinámica circulatoria y una menor morbimortalidad.[40]

Anestesia general

La anestesia general puede utilizarse cuando los pacientes encuentran que la anestesia regional es más estresante o en caso de mantener una posición inmóvil de la cabeza durante más de 90 min, y en caso de que el paciente sufra claustrofobia, lo cual podría hacer de la anestesia regional una técnica desagradable. Entre los beneficios proporcionados por la anestesia general está el incremento de la tolerancia a la isquemia cerebral, donde los mecanismos potenciales involucrados son:

1. Disminución del metabolismo cerebral por el oxígeno.
2. Incremento del flujo sanguíneo cerebral por la hipercapnia.
3. Incremento de la presión de O_2 arterial.
4. Reclutamiento de nuevas rutas de circulación colateral.[34]

Además, los agentes inhalados y los barbitúricos usados en anestesia general son capaces de reducir la actividad neuronal y el metabolismo cerebral de oxígeno sin hipotensión. Estos agentes también disminuyen la actividad simpática y la presión intracraneal, y previenen el edema, lo cual constituye sus efectos protectores.

Los datos muestran un aumento de la incidencia de inestabilidad hemodinámica durante la EC en pacientes que son sometidos a cirugía bajo anestesia general y que además persisten en el periodo posoperatorio. Se asume que la inestabilidad y el efecto de la hipotensión de los anestésicos generales y su efecto sobre la presión sanguínea explican por qué la hipotensión se observa con más frecuencia al utilizar esta técnica.[43] En consecuencia, los pacientes reciben mayor medicación vasoactiva y muchas veces necesitan ser ingresados a una unidad de cuidados intensivos. Esto conlleva a presentar una alta incidencia de complicaciones posoperatorias no fatales en comparación con los pacientes en los que se utiliza anestesia regional.

Los eventos neurológicos aparecen con poca frecuencia en ambas técnicas anestésicas.

La cirugía puede realizarse con una mascarilla laríngea, la cual se recomienda por su facilidad para ser colocada cuando existe la necesidad de convertir de anestesia regional a anestesia general; sin embargo, el acceso a la vía aérea durante la cirugía suele ser difícil, puesto que la cabeza debe permanecer sin movimiento y de lado. Por ello se prefiere la intubación endotraqueal, ya que el control de la vía aérea es seguro.

No hay datos que favorezcan alguna técnica de anestesia general. El sevoflurano es el agente de elección en la neuroanestesia, mientras que el desflurano muestra en modelos animales una notable vasodilatación, un aumento del volumen sanguíneo cerebral y un aumento de la presión intracraneal. Aunque el isoflurano y el sevoflurano proporcionan una recuperación rápida, el sevoflurano produce menor vasodilatación que el isoflurano a la misma profundidad anestésica. El efecto de los agentes inhalados sobre el metabolismo y el flujo sanguíneo cerebral son quizá más importantes. El óxido nitroso debe evitarse en lo posible, ya que aumenta el metabolismo cerebral y produce un incremento concomitante del ACMv, causando aumento del flujo sanguíneo cerebral cuando se utilizan también agentes inhalados y propofol.[44]

La literatura provee poca información acerca del manejo anestésico de la APTS. El conocimiento de la indicación y las posibles complicaciones de estos pacientes es obligatorio para el anestesiólogo. El diagnóstico y el tratamiento con ATPS se expandieron durante la última década.[45]

Neuroprotección

El monitoreo de un paciente con disminución de la perfusión cerebral es de suma importancia si uno puede intervenir y prevenir el daño isquémico cerebral. La inserción de un dispositivo de derivación entre la arteria carótida común y la arteria carótida interna permite el paso de flujo sanguíneo, manteniendo la perfusión y evitando una posibilidad real de isquemia.

Otro método para limitar la isquemia cerebral incluye la administración de oxígeno suplementario y el mantenimiento de la presión sanguínea arterial a niveles de cerca de 20% por arriba de los niveles preoperatorios para mantener una adecuada perfusión. Los cambios de la $PaCO_2$ producen alteraciones del tono vascular, ya que la modificación del pH en el microambiente que rodea las arteriolas de resistencia cerebrales ocasiona una dilatación directamente proporcional al número de hidrogeniones. La hipercapnia y la hipocapnia causan efectos desfavorables en pacientes con áreas cerebrales isquémicas. La hipercapnia es un vasodilatador potente; en las áreas isquémicas los vasos están dilatados al máximo y pierden la respuesta normal al CO_2, lo cual en la hipercapnia origina un fenómeno de robo al producir la vasodilatación de vasos normales, ya que sustrae sangre de la vasculatura en áreas isquémicas. Por el contrario, la hipocapnia constriñe los vasos con reactividad normal, de modo que las áreas marginales de perfusión sometidas a vasoconstricción convierten un área isquémica relativa en una región de isquemia franca. Además, debe considerarse que las arterias coronarias responden de manera análoga a los cambios del CO_2, con lo que la hipocapnia intensa llega a producir vasoconstricción coronaria. Por todo lo anterior, se prefiere la normocapnia en la mayor parte de los casos.[46]

Stoneham y col.[47] evaluaron el incremento de la administración de oxígeno para mejorar la oxigenación cerebral en pacientes sometidos a cirugía de carótida bajo anestesia regional, partiendo de la base de que durante la EC entre 10 y 15% de los pacientes desarrollan signos de hipoxia cerebral después del pinzamiento cruzado manifestado con cambios en el habla y disminución de la fuerza motriz contralateral, y encontraron que con el incremento del oxígeno a 100% la rSO_2 ipsilateral aumenta considerablemente, en comparación con el oxígeno a 28%. La etiología del beneficio de este incremento se desconoce, pero se puede relacionar con el incremento en el contenido de O_2 de la sangre y un mejoramiento en el flujo sanguíneo cerebral; así la administración de O_2 a 100% durante el pinzamiento cruzado carotídeo puede ser benéfica para todos los pacientes sometidos a EC.

La meta de la neuroprotección durante la EC consiste en una reducción de la frecuencia y gravedad del ataque cerebral perioperatorio. Éstos incluyen eventos isquémicos cerebrales secundarios por hipoperfusión durante el pinzamiento cruzado y embolismo. Sin embargo, el uso racional de las técnicas de protección requiere identificar a los pacientes en riesgo. Estos procesos comienzan con una minuciosa valoración preoperatorio, incluyendo el estado neurológico y los hallazgos angiográficos. El monitoreo intraoperatorio es el próximo paso a considerar, aunque las pruebas no son suficientes para demostrar si algún método es superior sobre otros. Finalmente, el uso de un dispositivo de derivación quirúrgico ha sido recibido con mayor aceptación por cirujanos que realizan este procedimiento.

Los estudios previos[32] mencionan que alrededor de 25% de los pacientes sometidos a EC con anestesia general desarrollan disfunción cognitiva, por lo que Hayer estudió la incidencia de disfunción cognitiva en pacientes sometidos a EC bajo anestesia regional, aunque no encontró diferencias significativas en ambos grupos.

El coma barbitúrico y la anticoagulación pueden ofrecer beneficios, pero se acompañan de riesgos inherentes. El mantenimiento de la presión arterial media alta con vasopresores y líquidos puede también ayudar a mejorar el flujo contralateral.[48]

Anticoagulación y terapia antiplaquetaria

Se recomienda que todos los pacientes con enfermedad de la arteria carótida reciban entre 75 y 325 mg de ácido acetilsalicílico (ASA) sobre una base regular. El ASA debe continuarse durante el periodo perioperatorio. Hay datos insuficientes para dar una recomendación absoluta con respecto a otros agentes antiplaquetarios durante el periodo perioperatorio.[2] El estudio ACE *(Carotid Endarterectomy)* encontró un menor incremento en la incidencia de ataque cerebral, infarto del miocardio y muerte dentro de los primeros 30 días y hasta tres meses posteriores a la cirugía en pacientes que toman de 81 a 325 mg de ASA, en comparación con los que toman de 650 a 1 300 mg.[49]

La heparina se administra antes del pinzamiento cruzado para reducir el riesgo de complicaciones trombolí-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ticas. Se puede administrar una dosis fija de 5 000 unidades o se puede calcular una dosis basada en el peso del paciente; esta última modalidad llega a reducir la incidencia de complicaciones, como formación de hematoma y afectación en las pruebas neuropsicométricas, y permite obtener un valor del tiempo de coagulación activado (TCA) más predecible. La trombocitopenia inducida por la heparina (TIH)[50] es uno de los efectos adversos más serios de este medicamento. Aunque es una reacción inmunitaria causa disminución de las plaquetas con la subsecuente afectación de su función en los sistemas venoso y arterial.

En cuanto al uso de la protamina, algunos autores mencionan que puede asociarse con un incremento en la incidencia de ataque cerebral, aunque esto se basa en un número pequeño de eventos. Sin embargo, también la administración de protamina parece reducir el riesgo de formación de hematoma, puesto que favorece su drenaje. Algunos estudios no encontraron una relación entre el uso de protamina y resultados adversos en la EC.[2]

MANEJO CARDIOVASCULAR

El estricto control de la presión sanguínea antes de la cirugía puede reducir las complicaciones posoperatorias asociadas con la hipertensión.[5]

Existe una asociación entre una presión sanguínea sistólica preoperatoria > 180 mmHg y ataque cerebral o muerte.[2] Bajo anestesia general suele presentarse un descenso de la presión arterial durante el periodo de la inducción y es común que ocurra lo mismo en los pacientes en los que se utiliza anestesia regional sin sedación. Ante la labilidad cardiovascular aunada al estrés quirúrgico y anestésico al que son sometidos los pacientes hipertensos, éstos cursan con periodos de hipotensión e hipertensión durante el periodo perioperatorio, especialmente durante el pinzamiento cruzado carotídeo, y es frecuente que aumente la presión arterial, lo cual conlleva a un incremento de la isquemia miocárdica. Por ello, la presión arterial debe controlarse en todo momento del perioperatorio; algunos autores recomiendan el uso profiláctico de nitroglicerina.[46]

En los pacientes con estabilidad hemodinámica y neurológica en las primeras 24 h posteriores a la cirugía es posible el alta hospitalaria temprana. Si se presenta inestabilidad hemodinámica o neurológica, se deben llevar a cabo un monitoreo estrecho y observación hospitalaria.[5]

Manejo de las complicaciones en endarterectomía carotídea[5]

Hematoma en el sitio de la herida:

- En el estudio NASCET se presentó en 5.5% de los pacientes y fue necesaria la reexploración en 1.4% de ellos.
- Se requiere tratamiento de emergencia para los hematomas grandes que se expanden precipitadamente.
- Si no hay obstrucción de la vía aérea, se maneja el drenaje del hematoma en el quirófano.
- Si la vía aérea está obstruida por el hematoma, es necesario abrir la herida en la cama del paciente.

Hipertensión:

- Cerca de 21% de los pacientes normotensos pueden presentar incremento de la presión sanguínea después de la EC.
- Se puede presentar riesgo de hipertensión en las primeras 48 h posteriores de la cirugía.
- La presión sanguínea inestable ocurre en 73.5% de los pacientes en las primeras 24 h posteriores a la cirugía.
- El síndrome de falla barorrefleja puede presentarse dentro de las primeras 12 semanas posteriores a la cirugía.

Hipotensión posoperatoria:

- Ocurre en 5% de los pacientes.
- Usualmente se resuelve entre 24 y 48 h con fluidos y una infusión de fenilefrina en dosis bajas.
- Descartar infarto del miocardio.

Síndrome de hiperperfusión:

- Ocurre en pacientes con estenosis de alto grado e hipoperfusión de larga evolución y conduce a parálisis o lesión severa de la autorregulación cerebral.
- Después de la corrección de una estenosis de alto grado, el flujo sanguíneo se restablece con una presión de perfusión normal o elevada en el hemisferio previamente hipoperfundido.
- El incremento en el flujo sanguíneo cerebral puede causar cefalea unilateral severa.

Hemorragia intracerebral:

- Ocurre en 0.6% de los pacientes durante las primeras dos semanas posteriores a la cirugía.

- Es fatal en 60% de los casos y se asocia con un mal resultado en 25%.
- Factores de riesgo:
  - Edad avanzada.
  - Hipertensión.
  - Estenosis de alto grado.
  - Escaso flujo colateral.
  - Flujo lento en la arteria cerebral media.

Convulsiones:

- Son poco comunes después de la EC.
- Frecuencia de 3% a los cinco o siete días posteriores a la cirugía.
- El edema cerebral con hiperperfusión es una causa importante de convulsiones.

REFERENCIAS

1. **Rajamani K, Chaturverdi S:** Medical management of carotid artery disease. *Sem Neurology* 2005;25(4):376–383.
2. **Howell SJ:** Carotid endarterectomy. *Br J Anaesth* 2007;99: 119–131.
3. **Whiten C, Gunning P:** Carotid endarterectomy: intraoperative monitoring of cerebral perfusion. *Curr Anaesth Crit Care* 2008:1–4.
4. **Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T:** Carotid endarterectomy: an evidence–based review. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005;65:794–801.
5. **Biller J, William M, Castaldo JE, Whittemore AD, Harbaugh RE *et al.:*** Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation* 1998;97:501–509.
6. **Moore WS, Barnett HJ, Beebe HG, Bernstein EF, Brener BJ *et al.:*** Medical/Scientific Statements: Special report: Guidelines for Carotid Endarterectomy: a multidisciplinary consensus statement from the ad hoc Committee American Heart Association. *Circulation* 1995;91(2):566–579.
7. **Duncan JM, Reul GJ, Ott DA, Kincade RC, Davis JW:** Outcomes and risk factors in 1 609 carotid endarterectomies. *Tex Heart Inst* 2008;35(2):104–110.
8. **Sila CA, Higashida RT, Clagett GP:** Management of carotid stenosis. *N Engl J Med* 2008;358(15):1617–1621.
9. **Vergouwen MD, De Hann RJ, Vermeulen M, Roos YB:** Statin treatment and the occurrence oh hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2008;39(2):497–502.
10. **Mascitelli L, Pezzetta F, Goldstein MR:** Carotid endarterectomy and statin therapy in the management of patients with carotid artery disease. *JAMA* 2008;300(18):2117–2119.
11. **Akbari CM, Pompeselli FB, Gibbons GW, Campbell DR, Freeman DV *et al.:*** Diabetes mellitus: a risk factor for carotid endarterectomy? *J Vasc Surg* 1997;25(6):1070–1076.
12. **Pistolese GR, Appolloni A, Ronchey S, Martelli E:** Carotid endarterectomy in diabetic patients. *J Vasc Surg* 2001;33: 148–154.
13. **Ascher E, Marks NA, Schutzer RW, Hingorani AP:** Carotid endarterectomy in patient with chronic renal insufficiency: a recent series of 184 cases. *J Vasc Surg* 2005;41(1): 24–29.
14. **Adams RJ, Chimowitz MI, Alpert JS:** Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the Stroke Council and the Council on Clinical Cardiology of American Heart Association/American Stroke Association. *Circulation* 2003;108:1278–1290.
15. **Ascher E, Hingorani A, Marks N, Schutzer RW, Mutyala M *et al.:*** Mini skin incision for carotid endarterectomy: a new and safe alternative to the standard approach. *J Vasc Surg* 2005;42(6):1089–1093.
16. **Liapis CD, Kakisis JD, Papavassiliou VG, Koumakis KM, Gogas JG:** Risk factor associated with recurrent carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 1998;28(3):397–403.
17. **Suliman A, Greenberg J, Chandra A, Barillas S, Iranpour P *et al.:*** Carotid endarterectomy as the criterion standard in high–risk elderly patients. *Arch Surg* 2008; 143(8): 736–742.
18. **Johansson EP, Wester P:** Delay from symptoms to carotid endarterectomy. *J Internal Med* 2008;263(4):404–411.
19. **Cao P, de Rango P, Verzini F, Maselli A, Norgiolini L *et al.:*** Outcome of carotid stenting versus endarterectomy: a case–control study. *Stroke* 2006;37:1221–1226.
20. **Jordan WD, Voellinger DC, Fisher WS, Redden D, McDowell HA:** A comparison of carotid angioplasty with stenting versus endarterectomy with regional anesthesia. *J Vasc Surg* 1998;28(3):397–403.
21. **Shrivastava V, Sookhoo S, MacDonald S, Dunning J:** Is carotid artery stenting superior to carotid endarterectomy for treatment of carotid artery stenosis? *Interac Cardiovasc Thorac Surg* 2005;4:550–554.
22. **Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, Katzen BT *et al.:*** Long–term results of carotid stenting versus endarterectomy in high–risk patients. *N Engl J Med* 2008;358(15) 1572–1579.
23. **Tang GL, Matsumura JS, Morasch MD, Pearce WH, Nguyen AB *et al.:*** Carotid angioplasty and stenting *vs.* carotid endarterectomy for treatment of asymptomatic disease: single–center experience. *Arch Surg* 2008;143(7):653–658.
24. **Asiddao CB, Donegan JH, Whitesell RC, Kalbfleisch JH:** Factors associated with perioperative complications during carotid endarterectomy. *Anesth Analg* 1982;61(8):631–637.
25. **Allain R, Marone LK, Meltzer J, Jeyabalan G:** Carotid endarterectomy. *Int Anesthesiol Clin* 2005;43(1):15–38.
26. **Miller RD:** *Anestesia.* 4ª ed. España, Harcourt Brace, 1998.
27. **Haupt WF, Horsch S:** Evoked potential monitoring in carotid surgery: a review of 994 cases. *Neurology* 1992;42(4):835–838.
28. **Harada RN, Comerota AJ, Good GM, Hashemi HA, Hulihan JF:** Stump pressure, electroencephalografic changes, and the contralateral carotid artery: another look at selective shunting. *Am J Surg* 1995;170:148–153.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

29. **Cheng MA, Theard MA, Tempelhoff R:** Anesthesia for carotid endarterectomy: a survey. *J Neurosurg Anesthesiol* 1997;9(3):211–216.
30. **Lutz HJ, Michael R, Gahl B, Savolainen H:** Local versus general anaesthesia for carotid endarterectomy. Improving the gold standard? *J Vasc Surg* 2008;48(2):502.
31. **Erickson KM, Cole DJ:** Review of developments in anesthesia for carotid endarterectomy. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005;18(5):466–470.
32. **Heyer EJ, Gold MI, Kirby EW, Zurica J, Mitchell E *et al.:*** A study of cognitive dysfunction in patients having carotid endarterectomy performed with regional anesthesia. *Anesth Analg* 2008;107(2):636–642.
33. **Heuer GG, Stiefel MF, Nagpal S, Basil AK *et al.:*** Carotid endarterectomy under regional anesthesia: a primer for the uninitiated. *Neurosurgery Quartely* 2008;18(3):201–206.
34. **Collard CD, Anton JM, Cooper JR, Giesecke NM:** Contributions of anesthesiology to the surgical treatment of cerebrovascular disease. *Anesthesiology* 2008;108(4):756–758.
35. **Aslim E, Akay TH, Candan S, Ozkan S, Akpek E *et al.:*** Regional anesthesia in elderly patients undergoing carotid surgery: report of a case series. *Sem Cardiothor Vasc Anesth* 2008;12(1):29–32.
36. **Sternbach Y, Illig KA, Zhang R, Shortell CK, Rhodes JM *et al.:*** Hemodynamic benefits of regional anesthesia for carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2002;35:333–339.
37. **Guay J:** Regional or general anesthesia for carotid endarterectomy? Evidence from published prospective and retrospective studies. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007;21(1): 127–132.
38. **Guay J:** Regional anesthesia for carotid surgery. *Curr Opin Anesthesiol* 2008;21(5):638–644.
39. **Bonnet F, Deresier JP, Pluskwa F, Abhay K, Gaillard A:** Cervical epidural anaesthesia for carotid artery surgery. *Can J Anaesth* 1990;37:353–358.
40. **Hakl M, Michalek P, Sevcik P, Papvlikova J, Stern M:** Regional anaesthesia for carotid endarterectomy: an audit over 10 years. *Br J Anaesth* 2007;99:415–420.
41. **Barringer C, William J, McCrirrick A, Earnshaw J:** Regional anesthesia and propofol sedation for carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2005;75(7):546–549.
42. **Godet G, Reina M, Raux M, Amour J, De Castro V *et al.:*** Anaesthesia for carotid endarterectomy: comparison of hypnotic and opioid–based techniques. *Br J Anaesth* 2004;92: 329–334.
43. **Gûrer O, Yapici F, Enç Y, Çmar B, Ketenci B *et al.:*** Local versus general anesthesia for carotid endarterectomy: report of 329 cases. *Vasc Endovasc Surg* 2003;37:171–177.
44. **Strebel S, Kaufmann M, Anselmi L, Schaefer HG:** Nitrous oxide is a potent cerebrovasodilatador in humans when added to isoflurane. A transcranial Doppler study. *Act Anesthesiol Scand* 1995;39:653–658.
45. **Steib A, Collange O:** Anesthesia for other endovascular stenting. *Curr Opin Anesthesiol* 2008;21(4):519–522.
46. **Fernández BJ:** Anestesia en cirugía vascular periférica. En: Luna P: *Anestesia cardiovascular.* 3ª ed. México, McGraw–Hill, 2005.
47. **Stoneham MD, Lodi O, Beer T, Sear J:** Increased oxygen administration improves cerebral oxygenation in patients undergoing awake carotid surgery. *Anesth Analg* 2008;107(5): 1670–1675.
48. **Granton JT, Gelb AW:** Neuroprotection during carotid endarterectomy. *Sem Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;6(1) 21–25.
49. **Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB:** Low–dose and high–dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomized controlled trial. ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial. *Lancet* 1999;353:2179–2184.
50. **Hallman SE, Hebbar L, Robinson J, Uber WE:** The use of argatroban for carotid endarterectomy in heparin–induced thrombocytopenia. *Anesth Analg* 2005;100:946–948.

Capítulo 39

Profilaxis antimicrobiana en cardiópatas para cirugía no cardiaca

Janet Aguirre Sánchez, Carlos Martínez Sánchez

INTRODUCCIÓN

Las infecciones constituyen uno de los problemas más serios a los que hay que enfrentarse, ya que prolongan la estancia hospitalaria y las complicaciones que ocasionan en los enfermos hospitalizados originan una mayor morbimortalidad.

La infección nosocomial se considera más grave que la adquirida en la comunidad[1] y más aún la que surge entre los que se encuentran en las unidades de cuidados intensivos (UCI). Esto se debe a que dichos pacientes tienen un mayor riesgo de adquirir estas infecciones. Las infecciones en la UCI difieren de las que se adquieren en otras áreas de la institución debido a su mayor frecuencia, sitio anatómico involucrado consecutivo a la invasión por catéteres y sondas, y asistencia mecánica ventilatoria (AMV), así como por el microorganismo causal.[1,2]

Hay un mayor porcentaje de infecciones en las unidades de cirugía, de quemados, de trauma y neonatales que en las unidades cardiacas; sin embargo, cuando el paciente cardiópata se infecta la situación es más grave, debido a la entidad patológica de base; en esta situación se encuentran los pacientes con valvulopatías o con reserva miocárdica disminuida, lo cual limita la reacción al proceso séptico.

Los microorganismos predominantes son *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus aureus* y especies de *Enterococcus* y de *Candida*. Los sitios involucrados con más frecuencia son el aparato respiratorio, el aparato urinario y el sitio quirúrgico. Una situación grave por sí misma es cuando no existe un foco infeccioso conocido.

En el enfermo cardiópata hay entidades patológicas, como las valvulopatías o las cardiopatías congénitas, que por mecanismos de flujo sanguíneo anormal generan una mayor sensibilidad en los enfermos a contraer infecciones tan graves como la endocarditis infecciosa; de ahí que en estos pacientes se acepte y sea tan importante establecer la terapéutica profiláctica antimicrobiana correcta[3] (la palabra "profiláctico" se deriva del griego *prophylaktikos*, que significa "estar en guardia", "protegerse", especialmente de enfermedades).

Los antimicrobianos profilácticos previenen, sin duda alguna, las infecciones de herida quirúrgica y han influido de forma positiva en la evolución de la cirugía moderna; por ejemplo, en los trasplantes de órganos y en los implantes cardiovasculares, neurológicos, ortopédicos, etc.

Sin embargo, existen estudios en los que se analizó la eficacia de estos antibióticos desde el punto de vista del costo y en los que se fundamenta su indicación en diferentes procedimientos quirúrgicos al demostrarse que es menor el costo de prevenir una infección que tratarla.[4]

En otros estudios se utilizaron agentes patológicos y antibióticos en diferentes especies de animales y se estableció que los antimicrobianos tienen que estar en los tejidos antes de la contaminación bacteriana o al mismo tiempo para que la profilaxis sea eficaz.[4–7] La confirmación clínica de estas observaciones fue establecida por Polo[8] y Bernard,[9] quienes informaron una proporción significativamente menor de infección en la herida quirúrgica en pacientes que recibieron el antimicrobiano en el preoperatorio. Recientemente se documentó que la administración preoperatoria inmediata del antimicrobiano, dos horas previas de la cirugía, es el periodo óp-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

timo para su uso, pues con ello se reduce el riesgo de infección de herida quirúrgica. Esta información es importante al evitar uno de los errores de concepto más frecuentes en la profilaxis antimicrobiana preoperatoria: el suministro mucho tiempo antes de la cirugía o ya concluida la intervención.

El uso de antimicrobianos de manera profiláctica requiere el cumplimiento de los siguientes puntos:

1. Que la circunstancia clínica conlleve un importante riesgo de infección.
2. Que haya un apropiado espectro de actividad contra los microorganismos que se espera encontrar.
3. Que la administración se inicie lo más rápido posible después de la lesión, para alcanzar concentraciones hísticas máximas.

De esta manera, los beneficios de los antibióticos serán relevantes en individuos con:

1. Trastornos metabólicos mal controlados, como cirrosis, síndromes de desnutrición, diabetes y nefropatías.
2. Disminución de las defensas, como quienes sufren enfermedades linfoproliferativas, agammaglobulinemia y neutropenia, o por medicamentos, como esteroides, quimioterapéuticos contra el cáncer e inmunosupresores para trasplante.
3. Cardiopatía, sea por alteración orgánica valvular o por implantes valvulares, donde la alteración del flujo sanguíneo laminar (efecto Venturi) hace que los pacientes tengan un mayor riesgo de desencadenar endocarditis infecciosa ante un evento de bacteriemia; y en los que presentan disfunción ventricular, cuyo funcionamiento miocárdico es sensible de ser limítrofe o estar disminuido, lo cual produce una reserva miocárdica alterada para enfrentar la sepsis, que trae como consecuencia una mayor morbimortalidad.

Se ha estudiado la profilaxis quirúrgica electiva en diversas situaciones, cuyas indicaciones se incluyen en el cuadro 39–1.

Además, se han clasificado las heridas quirúrgicas y traumáticas, y la tasa esperada de infección (cuadro 39–2).

Seropian y Reynolds[10] hallaron una frecuencia de infección de la herida quirúrgica de 5.6% en los enfermos a quienes se les rasuraba 24 h antes del procedimiento, en comparación con menos de 1% en los no rasurados o en quienes se utilizó crema depilatoria; estos datos han sido confirmados por estudios similares.[11] A pesar del informe de Alexander[11] en 1983, donde explica que la depilación se vincula con un grado menor de infección, Oslo[12] no encontró diferencia alguna entre la depilación y el rasurado si estos procedimientos se efectuaban en forma preoperatoria inmediata. El mecanismo implicado para la mayor frecuencia de infección por la tricotomía temprana es la lesión y colonización de la dermis. El cirujano debe valorar en cada herida la necesidad de practicar una tricotomía y hacerla lo más cerca posible del sitio a incidir; es necesario realizar esta tricotomía dentro del quirófano.[12]

Cuadro 39–1. Profilaxis quirúrgica electiva en diversas situaciones

Procedimiento	Fármaco
Cesárea e histerectomía	Cefalosporina
Cirugía colorrectal	Cefoxitina*
	Neomicina con eritromicina**
Cirugía gastroduodenal	Cefalosporina
Procedimientos cardiovasculares o de ortopedia	Cefalosporina o vancomicina

* Se usa junto con preparación mecánica del colon.
** Se administran por vía oral y no se ha demostrado un beneficio adicional cuando se añade una cefalosporina por vía parenteral.

FACTORES PREDISPONENTES DE INFECCIÓN EN GENERAL

Factores del paciente

Los factores relacionados con el enfermo son la edad, el estado socioeconómico y las enfermedades vinculadas.

En cuanto a la edad del paciente, hay una relación directamente proporcional con la aparición de infección de herida quirúrgica, lo cual se demuestra porque la frecuencia de infección entre los niños es menor que en los adultos,[13] de los cuales los enfermos mayores de 55 años de edad tienen mayor posibilidad de padecer infección.[14]

Además, hay una vinculación inversa entre el estado socioeconómico y el riesgo de infección de herida quirúrgica.[15] En un hospital universitario de Jerusalén, Simchen encontró que el origen étnico era un riesgo determinante de adquirir infección de herida quirúrgica.[14,15]

Estas vinculaciones se deben a un estado nutrimental precario, higiene personal deficiente, malas condiciones sanitarias, diferencia en la flora bacteriana, menor cultura médica y reducida facilidad de asistencia médica.

Cuadro 39–2. Clasificación de las heridas quirúrgicas y traumáticas, y la tasa esperada de infección

Categoría	Definición	Ejemplos	Tasa esperada de infección (%)
Limpia referida como limpia	Herida electiva sin inflamación y realizada en condiciones ideales de quirófano y sin entrar en las vías gastrointestinales, respiratorias o bucofaríngeas	Herniorrafia inguinal Tiroidectomía Cirugía vascular Artroplastia	1.5
Limpia contaminada Potencialmente contaminada	Heridas que entran en las vías respiratorias o gastrointestinales, pero sin derrame importante o presencia de infección	Prostatectomía sin infección urinaria Colecistectomía Extirpación de colon o estómago Resección de pulmón	8
Contaminada	Heridas en las que se tuvo acceso a las vías gastrointestinales con derrame evidente o entrada en el aparato genitourinario en presencia de contenido infectado o heridas traumáticas frescas	Resección de colon con derrame de heces Coledocotomía con bilis infectada	18
Sucia	Herida en que se encuentra perforación de víscera o pus, o heridas traumáticas antiguas	Perforación de las vías gastrointestinales Absceso con secreción	> 40

Aunque existen algunos estudios que no encuentran relación entre nutrición e infección de herida quirúrgica, la mayoría de la series han hallado una clara correlación proporcional. Los valores séricos de proteínas totales menores de 6 g/100 mL se relacionan de forma significativa con la aparición de infección quirúrgica. Hay dos hipótesis para explicar esta vinculación: la albúmina sérica disminuida identifica a los pacientes en riesgo, debido a que el enfermo se encuentra en estrés y cambia la reacción hepática hacia la síntesis aguda de proteínas a expensas de albúmina; la hipótesis alterna se refiere a que la albúmina sérica disminuida puede indicar un hígado que estaba al máximo de su capacidad, pero empezó a fallar y no puede sintetizar de manera aguda las proteínas necesarias para prevenir o controlar la infección.

Otro de los factores determinantes de infección de herida quirúrgica en los enfermos objeto de cirugía cardiotorácica es la colonización nasal preoperatoria de *Staphylococcus aureus*.[16]

Debido a la estrecha relación que hay entre las enfermedades coexistentes y la aparición de infección de la herida quirúrgica, una aproximación terapéutica adecuada consiste en programar la cirugía electiva cuando las enfermedades coexistentes se encuentren compensadas o se hayan tratado.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que las enfermedades coexistentes, como endocrinopatías, hipertensión arterial, cardiopatías, inmunitarias y linfoproliferativas, etc., cursan con mayor riesgo de generar infección; por ello el paciente se beneficia con la prescripción profiláctica antimicrobiana.

En cirugía, la diabetes mellitus aumenta de forma estadísticamente significativa la posibilidad de adquirir una infección de herida quirúrgica quizá en relación con mecanismos de defensa alterados.[17] La hiperglucemia posoperatoria dentro de las primeras 48 h se ha relacionado como factor de riesgo.[18] Algunos autores no consideran a esta enfermedad como factor de riesgo; sin embargo, señalan que una infección quirúrgica en el paciente diabético suele ser más grave que en el paciente que no padece diabetes.[19] Por lo tanto, el estado de salud del enfermo previo a la cirugía es importante para la ocurrencia de infección de herida quirúrgica. Haley encontró que si existen tres o más enfermedades vinculadas, hay un mayor riesgo de que la herida se infecte.[20]

En cuanto al hábito tabáquico, es importante suspenderlo, ya que el consumo de nicotina retrasa la cicatrización y quizá sea un factor de riesgo en la adquisición de infección del sitio quirúrgico.[21]

Factores del tipo de cirugía

En general la cirugía en relación con el riesgo de infección y la morbimortalidad se divide en dos grupos: programada y de urgencia. En el caso de la cirugía programada el riesgo de infección es menor, ya que un requisito para que el enfermo se opere es que se encuentre libre de cualquier proceso infeccioso, situación contraria a lo que sucede en la cirugía de urgencia, ya que, independientemente de existir proceso séptico (como caries, infección respiratoria, etc.) la situación de urgencias hace que el enfermo se tenga que operar de inmediato y de hecho la misma indicación urgente puede ser

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

un acontecimiento infeccioso (apendicitis, colecistitis, etc.), lo cual aumenta el riesgo de infección de herida quirúrgica y sistémica. La reoperación también incrementa el riesgo de infección, ya que la incisión en ocasiones se hace a través de la herida previa, la cual, por definición, se encuentra colonizada por bacterias, además de que el procedimiento técnicamente es más difícil y, por lo tanto, el riesgo de sangrado es mayor, así como el tiempo de exposición quirúrgica.

Por otro lado, el tipo de cirugía puede ser de bajo riesgo para contraer infecciones (p. ej., la cirugía oftalmológica) o de alto riesgo de adquirirlas, cuyo condicionante es el tiempo quirúrgico, como se observa en cirugías neurológicas, cardiovasculares, ortopédicas, etc.

Con respecto a la cirugía gastrointestinal, la abertura de la mucosa conlleva la posibilidad de contaminación bacteriana. La cuenta bacteriana en el tubo digestivo se incrementa cuanto más distal sea la vía digestiva, hasta alcanzar las mayores concentraciones en el colon. En la cirugía electiva de colon, éste se limpia mecánicamente, con lo que la cuenta bacteriana y las posibilidades de infección se reducen. En la cirugía de urgencia, siempre que las condiciones transoperatorias lo permitan, debe realizarse el mismo procedimiento. En la obstrucción distal del estómago, éste debe evacuarse y limpiarse de forma preoperatoria mediante la colocación de sonda nasogástrica. En cuanto a la estancia preoperatoria intrahospitalaria, la posibilidad de infección quirúrgica aumenta,[22] sobre todo cuando ocurre en la unidad de cuidados intensivos.

Con un día de hospitalización el porcentaje de infección es de 1.1%, con una semana es de 2% y si el paciente permanece más de dos semanas es de 4.3%. Durante este periodo los enfermos se exponen y colonizan con los microorganismos prevalentes en el hospital. Estas cepas de bacterias son más resistentes a los antimicrobianos y menos sensibles a los medicamentos usados para profilaxis.[23]

Siempre que sea posible deben realizarse los estudios de diagnóstico de forma extrahospitalaria, ingresar al paciente al hospital el mismo día del procedimiento quirúrgico y llevar a cabo la cirugía ambulatoria cuando sea posible.

En resumen, los factores de alto riesgo son:

1. Edad mayor de 55 años.
2. Enfermedades relacionadas.
3. Estado socioeconómico y desnutrición.
4. Cirugía de urgencia, en especial la cirugía gastrointestinal.
5. Cirugía prolongada.
6. Estancia preoperatoria intrahospitalaria.

Estas condiciones justifican claramente la profilaxis antimicrobiana.

Factores de procedimientos que producen bacteriemia

Las bacteriemias comúnmente ocurren durante actividades cotidianas de la vida, como la limpieza dental o la masticación.

La endocarditis usualmente se presenta en sujetos con defectos estructurales cardiacos en quienes se generan bacteriemias.

La bacteriemia es sensible de ocurrir espontáneamente o quizá sea una complicación de alguna infección local; por ejemplo, infección de vías urinarias, neumonía, celulitis, etc. Algunas cirugías y procedimientos dentales e instrumentaciones que involucran superficies de mucosas o tejidos contaminados causan bacteriemia transitoria que rara vez persiste más de 15 min. Las bacterias sanguíneas pueden alojarse en válvulas cardiacas dañadas o anormales, o en el endocardio o en el endotelio cerca del defecto anatómico, lo cual ocasiona endocarditis bacteriana o endarteritis. Aunque la bacteriemia es común en muchos procedimientos invasores, sólo ciertas bacterias causan endocarditis. No siempre es posible predecir cuál enfermo tendrá esta infección o qué procedimiento será la causa.

La higiene dental deficiente y las infecciones periodontales o periapicales pueden producir bacteriemia aun en ausencia de procedimientos dentales. La incidencia y la magnitud de las bacteriemias de origen bucal son directamente proporcionales al grado de inflamación e infección bucales.[24]

Hay múltiples estudios que reportan que el cepillado dental o la irrigación bucal durante los procedimientos dentales producen cultivos positivos en 51% de los casos.[25]

La frecuencia de cultivos positivos varía entre 12 y 85%, dependiendo del grado de gingivitis, así como del tipo, la extensión y la duración del procedimiento.[25]

La amigdalectomía y la adenoidectomía son las intervenciones, respecto de las vías respiratorias, que más relación tienen con la bacteriemia.

La intubación o aspiración nasotraqueal, a menudo acompañada por mayor trauma nasofaríngeo, se ha relacionado con bacteriemia transitoria.[26]

Las broncoscopias pueden causar bacteriemias sólo en los pacientes que tienen una afección previa de las vías respiratorias. Se registra 15% de casos al realizar el procedimiento con broncoscopio rígido, pero es menor el porcentaje cuando se lleva a cabo con el broncos-

copio flexible.[26–28] Se sugiere que la causa del mayor porcentaje de bacteriemia con el uso de broncoscopio rígido se debe al trauma dental que se produce.[29]

Otro procedimiento que ocasiona bacteriemia y a la vez causa endocarditis es la cauterización nasal que se realiza en los pacientes con enfermedad cardiaca congénita cianógena que presentan epistaxis y requieren dicho procedimiento como tratamiento definitivo.[30,31]

El riesgo de endocarditis como resultado directo de un procedimiento endoscópico es mínimo. La bacteriemia transitoria puede ocurrir durante la endoscopia o inmediatamente después de ella; sin embargo, existen pocos informes de endocarditis atribuibles a dicho procedimiento.[32,33]

En la manipulación de las vías gastrointestinales altas, como en la endoscopia esofagogastroduodenal, se reporta que la presencia de bacteriemia es de 4 a 8% y los microorganismos identificados generalmente no causan endocarditis;[34] al respecto, la incidencia es mayor cuando se efectúa biopsia, terapéutica de esclerosis o dilatación esofágica.[35]

La obstrucción del árbol biliar, sea por una enfermedad benigna o maligna puede ser colonizada por una variedad de organismos. El principal factor de riesgo para la diseminación de una infección desde un árbol biliar obstruido es la instrumentación de la región obstruida sin proveer un adecuado drenaje

El porcentaje de bacteriemia para la colangiografía retrógrada endoscópica en ausencia de obstrucción ductal es aproximadamente igual a la mayoría de los procedimientos endoscópicos. La profilaxis antimicrobiana debe considerarse en caso de conocer la presencia de obstrucción o sospecharla.

Se ha comunicado bacteriemia causada por biopsia hepática percutánea (2.9 y 13.5%).[36] En ausencia de infección hepática intrínseca, el mecanismo de bacteriemia es sensible de relacionarse con trauma del tejido hepático que contiene microorganismos de origen extrahepático que han sido fagocitados de la circulación portal o sistémica.[29]

Los procedimientos urológicos muchas veces se vinculan con bacteriemia, en especial en presencia de infección de las vías urinarias.[37] Sin embargo, la bacteriemia puede ocurrir con procedimientos urológicos, aunque la orina sea estéril, quizá debido a la flora ureteral normal, a bacterias en la próstata o a contaminación de la fuente de agua.[38]

De los procedimientos urológicos, el que presenta bacteriemia con mayor frecuencia es la resección transureteral de la próstata, con 10.8% de hemocultivos positivos si la orina es estéril y 57.5% si la orina está infectada.[37,38] El porcentaje de bacteriemia que se presenta en las dilataciones ureterales es de 24%, en las cistoscopias es de 17% y en el cateterismo ureteral es de 8%.[37,38] Los microorganismos aislados con más frecuencia incluyen enterococo y *Klebsiella.*

Es poco probable que la bacteriemia por bacilos gramnegativos cause endocarditis en válvulas nativas, pero sí en válvulas protésicas, por lo que el plan antimicrobiano debe suministrarse antes de efectuar un procedimiento invasor genitourinario.

En cuanto a los procedimientos que se realizan en la vagina, se ha publicado que la bacteriemia se presenta entre 1 y 5% de los casos después de un parto vaginal sin complicaciones; el microorganismo más frecuente ha sido el estreptococo.[39]

No se ha detectado ninguna bacteriemia posterior a la realización de biopsia cervical o a la manipulación de dispositivos intrauterinos en ausencia de infecciones obvias.[39]

Sin embargo, cuando el dispositivo intrauterino se encuentra infectado, hay una vinculación directa con la ocurrencia de endocarditis infecciosa.[40]

Se menciona que la incidencia de infección del dispositivo intrauterino en el primer año es de 2.5%, por lo que este dispositivo no debe colocarse en pacientes con cardiopatía congénita u otra entidad patológica cardiaca con riesgo de generar endocarditis infecciosa.

VALORACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR DE INFECCIÓN

Los cardiópatas pueden clasificarse en varios grupos, como se especifica en el cuadro 39–3. La profilaxis antimicrobiana es obligada en las cardiopatías congénitas y valvulares por la presencia de flujo sanguíneo anormal; sin embargo, un factor independiente de la causa es la presencia o ausencia de insuficiencia cardiaca, ya que ésta constituye un factor pronóstico, debido a que la reserva miocárdica está disminuida y por esta única razón la profilaxis antimicrobiana se encuentra indicada en estos enfermos, aun en ausencia de daño estructural valvular o de flujos, ya que su reacción miocárdica a la sepsis está reducida.

Por ello es posible afirmar que en el cardiópata la profilaxis antimicrobiana se justifica para prevenir endocarditis infecciosa en los enfermos que tienen daño estructural y también en los pacientes con insuficiencia cardiaca, porque en caso de infección la reserva miocárdica es insuficiente para compensar la sepsis, lo cual genera un mayor riesgo de muerte (figuras 39–1 y 39–2).

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 39–3. Clasificación de las cardiopatías

Cardiopatías congénitas

I. Con cianosis
- 1. Cardiopatías con derivación venoarterial
  - a. Con poca cardiomegalia y oligohemia pulmonar
    - Tetralogía de Fallot
    - Atresia pulmonar con comunicación interventricular
    - Obstrucción al nivel de la válvula tricúspide
  - b. Con cardiomegalia y oligohemia pulmonar
    - Enfermedad de Ebstein
    - Atresia pulmonar sin comunicación interventricular
    - Estenosis pulmonar valvular "crítica"
- 2. Cardiopatías con derivación mixta
  - a. Con cardiomegalia e hiperflujo pulmonar
    - Transposición de las grandes arterias
    - Conexión anómala total de las venas pulmonares
    - Tronco arterial común
    - Doble cámara de salida de los ventrículos
    - Conexión auriculoventricular univentricular
  - b. Sin cardiomegalia y con oligohemia pulmonar
    - Transposición de las grandes arterias con estenosis pulmonar
    - Conexión auriculoventricular univentricular con estenosis pulmonar
    - Doble cámara de salida de los ventrículos con estenosis pulmonar

II. Sin cianosis
- 1. Con derivación arteriovenosa (con cardiomegalia e hiperflujo pulmonar)
  - Persistencia del conducto arterioso
  - Comunicación interventricular
  - Comunicación interauricular
- 2. Sin derivación (sin cardiomegalia y circulación pulmonar normal)
  - Estenosis pulmonar
  - Estenosis aórtica
  - Coartación de la aorta

III. Miocardiopatías

Cardiopatías adquiridas

- a. Valvulares
  - Reumáticas
  - Degenerativas
  - Estenosis aórtica (sobrecarga de presión)
  - Insuficiencia aórtica (sobrecarga de volumen)
  - Estenosis mitral (sobrecarga de presión)
  - Insuficiencia mitral (sobrecarga de volumen)
- b. Isquémica
- c. Hipertensiva
- d. Miocardiopatía
  - Idiopática
  - Hipertrófica
  - Restrictiva

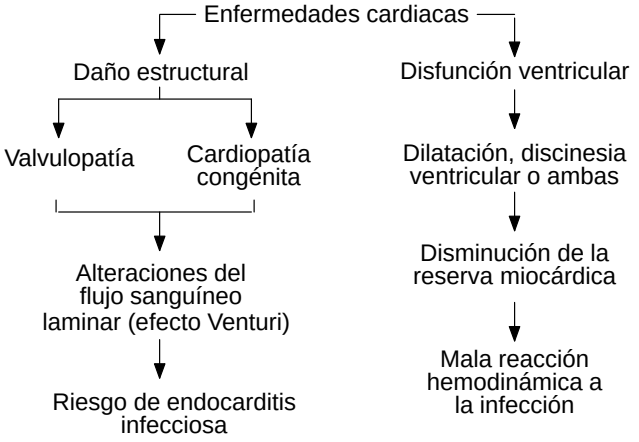


Figura 39–1. Riesgo de infección en las enfermedades cardiacas.

PERFIL CARDIOVASCULAR DURANTE LA SEPSIS

Desde hace varios años las anormalidades de la función ventricular han sido demostradas durante el choque séptico. La función cardiaca puede describirse y medirse usando diferentes métodos. Aunque el gasto cardiaco y el volumen latido se mantienen en intervalos aceptados como normales durante el estadio inicial del choque séptico, la presión arterial media y el trabajo ventricular (que miden tanto el volumen como la presión del músculo

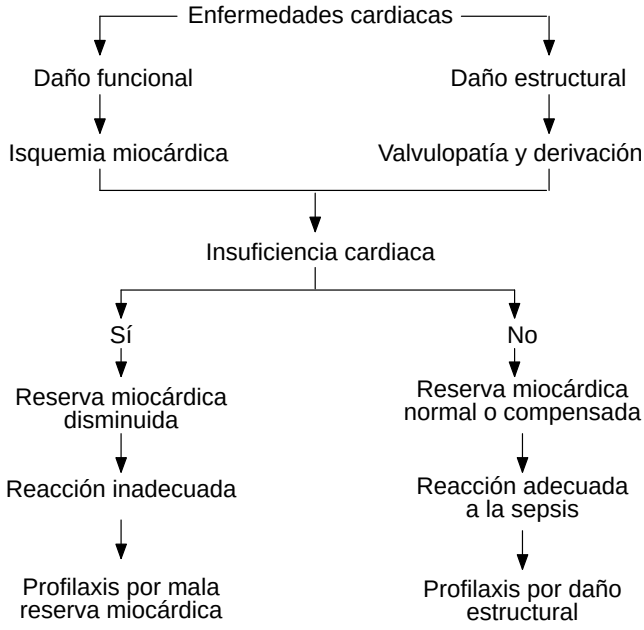


Figura 39–2. Profilaxis en las enfermedades cardiacas.

ventricular) están reducidos. Sin embargo, estas variables cardiacas son muy sensibles a pequeños cambios en la precarga y poscarga ventriculares, por lo que son necesarias mejores mediciones de la función ventricular en el choque séptico, como es la medición de la fracción de eyección por métodos radionucleares, la cual se altera por cambios agudos en la precarga y la poscarga.[41]

El patrón característico del choque séptico se basa en una fracción de eyección disminuida que ocurre desde las primeras 24 h del evento, junto con un incremento en el índice del volumen sistólico final. Este patrón hemodinámico de disminución de la fracción de eyección y dilatación ventricular es más característico en los sobrevivientes del choque séptico durante los primeros días (de 7 a 10) y se revierte posteriormente.[42]

Éstos son mecanismos de compensación de la sepsis que no presentan los enfermos cardiópatas por falta de reserva miocárdica y daño estructural miocárdico preexistente, por lo que hay que iniciar la profilaxis antimicrobiana cuando estos pacientes sean objeto de cirugía extracardiaca, con el fin de evitar, en caso de presentarse, una infección y una escasa reacción compensadora miocárdica, lo cual disminuye la mortalidad por esta patología.

Otras de las manifestaciones que ocurren en el choque séptico son el aporte inadecuado de oxígeno o el uso inapropiado de sustrato metabólico, en especial del oxígeno, lo cual da como resultado acidosis láctica, quizá por isquemia global o regional, lo cual a su vez se debe a un trastorno en la autorregulación local o disfunción celular, y daño hístico. El beneficio en la manipulación de la entrega de oxígeno o consumo es controversial, aun en los casos de acidosis láctica. Sin embargo, el control de la entrega suprafisiológica de oxígeno con transfusión, líquidos y vasopresores puede mejorar el resultado en ciertos pacientes con cirugía, pero aún no se ha demostrado el beneficio de este tratamiento para la sepsis y estas maniobras pueden estar relacionadas en la actualidad con una reducción del porcentaje de supervivencia.[43,44]

PATOGENIA DE LA ENDOCARDITIS

La interacción del endotelio vascular y los factores de la coagulación con los microorganismos dan como resultado la infección endocárdica.

El proceso patológico y el agente causal de endocarditis infecciosa subaguda en contraposición con la aguda son algo diferentes.[45] La enfermedad o la entidad patológica cardiaca que predispone a endocarditis infecciosa subaguda usualmente presenta factores hemodinámicos específicos. Rodbard[46] demostró que los factores hemodinámicos y estructurales que predisponen al desarrollo de endocarditis infecciosa son:

1. El área valvular estrecha con un gradiente de presión que resulta en un flujo anormal de alta velocidad de una zona de alta presión hacia una zona de baja presión, lo cual provoca denudación de la superficie endotelial.
2. La superficie denudada es un foco para el depósito de plaquetas, fibrina y otros factores de la coagulación, el cual es el sitio sensible a endocarditis infecciosa durante la bacteriemia. Estos depósitos se localizan en las áreas de baja presión de las válvulas, a lo largo de la línea de oclusión. La formación de estas vegetaciones forma el nicho sobre el cual pueden asentarse cierto tipo de bacterias que, después de penetrar al torrente circulatorio, tienen la capacidad de colonizar dichas lesiones. Una vez establecidas las bacterias dentro de las vegetaciones están "protegidas" de los mecanismos tradicionales de defensa por la formación de "corazas" que las mantienen a salvo de los factores antibacterianos celulares y del suero. Así, estas bacterias pueden desarrollarse y permanecer en el área durante un tiempo prolongado, a veces de manera silente, aunque tarde o temprano se desarrollarán una serie de manifestaciones clínicas de infección generalizada, muchas veces inespecíficas con destrucción y diseminación local, lo cual conlleva el riesgo de insuficiencia cardiaca, trastornos de la conducción y formación de abscesos entre el músculo y su recubrimiento endocárdico. Este concepto es aceptado por la distribución de las vegetaciones vistas en varias enfermedades cardiacas.[45,46] Entre los ejemplos ilustrativos que se observan en la enfermedad humana se incluyen la estenosis aórtica, la comunicación interventricular (CIV), la coartación y la insuficiencia mitral.

En cambio, la endocarditis infecciosa aguda con frecuencia afecta de otro modo previamente la válvula normal, lo cual que indica que el grupo de plaquetas, fibrina y demás factores de la coagulación estéril no se requieren en el lugar de un organismo agresivo.

El proceso esencial que conduce a la aparición de endocarditis es la fijación a la superficie endocárdica de microorganismos circulantes en el torrente sanguíneo. Se produce endocarditis infecciosa en los casos donde los gérmenes persisten y se multiplican en el punto de fijación. En el caso de la endocarditis bacteriana subaguda (EBS), que habitualmente surge sobre las válvu-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

las previamente alteradas, es posible que las bacterias circulantes colonicen sobre una endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB) preexistente,[47] mientras que en el caso de la endocarditis bacteriana aguda (EBA), que con frecuencia aparece sobre válvulas aparentemente normales, se produce por la colonización de vegetaciones estériles microscópicas o por evasión directa del endotelio normal.

Una vez que colonizan sobre una ETNB, las bacterias se multiplican con rapidez hasta que alcanzan un gran número y entran posteriormente en una fase de reposo.[48] La vegetación constituye un estroma de apoyo ideal para las colonias bacterianas, que a su vez obtienen los elementos nutritivos esenciales a través de la sangre. La presencia de bacterias constituye un estímulo muy poderoso para la formación posterior de trombosis, quizá mediada por la tromboplastina que producen los leucocitos cuando quedan expuestos a la fibrina. Alrededor de las colonias de bacterias se depositan nuevas capas de fibrina, lo cual hace que las vegetaciones aumenten de tamaño. El conocimiento de la localización habitual de las vegetaciones es importante tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de la endocarditis. En el cuadro 39–4 aparecen las cifras aproximadas de la incidencia de la localización de las vegetaciones en diferentes zonas.

La frecuencia de afección de cada válvula es directamente proporcional a la presión arterial media que soporta, por lo que la parte izquierda del corazón se afecta con mucha mayor frecuencia que la derecha. Esta regla se cumple en los casos de EBS, pero no en los de EBA, que se observan en los drogadictos. En este grupo de enfermos predomina la infección de la válvula tricúspide debido a la invasión de la propia válvula por microorganismos patógenos primarios, especialmente *Staphylococcus aureus*.

Una de las complicaciones más importantes de la infección valvular es la formación de un absceso. Con frecuencia los abscesos se producen por extensión directa de la infección valvular, es decir, el armazón de tejido conectivo que mantiene las válvulas. Desde este punto, los abscesos pueden extenderse de manera más profunda hacia el miocardio adyacente. En ocasiones la diseminación hematógena hace que aparezcan abscesos en otros puntos del miocardio.

Los abscesos aparecen con mayor frecuencia en el curso de la EBA, debido a que esta forma de endocarditis es producida por agentes patógenos primarios capaces de invadir directamente los tejidos. Son poco frecuentes en el curso de la EBS, a menos que se produzcan sobre una prótesis valvular. Se puede observar la presencia de abscesos en la mayor parte de los pacientes que fallecen debido a la infección primaria activa de una prótesis valvular, y a menudo se diseminan alrededor del anillo de fijación de la prótesis produciendo una dehiscencia parcial de la misma. Como los abscesos del anillo valvular se localizan en las proximidades del sistema de conducción, son frecuentes las manifestaciones clínicas debidas a trastornos en la conducción y a arritmias.

FUNCIÓN DEL SISTEMA INMUNITARIO EN LA ENDOCARDITIS

El sistema inmunitario humoral está activado por la presencia de las bacterias de las vegetaciones endocárdicas con producción de anticuerpos inespecíficos. Se puede generar un incremento policlonal de gammaglobulinas, factor reumatoide positivo y pruebas serológicas para la sífilis falsamente positiva.[49] El factor reumatoide aparece aproximadamente en 50% de los enfermos con EBS, constituye una pista diagnóstica muy útil en los casos con cultivo negativo y se torna negativo tras la erradicación

Cuadro 39–4. Cifras aproximadas de la incidencia de la localización de las vegetaciones en diferentes zonas

Entidad patológica	EBS (%)	EBA (%)
Válvulas del hemicardio izquierdo	85	65
Aórtica	15 a 26	18 a 25
Mitral	38 a 45	30 a 35
Aórtica y mitral	23 a 30	15 a 20
Válvulas del hemicardio derecho	5	20
Tricúspide	1 a 5	15
Pulmonar	1	Infrecuente
Tricúspide y pulmonar	Infrecuente	Infrecuente
Válvulas de ambos lados del corazón	Infrecuente	5 a 10
Otros puntos (conducto arterioso persistente, comunicación interventricular, coartación, lesiones por chorro)	10	5

de los microorganismos. En 60% de los casos se ha detectado la presencia de anticuerpos antiendocárdicos y antisarcolema,[50] los cuales se observan con mayor frecuencia en la EBS que en la EBA.

Pueden existir concentraciones bajas de anticuerpos específicos contra muchos microorganismos comensales que producen EBS antes de la propia infección. Estas concentraciones aumentan durante la infección activa y disminuyen tras el tratamiento. Está claro que los anticuerpos específicos no impiden la infección ni la reinfección del endocardio, debido a que se ha comunicado la aparición de reinfección por el mismo microorganismo. Algunos autores han señalado que la inmunidad humoral preexistente predispone a la endocarditis y que un alto número de anticuerpos aglutinantes frente al microorganismo infeccioso constituye el factor patogénico principal. Sin embargo, esta hipótesis se basa únicamente en consideraciones teóricas y en observaciones no controladas efectuadas en animales. Es muy improbable que puedan existir cifras aumentadas de anticuerpos aglutinantes frente a la enorme cantidad de microorganismos que pueden producir endocarditis, mientras que hay experimentos controlados en animales que indican que los títulos altos de anticuerpos específicos antiestreptocócicos realmente protegen ante la aparición de endocarditis estreptocócica.[51]

En cerca de 30% de los pacientes las concentraciones de complemento hemolítico son bajas en la fase temprana del proceso, aumentan más tarde y vuelven a la normalidad tras el tratamiento. Las cifras más bajas se observan en los enfermos con glomerulonefritis por inmunocomplejos. Se ha detectado la presencia de inmunocomplejos circulantes entre 82 y 97% de los pacientes con EBA o EBS.

Las concentraciones más altas se han correlacionado con la presencia de manifestaciones extracardiacas, como artritis, esplenomegalia y glomerulonefritis, con una mayor duración de la enfermedad, y con hipocomplementemia. En diversos estudios se ha confirmado que la glomerulonefritis que aparece en los enfermos con endocarditis está producida por el depósito de inmunocomplejos.

CLASIFICACIÓN DEL RIESGO DE ENDOCARDITIS SEGÚN EL TIPO DE LESIÓN CARDIACA

La profilaxis se recomienda en individuos que tienen un alto riesgo de padecer endocarditis en comparación con la población en general, y es particularmente importante en los individuos donde la infección endocárdica se vincula con una alta morbimortalidad.

Los estados cardiacos se clasifican en dos categorías: de riesgo alto y de riesgo moderado (cuadro 39–5).

Riesgo alto

Se presenta en individuos con un alto riesgo de sufrir infección endocárdica grave, que a menudo se relaciona con una alta morbimortalidad, como los que tienen válvulas cardiacas protésicas, historia clínica previa de endocarditis (aun en ausencia de otra enfermedad cardiaca), enfermedad cardiaca congénita cianógena compleja o derivación pulmonar sistémica construida quirúrgicamente.[3,52]

Riesgo moderado

Se considera que tienen riesgo moderado los individuos que presentan las siguientes características cardiacas no corregidas:

Cuadro 39–5. Categoría de riesgo alto y moderado de los estados cardiacos

Categoría de riesgo alto
Válvulas cardiacas protésicas, con inclusión de bioprótesis y homoinjerto
Endocarditis bacteriana previa
Enfermedad cardiaca cianógena congénita compleja; por ejemplo, ventrículo único, transposición de grandes arterias, tetralogía de Fallot
Derivación pulmonar sistémica construida quirúrgicamente o conductos
Categoría de riesgo moderado
Otras malformaciones cardiacas congénitas
Disfunción valvular adquirida; por ejemplo, enfermedad reumática cardiaca
Miocardiopatía hipertrófica
Prolapso de válvula mitral con regurgitación valvular o engrosamiento de las valvas, o ambos

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

1. Cardiopatías congénitas: conducto arterioso persistente, defecto del tabique ventricular, defecto del tabique *atrial primum*, coartación de la aorta y válvula aórtica bicúspide.
2. Cardiopatías adquiridas: disfunción valvular adquirida debido a enfermedad cardiaca reumática o enfermedad vascular de la colágena, y miocardiopatías hipertróficas.

El prolapso de la válvula mitral es común y la necesidad de utilizar profilaxis es controvertida. Sólo un pequeño porcentaje de pacientes con prolapso de la válvula mitral documentado tienen complicaciones a cualquier edad.[53,54]

Sólo los enfermos con prolapso de la válvula mitral que tengan fuga de la válvula mitral, evidenciada por un chasquido audible y un soplo de regurgitación mitral, o la documentación a través del ecocardiograma Doppler de insuficiencia mitral, deben recibir antibiótico de manera profiláctica.[54,55] Un planteamiento clínico para conocer la necesidad de utilizar antibiótico profiláctico en enfermos con sospecha de prolapso de la válvula mitral se muestra en la figura 39–3.[56]

RECOMENDACIÓN PROFILÁCTICA DE ANTIMICROBIANOS

Se recomienda el uso de profilaxis antimicrobiana para enfermos que tienen un alto riesgo de tener endocarditis en los procedimientos dentales y bucales que causan bacteriemia,[24,25,38,39,57,58] así como también en los procedimientos quirúrgicos que involucran la mucosa respiratoria[32,59] y las intervenciones gastrointestinales y genitourinarias (cuadro 39–6).

Generalmente la profilaxis antimicrobiana se recomienda para procedimientos relacionados con hemorragia significativa de tejido duro o blando. Los informes experimentales de modelos animales indican que la profilaxis antimicrobiana administrada dos horas antes de la intervención provee una profilaxis eficaz.[60]

Existen procedimientos donde no es necesario el uso de antibióticos de manera profiláctica, los cuales se enuncian en el cuadro 39–7.

PRINCIPIOS GENERALES DE LA PROFILAXIS CON ANTIMICROBIANOS

Los antimicrobianos profilácticos se encuentran indicados cuando:

1. Las consecuencias de la herida infectada pueden ser desastrosas, aun cuando la frecuencia de infección en la herida sea baja.
2. La frecuencia de infección de la herida sea considerable, aunque rara vez ponga en peligro la vida o la extremidad del paciente.
3. El enfermo tiene tal alteración en su sistema de reacción inmunitaria que cualquier infección, sin importar cuán pequeña sea, posee posibilidades de volverse sistémica y, por lo tanto, mortal.[4]

De esta manera, los antibióticos profilácticos están claramente indicados en pacientes objeto de cualquier tipo de cirugía limpia–contaminada y en las limpias donde se

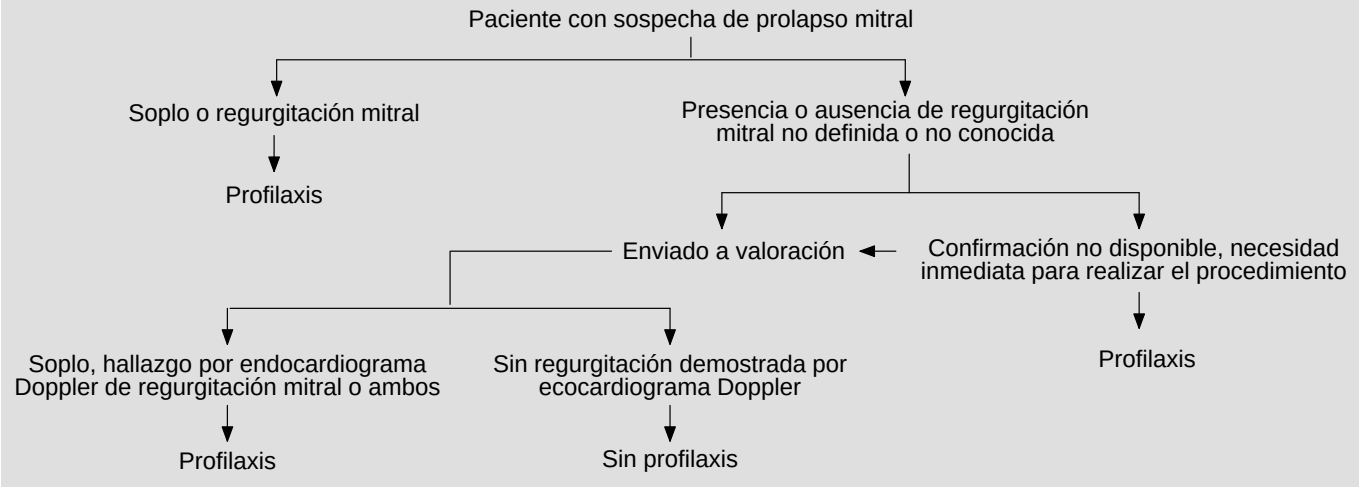


Figura 39–3. Planteamiento clínico para conocer la necesidad de utilizar antibiótico profiláctico en enfermos con sospecha de prolapso de la válvula mitral.

Cuadro 39–6. Procedimientos en que debe usarse profilaxis antimicrobiana por el alto riesgo de padecer endocarditis

Procedimientos dentales
Extracciones dentales
Procedimientos periodontales que incluyen cirugía, fijación, planeación de raíz, exploración y conservación
Colocación de implantes dentales y reimplantación de dientes extraídos
Instrumentación endodóntica (canal de la raíz) o cirugía solamente más allá del ápice
Colocación sublingual de fibra o tira de antibiótico
Colocación inicial de bandas ortodónticas, pero no de frenos
Inyección anestésica local intraligamentaria
Limpieza profiláctica de los dientes o implantes donde el sangrado es anticipado
Procedimientos de las vías respiratorias
Amigdalectomía o adenoidectomía, o ambas
Operación quirúrgica que involucra la mucosa respiratoria
Broncoscopia con broncoscopio rígido
Procedimiento de las vías gastrointestinales
(La profilaxis se recomienda para pacientes de alto riesgo, pero es opcional para los enfermos con riesgo moderado)
Escleroterapia para varices esofágicas
Dilatación de la estructura esofágica
Colangiografía retrógrada endoscópica con obstrucción biliar
Cirugía de las vías biliares
Operación quirúrgica que involucra la mucosa intestinal
Procedimiento de las vías genitourinarias
Cirugía prostática
Cistoscopia
Dilatación uretral

coloca implante; de hecho existen datos recientes que indican que los antimicrobianos profilácticos pueden ser de valor en los procedimientos limpios sin implantes, sobre todo en los enfermos con defectos cardiacos con alto riesgo de presentar infección endocárdica.

Estos principios son aún de mayor relevancia en los pacientes con cardiopatía (valvulares o con insuficiencia cardiaca o con ambas), ya que debido a sus alteraciones estructurales son sensibles de adquirir endocarditis infecciosa, y en los enfermos con insuficiencia cardiaca, donde la reserva miocárdica está disminuida y, en consecuencia, la reacción compensadora a la sepsis es mala.

ELECCIÓN DEL ANTIMICROBIANO

Las consideraciones primarias para elegir un antimicrobiano incluyen:[4,61]

1. Eficacia comprobada —tanto por la literatura como por el propio hospital— del antimicrobiano contra el microorganismo patógeno esperado. No se debe seleccionar un solo antimicrobiano o una combinación de antimicrobianos como eficaces para todas las cirugías.

   Los hospitales deben conservar un censo vigente de las bacterias involucradas y de su sensibilidad y resistencia a los antimicrobianos que han sido seleccionados para profilaxis.[4,62,63]
2. Falta de toxicidad y reacciones alérgicas poco frecuentes.
3. Distribución hística que le permita al antimicrobiano llegar y alcanzar concentraciones hísticas eficaces en el área anatomoquirúrgica específica a cada procedimiento antes de la contaminación.
4. Costo de cada antimicrobiano. Recuérdese que el costo de la profilaxis incluye no sólo la erogación pecuniaria por el fármaco en sí, sino los costos para tratar las infecciones relacionadas con fallas de la profilaxis.[64]
5. Eliminar el uso profiláctico de los antimicrobianos que son de primera elección en el tratamiento de las infecciones posoperatorias más frecuentes.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 39–7. Procedimientos donde no es necesario el uso de antibióticos de manera profiláctica

Procedimientos dentales
Odontología de restauración, por ejemplo, operación y prostodóntico con o sin retracción de cuerda (el juicio clínico puede indicar el uso de antibiótico en circunstancias selectivas que pueden crear sangrado significativo)
Inyección de anestésico local (no intraligamentario)
Tratamiento endodóntico intraconducto; posreemplazo y acumulación
Colocación de tapa de goma
Retiro de sutura posquirúrgica
Colocación de dispositivos movibles prostodónticos u ortodónticos
Obtención de impresiones bucales
Tratamientos con flúor
Toma de radiografías bucales
Ajustes de dispositivos ortodónticos
Mudanza de dientes primarios
Procedimientos de las vías respiratorias
Intubación endotraqueal
Broncoscopia con broncoscopio flexible con biopsia o sin ella (profilaxis opcional en pacientes de alto riesgo)
Inserción de tubo de timpanostomía
Procedimientos de las vías gastrointestinales
Ecocardiografía transesofágica (profilaxis opcional en pacientes de alto riesgo)
Endoscopia con o sin biopsia gastrointestinal (profilaxis opcional en pacientes de alto riesgo)
Procedimientos de las vías genitourinarias
Histerectomía vaginal (profilaxis opcional en pacientes de alto riesgo)
Parto vaginal (profilaxis opcional en enfermos de alto riesgo)
Cesárea
En tejidos no infectados:
Cateterismo uretral
Dilatación uterina y curetaje
Aborto terapéutico
Procedimientos de esterilización
Inserción o retiro de dispositivo intrauterino
Otros procedimientos
Cateterismo cardiaco con inclusión de angioplastia
Implantación de marcapasos, marcapasos desfibrilador y prótesis intravasculares coronarias
Circuncisión

PLAN PROFILÁCTICO

La selección específica del plan que se emplea es acorde con la categoría del riesgo del padecimiento cardiaco, del origen de la bacteriemia y del microorganismo esperado, así como de la necesidad de la administración del antibiótico por vía parenteral en contraposición con la aceptabilidad del mismo por vía oral y la ocurrencia de alergias a los medicamentos.

La profilaxis es más eficaz cuando se inicia en el perioperatorio a dosis suficientes para asegurar una adecuada concentración sérica del antibiótico durante el procedimiento y después de él.

Para reducir la probabilidad de resistencia microbiana es importante que los antibióticos profilácticos se utilicen sólo durante el periodo perioperatorio. Éstos deben iniciarse brevemente antes del procedimiento y no deben continuarse durante un extenso periodo (no más de 6 a 8 h).

Sólo en el caso de retraso en la curación de la herida o de un procedimiento que involucre tejido infectado, esto puede ser necesario para suministrar dosis adicionales de antibióticos en el tratamiento de una infección ya establecida.

Los médicos tienen que ejercer su propio juicio clínico para definir la elección del antibiótico y el número de dosis que debe proporcionarse en casos individuales o circunstancias especiales.

La endocarditis es sensible de ocurrir a pesar de un apropiado plan antimicrobiano profiláctico; por tal motivo, los médicos deben sospechar el problema constantemente al presentarse cualquier evento clínico poco común, como fiebre, escalofríos, debilidad, mialgia, artralgia, etc., después de un procedimiento quirúrgico o dental en pacientes con alto riesgo de sufrir endocarditis bacteriana.

PLAN PROFILÁCTICO PARA LOS PROCEDIMIENTOS DENTALES, BUCALES, DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS Y DEL ESÓFAGO

El *Streptococcus viridans* (estreptococo α–hemolítico) es la causa más común de endocarditis ulterior a un procedimiento dental o bucal a ciertas intervenciones en las vías respiratorias altas, a broncoscopios con broncoscopios rígidos, a procedimientos quirúrgicos que involucran la mucosa respiratoria y a procedimientos del esófago. La profilaxis debe actuar contra dicho microorganismo (cuadro 39–8).[39,65,66] La recomendación del plan profiláctico estándar para todos estos procedimientos es una dosis de amoxicilina oral. Tanto la amoxicilina como la ampicilina y la penicilina V son igualmente eficaces *in vitro* contra el estreptococo α–hemolítico; sin embargo, se recomienda más la amoxicilina, debido a que se absorbe mejor desde las vías gastrointestinales y provee concentraciones séricas mayores y sostenidas. La dosis recomendada es de 3 g una hora antes del procedimiento y luego de 1.5 g cada 6 h después de la dosis inicial.[65]

Las comparaciones recientes entre 2 y 3g indican que 2 g resultan en cifras séricas adecuadas durante muchas horas y causan menos efectos adversos gastrointestinales.[66] Las nuevas recomendaciones indican 2 g de amoxicilina en adultos (la dosis pediátrica es de 50 mg/kg sin exceder la dosis del adulto) una hora antes del procedimiento. Una segunda dosis no es necesaria, debido a los prolongados valores séricos sobre la concentración inhibidora mínima de la mayoría de los estreptococos bucales[66] y a la prolongada actividad inhibidora sérica inducida por la amoxicilina contra tales microorganismos (de 6 a 14 h).[67]

En los enfermos que no pueden ingerir los medicamentos por vía oral o que el grado de absorción de los mismos está alterado, deben administrarse fármacos por vía parenteral. Se recomienda la ampicilina sódica, debido a que en el mercado no se dispone de amoxicilina parenteral.

Los pacientes que son alérgicos a las penicilinas, como la amoxicilina, la ampicilina o la penicilina, deben tratarse con clindamicina. La azitromicina o la claritromicina son también otros medicamentos aceptables para los enfermos alérgicos a la penicilina. No se incluye la eritromicina, debido a las complicaciones gastrointestinales y farmacocinéticas de las diferentes fórmulas.

Cuadro 39–8. Profilaxis antimicrobiana usada según el estado clínico del paciente

Estado clínico	Medicamento	Dosificación
Profilaxis general estándar	Amoxicilina	Adultos: 2 g Niños: 50 mg/kg por vía oral 1 h antes del procedimiento
Incapacidad para ingerir medicamentos por vía oral	Ampicilina	Adultos: 2 g por vía intramuscular o intravenosa (IV)
Alergia a la penicilina	Clindamicina	Adultos: 600 mg Niños: 20 mg/kg vía oral 1 h antes del procedimiento
	Cefalexina o cefadroxil*	Adultos: 2 g Niños: 50 mg/kg por vía oral 1 h antes del procedimiento
	Azitromicina o claritromicina	Adultos: 500 mg Niños: 15 mg/kg por vía oral 1 h antes del procedimiento
Alergia a la penicilina e imposibilidad para ingerir medicamentos por vía oral	Clindamicina	Adultos: 600 mg Niños: 20 mg/kg por vía IV 30 min antes del procedimiento
	Cefazolina	Adultos: 1 g Niños: 25 mg/kg por vía intramuscular o IV 30 min antes del procedimiento

* Las cefalosporinas no deben utilizarse en individuos con reacción de hipersensibilidad tipo inmediato (urticaria, angioedema o anafilaxis) a la penicilina. La dosis total para los niños no debe exceder la de los adultos.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 39–9. Características de los enfermos y medicamento de elección y dosificación en la profilaxis cardiaca

Característica	Medicamento	Dosificación
Paciente de alto riesgo	Ampicilina más gentamicina	Adultos: ampicilina, 2 g por vía intramuscular o IV más gentamicina, 1.5 mg/kg (no exceder 120 mg), 30 min antes del procedimiento; 6 h más tarde 1 g de ampicilina por vía intramuscular e IV o amoxicilina, 1 g por vía oral (VO) Niños: ampicilina, 50 mg/kg por vía intramuscular o IV (no exceder 2 g) más gentamicina, 1.5 mg/kg 30 min antes de empezar el procedimiento; 6 h más tarde, ampicilina de 25 mg/kg por vía intramuscular o IV, o amoxicilina de 25 mg/kg VO
Paciente de alto riesgo alérgico a ampicilina con amoxicilina	Vancomicina más gentamicina	Adultos: vancomicina 1 g por vía IV durante 1 a 2 h más gentamicina, 1.5 mg/kg por vía IV o por vía intramuscular (no exceder 120 mg) 30 min antes del procedimiento Niños: vancomicina 20 mg/kg por vía IV durante 1 a 2 h más gentamicina, 1.5 mg/kg por vía IV o intramuscular 30 min antes del procedimiento
Pacientes con riesgo moderado	Amoxicilina o ampicilina	Adultos: amoxicilina, 2 g VO 1 h antes del procedimiento, o ampicilina, 2 g por vía intramuscular o IV 30 min antes de empezar el procedimiento Niños: amoxicilina 50 mg/kg VO 1 h antes del procedimiento, o ampicilina, 50 mg/kg por vía intramuscular o IV 30 min antes de empezar el procedimiento
Paciente con riesgo moderado alérgico a ampicilina con amoxicilina	Vancomicina	Adultos: vancomicina 1 g por vía IV durante 1 a 2 h, 30 min antes del procedimiento Niños: vancomicina 20 mg/kg durante 1 a 2 h 30 min antes del procedimiento

La dosis total en niños no debe exceder la del adulto. No se recomienda una segunda dosis de vancomicina o gentamicina.

PLAN PROFILÁCTICO PARA LOS PROCEDIMIENTOS GENITOURINARIOS Y GASTROINTESTINALES NO ESOFÁGICOS

El microorganismo causal más frecuente en los procedimientos genitourinarios y gastrointestinales que causa endocarditis bacteriana es el *Enterococcus faecalis* (enterococos). Aunque la bacteriemia por bacilos gramnegativos es sensible de seguir a estos procedimientos, los bacilos gramnegativos casi nunca generan endocarditis en válvulas nativas, no así en las válvulas protésicas; es por ello que la profilaxis antimicrobiana para prevenir endocarditis debe dirigirse principalmente contra los enterococos. En los pacientes de alto riesgo se recomienda la aplicación antimicrobiana por vía parenteral y en los de riesgo moderado se recomienda un plan parenteral, como la ampicilina, u oral, como la amoxicilina. En el cuadro 39–9 se resumen las características de los enfermos, el medicamento de elección y la dosificación del mismo.[39]

ENFERMEDADES CARDIACAS EN LAS QUE NO SE RECOMIENDA LA PROFILAXIS ANTIMICROBIANA

Aunque la endocarditis puede presentarse en cualquier individuo, incluidas las personas con defectos cardiacos

Cuadro 39–10. Entidades patológicas cardiacas en las que no se recomienda el uso profiláctico de antimicrobianos

Paciente con riesgo insignificante (riesgo no mayor que en la población en general)
Defecto del tabique auricular segundo aislado
Reparación quirúrgica del defecto del tabique auricular, defecto del tabique ventricular, o conducto arterioso persistente (sin residuo de más de seis meses)
Cirugía previa de puentes aortocoronarios
Prolapso de la válvula mitral sin regurgitación valvular
Soplo cardiaco fisiológico, funcional o inocente
Enfermedad de Kawasaki previa sin disfunción valvular
Fiebre reumática previa sin disfunción valvular
Marcapasos cardiaco (intravascular y epicárdico) e implante de desfibrilador

no fundamentales, el riesgo de tener endocarditis es insignificante y no mayor que el de la población en general. En estas entidades patológicas cardiacas (cuadro 39–10) no se recomienda el uso profiláctico de antimicrobianos.

Asimismo, existen procedimientos dentales, orales, de los aparatos respiratorio, gastrointestinal y genitourinario, donde no es necesario el uso de profilaxis (cuadro 39–4), más aún si los pacientes tienen una anomalía cardiaca considerada de riesgo no significativo.[24,25,39,57,58]

Existen situaciones en las que los enfermos ya consumen antimicrobianos cuando acuden con el médico o el dentista. Si el antibiótico que ingiere se usa para profilaxis contra endocarditis, se aconseja utilizar otro antibiótico de diferente clase y no aumentar la dosis del mismo antibiótico.

Los pacientes que ingieren penicilina para prevención secundaria de fiebre reumática o para otro propósito pueden tener *Streptococcus viridans* en la cavidad oral que es relativamente resistente a la penicilina, la amoxicilina o la ampicilina. En tal caso, el médico debe seleccionar clindamicina, azitromicina o claritromicina para profilaxis de endocarditis. Debido a la resistencia cruzada con las cefalosporinas, estos antibióticos deben evitarse. Si es posible, uno puede retrasar el procedimiento al menos hasta 9 o 14 días después de completar el plan antimicrobiano, lo cual permite el restablecimiento de la flora oral usual.[68]

En los casos de incisión y drenaje, u otros procedimientos que involucran tejidos infectados, puede presentarse bacteriemia con el mismo microorganismo causante de la infección, por lo que en los enfermos con alto riesgo de desencadenar endocarditis se aconseja administrar antimicrobianos de manera profiláctica y dirigidos al microorganismo causal, de tal manera que si se trata de una infección de tejido blando no bucal —como es el caso de celulitis—, de una infección ósea —como osteomielitis— o de infección articular —como artritis— se debe elegir una penicilina antiestafilococo o cefalosporina de primera generación. En caso de que el paciente sea alérgico a la penicilina, la clindamicina es una alternativa. En los enfermos que no aceptan la vía oral o que presenten bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina sódica, la vancomicina es el fármaco de elección. En caso de infección de las vías urinarias, los medicamentos activos contra bacilo entérico gramnegativo son los aminoglucósidos o la cefalosporina de tercera generación.

CONCLUSIÓN

El conocimiento de los factores de predisposición de infección relacionados con el enfermo, el tipo de cirugía y de procedimientos que producen bacteriemias, así como de lesiones cardiacas que cursan con alto riesgo de presentar endocarditis, justifica el uso profiláctico de antimicrobianos. El uso profiláctico de antimicrobianos permite disminuir el índice de infecciones. Este concepto es muy importante sobre todo en los pacientes cardiópatas, ya que los que tienen daño estructural (valvulopatías) presentan un alto riesgo de generar endocarditis posterior a procedimientos que originan bacteriemias. De igual manera, deben utilizarse antibióticos en enfermos con insuficiencia cardiaca, ya que su reserva miocárdica está disminuida y, por lo tanto, los mecanismos de compensación cardiovascular a la infección o sepsis son insuficientes.

El conocimiento de los factores de predisposición de infección relacionados con el paciente, el tipo de cirugía y los procedimientos que producen bacteriemias, así como las lesiones cardiacas que cursan con alto riesgo de presentar endocarditis, fundamenta el uso profiláctico de antimicrobianos.

Es importante que la administración preoperatoria del antimicrobiano ocurra dos horas antes de la intervención, para reducir el riesgo de infección de la herida quirúrgica; este lapso es el óptimo para su prescripción.

REFERENCIAS

1. **Maki DG:** Nosocomial bacteriemia: an epidemiologic overview. *Am J Med* 1981;70:719–732.
2. **Court CA, Garrard CS:** Nosocomial pneumonia in the intensive care unit: mechanisms and significance. *Thorax* 1991;47:465–473.
3. **Steckelberg JM, Wilson WR:** Risk factors for infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 1993;7:9–19.
4. **Owens WD:** ASA physical status classification: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology* 1978;49:239–243.
5. **Hubner J, Kropec A:** Cross infections due to coagulase–negative staphylococci in high–risk patients. *Zentralblatt fur Bakteriologie* 1995;283:169–174.
6. **Ávila FC, Goldmann D, Richardson D, Gray J, Ferrari A *et al.:*** Intravenous lipid emulsions are the major determinant of coagulase–negative staphylococcal bacteriemia in very low birth weight newborns. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17: 10–17.
7. SHEA, APIC, CDC, SIS. Consensus paper on the surveil-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

lance of surgical wound infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:1033–1037.
8. **León RA, Cashat CM, Ávila FC, Aranda PE, Martínez G *et al.:*** Infecciones nosocomiales en el Hospital Infantil de México. *Enf Infecc Mibrobiol* 1996;16:219–223.
9. **Fagon JY, Chastre J, Hance AJ *et al.:*** Diagnosis of nosocomial lung infection in ventilated patients: use of a protected specimen brush and quantitative culture technique in 147 patients. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:110–116.
10. **Seropian R, Reynolds BM:** Wound infections after preoperative depilatory versus razor preparation. *Am J Surg* 1991; 121:252–253.
11. **Alexander JW, Fischer JE, Boyajian M *et al.:*** The influence of hair removal methods on wound infection. *Arch Surg* 1983;118:347–351.
12. **Mead PG, Pories SE, Hall P *et al.:*** Decreasing the incidence of surgical wound infections: validation of a surveillance notification program. *Arch Surg* 1986;121:458–461.
13. **Nagachinta T, Stephens M, Reitz B, Polk BF:** Risk factors for surgical–wound infection following cardiac surgery. *J Infect Dis* 19887;156:967–973.
14. **Christou NV, Nohr CW, Meakins JL:** Assessing operative site infection in surgical patients. *Arch Surg* 1987;122:165–169.
15. **Simchen E, Rozin Ron, Wax Y:** The Israeli study of surgical infection of drains and the risk of wound infection in operations for hernia. *Surg Gynecol Obst* 1990;170:331–337.
16. **Kuytmans JA, Mouton JW, Ijzerman EP *et al.:*** Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* as a major risk factor for wound infections after surgery. *J Infection Dis* 1995;171: 216–219.
17. **Slaughter MS, Olson MM, Lee JT Jr, Ward HB:** A fifteen–year wound surveillance study after coronary artery bypass. *Ann Thorac Surg* 1993;56(5):1063–1068.
18. **Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL *et al.:*** Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetic after open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1997;63(2):356–361.
19. **Teranova A:** The effects of diabetes mellitus on wound healing. *Plast Surg Nurs* 1991;11(1):20–25.
20. **Haley RW, Culver DH, Morgan MW *et al.:*** Identifying patients at high risk of surgical wound infection: a simple multivariate index of patient susceptibility and wound contamination. *Am J Epidemiol* 1985;121:206–215.
21. **Nagachina T. Stephens M, Reitz B, Polk BF:** Risk factors for surgical–wound infection following cardiac surgery. *J Infect Dis* 1987;156:967–973.
22. **Lee JT:** Operative complications and quality improvement. *Am J Surg* 1996;171:547–547.
23. **Nichols RL:** Postoperative wound infection. *N Engl J Med* 1982;307:1701–702.
24. **Pallasch TJ, Slots J:** Antibiotic prophylaxis and the medically compromised patient. *Periodontol* 1996;10:107–138.
25. **Roman AR:** Bacteremia, a result from oral irrigation in subjects with gingivitis. *J Periodontol* 1971;42: 757–760.
26. **Lefrock JL, Klainer AS, Wu WH *et al.:*** Transient bacteremia associated with nasotracheal suctioning. *JAMA* 1977; 236:1610.
27. **Pereira W, Kounat DM, Khan MA *et al.*:** Fever and pneumonia alter flexible fiberoptic bronchoscopy. *Am Rev Respir Dis* 1975;112:59.
28. **Timms RN, Harrell RH:** Bacteriemia related to fiberoptic bronchoscopy. *Am Rev Respir Dis* 1975;111:555.
29. **Everett ED, Hirschmann IV:** Transient bacteremia and endocarditis prophylaxis: a review. *Medicine* 1977;56:61.
30. **Child JS, Dodo H, Miner PD *et al.:*** *Patterns of infective endocarditis in adults with congenital heart disease (abstr 110).* Program and Abstracts of the 3rd International Symposium on Modern Concepts in Endocarditis. Boston, 1995:33.
31. **Child JS, Perloff JK:** Infective endocarditis: risks and prophylaxis. En: Perloff JK, Child JS (eds.): Congenital heart disease in adults. Filadelfia, W.B. Saunders, 1991:111.
32. **Niv Y, Bat L, Motro M:** Bacterial endocarditis alter Hurst bougienage in a patient with a benign esophageal stricture and mitral valve prolapse. *Gastrointest Endosc* 1985;31: 265–267.
33. **Logan R, Hastings J:** Bacterial endocarditis: a complication of gastroscopy. *Br Med J* 1988;296:1107.
34. **Botoman V, Surawicz C:** Bacteriemia with gastrointestinal endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 1986;32:342–346.
35. **Leitch DG, Collins JSA, Redhakrishnan S *et al.:*** Bacteriemia following endoscopy. *Br J Clin Pract* 1986;40:341.
36. **Loludice T, Buhac I, Balint J:** Septicemia as a complication of percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology* 1977;72: 949.
37. **Sullivan N, Sutter V, Mims M, Marsh V, Finegold S:** Clinical aspects of bacteriemia after manipulation of the genitourinary tract. *J Infect Dis* 1973;127:49–55.
38. **Sullivan NM, Sutter VL, Carter WT *et al.:*** Bacteriemia after genitourinary tract manipulation: Bacteriologic aspects and evaluation of various blood culture systems. *Appl Microbiol* 1972;23:1101.
39. **Durack DT:** Prevention of infective endocarditis. *N Engl J Med* 1995;332:38–44.
40. **Cobbs CG:** IUD and endocarditis. *Ann Intern Med* 1973;78: 541.
41. **Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, Suffredini AF, Danner R *et al.:*** *Ann Intern Med* 1990;113:227–242.
42. **Parker MM, Shelhamer JH, Natanson C, Alling DW, Parillo JE:** Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: heart rate as an early predictor of prognosis. *Crit Care Med* 1987;15:923–929.
43. **Hayes MA, Timmins AC, Yau EHS, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D:** Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330: 1717–1722.
44. **Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P *et al.:*** A trial of goal–oriented hemodynamic therapic in critically ill patients. *N Engl J Med* 1995;333:1025–1032.
45. **Weinstein L, Schlesinger JJ:** Pathoanatomic, pathophysiologic and clinical correlations in endocarditis (2 parts). *N Engl J Med* 1974;291:832–1122.
46. **Rodbard S:** Blood velocity and endocarditis. *Circulation* 1963;27:18.
47. **Angrist A, Oka M, Nakka K:** Vegetative endocarditis. *Pathol Ann* 1967;2:155.
48. **Durack DT, Beeson PB:** Experimental bacterial endocarditis: I. Colonization of a sterile vegetation. *Br J Exp Pathol* 1972;53:44.
49. **Phair JP, Clarke J:** Immunology of infective endocarditis. *Prog Cardiovasc Dis* 1977;22:137.

50. **Maisch B, Eichstadt H, Kochsiak K:** Immune reactions in infective endocarditis: I. Clinical data and diagnostic relevance of antimyocardial antibodies. *Am Heart J* 1984;106: 329.
51. **Durack DT, Gilliland BG, Petersdorf RG:** Effect of immunization on susceptibility to experimental *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sanguis* endocarditis. *Infect Immun* 1978;22:52.
52. **Saiman L, Prince A, Gersony WM:** Pediatric infective endocarditis in the modern era. *J Pediatr* 1993;122:847–853.
53. **Prabhu SD, O'Rourke RA:** Mitral valve prolapse. En: Braunwald E, Series ED, Rahimtoola SH (eds.): *Atlas of heart diseases: valvular heart disease.* Vol. XI. St. Louis, Mosby–Year Book, 1997:10.1–10.18.
54. **Carabello BA:** Mitral valve disease. *Curr Probl Cardiol* 1993;7:423–478.
55. **Marks AR, Choong CY, Sanfilippo AJ, Ferre M, Weyman AE:** Identification of high–risk and low–risk subgroups of patients with mitral–valve prolapse. *N Engl J Med* 1989; 320: 1031–1036.
56. **Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF *et al.:*** ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 1997;95:1686–1744.
57. **Guntheroth WG:** How important are dental procedures as a cause of infective endocarditis? *Am J Cardiol* 1984;54: 797–801.
58. **Berger SA, Weitzman S, Edberg SC, Coreg JI:** Bacteriemia after use of an oral irrigating device. *Ann Intern Med* 1974;80:510–511.
59. **Child JS:** Risks for and prevention of infective endocarditis. En: Child JS (ed.): *Cardiology clinics diagnosis and management of infective endocarditis.* Filadelfia, W. B. Saunders, 1996:327–343.
60. **Berney P, Francioli P:** Successful prophylaxis of experimental streptococcal endocarditis with single–dose amoxicillin administered after bacterial challenge. *J Infect Dis* 1990; 161:281–285.
61. **Fry DE, Pitcher DE:** Antibiotic pharmacokinetics in surgery. *Arch Surg* 1990;125:1490–1492.
62. **Garibaldi RA, Maglio S, Lyons R *et al.:*** Postcholecystectomy wound infection. The impact of prophylactic antibiotics on the epidemiology of infections. *Ann Surg* 1986;204: 650–654.
63. **Kernodle DS, Classen DC, Burke JP, Kaiser AB:** Failure of cephalosporins to prevent *Staphylococcus aureus* surgical wound infections. *JAMA* 1990;236:961–966.
64. **Ford LC, Hunter AH, Lebherz TB:** Cost–effective use of antibiotic prophylaxis for cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:506–510.
65. **Dajani SA, Bisno A, Chung KJ *et al.:*** Prevention of bacterial endocarditis. *JAMA* 1990;264:2919–2922.
66. **Dajani AS, Bawdon RE, Berry MC:** Oral amoxicillin as prophylaxis for endocarditis: what is the optimal dose? *Clin Infect Dis* 1994;18:157–160.
67. **Fluckiger U, Franciolo P, Blaser J, Glauser MP, Moreillon P:** Role of amoxicillin serum levels for successful prophylaxis of experimental endocarditis due to tolerant streptococci. *J Infect Dis* 1994;169:397–400.
68. **Leviner E, Tzukert AA, Benoliel R, Baram O, Sela MV:** Development of resistant oral *viridans* streptococci after administration of prophylactic antibiotics: time management in the dental treatment of patients sensible to infective endocarditis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;64:417–420.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 40

Manejo de antiagregantes y anticoagulantes en cirugía no cardiaca

Alfredo Altamirano Castillo, Amada Álvarez Sangabriel, Sandra García, Carlos Martínez Sánchez

INTRODUCCIÓN

La elevada prevalencia de enfermedades tromboembólicas en las dos últimas décadas ha aumentado considerablemente las indicaciones y el consumo de diferentes fármacos con capacidad de inhibición de la hemostasia. En este contexto destacan los antiagregantes plaquetarios, los anticoagulantes y los antitrombínicos, entre otros, los cuales son utilizados de manera masiva en el tratamiento y la prevención de la trombosis coronaria y cerebral, cuya morbimortalidad ha logrado disminuir.

De esta manera, el número de pacientes que reciben tratamiento con estos fármacos aumenta cada año y una proporción importante de ellos requiere algún procedimiento quirúrgico, entre los que destacan por su frecuencia los oftalmológicos (catarata) y los ortopédicos. Por eso es imprescindible conocer el mecanismo de acción y la duración del efecto de estos fármacos, para evitar las complicaciones hemorrágicas que puedan comprometer el éxito de la intervención.

AGENTES ANTITROMBÍNICOS

La trombina tiene una función importante en el proceso de la trombosis en los síndromes coronarios. La trombina es producida por la protrombina y el complejo protrombinasa compuesto por factor Xa, Va, calcio y fosfolípidos, y su principal acción es convertir el fibrinógeno en fibrina.

La trombina es uno de los activadores plaquetarios más potentes. Los agentes antitrombínicos se dividen en bloqueadores directos e indirectos de la trombina.

INHIBIDORES INDIRECTOS DE LA TROMBINA

Heparina no fraccionada

El peso molecular varía de 5 000 a 30 000 Da, con un promedio de 15 000 Da. La heparina no fraccionada tiene una secuencia de pentasacáridos que se puede unir a la antitrombina III, incrementando su actividad 1 000 veces. Con esto se genera la inhibición de la actividad de factores IXa, X y IIa.

Las moléculas más pequeñas se pueden unir al cofactor II, que es sensible de bloquear de manera independiente a la trombina.

Dentro de la clínica, esto se mide por el tiempo de tromboplastina parcial (TTP). También dichas moléculas tienden a incrementar las concentraciones del inhibidor del factor de la vía extrínseca y hay autores que aseguran que el efecto antitrombótico ocurre principalmente mediante esta vía (figura 40–1).

La lipasa de la lipoproteína es activada por heparina que inicialmente degrada los triglicéridos en plasma. El complejo heparina–antitrombina III bloquea la actividad de la trombina, lo cual resulta en la supresión de aldosterona con incremento del potasio sérico en la mayoría de los pacientes tratados con heparina en infusión.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

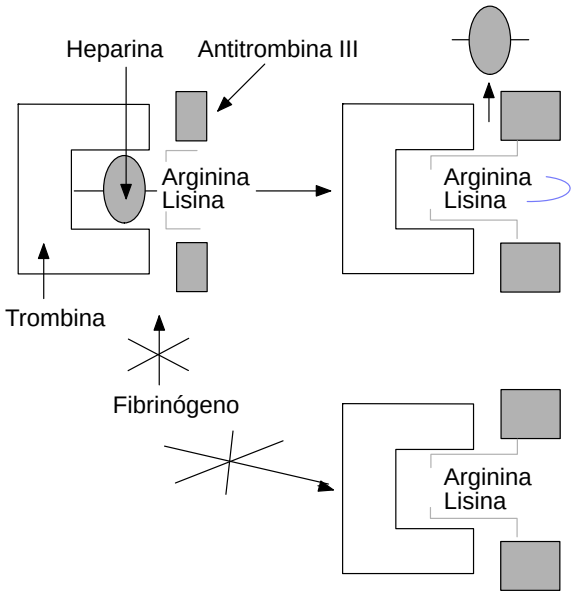


Figura 40–1. Principal mecanismo de acción de la heparina no fraccionada (HNF).

Farmacocinética

En dosis pequeñas la vida media de la heparina puede ser de 15 min y en dosis superiores puede ser de 80 a 90 min (dosis para tromboembolismo) en caso de que se efectúe cirugía cardiaca. Con dosis aun mayores, la activación del antifactor Xa y del antifactor IIa quizá se incremente; en estos mismos casos, el uso del tiempo de coagulación de sangre activada resulta más útil por arriba de 50 seg.

Dosis

La heparina puede suministrarse en una carga rápida de 3 000 a 6 000 UI, con efectos para medición del TTP en dos horas; sin embargo, hay autores, como Raschike, que recomiendan que se cuantifique en kilogramos de peso (de 80 a 120 UI/kg). Luego se continúa la administración mediante goteo intravenoso de 1 000 U/h con ajustes cada cuatro h, según el resultado del TTP.[1]

Si se administra por venoclisis, la dosis recomendada para el enfermo adulto es de 900 a 1 200 UI/h, con un control de TTP a las cuatro horas, el cual debe ser de 2 a 2.5 veces el valor de la basal. El TTP normal es de 35 a 40 seg. En la práctica clínica de los autores de este capítulo, se considera que el TTP de 50 a 60 seg tiene un efecto terapéutico.

Cuando se inicia la anticoagulación oral, el suministro intravenoso de heparina debe suspenderse hasta tres días después.

Efectos adversos

Se presentan trombocitopenia tipo 1 y disminución de la cuenta plaquetaria 2 después de 15 días del inicio de la administración. Esto quizá sea reversible en dos días, aun cuando se continúe con la dosis.

La trombocitopenia tipo 2 es un fenómeno inmunitario que toma entre dos y cinco días con una disminución súbita de la cuenta de plaquetas de 50% de la cifra basal o por debajo de 100 000/mm^3, con trombosis subsiguiente en algunos pacientes.[1,2]

Es por ello que es muy importante revisar todos los días la cuenta plaquetaria en los enfermos con heparina en infusión. Si los pacientes desarrollan trombocitopenia y se confirma la presencia de anticuerpos de heparina mediante pruebas de serología o prueba de liberación de serotonina, deberá buscarse otra alternativa para llevar a cabo la anticoagulación en estos enfermos.[3]

La heparina no fraccionada es reversible con protamina y se utiliza comúnmente en síndromes coronarios agudos. La heparina no fraccionada puede ser continuada hasta el día de la cirugía y suspenderse dos horas antes de la misma, sin incremento de la morbilidad y la mortalidad.[3]

Heparina de bajo peso molecular

Son glucosaminoglucanos que constituyen una mezcla de cadena de polisacáridos con peso molecular de 3 000 a 30 000 Da que se fraccionan por procesos enzimáticos, dejándolos con un peso molecular de 5 000 Da.

Su acción anticoagulante radica en la activación de la antitrombina III por medio de la secuencia de pentasacáridos, pero sólo están presentes entre 15 y 25% de las de bajo peso molecular.

Su actividad principal es contra el factor inhibidor de la vía extrínseca, ya que se une al factor Xa, formando un complejo que a su vez inactivará el factor VIIa. Tiene menor capacidad para unirse a los osteoclastos, las plaquetas y las proteínas plasmáticas, por lo que produce menor trombocitopenia y osteoporosis. También está reducida la capacidad de unión a macrófagos y contra el factor Xa. Estas heparinas contribuyen a la activación del factor inhibidor de la vía extrínseca, ya que se unen al factor Xa, con el cual se forma un complejo que a su vez inactiva al factor VIIIa. Asimismo, la capacidad de unión de dichas heparinas a macrófagos y al endotelio se encuentra reducida, por lo que son más disponibles cuando se aplica por vía subcutánea. También generan menor riesgo de hemorragia (cuadro 40–1).

La heparina de bajo peso molecular casi siempre se da en dosis de 1 mg/kg SC cada 12 h para síndromes co-

Cuadro 40–1. Algunas heparinas de bajo peso molecular disponibles en el mercado y algunas de sus propiedades farmacocinéticas

Nombre comercial	Nombre genérico internacional	Método de producción	Peso molecular medio	Proporción anti–Xa/anti–IIa	Vida media (min)
Logiparin®	Tinzaparina	DH	5.866	1.9:1	–
Fragmín®	Dalteparina	DAN	5.819	2.1:1	119
Clexane®	Enoxaparina	HA	4.371	2.7:1	129
Fraxiparina®	Nadroparina	DAN	4.855	3.2:1	129
Reviparina®	Clivarina	DAN	4.653	3.6–6.1:1	–
Normoflo®	Ardeparina	DP	6.000	2:1	–
Sandoparin®	Certoparin	HA	4.500	2:1	270
Flaxum®	Parnaparin	HA	–	–	–

ronarios agudos y se utiliza de forma profiláctica para tromboembolia pulmonar en dosis de 40 mg cada 24 h; debe ser detenida al menos 12 h antes de la cirugía y sólo 80% de esta heparina es reversible con protamina.

Los estudios han demostrado un incremento del sangrado cuando se utilizan dentro de las 12 h previas a la cirugía.[3]

INHIBIDORES DIRECTOS DE LA TROMBINA

La trombina desempeña un papel fundamental en el sistema de coagulación, ya que convierte el fibrinógeno en fibrina y activa los factores V, VII y VIII. La trombomodulina activa el factor XII y es la más poderosa activadora de plaquetas.

Existe la hirudina natural, pero posteriormente se creó la hirudina recombinante, que incluye hirulog, hirugén, bivalirudina, hirunorm, argatrobán, efegatrán y napsagatrán, de los cuales un gran número aún continúan en investigación; sin embargo, las más estudiadas en la situación de infarto agudo del miocardio son la hirudina y el hirulog como tratamiento coadyuvante en la terapéutica de reperfusión con agente trombolítico. La hirudina se une directamente e inactiva la trombina; es inmunógena y se pueden formar anticuerpos contra este agente, el cual es sensible de disminuir la depuración renal, con la consecuente sobreanticoagulación.

La vigilancia del control adecuado de este fármaco se lleva a cabo mediante TTP, con el objeto de lograr su prolongación entre dos y tres veces sobre el testigo.

El fármaco se distribuye en el compartimiento extracelular, se metaboliza por hidrólisis enzimática de los aminoácidos y 45% se depura en el riñón, por lo que su vida media se puede alargar hasta dos días en enfermos que estén recibiendo tratamiento con hemodiálisis.

Bivalirudina

La bivalirudina es un análogo de la hirudina, un inhibidor de la trombina que se encuentra en la saliva de las sanguijuelas. La hirudina es un polipéptido que contiene 65 aminoácidos, mientras que la bivalirudina contiene sólo 20 aminoácidos. La bivalirudina está indicada para el tratamiento de la angina inestable en pacientes sometidos a angioplastia percutánea (PTCA), pero también se ha estudiado en el tratamiento del infarto agudo del miocardio en pacientes hospitalizados como sustituto de la heparina en los sujetos con historia de trombocitopenia inducida por heparina. La bivalirudina puede ser efectiva para prevenir la trombosis venosa profunda en los pacientes sometidos a cirugía de cadera o a cirugía mayor, y es un inhibidor selectivo directo de la trombina, similar a la hirudina, un anticoagulante natural. La bivalirudina inhibe de forma reversible el lugar catalítico de la trombina neutralizando los efectos de ésta, incluida la trombina atrapada en los coágulos ya formados. En resumen, la bivalirudina interfiere con la formación de fibrina, la agregación plaquetaria, la activación del factor XII y otras actividades relacionadas con la coagulación de la sangre. Al unirse reversiblemente a la trombina, los efectos anticoagulantes de la bivalirudina desaparecen poco después de la interrupción del tratamiento. A diferencia de la heparina, la bivalirudina no requiere antitrombina III para su activación ni sus efectos son inhibidos por el factor IV plaquetario.[4]

La bivalirudina se administra por vía intravenosa o subcutánea. En los pacientes sometidos a PTCA las concentraciones máximas en el plasma después de una dosis intravenosa se alcanzan dos minutos después del bolo o a los cuatro minutos, cuando la administración tiene lugar por infusión. El tiempo de coagulación retorna a la normalidad una hora después de la interrupción del tratamiento. La bivalirudina es eliminada del plasma por hidrólisis proteolítica y eliminación renal.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La semivida de eliminación de la bivalirudina es de 25 min en los pacientes con función renal normal y de 34 y 57 min en los pacientes con insuficiencia renal moderada y grave, respectivamente.

Para que funcione como anticoagulante en adultos con angina inestable sometidos a una intervención coronaria percutánea —como una angioplastia con balón (PTCA)—: adultos: la dosis intravenosa recomendada es de un bolo de 1 mg/kg IV seguido de una infusión de cuatro horas a razón de 2.5 mg/kg/h. Una vez finalizada esta infusión inicial, puede seguirse con otra infusión a razón de 0.2 mg/kg/h durante un periodo que puede llegar a las 20 h si fuera necesario.[4,5]

A partir de los datos obtenidos con otros inhibidores directos de la trombina (p. ej., la lepirudina), se puede decir que el sangrado es el riesgo más importante asociado con la bivalirudina. Antes de iniciarse cualquier tratamiento con bivalirudina debe descartarse la presencia de una coagulopatía y durante el tratamiento deberán realizarse pruebas de coagulación.

No se conoce ningún antídoto para la bivalirudina, aunque esta sustancia es dializable. La bivalirudina no se debe administrar por vía intramuscular ni se deben practicar, en la medida de lo posible, inyecciones intramusculares durante el tratamiento con ella.

Rivaroxaban

El rivaroxaban es un anticoagulante oral todavía en desarrollo que actúa inhibiendo la forma activa del factor de la coagulación X (factor Xa). Es un derivado oxazolidinone optimizado para unirse con el factor Xa. Debido a que no hay necesidad de monitoreo de parámetros de coagulación (realización de controles analíticos), es posible que reemplace a los anticoagulantes orales, como los dicumarínicos, en otras indicaciones como la prevención de embolias cerebrales en la fibrilación auricular.

Los ensayos en fase IIb han demostrado eficacia al reducir las complicaciones tromboembólicas de la cirugía ortopédica, como son trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Actualmente está bajo investigación el desarrollo de anticoagulación en fibrilación auricular. Sus ventajas incluyen la administración oral (no así las heparinas de bajo peso molecular, que requieren inyección subcutánea) y no necesita controles analíticos (otra mejora sobre los dicumarínicos). En los estudios se han utilizado dosis de 2.5 a 10 mg una o dos veces al día.[6]

Los estudios WARIS–2 (con warfarina) y ESTEEM (con ximelagatran) demostraron que tras un SCA la asociación de anticoagulante oral más Aspirina® es superior que la Aspirina® sola. En el estudio ATLAS ACS TIMI–46 (fase II)[7] se investigó que la dosis de rivaroxaban (inhibidor oral directo del factor Xa) puede ser segura y efectiva para ser asociada con Aspirina® y clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo.

En el estudio se incluyó a 3 491 pacientes con síndrome coronario agudo reciente (sin elevación del ST y ni del ST) que habían sido estabilizados con el tratamiento estándar durante 1 a 7 días y aleatorizaron a terapia con rivaroxaban oral (a distintas dosis y pautas) o con placebo durante seis meses. A los enfermos se les agrupó en dos estratos según tomaran sólo Aspirina® o Aspirina® más clopidogrel.

Las dosis altas de rivaroxaban (de 20 mg al día) se asociaron con tasas de hemorragia mayor elevadas, lo que no ocurría con las dosis intermedias o bajas de rivaroxaban. No hubo evidencia de hepatotoxicidad. El rivaroxaban redujo de manera significativa la tasa de muerte, infarto e ictus (pese a tratarse de un estudio fase II sin poder estadístico suficiente para demostrar eficacia en la reducción de eventos clínicos).

Para el estudio en fase III, que se iniciará en breve, se seleccionaron las dosis de rivaroxaban de 2.5 mg cada 12 h y de 5 mg cada 12 h. Se incluirán entre 13 500 y 16 000 pacientes con SCA reciente, estabilizados tras uno a siete días de terapia estándar y se aleatorizarán a terapia oral con rivaroxaban o con placebo durante seis meses. El punto final primario clínico duro será una combinación de muerte, infarto o ictus a los seis meses.

Otamixabán

Es una nueva molécula de administración parenteral que se está estudiando para su posible uso en pacientes con ICP o síndrome coronario agudo. El producto cuenta entre sus ventajas con una vida media corta y eliminación por bilis y heces, aunque una escasa cantidad por vía renal. Los resultados recientes provienen del estudio para evaluar la farmacodinamia, la seguridad, la tolerancia y la farmacocinética de varios regímenes del inhibidor del factor Xa, en comparación con la heparina no fraccionada por vía intravenosa en sujetos sometidos a ICP (SEPIA–PCI). La dosis más alta de otamixabán reduce la concentración del fragmento 1+2 de la protrombina, indicando que existe una menor hipercoagulabilidad. Con dosis bajas hubo menos hemorragias que con la heparina. La mayoría de los sangrados fueron mínimos. Los resultados esperanzadores han animado a realizar un nuevo ensayo (SEPIA–TIMI) empleando cinco regímenes de otamixabán frente a la heparina y el eptifibatide en pacientes con síndrome coronario agudo

débil o moderado sin elevación de ST y seleccionados para ICP, el cual se espera que esté concluido en 2008.[8]

Dabigatrán

Es otro inhibidor directo de la trombina que, como el ximelagatrán, es un doble profármaco que se convierte por acción de esterasas en dabigatrán una vez que se absorbe en el tracto gastrointestinal.

Su biodisponibilidad es de 4 a 5%. El pico máximo del medicamento se alcanza a las dos horas tras su administración y su eliminación es por vía renal.

La vida media es de aproximadamente ocho horas con una sola dosis y de 14 a 17 horas después de varias dosis. Se ha evaluado este agente en ensayos en fase II en enfermos sometidos a prótesis total de cadera. Se compararon cuatro dosis diferentes administradas entre 6 y 10 h tras la cirugía con enoxaparina. Las tres más altas redujeron estadísticamente la incidencia de complicaciones a costa de un mayor gasto hemorrágico. Actualmente los estudios se hallan en fase III para valorar los resultados frente a trombosis venosa profunda (TVP) y la prevención del ictus en la fibrilación atrial.[9]

Está aprobado para la prevención de los eventos tromboembólicos venosos en adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo total de cadera o rodilla.

La aprobación de etexilato de dabigatrán ocurrió después de los datos de eficacia y seguridad de los estudios de fase III RE–NOVATETM y RE–MODELTM.[10,11]

Se demostró que la administración oral una vez al día de etexilato de dabigatrán de 150 y 220 mg es tan efectiva y segura como la enoxaparina inyectable (40 mg) para prevenir la TVP y la mortalidad, por todas las causas después de la cirugía de reemplazo total de cadera y cirugía de reemplazo total de rodilla en los estudios RE–NOVATETM y RE–MODELTM, respectivamente.[10,11]

Ximelagatrán

Es un inhibidor directo de la trombina en forma de profármaco. Administrado por vía oral se trasforma en melagatrán, que es el producto activo. Este último no se absorbe por vía digestiva y tiene que serlo por vía subcutánea. El pico máximo se alcanza a las 4 o 5 h sin que su absorción se vea alterada por alimentos o fármacos. No se metaboliza a través del citocromo P–450, por lo que tiene escasas interferencias con otros medicamentos. La respuesta anticoagulante es predecible y no precisa control, sino un ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal, ya que se excreta a través del riñón. No existe antídoto.

Se ha valorado en un importante número de ensayos que incluyen la tromboprofilaxis en pacientes ortopédicos de alto riesgo,[12] tratamiento del tromboembolismo venoso,[13] prevención de los procesos embólicos en la fibrilación atrial no valvular[14] y prevención de la isquemia en el IM reciente.[15]

El principal efecto secundario es la elevación de las transaminasas —por razones desconocidas— que acontece entre las seis semanas y los cuatro meses, y es reversible si se continúa la medicación. No obstante, una muerte causada por fallo hepatorrenal y la comunicación de otro caso con daño hepático importante llevó a la compañía a retirar el producto y suspender esta línea de investigación.[4]

AZD6140

El AZD6140 no pertenece a la familia de las tienopiridinas, sino que es una ciclopentiltriazolopirimidina y por ello es un fármaco activo vía oral (no requiere metabolización hepática previa) que actúa directamente sobre el receptor P2Y12 de forma reversible. Estas diferentes propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas le proporcionan al AZD6140 posibles ventajas ante las tienopiridinas, como un efecto antiplaquetario más rápido y más potente que el del clopidogrel.[16]

A la fecha, el estudio clínico DISPERSE,[17] realizado en pacientes con enfermedad aterosclerótica, confirmó la seguridad del tratamiento y perfiló una mayor y más rápida inhibición plaquetaria que la conseguida tras la administración de clopidogrel. Actualmente se está realizando el estudio clínico en fase III PLATO,[18] donde se compara la eficacia del AZD6140 contra el clopidogrel en pacientes con SCA.

Cangrelor

El cangrelor es también un inhibidor reversible del receptor P2Y12 que, a diferencia de todos los antagonistas del receptor del ADP citados, se administra por vía intravenosa. Este fármaco ha demostrado en pacientes con SCA (estudio en fase II)[19] una capacidad de inhibición plaquetaria casi completa y en un tiempo comparable al alcanzado por el abciximab (inhibidor de la GPIIb/IIIa). Es más, en comparación con el abciximab, ha demostrado una mayor rapidez en el restablecimiento de la función plaquetaria tras la interrupción del tratamiento, lo cual le confiere un mejor perfil de seguridad.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Actualmente se están llevando a cabo estudios multicéntricos,[20,21] con el fin de evaluar la eficacia clínica del cangrelor en comparación con el clopidogrel en pacientes que requieren ICP.

AGENTES ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

Existen varios tipos de agentes antiagregantes que se diferencian por su mecanismo de acción y por la duración de su efecto. Los más importantes son:

Ácido acetilsalicílico

Mecanismo de acción

Inhibición de la ciclooxigenasa y síntesis de tromboxano A2 en la plaqueta, que evita la formación del tapón plaquetario.

La inhibición que produce es irreversible, por lo que su efecto permanecerá hasta que haya plaquetas nuevas en el torrente sanguíneo, lo cual ocurre aproximadamente en siete días. Es uno de los más utilizados en la práctica clínica.[22]

Triflusal

Mecanismo de acción

Inhibición irreversible de la ciclooxigenasa y de la fosfodiesterasa plaquetaria. La duración de su efecto es de unos siete días, similar al de la Aspirina®.[23]

Dipiridamol

Mecanismo de acción

Es poco claro, aunque parece incrementar los niveles de AMP cíclico por inhibición de la fosfodiesterasa y la adenosina desaminasa. También tiene un efecto vasodilatador. Como antiagregante, es poco eficaz por sí solo, aunque parece potenciar el efecto antiagregante de la Aspirina®.

La duración de su efecto es corta (vida media de 10 h), por lo que la función plaquetaria se recupera 24 h después de su suspensión. Su utilización como antiagregante es poco habitual y se emplea comúnmente asociado con Aspirina®.[22,23]

Ticlopidina y clopidogrel

Mecanismo de acción

Bloquean el receptor para ADP (adenosín difosfato) e interaccionan con la glucoproteína IIb/IIIa plaquetaria, con lo que inhiben la unión de fibrinógeno e impiden la agregación plaquetaria y la retracción del coágulo. Los efectos inhibidores son irreversibles. La función plaquetaria no se normaliza hasta que todas las plaquetas afectadas se sustituyen por plaquetas nuevas. Esto ocurre entre 10 y 14 días para la ticlopidina y a los siete días para el clopidogrel.[22,25]

Prasugrel

Es un nuevo inhibidor plaquetario para síndrome coronario agudo donde se planea realizar intervención coronaria percutánea. El prasugrel es un miembro de las tienopiridinas, inhibidor del receptor de ADP, como la ticlopidina y el clopidogrel; las tienopiridinas reducen la agregación de las plaquetas por la unión irreversible a los receptores P2Y12. Se administra en dosis de 60 mg de carga y 10 mg de mantenimiento por vía oral.

En el estudio de fase III TRITON TIMI–38 de comparación directa, el prasugrel —que es un agente antiplaquetario en investigación— produjo una reducción altamente significativa de 19% en el riesgo relativo del punto final compuesto por muerte cardiovascular, infarto agudo del miocardio no mortal e ictus no mortal en comparación con el clopidogrel en el tratamiento de pacientes con un amplio espectro de síndrome coronario agudo sometidos a intervención coronaria percutánea.[25]

Desde los primeros tres días se observó una reducción significativa en el riesgo del punto final combinado en favor del prasugrel (60 mg de dosis de carga/10 mg dosis de mantenimiento), comparado con el clopidogrel (300 mg DC/75 mg DM).

La diferencia absoluta para este punto final continuó en aumento a lo largo de los 15 meses de este estudio con 13 608 pacientes.[26]

Los resultados observados corroboran la hipótesis de que la asociación de prasugrel y AAS en pacientes con síndromes coronarios tratados con intervención coronaria percutánea es más eficaz para la prevención de eventos isquémicos futuros que la asociación de clopidogrel y AAS, pero que la decisión de aplicar esta terapia debe ser individualizada en cada caso por el clínico, porque se asocia con un incremento significativo en la tasa de eventos hemorrágicos mayores, especialmente en los subgrupos de alto riesgo de sangrado puestos de manifiesto mediante el análisis exploratorio.

Cuadro 40–2. Indicaciones de antiagregantes

1. Indicaciones en cardiología
- a. Infarto agudo de miocardio
- b. Síndromes coronarios agudos:
  - Angina estable
  - Angina inestable/infarto agudo de miocardio sin onda Q
- c. Angioplastia coronaria percutánea con colocación de *stent* coronario
- d. Fibrilación auricular (situaciones especiales: menores de 65 años de edad sin factores de riesgo)
- e. Cirugía coronaria
- f. Algunas valvulopatías

2. Indicaciones en neurología
- a. Fase aguda de infarto cerebral
- b. Angioplastia carotídea con colocación de *stent*
- c. Prevención secundaria de los accidentes cerebrovasculares en pacientes sin cardiopatía embolígena

3. Otras indicaciones
- a. Prótesis vascular
- b. Estenosis carotídea embolígena
- c. Arteriopatías periféricas

Cuadro 40–3. Situaciones en que debe mantenerse la antiagregación

Enfermedad coronaria
- Pacientes coronarios estables con episodio de isquemia en los tres últimos meses
- Pacientes con angor inestable
- Pacientes con *bypass* coronario en los seis primeros meses
- Pacientes portadores de *stent* entre uno y tres meses después de su colocación

Enfermedad cerebrovascular
- Estenosis carotídea severa
- Evento isquémico en los últimos tres meses
- Pacientes programados para cirugía de carótida

Enfermedad arterial periférica
- Pacientes programados para cirugía de revascularización periférica
- Arteriopatía severa (claudicación a menos de 100 m)
- Portadores de *bypass* periférico central en los seis primeros meses posteriores a la cirugía

INDICACIONES DE LOS FÁRMACOS ANTIAGREGANTES

Las indicaciones de su empleo (cuadro 40–2) se establecen la mayoría de las veces en la consulta de los especialistas implicados (cardiólogos, neurólogos, cirujanos vasculares, etc.).

La Asociación Francesa de Anestesiología y Cuidados Intensivos (SFAR) elaboró en 2001 un documento de recomendaciones en el que se incluyen las indicaciones de antiagregación.[28]

También el Colegio Americano de Médicos del Tórax (ACCP, por las siglas de *American College of Chest Physicians)* publicó una guía clínica en 2004 basada en la evidencia sobre tratamiento antitrombótico y trombolítico que incluye también las indicaciones de antiagregación.[28]

¿Cuándo se puede suspender el tratamiento antiagregante?

En pacientes con patología cerebrovascular o coronaria se recomienda (con un grado de recomendación A) el tratamiento antiagregante a largo plazo, que puede ser suspendido en el periodo perioperatorio sólo cuando, comparado con los beneficios, el riesgo hemorrágico inherente al procedimiento quirúrgico sea superior al riesgo cardiovascular asociado a la suspensión de los antiagregantes.[27]

En algunos casos es posible suspender temporalmente la medicación antiagregante con mínimo riesgo, pero hay situaciones en las que la suspensión aumenta el riesgo de un nuevo evento (trombosis coronaria, ACVA, etc.).

En el cuadro 40–3 se resumen las situaciones en las que no se debe suspender el tratamiento antiagregante. En estos casos, la realización de una intervención quirúrgica se asocia con un aumento del riesgo de hemorragia y con la necesidad de transfusión, por lo que se aconseja —siempre que sea posible— posponer la cirugía hasta que el riesgo de un nuevo evento se minimice y se pueda suspender temporalmente la antiagregación. Por ejemplo, en los pacientes con implante de *stent* coronario se aconseja retrasar la cirugía electiva entre uno y tres meses si se trata de un *stent* clásico, y hasta seis meses en *stent* con liberación de paclitaxel.[29]

El riesgo cardiovascular asociado con la suspensión de los antiagregantes depende de la duración de la misma. Por ello es importante conocer el modo de acción de los antiagregantes (reversible o no) y diferente duración del efecto de los distintos fármacos. También es muy importante reiniciar el tratamiento antiagregante en el posoperatorio lo más precozmente posible, de preferencia en un plazo no mayor de 12 h tras la intervención.[25]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ANESTESIA REGIONAL

Es el otro factor que debe tenerse en cuenta. Una de las técnicas más empleadas hoy en día es la anestesia regional neuroaxial, tanto la anestesia espinal como la epidural —ésta última con o sin inserción de catéter. Un gran número de procedimientos quirúrgicos muy habituales es susceptible de realizarse con anestesia regional: cirugía ortopédica, cirugía urológica, hernias inguinales, etc.

Una de las complicaciones más graves de la anestesia regional es el hematoma espinal, definido como la hemorragia sintomática dentro del canal espinal.

Recomendaciones

a. Con base en el tipo de técnica anestésica:
- AINEs (utilizados como antiinflamatorios o analgésicos). Se pueden mantener, no hay evidencias de mayor riesgo de hematoma espinal y puede valorarse la sustitución por paracetamol o metamizol.
- AAS más triflusal en profilaxis primaria o secundaria. Se pueden mantener y no existen pruebas de un mayor riesgo de hematoma espinal.
- Clopidogrel más ticlopidina en profilaxis primaria. Deben suspenderse entre 7 y 10 días antes de la intervención. Si existen varios factores de riesgo cardiovascular (obesidad, HTA, dislipidemia y diabetes), hay que actuar como en profilaxis secundaria.
- Clopidogrel más ticlopidina en profilaxis secundaria. Debe valorarse la posibilidad de demorar la cirugía entre uno y tres meses después de un evento cardiovascular grave (IAM y ACV) o revascularización miocárdica (cirugía, *stent* o angioplastia).
  - Si se mantiene, no se aconseja la anestesia regional con las evidencias disponibles. Debe valorarse el riesgo de sangrado quirúrgico.
  - Si se suspende, debe hacerse entre 7 y 10 días antes de la intervención. Sólo debe suspenderse si se sustituye por otro fármaco (como flurbiprofeno en dosis de 50 mg cada 12 h por vía oral, con una última dosis 24 h antes de la cirugía).
- AAS más clopidogrel. Excepto en situaciones concretas, y por tiempo limitado, no parece haber superioridad en el efecto de la asociación frente a un único fármaco en tratamientos crónicos. No se recomienda la anestesia regional con ambos fármacos de acuerdo con las evidencias actuales. Debe valorarse el riesgo de sangrado quirúrgico, así como la demora de la cirugía hasta tres meses después de un evento cardiovascular grave o revascularización miocárdica.

b. Según el tipo de cirugía y su riesgo hemorrágico: no existe un acuerdo unánime y universal en cuanto a la clasificación de riesgo hemorrágico de cada intervención, que debe ser establecido conjuntamente con cada servicio o unidad quirúrgicos específicamente en cada hospital. Lo habitual es establecer tres grupos genéricos (bajo, moderado y alto) e ir especificando después qué cirugías se incluyen en cada grupo.
- Si el riesgo es bajo, se puede mantener el tratamiento si se va a emplear anestesia general. Si se va a usar anestesia regional, se debe actuar como en el protocolo anterior.
- Si el riesgo es moderado, hay que llevar a cabo la profilaxis primaria sin factores de riesgo asociados, por lo que es preferible suspender los antiagregantes entre 7 y 10 días antes de la cirugía. O llevar a cabo la profilaxis primaria con factores de riesgo asociados o profilaxis secundaria, con suspensión de los antiagregantes entre 7 y 10 días antes de la cirugía y sustitución por flurbiprofeno de 50 mg cada 12 horas por vía oral; suspensión del antiagregante entre dos días (AAS) y cinco días (clopidogrel y ticlopidina) antes de la cirugía sin sustituir en pacientes estables con riesgo cardiovascular moderado, y retraso de la cirugía si es posible en los pacientes de alto riesgo cardiovascular hasta minimizarlo (de uno a tres meses tras la colocación de *stent,* revascularización, etc.).

c. Reintroducción de los antiagregantes de forma precoz en el posoperatorio inmediato; óptimo a las 6 horas de la cirugía y siempre aconsejable en las primeras 24 horas.
- Si el riesgo es alto, deben suspenderse los antiagregantes entre 7 y 10 días antes de la cirugía y sustituirse por flurbiprofeno. Debe intentarse demorar la cirugía si es posible en pacientes de alto riesgo cardiovascular hasta minimizarlo (de uno a tres meses tras la colocación de *stent,* revascularización, etc.), así como reintroducir los antiagregantes precozmente en el posoperatorio inmediato, a las 24 h.

Aunque la Sociedad Francesa de Anestesiología y Cuidados Intensivos (SFAR) y la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor

Cuadro 40–4. Antiagregantes plaquetarios

Fármaco	Nombre comercial	Tiempo
AAS	Aspirina®	7 días
Triflusal	Disgrén®	7 días
Clopidogrel	Plavix®, Iscover®	7 días
Flurbiprofeno	Frobén®	24 h

Tiempo necesario para recuperar la funcionalidad plaquetaria completa tras la suspensión de agentes antiagregantes.

(SEDAR) proponen la sustitución de Aspirina® o clopidogrel por flurbiprofeno en los casos donde no se debe suspender la antiagregación, esta práctica no está avalada por ningún ensayo clínico actual.

Además de estas recomendaciones, la mayoría de los hospitales tienen establecidos protocolos de actuación consensuados entre los servicios o unidades quirúrgicas y la unidad de anestesia, que suelen proporcionar a los pacientes instrucciones escritas de fácil comprensión, aunque es necesario asegurarse de que el paciente las haya cumplido.

A pesar de que las recomendaciones suelen ser exhaustivas, lo que le interesa fundamentalmente al médico de atención primaria es con qué tipo de pacientes y en qué situaciones se deben mantener o suspender los fármacos antiagregantes (cuadro 40–4).

Antiagregación y cirugía urgente

Los pacientes con tratamiento antiagregante pueden necesitar, como cualquier otro individuo, la realización de una cirugía urgente (p. ej., una apendicitis aguda). Aunque el manejo de estos pacientes es claramente hospitalario y se escapa del ámbito de la atención primaria, es necesario saber que en estos casos, donde la suspensión preoperatoria del tratamiento antiagregante no se puede realizar ni la intervención puede demorarse, la transfusión perioperatoria de plaquetas puede disminuir el riesgo de hemorragia intraoperatoria y posoperatoria, al proporcionar plaquetas funcionantes al torrente sanguíneo. Esta medida debe tenerse en cuenta en las cirugías donde el riesgo hemorrágico sea moderado o alto, a pesar de no existir niveles de evidencia de clase I o II (cuadro 40–5).[17]

INHIBIDORES DE LA GLUCOPROTEÍNA IIB/IIIA

El receptor de la glucoproteína IIb/IIIa (integrina) se localiza en la membrana plaquetaria y sirve para la unión con la molécula del factor de von Willebrand y el fibrinógeno; dicha unión es la parte final de la vía de la agregación plaquetaria. Los receptores de glucoproteínas IIb/IIIa han mostrado una mayor eficacia que los antiagregantes mencionados en la práctica clínica con la enfermedad isquémica. La vía por la cual se administran estos medicamentos es parenteral y son utilizados en enfermos con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST y sin ella en quienes una estrategia invasiva temprana y la posibilidad de angioplastia coronaria percutánea es planeada.

Desde 2004 se dispone de tres fármacos: uno de acción larga (abciximab) y dos de acción corta (tirofiban y eptifibatide).[3]

Abciximab

Es el fragmento Fab de un anticuerpo monoclonal que se une al receptor IIb/IIIa en la superficie plaquetaria. La agregación plaquetaria es inhibida significativamente, previniendo la unión de fibrinógeno y del factor de von Willebrand a este receptor en las plaquetas.

Existen estudios que fundamentan su utilización en los síndromes coronarios agudos relacionados con la téc-

Cuadro 40–5. Inhibidores plaquetarios

Fármaco	Mecanismo de acción	Duración del efecto	Descontinuar
ASA	Inhibición de ciclooxigenasa	7 días	3 a 7 días previos
Trifusal	Inhibición de ciclooxigenasa	7 días	3 a 7 días previos
Flurbiprofeno	Inhibidor de ciclooxigenasa	24 h	24 h previas
Clopidogrel	Inhibición de ADP	7 días	5 a 7 días previos
Ticlopidina	Inhibición de ADP	7 días	5 a 7 días previos
Abciximab	Inhibe receptores IIb/IIIa	> 12 h	12 a 24 h previas
Tirofiban	Inhibe receptores IIb/IIIa	4 a 6 h	2 a 4 h previas
Eptifibatide	Inhibe receptores IIb/IIIa	4 a 6 h	2 a 4 h previas

Tiempo de retiro de inhibidores plaquetarios previo a la cirugía.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

nica de reperfusión percutánea, como EPILOG, EPISTENT, IMPACT II y CAPTURE.

El abciximab se utiliza generalmente en un bolo de 0.25 mg/kg seguido de infusión continua de 0.125 μg/kg/min por 12 h. Esto alcanza hasta 80% de saturación de los receptores, lo cual se considera esencial para disminuir la agregación plaquetaria. El abciximab libre es eliminado rápidamente de la circulación, aunque su vida media es de 12 h.

Después de que la infusión es detenida persisten los niveles bajos de bloqueo del receptor IIb/IIIa hasta 10 días, pero la función plaquetaria generalmente se recupera dentro de la siguientes 48 h. Las pruebas de agregación plaquetaria anormales y los niveles prolongados de tiempos de coagulación están presentes hasta en 25% de los pacientes después de 48 h; sin embargo, el compromiso hemostático es muy bajo cuando el grado de bloqueo del receptor es menor de 50%.

Lo ideal es que la cirugía se retrase al menos de 12 a 24 h después de que el enfermo recibe abciximab. Sin embargo, si la cirugía es una indicación urgente, la transfusión plaquetaria es efectiva porque produce una adecuada hemostasia al reducir el número total de receptores plaquetarios unidos al abciximab.[3]

Tirofiban

Este medicamento es un derivado no peptídico de la tirosina, que fue aprobado por la FDA para el tratamiento de síndromes coronarios en 1998 y tiene una vida media plasmática de 1.6 h. El tirofiban se administra en dosis de 0.4 μg/kg/min para 30 min seguido de infusión de 0.1 μg/kg/min por 48 a 96 h. El tiempo de sangrado vuelve a la normalidad después de cuatro horas de haber suspendido la infusión y la agregación plaquetaria se recupera luego de una hora y media de dicha suspensión. Por lo tanto, se recomienda suspender este medicamento cuatro horas antes de la cirugía.

Los estudios que han fundamentado el uso de este fármaco, como el PRISM PLUS y el PRISM, mostraron que el tratamiento con tirofiban más heparina redujo los puntos finales, los cuales fueron infarto y nuevo evento isquémico sin mayor riesgo de hemorragia a 30 días con infusión de 48 h.[3]

Eptifibatide

El eptifibatide se administra en bolo de 180 μg seguido de infusión de 2.0 μg/kg/min durante 72 a 96 h. Tiene una vida media plasmática de 2.5 h con más de 50% de eliminación renal e indicaciones aprobadas para angina inestable e infarto sin elevación del segmento ST. El estudio PURSUIT mostró un riesgo bajo de presencia de infarto del miocardio de 5.5% durante 60 días con tratamiento de revascularización con angioplastia.[3]

ANTICOAGULACIÓN ORAL (ACO)

Los anticoagulantes orales actúan como antagonistas de la vitamina K, inhibiendo el sistema enzimático encargado de su conversión a la forma activa, que actúa como cofactor en la gamma–carboxilación de los residuos terminales de ácido glutámico de los factores II, VII, IX y X, y de las proteínas C y S; la ausencia de estos residuos ocasiona que estos factores sean inactivos, por la incapacidad para ligar el calcio.

El anticoagulante más utilizado en México es el acenocumarol (Sintrom® en comprimidos de 1 y 4 mg). En los países anglosajones se utiliza la warfarina sódica (Aldocumar® en comprimidos de 1, 3, 5 y 10 mg) y es con este medicamento con el que se han realizado la mayor parte de los estudios y ensayos clínicos.

Ambos medicamentos presentan buena absorción oral, elevada unión a proteínas plasmáticas y metabolismo hepático, y excreción por vía renal. Las diferencias fundamentales son farmacocinéticas, con una semivida y una duración de acción menor para el acenocumarol que para la warfarina (de 5 a 9 h *vs.* 36 a 48 h, y de dos a tres días *vs.* dos a cinco días, respectivamente).[30–32]

Es importante destacar que existe una gran variabilidad individual en cuanto a la respuesta al tratamiento, debido a múltiples factores farmacocinéticos (absorción, aclaramiento metabólico) y farmacodinámicos (diferente relación concentración–efecto), y a otros, como incumplimiento terapéutico, variaciones dietéticas, interacciones farmacológicas, procesos intercurrentes, etc. También se han descrito casos de resistencia hereditaria o adquirida.[30]

Indicaciones

Las indicaciones de los ACO que se revisan a continuación están basadas en las recomendaciones realizadas en el documento de consenso elaborado en la sexta conferencia (año 2000) de terapia antitrombótica del *American College of Chest Physicians* (ACCP), que es el documento de adopción más universal entre los profesionales involucrados en este tema.

Efectos adversos

La complicación más importante de la anticoagulación oral es la hemorragia. Según distintos estudios,[23] el riesgo de sangrado aumenta con el INR (el riesgo aumenta drásticamente con INR > 4), las patologías asociadas (hipertensión, insuficiencia renal, enfermedad cerebrovascular, etc.), la edad del paciente (riesgo elevado en pacientes mayores de 75 años) o la asociación de determinados medicamentos (AAS, AINEs).

El riesgo de complicaciones hemorrágicas mayores (p. ej., hemorragia intracraneal) es mayor en los ancianos cuando existen antecedentes de ACV o hemorragia gastrointestinal, FA, anemia o insuficiencia renal. No obstante, cuando aparece hemorragia con un INR dentro del rango terapéutico se debe buscar otra causa subyacente.

Es importante destacar que el riesgo de sangrado es mayor durante los primeros meses de tratamiento.[23] Otro efecto adverso importante es la necrosis cutánea, la cual suele aparecer entre el tercero y el octavo días después de que se comenzó el tratamiento y se asocia con déficit de proteína C o S (muy rara vez). Además, pueden aparecer alopecia, diarrea, náuseas, prurito y urticaria.[31]

Dosificación

A pesar de que el efecto anticoagulante se observa a los dos o tres días de iniciar la ACO, el efecto antitrombótico se produce hasta que haya una reducción de los factores II y X (semivida de 40 y 60 h, respectivamente). Por ello, cuando se requiere rapidez en la anticoagulación, se debe administrar simultáneamente HBPM y acenocumarol de 1 o 2 mg/día hasta que disminuyan eficazmente los niveles de protrombina (factor II). La heparina se suspende cuando se obtenga el INR deseado en dos determinaciones consecutivas continuando con el ACO en dosis indicadas por hematología. Si el tratamiento no es urgente, se comienza con acenocumarol de 1 o 2 mg/día en dosis única y a la misma hora. Dado que la rapidez con la que se alcanza el efecto antitrombótico no depende de la dosis de anticoagulante (es más, las dosis elevadas pueden disminuir la proteína C, aumentando así el riesgo de trombosis), no se justifica la administración de dosis de carga de inicio.

En pacientes con insuficiencia hepática o renal severa, enfermedades concomitantes graves, déficit de vitamina K, desnutrición o ancianidad se puede comenzar con 1 mg/día de acenocumarol. Durante una o dos semanas se recomienda realizar controles al tercero y cuarto días, y después espaciarlos según los resultados, hasta conseguir unos INR adecuados. Se recomienda realizar un control a la semana del alta hospitalaria para valorar la repercusión de los hábitos de vida (actividad física, dieta y consumo de tabaco y alcohol) en el tratamiento.

La duración del tratamiento es indefinida, excepto en el infarto por trombosis mural, la bioprótesis valvular sin otro factor añadido y el TEP y el TEV esencial o secundario a posoperatorio. Los rangos terapéuticos recomendados se cifran en el mantenimiento de un INR entre 2 y 3, excepto en prótesis valvulares mecánicas, donde se recomienda un INR entre 2.5 y 3.5.[31–34]

Control y seguimiento

El tratamiento ACO requiere un cuidadoso control de su dosificación y una continua vigilancia clínica y analítica. Su monitoreo se realiza utilizando el tiempo de protrombina (TP) y expresando el resultado en INR o cociente normalizado internacional:

$$\text{INR} = (\text{TP plasma del paciente en segundos}/\text{TP plasma control en segundos}) \times \text{ISI}$$

ISI es el índice de sensibilidad internacional de las diferentes tromboplastinas utilizadas como reactivo.

El ISI más sensible es de 1 y corresponde a la tromboplastina de referencia internacional. El objetivo de la estandarización del TP es que los resultados sean equivalentes entre los diferentes laboratorios y no dependan del reactivo utilizado.

Actualmente existen monitores portátiles que determinan el INR en sangre capilar, los cuales pueden llevarse al domicilio del paciente, disminuyendo así el número de visitas al hospital.

Es conveniente realizar un control del INR tres o cuatro días después de haber comenzado con la anticoagulación oral. Una vez conseguido un INR estable y deseado se espaciarán los controles (cada cuatro o cinco semanas). El ajuste de dosis se hará en función de la dosis total semanal, aumentando o disminuyendo entre 5 y 20%. Este cambio no se reflejará en el tiempo de protrombina, sino hasta pasadas al menos 36 h y el resultado de las modificaciones debe evaluarse hacia los ocho días.

Cuando se introduce un medicamento que potencialmente puede interaccionar con el ACO se debe adelantar el control (a los dos o tres días después de comenzar el nuevo tratamiento), así como cuando el paciente presenta alguna nueva enfermedad o se sospecha de una reacción adversa debida al anticoagulante.

A continuación se describen dos pautas de ajuste de dosis:

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Ajuste de dosis

Los controles se realizan con una cadencia que deberá ser ajustada a cada caso particular. En los pacientes con un comportamiento estable bastará un control cada cuatro u ocho semanas. Por el contrario, los pacientes con resultados erráticos, hepatopatías subyacentes, trombopenias u otras patologías que puedan ser causa de diátesis hemorrágica, se reducirá el plazo de control de acuerdo con la conveniencia.

Cuando se detecte un control fuera del rango esperado, se recabará información sobre el uso de nuevos fármacos, principalmente los que tienen actividad reconocida frente a los anticoagulantes orales (cuadro 40–3), errores en la posología, cambios en la dieta, etc.

Los ajustes deberán hacerse con precaución, sin superar, en general, 20% de la dosis previa y teniendo en cuenta siempre la distancia entre el valor obtenido y el valor esperado, así como la presencia o ausencia de clínica hemorrágica y su importancia.

En los casos donde el INR no supere el valor de 6, bastará con reducir la dosis entre 10 y 15%. Si el paciente presenta clínica hemorrágica de leve a moderada —poco frecuente con estas cifras—, deberán añadirse 2 o 3 mg de fitomenandiona por vía oral. Podría, además, ser de utilidad el uso de inhibidores de la fibrinólisis en uso tópico: colutorios en caso de gingivorragias, o sistémico. En casos de hematuria, se indicará reposo.

Cuando el INR supere el valor de 6 se administrará vitamina K_1 en dosis menores de 5 mg, generalmente por vía oral, con una reducción de la dosis de hasta 20% o más si fuera necesario.

En casos de hemorragia grave, real o potencial se recurrirá al rescate con vitamina K y al uso de plasma fresco congelado en cantidad suficiente para mantener un INR menor de 1.5 antes del ingreso hospitalario.[35]

ACTUACIÓN EN SITUACIONES ESPECIALES

Intervenciones quirúrgicas

Pacientes que reciben tratamiento anticoagulante oral y precisan cirugía mayor programada

a. Pacientes con alto riesgo tromboembólico (prótesis valvulares mecánicas, otros diagnósticos con previo embolismo sistémico y tromboembolismo venoso de menos de tres meses de antigüedad).
- Se suspenderá el tratamiento anticoagulante oral al menos tres (acenocumarol) o cinco días (warfarina) antes de la intervención.
- El primer día el paciente no recibirá cumarínicos ni heparina (este día puede ser el previo al ingreso si se le avisa oportunamente al paciente).
- Si el valor INR está por debajo del nivel terapéutico, a partir del segundo día recibirá heparina en dosis progresivamente crecientes hasta alcanzar dosis terapéuticas cuando la INR se haya normalizado.
- La heparina en dosis terapéuticas se sustituirá por dosis profilácticas, estándar o altas según el riesgo trombótico, con suficiente antelación para permitir la intervención.
- Se mantendrá la heparina en dosis profilácticas durante al menos 24 h, seguida por heparina en dosis moderadas, siempre que no hayan existido complicaciones hemorrágicas significativas y procurando mantener una anticoagulación moderada durante los primeros cinco días.
- En caso de cirugía neurológica, algunos tipos de cirugía oftálmica o en cualquier caso que se considere de alto riesgo hemorrágico, el inicio de la heparina en dosis moderadas se pospondrá al menos 72 h y mientras se mantendrá la heparina profiláctica.
- Una vez que el paciente reciba tratamiento con heparina en dosis moderadas se podrá iniciar el paso a cumarínicos, superponiendo ambos tratamientos hasta que el valor INR se encuentre en margen terapéutico.

b. Pacientes de bajo riesgo tromboembólico (como fibrilación auricular no valvular sin previo embolismo).
- Se administrará heparina de bajo peso molecular en dosis profiláctica alta desde un día después de la supresión de la anticoagulación oral hasta dos o tres días después de su reanudación —especialmente si el paciente está en cama—, como profilaxis del tromboembolismo venoso.

Pacientes que reciben tratamiento anticoagulante oral y precisan cirugía mayor de urgencia

Dados los potenciales riesgos que comporta la administración de hemoderivados, si la intervención puede posponerse entre 6 y 8 h, se recomienda administrar vita-

mina K_1 —al menos 10 mg por vía endovenosa— y comprobar, pasado ese tiempo, que la INR sea menor de 1.6. La administración de este fármaco por vía intramuscular comporta riesgo de hematoma local en pacientes plenamente anticoagulados.

En caso de que no sea posible posponer la intervención un mínimo de seis horas, deberá realizarse la corrección del defecto hemostático mediante hemoderivados, de preferencia administrando entre 10 y 30 mL/kg de plasma fresco, según el valor de INR.

A los pacientes —en especial los cardiópatas— que no puedan tolerar este incremento de la volemia, de preferencia se les administrará un concentrado protrombínico en dosis de 10 a 30 u/kg (según el nivel actual de anticoagulación y la posibilidad de administrar alguna unidad de plasma).

Cuando se precise una corrección hemostática inmediata para cirugía de extrema urgencia se utilizará concentrado protrombínico si no existe contraindicación para su uso (situaciones clínicas con riesgo de CID y cirrosis hepática), ya que su tiempo de preparación es menor que el de descongelación del plasma. En cualquier caso, se aconseja administrar vitamina K_1 (mínimo 10 mg) y repetir su administración seis horas después, ya que el efecto de los hemoderivados es pasajero.

Pacientes que reciben tratamiento anticoagulante oral y precisan procedimientos quirúrgicos menores (se incluye la fotocoagulación con láser y el cateterismo cardiaco)

En cada caso se valorará la necesidad de suspender el tratamiento anticoagulante oral. La pauta más habitual es la supresión de dicho tratamiento durante los dos o tres días (acenocumarol) o cuatro o cinco días (warfarina) previos al procedimiento, para reiniciarlo la misma noche del día de la intervención.

En los pacientes de alto riesgo tromboembólico se administrará heparina en dosis profiláctica alta a partir del segundo día de la supresión de los cumarínicos y hasta cuatro días después de la intervención.

En pacientes de bajo riesgo no se efectuará profilaxis con heparina, excepto en caso de inmovilización en pacientes con tromboembolismo venoso previo.

Para la realización de exploraciones endoscópicas con probable toma de biopsias se recomienda la pauta anterior.

En la cirugía de cataratas con anestesia tópica (no mediante punción retroorbitaria) no es preciso suspender la anticoagulación oral.

Extracciones dentales y otros procedimientos odontológicos en pacientes que reciben tratamiento anticoagulante oral

Extracciones dentales

La experiencia desarrollada en otros países y en México señala que no es imprescindible suspender, ni siquiera reducir, la administración de los anticoagulantes orales previamente a la práctica de exodoncias.

La pauta recomendada en la actualidad dicta que en los días previos a la extracción el paciente debe acudir a la Unidad de Control para comprobar que el nivel de anticoagulación se encuentre dentro del margen terapéutico, lo cual no es, en ningún caso, excesivo.

Tras la exodoncia se irrigará la zona cruenta con el contenido de una ampolla de 500 mg de ácido tranexámico, con la recomendación de que a continuación se apliquen puntos de sutura sobre la misma. En seguida, el paciente realizará una compresión activa de dicha zona mediante una gasa empapada con el contenido de una segunda ampolla de ácido tranexámico, durante unos 20 min.

Durante un mínimo de dos días el paciente realizará enjuagues cada seis horas (sin tragar) con el contenido de una ampolla de ácido tranexámico durante unos dos minutos y no deberá comer o beber durante una hora después de haberlos hecho. Durante este periodo se evitará el consumo de alimentos duros y calientes.[36]

ANTICOAGULACIÓN EN CARDIOPATÍAS

Anticoagulación en insuficiencia cardiaca

Anticoagulantes

La IC crónica es un síndrome que conlleva un alto riesgo de complicaciones tromboembólicas. La anticoagulación oral con cumarínicos (INR de 2 o 3) debe mantenerse indefinidamente en todo paciente con IC y FA (paroxística o crónica), así como en los que tienen antecedentes de embolismo pulmonar o sistémico o evidencia ecocardiográfica de trombo intracavitario y siempre que no exista contraindicación.

Si bien no hay pruebas definitivas que lo apoyen, también debe considerarse la anticoagulación oral definitiva en los pacientes que presenten grandes dilataciones o aneurismas ventriculares, o una extrema reducción de la fracción de expulsión (p. ej. < 20%), aunque estén en ritmo sinusal.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Antiagregantes

No existen pruebas de que el tratamiento con Aspirina® tenga efectos beneficiosos en la IC, por lo que sólo debe ser utilizada como prevención secundaria en los pacientes con IC de etiología isquémica, o en los pacientes que con una correcta anticoagulación sufrieron un evento embólico.[37]

Anticoagulación en el síndrome coronario agudo

Aspirina® y otros agentes anticoagulantes

La trombosis es el principal factor en los infartos del miocardio. En la actualidad se dispone de numerosos fármacos anticoagulantes tanto para protección a largo plazo como para tratamiento del paciente durante el síndrome coronario agudo. Los fármacos anticoagulantes incluyen antiagregantes plaquetarios (Aspirina®, antagonistas de los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa y clopidogrel) o anticoagulantes (p. ej., heparina y warfarina). Pueden utilizarse solos o en combinación dependiendo de la gravedad de la enfermedad. La Aspirina® administrada de forma única ha mostrado una reducción del riesgo de muerte por infarto o embolia de 25 a 50% y una reducción del riesgo de infarto mortal de 34%. Todos los tratamientos anticoagulantes comportan riesgo de sangrado, lo cual puede provocar situaciones peligrosas, incluido un evento cerebrovascular.

Infarto del miocardio

La Aspirina® y la heparina no disuelven los trombos que ya están formados, pero pueden ayudar a prevenir la formación de nuevos trombos. Se indican en el tratamiento de la angina inestable para proteger contra un infarto de miocardio y para prevenir nuevos coágulos durante la cirugía cardiaca o la trombólisis.

El médico casi siempre prescribe al paciente heparina o Aspirina®, sean solas o en combinación con tratamiento trombolítico. La Aspirina® se administra inmediatamente y la heparina casi siempre se inicia durante la infusión de trombolíticos o al final de ella.

Síndrome coronario agudo

La heparina se utiliza en pacientes con angina inestable y con infarto no Q (síndrome coronario agudo). (La heparina de bajo peso molecular, como la enoxaparina, puede ser más efectiva en la reducción de las tasas de mortalidad que la heparina estándar.) Los antagonistas de los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa parecían demostrar un mayor beneficio en estos pacientes, pero un estudio en 2 000 indicó que no ofrecen una protección adicional frente a los tratamientos estándar, excepto quizá en los pacientes con análisis de sangre que muestren niveles de troponina elevados. Todos estos fármacos conllevan el riesgo de hemorragia.

Anticoagulación en valvulopatías y válvulas protésicas

La embolia sistémica sigue siendo una complicación grave en los pacientes con cardiopatía valvular y después del reemplazo de la válvula cardiaca. El tratamiento anticoagulante reduce la frecuencia de embolia sistémica desde 5% por año sin tratamiento anticoagulante hasta 13% por año después de iniciar el tratamiento anticoagulante, aunque aumenta el riesgo de hemorragia en relación con el nivel de anticoagulación empleado.

Valvulopatía mitral

Es la cardiopatía que más predispone al tromboembolismo sistémico, debido a las alteraciones hemodinámicas favorecedoras de la formación de trombos en la aurícula izquierda. La estenosis es la lesión que clásicamente se asocia con los eventos tromboembólicos (5% anual); no obstante, la insuficiencia mitral severa se acompaña de una incidencia significativa de tromboembolismo. Ambas lesiones ven multiplicada su capacidad embolígena cuando se asocian con fibrilación auricular, porque casi siempre existe estenosis o insuficiencia mitral importante. Además, la fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida puede precipitar EAP, por lo que es necesario su control mediante tratamiento médico o cardioversión eléctrica, lo cual implica riesgo de embolia sistémica, que disminuye con anticoagulación previa. Otros factores de riesgo embolígeno incluyen dilatación de la aurícula izquierda (35 mm), antecedentes de embolia previa, disfunción ventricular izquierda severa y edad superior a los 40 años.

Indicaciones del tratamiento anticoagulante:

- Todos los pacientes con estenosis o insuficiencia significativa y fibrilación auricular crónica.
- Todos los pacientes mitrales con embolismo previo o disfunción ventricular izquierda severa.
- En ritmo sinusal, en presencia de dilatación auricular izquierda severa (+ 55 mm) o antecedentes

de fibrilación o *flutter* o aleteo auricular, aunque hayan sido autolimitados.

En estos casos se iniciará el tratamiento con cumarínicos. En México el más usado es el acenocumarol (sintrón), cuya administración debe comenzar con 3 mg/día y realizar el primer control de INR a las 48 h, con ajuste de la dosis para obtener un INR de 2.5 a 3.

Prolapso mitral

El prolapso de la válvula mitral tiene una baja incidencia de embolia, excepto, cuando se acompaña de insuficiencia mitral severa o fibrilación auricular crónica. Si existen pruebas clínicas de AVC transitorio, se iniciará el tratamiento con AAS o dipiridamol; en presencia de ictus completo se mantendrá la anticoagulación crónica con acenocumarol para un INR de 2 a 3.

Valvulopatía aórtica

No predispone a la enfermedad tromboembólica y no existe evidencia objetiva que justifique la necesidad de tratamiento antitrombótico en estos pacientes, a no ser que se asocie con valvulopatía mitral, fibrilación auricular o insuficiencia cardiaca.

Prótesis mecánica

Las diferentes series publicadas con las prótesis mecánicas más utilizadas —de Björk Shiley y St. Jude Medical— reflejan embolia en 2.2 de cada 100 pacientes al año y hemorragia en 2.3 a 3 de cada 100 pacientes al año. Todos los pacientes recibían cumarínicos.

Prótesis aórtica

Con la prótesis en posición aórtica la embolia se manifestó en 0.7 de cada 100 pacientes al año, con hemorragia en 2.0 de cada 100 pacientes al año. Las tasas de tromboembolismo son más bajas en posición aórtica que en posición mitral, tanto con el uso de prótesis de Björk Shiley como de St. Jude Medical. Por lo tanto, se iniciará la administración de heparina sódica a las seis horas de la intervención quirúrgica (600 U/h) y se mantendrá hasta el retiro de los tubos torácicos seguida de heparina cálcica subcutánea (10 000 U/h) hasta obtener protección con los cumarínicos.

El valor de anticoagulación que se recomienda en pacientes con válvulas mecánicas implica un INR de 2.5 para prótesis aórtica, de 3.5 para prótesis mitral y de 3.5 para las dobles prótesis.

Se añadirán antiagregantes plaquetarios en pacientes con doble prótesis mecánica y factores de riesgo embolígeno, como aurícula izquierda grande, disfunción de ventrículo izquierdo severa y tromboembolismo previo, así como en pacientes que sufrieron un accidente con la toma de sintrón, donde se añadirá AAS de 100 mg/día. Si se producen nuevos episodios embolígenos, se planteará la sustitución de la prótesis, que quizá puede ser biológica.

Prótesis biológica

Tienen escasa capacidad tromboembólica, por lo que se prescinde de un tratamiento anticoagulante crónico; sin embargo, su duración limitada ha reducido sus indicaciones a los pacientes de más de 65 años de edad y a los que presentan contraindicaciones formales para anticoagulación oral.

En todos los pacientes con bioprótesis se iniciará la administración de heparina sódica en infusión intravenosa continua (600 U/h) a las seis horas de la intervención y hasta que se retiren los tubos.

Durante una semana se mantendrá la heparina cálcica subcutánea (10 000 U/h) y se iniciará el tratamiento con sintrón para obtener un INR de 2.0 a 2.5, con un mantenimiento de su administración durante cuatro a seis meses. En los casos de reemplazo de bioprótesis mitral o doble prótesis que presentan FA crónica, dilatación Al mayor de 55 mm, disfunción VI severa o antecedentes de tromboembolismo se mantendrá la anticoagulación crónica para un INR de 2.2 a 2.5.[38]

Durante el periodo de procreación se deben emplear bioprótesis, a pesar de la necesidad de su reemplazo, que es lo más probable, para evitar el riesgo del tratamiento anticoagulante para la madre y el feto.

En las mujeres embarazadas con válvulas mecánicas se administra heparina subcutánea en dosis de 150 a 250 U/kg, para que el tiempo parcial de tromboplastina activada constituya una vez y media el valor control. Luego se continúa ajustando dosis cada dos semanas y se mantiene durante el primero y el tercer trimestres. Cuando se aproxima la fecha del parto se pasa a la vía intravenosa hasta el inicio del trabajo de parto. Se reanuda la administración de heparina subcutánea de 4 a 8 horas después del parto y una semana más tarde se vuelve al sintrón. No se recomienda la lactancia materna, porque los anticoagulantes orales se secretan por la leche. El riesgo y el resultado de los embarazos en mujeres con válvulas biológicas son iguales que en la población general.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

REFERENCIAS

1. **Raschke RA, Gollihare B, Pierce JC:** The effectiveness of implementing the weight–based heparine nomograms as a practice guideline. *Arch Intern Med* 1996;156:1645–1655.
2. **Mueller RL, Scheidt S:** History of drugs for thrombotic disease: discovery development and directions for the future. *Circulation* 1994;89:432.
3. **Bojar RM:** *Manual of perioperative care in adult cardiac surgery.* 4ª ed.
4. **Bittl JA, Strony J, Brinker JA *et al.:*** Treatment with bivalirudin (hirulog) as compared with heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina. *N Engl J Med* 1995;333:764769.
5. **Shah PB, Ahmed WH, Ganz P, Bittl JA:** Bivalirudin compared with heparin during coronary angioplasty for thrombus–containing lesions. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1264–1269.
6. **Eriksson BI, Borris L, Dahl OE *et al.:*** Oral, direct factor Xa inhibition with BAY 59–7939 for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement *J Thromb Haemost* 2006;4(1):121–128.
7. American Heart Association 2008 Scientific Sessions. New Orleans. Noviembre 8 a 12 de 2008.
8. **Cohen M, Bhatt DL, Alexander JH *et al.:*** SEPIA–PCI: a randomized, double blind, dose–ranging study of otamixaban, a novel parenteral, short–acting, direct factor Xa inhibitor in percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2006;27(Suppl):761.
9. **Bates SM, Weitz JI:** The status of new anticoagulants. *Br J Haematol* 2006;134:3–19.
10. **Eriksson BI, Dahl OE, Kurth AA *et al.:*** Oral dabigatran etexilate *vs.* subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE–MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007; 5:2178–2185.
11. **Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N *et al.:*** Dabigatran etexilate compared with enoxaparin for the extended prevention of venous thromboembolism following total hip replacement. *Lancet* 2007;370:949–956.
12. **Francis CW, Berkowitz SD, Comp PC, Lieberman JR, Ginsberg JS *et al.:*** Comparison of ximelagatran with warfarin for prevention of venous thromboembolism after total knee replacement. *N Engl J Med* 2003;349:1703–1712.
13. **Eriksson H, Wahlander K, Gustafsson D, Welin LT, Frison L *et al.:*** A randomized, controlled, dose–guiding study of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with standard therapy for the treatment of acute deep vein thrombosis: THRIVE I. *J Thromb Haemost* 2003;1:41–47.
14. **Albers GW, Diener HC, Frison I, Grind M, Nevinson M *et al.:*** Ximelagatran *vs.* warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:690–698.
15. **Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD, Emanuelsson H, Goodvin A *et al.:*** Oral ximelagatran for prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362:789–797.
16. **Husted S *et al.:*** Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible p2y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double–blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 2006;27: 1038–1047.
17. **Cannon CPHS, Storey RF, Harington RA, Watkins C, Hill S:** The Disperse2 trial: safety, tolerability and preliminary efficacy of AZD6140, the first oral reversible ADP receptor antagonist compared with clopidogrel in patients with non–ST elevation acute coronary syndrome. 78th American Heart Association Scientific Sessions. Dallas, noviembre 13 a 16 de 2005. Abstract 2906.
18. A randomized, double–blind, parallel group, phase 3, efficacy and safety study of AZD6140 compared with clopidogrel for prevention of vascular events in patients with non–ST or ST elevation acute coronary syndromes (ACS) [PLATO – a study of platelet inhibition and patient outcomes]. Octubre 27 de 2006.
19. **Greenbaum AB *et al.:*** Initial experience with an intravenous p2y12 platelet receptor antagonist in patients undergoing percutaneous coronary intervention: results from a 2–part, phase II, multicenter, randomized, placebo– and active–controlled trial. *Am Heart J* 2006;151(689):e1–e10.
20. A clinical trial comparing cangrelor to clopidogrel in subjects who require percutaneous coronary intervention (CHAMPION PCI). Septiembre 21 de 2006.
21. A clinical trial comparing treatment with cangrelor (in combination with usual care) to usual care, in subjects who require percutaneous coronary intervention. Octubre 5 de 2006.
22. **Patrono C, Coller B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G:** Platelet–active drugs: the relationships among dose, effectiveness and side effects: The Seventh ACPP conference on antithrombotic and antithrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126:234–264.
23. **Cruz FJM, López BL, García DD, López GAV, Cabadés A *et al.*** and Triflusal in Myocardial Infarction (TIM) Investigators: Randomized comparative trial of triflusal and aspirin following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21:457–465.
24. **Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, Brown DL, Enneking FK *et al.:*** Regional anesthesia in anticoagulated patient: defining the risks (The second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:172–197.
25. **Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH *et al.:*** Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357(20):2001,2015.
26. **Bhatt DL:** Intensifying platelet inhibition–navigating between Scylla and Charybdis. *N Engl J Med* 2007;357(20):2078–2081.
27. **Samama CM, Bastien O, Forestier F, Denninger MH, Isetta PDC *et al.*** and the expert group: Antiplatelet agents in the perioperative period: expert recommendations of the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR) 2001–summary statement. *Can J Anesth* 2002;49: S26–S35.
28. The Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy: evidence–base guidelines. *Chest* 2004;126:163–696.
29. **Popma JP, Berger P, Ohman EM, Harrington RA, Grines C**

et al.: Antithrombotic therapy during percutaneous coronary intervention: the Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:576–599.

30. **Verstraete M, Verhaeghe K, Peerlinck K, Boogaerts MA:** Haematological disorders. En: *Averery's drug treatment.* 4ª ed. Nueva Zelanda, 1997:1113–1163.
31. **Whitlon DS, Sadowski JA, Suttie JW:** Mechanisms of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition. *Biochemistry* 1978;17:1371–1377.
32. **Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Poller L, Bussey H *et al.:*** Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001;119:8S–21S.
33. **Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C:** Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2001; 119:108S–121S.
34. **Ansell J, Hirsh J, Dalen J, Bussey H, Anderson D *et al.:*** Managing oral anticoagulant therapy. *Chest* 2001;119:22S–38S.
35. Ad hoc Committee of the Working Group on Valvular Heart Disease, European Society of Cardiology. Guidelines for prevention of tromboembolic events in valvular heart disease. *J Heart Valve Dis* 1993;2:398–410.
36. **Durán PC, Rodríguez MC, Tato HF, Alonso VN, Lado FL:** Anticoagulación oral. *An Med Interna (Madrid)* 2003; 20(7):49–56.
37. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult (Summary Article). A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee on Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1116–1143.
38. **Chesebro JH, Adams PC, Fuster V:** Antithrombotic therapy in patients with valvular heart disease and prosthetic heart valves. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:41–56.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 41

Reanimación cardiopulmonar

Enrique Monarez Zepeda

La reanimación cerebrocardiopulmonar[1] (RCCP) recalca el hecho de que la principal prioridad es reactivar la circulación y la ventilación, con el fin de salvar el cerebro del paciente durante un paro cardiorrespiratorio (PCR). Mantener presentes unos cuantos principios fisiopatológicos y el dominio de unas cuantas destrezas manuales es suficiente para enfrentarse a cualquier escenario de RCCP en los primeros 10 min desde el inicio de la atención del PCR; esos minutos son los más importantes y en ellos una pronta y correcta intervención es fundamental.[2] Lo anterior es cierto aun en las complejas condiciones que pueden presentarse cuando este evento acontece en el quirófano o en la unidad posanestésica. Existen propuestas[3] de consensos para atender un paro cardiorrespiratorio relacionado con la anestesia, pero hasta el momento no se tiene uno aceptado internacionalmente. Aquí se presenta la información más relevante y valiosa adaptada de una forma personal del autor para que resulte de mayor utilidad a los médicos y el personal de enfermería.

PARO CARDIORRESPIRATORIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

La incidencia de PCR relacionado con procesos anestésicos es de alrededor de 0.2 a 1.1 por cada 10 000 procedimientos, con una mortalidad intrahospitalaria de 20%, de los cuales 70% de los casos ocurren en el quirófano y 11% en la sala de recuperación.[4]

El riesgo de paro cardiorrespiratorio se incrementa de acuerdo con la escala ASA, de modo que de 44 a 75% de los casos de paro transoperatorio ocurren en pacientes con ASA 3 o mayor.[5]

En los pacientes con enfermedad coronaria crítica la causa del paro cardiorrespiratorio se debe principalmente a la fibrilación y la taquicardia ventriculares. No obstante, los modelos experimentales han demostrado que las nuevas terapéuticas farmacológicas pueden disminuir el tiempo de fibrilación ventricular y aumentar la frecuencia de actividad eléctrica sin pulso y bradiarritmias.[6]

En las series más largas de reporte de PCR, 35% de los eventos se debieron a hemorragia y 44% a cardiopatía isquémica.[7]

Esta evidencia podría proponer dos escenarios: el primero, eventos de fibrilación y taquicardia ventriculares, donde la principal causa es cardiopatía isquémica, y el segundo escenario indica actividad eléctrica sin pulso y bradiarritmias, donde la principal causa podría deberse a hemorragia. Sin embargo, 21% de las causas no se deben a los dos escenarios anteriores, y si bien la incidencia de depresión miocárdica que lleva a PCR por fármacos anestésicos ha disminuido en las últimas décadas, aún se reportan cifras de hasta 18%.[8]

El manejo de una vía aérea difícil se asocia con un aumento de riesgo de PCR de hasta 11%.[9]

Un error en el manejo anestésico es la causa de hasta 2% de los eventos de PCR, de los cuales hasta 53% se deben a un factor humano.[10,11]

Los pacientes nunca se consideran lo suficientemente a salvo, por lo que siempre debe tenerse un programa de seguridad.[12]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

FASES DE LA REANIMACIÓN CEREBROCARDIOPULMONAR

Independientemente del escenario de que se trate, las fases de la reanimación son las mismas y los protocolos y algoritmos diagnósticos terapéuticos son igualmente efectivos.

Fase I: etapa eléctrica del minuto o al minuto tres

Cuando se detecta que un paciente presenta PCR debe activarse el sistema médico de emergencia e iniciar una RCCP básica.

Una prioridad consiste en establecer si el inicio de la reanimación ocurrió antes de los primeros tres minutos después del paro o después de este tiempo, debido a las implicaciones terapéuticas y pronósticas que conlleva.[13]

Detección antes de tres minutos

Si un PCR es detectado antes de los tres primeros minutos[14] de ocurrido el evento, la reserva energética del organismo es suficiente para mantener la viabilidad celular. La principal prioridad es revertir la causa, que debe dividirse en uno de dos escenarios:

- Escenario 1: ritmos desfibrilables. Detección de ritmos desfibrilables, es decir, de fibrilación ventricular (FV) o taquicardia ventricular (TV) sin pulso. La prioridad es desfibrilar lo más pronto posible.
- Escenario 2: ritmos no desfibrilables. Asistolia, actividad eléctrica sin pulso.

En estas situaciones debe iniciarse una RCCP de alta calidad con compresiones efectivas en el lugar correcto: exactamente a la mitad de la línea intermamaria. Cada compresión provoca un pulso palpable y compresiones rápidas (al menos 100 en un minuto), junto con ventilaciones efectivas (cada insuflación expande levemente ambos hemitórax) que evitan la hiperventilación. En segundo lugar, debe evitarse al máximo la interrupción de las compresiones torácicas, mientras se busca alguna causa reversible del paro descartando todas las Hs y todas las Ts.

Detección después de tres minutos

Si ya pasaron más de tres minutos desde el momento del PCR, la efectividad de la desfibrilación disminuye de manera importante y el paciente debe atenderse como si se encontrara en la fase II —circulatoria. En caso de que no sea posible determinar cuánto tiempo pasó desde el inicio de la reanimación, deberá considerarse que han pasado más de tres minutos. Sin embargo, esta situación no puede permitirse durante un evento anestésico o en la sala de recuperación, donde el monitoreo debe ser continuo. Si se presenta una situación de este tipo, todo el personal médico y de enfermería deberá reunirse y discutir las fallas que llevaron a una ausencia de monitoreo y retraso en la respuesta.[15]

Etapa II: fase circulatoria del minuto 3 al minuto 10

Pasados los primeros tres minutos del paro cardiorrespiratorio la prioridad, se tenga un ritmo meritorio de desfibrilación o no, es ofrecer un ciclo de RCCP de alta calidad,[16] es decir, compresiones efectivas e ininterrumpidas, 30 compresiones y dos ventilaciones por cinco ciclos si no se tiene un control avanzado de la vía aérea (tubo endotraqueal correcto en la posición correcta y globo inflado) o al menos 100 compresiones y 15 ventilaciones por minuto por dos minutos si se tiene un control avanzado de la vía aérea.

En este escenario, la desfibrilación pasa a un segundo término y no deben suspenderse los ciclos de compresiones–ventilaciones hasta que se haya terminado un ciclo de reanimación. Lo anterior obedece al hecho de que la desfibrilación después de tres minutos de paro cardiorrespiratorio es más efectiva si antes de llevarla a cabo se ofrece un ciclo de RCCP de alta calidad. Al término del ciclo 30 x 2 x 5 el paciente deberá de contar con oxígeno (administrado a través de un sistema de bolsa–máscara–reservorio en concentración a 100% y flujo de 10 L/min), acceso intravenoso útil y monitoreo electrocardiográfico, de preferencia mediante un sistema de parches que permitan el monitoreo y la terapia eléctrica (desfibrilación–cardioversión–marcapaso). Hay que recordar que la combinación oxígeno–IV–monitor es una sola palabra y no debe faltar en ningún paciente al término del primer ciclo de compresiones torácicas, y que ninguna de estas intervenciones debe interrumpir las compresiones torácicas.

Después de terminado el primer ciclo de RCCP, la prioridad consiste en revalorar el escenario y dividirlo en una de dos situaciones:

1. Detección de ritmos meritorios de terapia eléctrica:
   - **a.** Ritmos desfibrilables–fibrilación ventricular y taquicardia ventricular sin pulso.
   - **b.** Ritmos cardiovertibles–taquicardias ventriculares y supraventriculares en pacientes inestables.
2. Detección de ritmos no meritorios de terapia eléctrica:
   - **a.** Asistolia.
   - **b.** Actividad eléctrica sin pulso.
   - **c.** Ritmos con pulso y datos de perfusión inadecuada.
   - **d.** Ritmos con pulso con datos de perfusión adecuada.

En los escenarios c y d es necesario iniciar los cuidados posreanimación que se verán más adelante.

Fase III: etapa metabólica del minuto 10 en adelante

Transcurridos los primeros 10 minutos de la atención de un paro cardiorrespiratorio, el organismo entra en una etapa metabólica caracterizada por una serie de eventos muy parecidos a los que se suceden en un choque séptico, en especial una respuesta inflamatoria sistémica y una depresión miocárdica.[17] En esta etapa la prioridad la conforman los cuidados posteriores a la reanimación (figuras 41–1 y 41–2).

REANIMACIÓN CEREBROCARDIOPULMONAR BÁSICA

Una vez detectada la ausencia de respuesta y alertado el equipo de paro, hay que informar al cirujano para que se interrumpa el procedimiento quirúrgico; si esto no es posible, el plan quirúrgico debe cambiar a un procedimiento de control de daños e iniciarse la RCCP básica.[18] La vía aérea debe permeabilizarse con la maniobra de ligera extensión del cuello o retracción de la mandíbula en los casos de sospecha de lesión cervical. En menos de 10 seg se debe confirmar la ausencia de esfuerzo respiratorio útil. Una vez confirmada la ausencia de esfuerzo respiratorio, hay que realizar dos ventilaciones útiles —definidas como las ventilaciones que expandan levemente cada hemitórax—; en caso de no lograr la primera ventilación, se debe reacomodar la vía aérea y si no se logra la segunda ventilación, deberá procederse al flujograma de manejo de vía aérea y confirmar en menos de 10 seg la presencia de pulso. En los pacientes en procedimiento anestésico pueden revisarse los dispositivos de monitoreo no invasivo e invasivo, como el trazo electrocardiográfico, la curva de pulsooximetría o la línea arterial, pero no se debe perder tiempo en confirmar el adecuado funcionamiento de estos dispositivos; no hay que olvidar que se debe "mirar al paciente y no al monitor". Si se corrobora la ausencia de pulso, deberá comenzarse la parte más importante de la reanimación cerebrocardiopulmonar, es decir, el restablecimiento de la circulación mediante compresiones torácicas efecti-

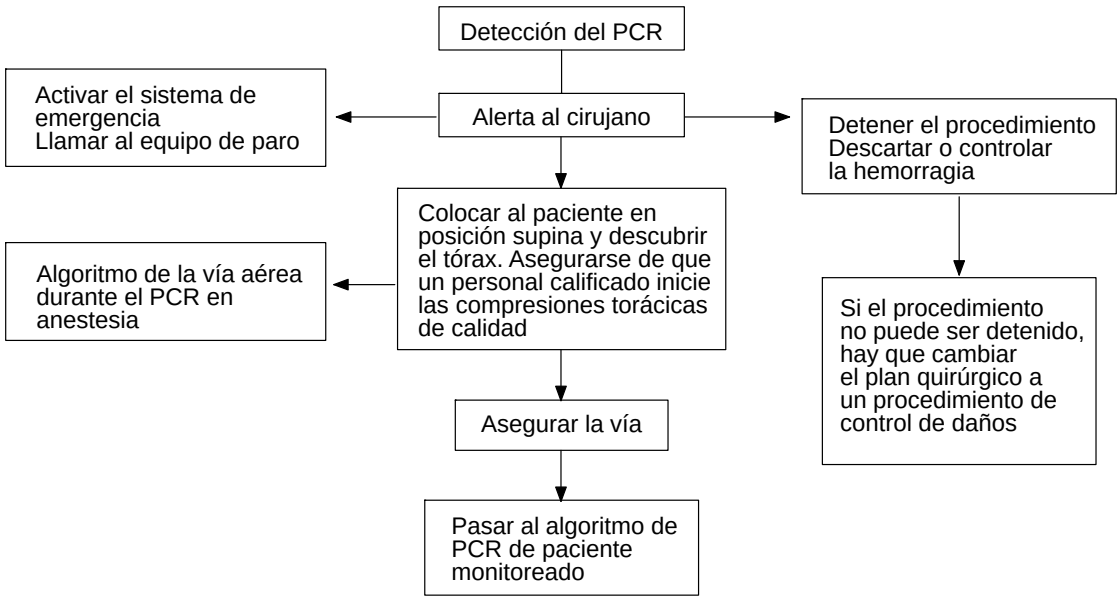


Figura 41–1. Flujograma de atención del PCR durante un procedimiento anestésico.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

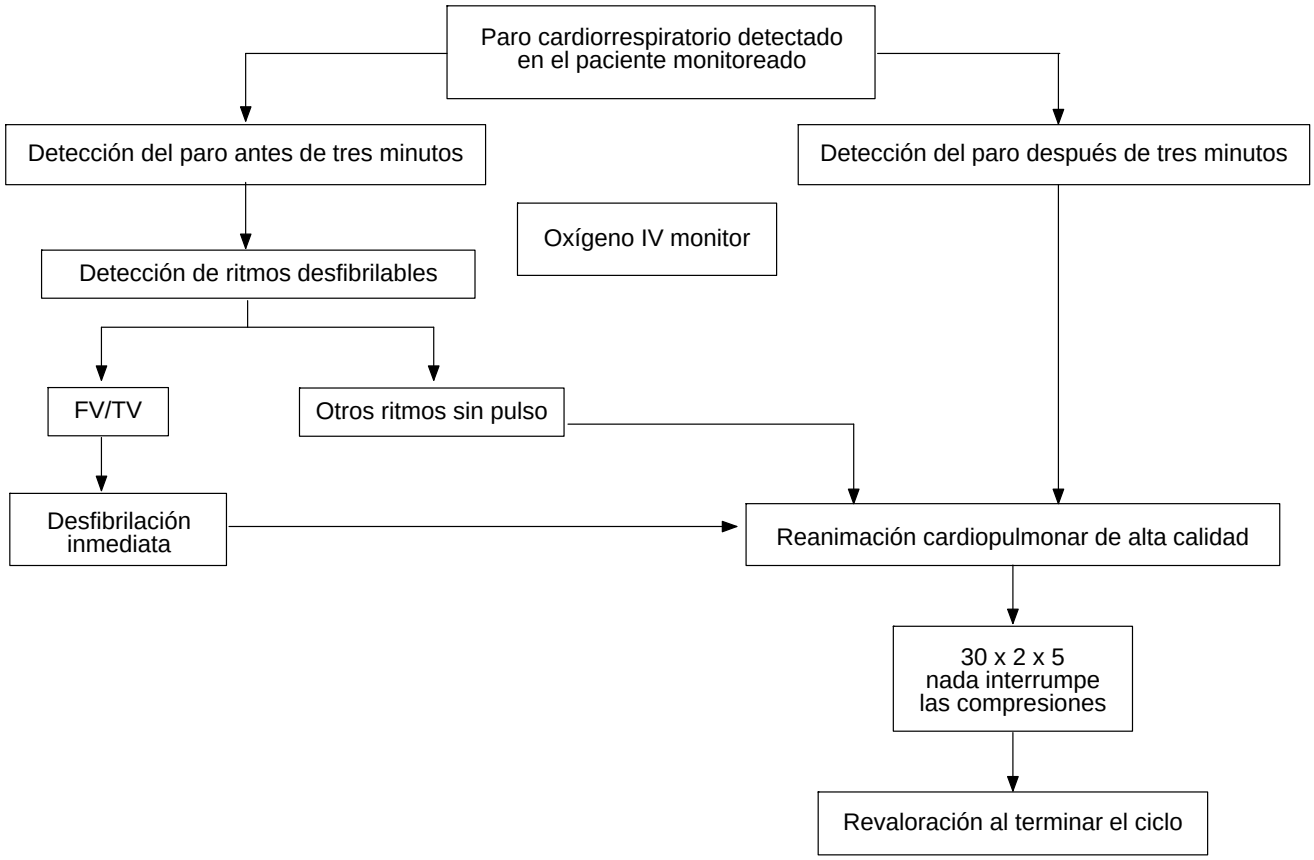


Figura 41–2. Flujograma de atención del PCR en el paciente monitoreado.

vas. Cada compresión se realiza en el punto correcto (exactamente a la mitad de la línea recta imaginaria que cruza ambos pezones), asegurándose de que cada una hunda un tercio del tórax —de 2 a 3 pulg— y, lo más importante, provoque un pulso femoral o carotídeo palpable, por lo que se requieren al menos 100 compresiones torácicas rápidas por minuto. Si el paciente no tiene una vía aérea controlada avanzada (tubo correcto en posición correcta, globo inflado), deberán proporcionarse dos ventilaciones útiles (cada ventilación expande levemente ambos hemitórax) tras 30 compresiones, repitiendo el ciclo cinco veces. Si el paciente se encuentra correctamente intubado, deberán realizarse de manera asincrónica 100 compresiones y 15 ventilaciones por minuto. Algunos autores abogan por que las compresiones no se interrumpan durante las ventilaciones, con un ciclo de 100 compresiones y 15 ventilaciones esté el paciente intubado o no lo esté. El último consenso de ACLS apoya la interrupción de las compresiones para la ventilación hasta que la vía aérea se encuentre correctamente intubada.

Hay que subrayar que la prioridad consiste en una reanimación de calidad e ininterrumpida, por lo que no se deben interrumpir las compresiones una vez iniciado un ciclo de 30 x 2 x 5 o de 100 compresiones por minuto; los esfuerzos se encaminan a no interrumpir el ciclo y, en su defecto, hacer todo lo posible por que dichas interrupciones duren menos de 20 seg.

REANIMACIÓN CEREBROCARDIOPULMONAR AVANZADA

Tres intervenciones definen la reanimación avanzada. La primera es la terapia eléctrica (desfibrilación), la segunda es la terapia farmacológica y la tercera es el control definitivo de la vía aérea (figura 41–3).

TERAPIA ELÉCTRICA

Desfibrilación

Un adecuado monitoreo permite la detección inmediata de un ritmo meritorio de terapia eléctrica FV/TV sin

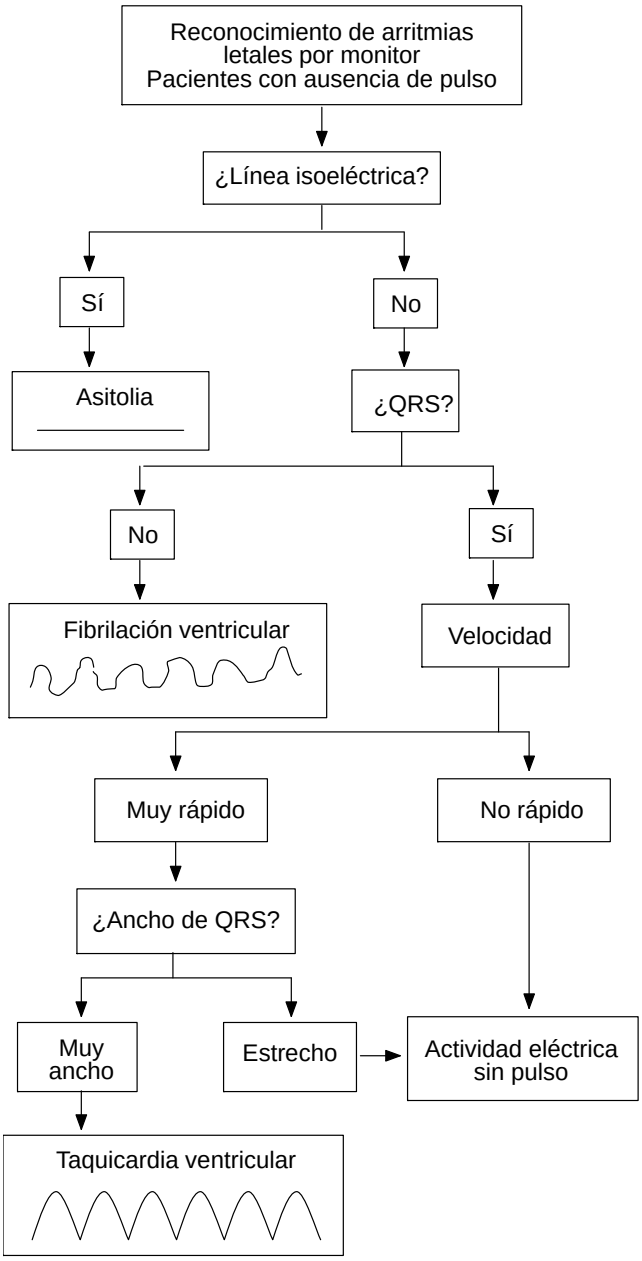


Figura 41–3. Flujograma diagnóstico de arritmias letales por monitor en pacientes sin pulso.

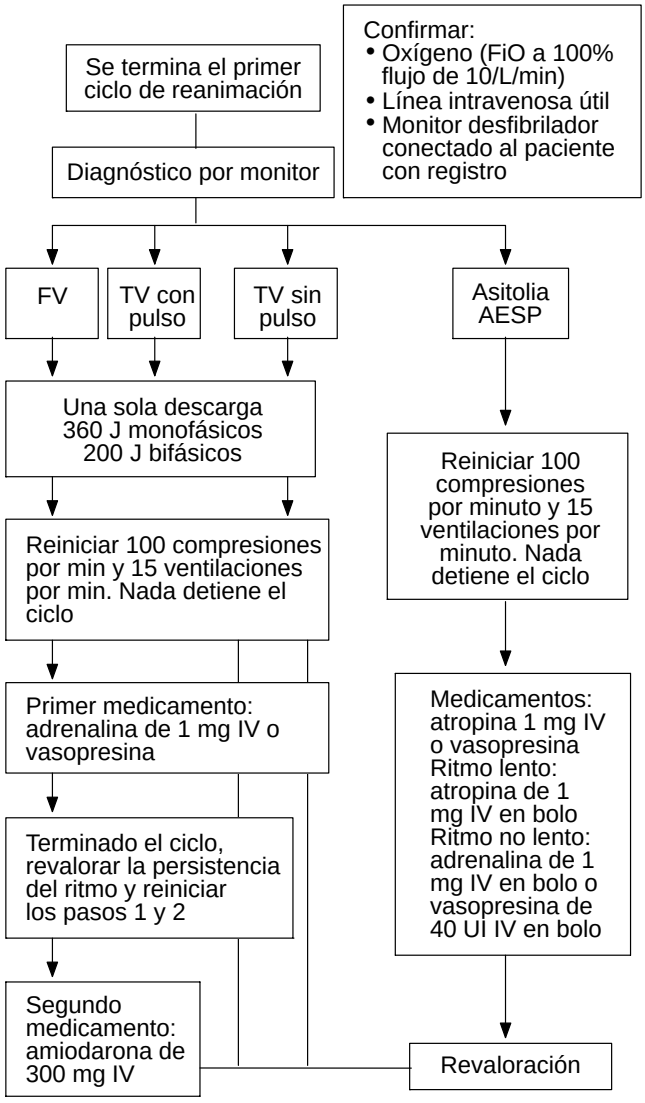


Figura 41–4.

pulso y una pronta, efectiva y segura desfibrilación.[19] Este escenario es el que debe presentarse en 100% de los casos de PCR durante un monitoreo transanestésico.

La desfibrilación debe llevarse a cabo de manera inmediata —antes de cumplirse el primer minuto de iniciada la FV o TV sin pulso—, efectiva —los parches o palas están adecuadamente colocados y con una presión adecuada sobre el tórax y la intensidad de la descarga en el punto máximo: 200 J para monitores bifásicos y 360 J para monitores monofásicos— y segura —antes de administrar la descarga hay que asegurarse de que nadie está en contacto con el paciente.

Una vez administrada la descarga se debe reiniciar de inmediato la RCCP, sin perder tiempo ni siquiera para ver si ocurrió algún cambio en el monitor o en las condiciones del paciente. Aun si el paciente recobra el pulso, el riesgo de compresiones torácicas es muy bajo y mucho menor que el riesgo de interrumpir las compresiones para valorar cambios en el monitor o la presencia de pulso en el paciente, o para administrar una nueva descarga si está indicada, la cual será más efectiva si primero se termina un ciclo de RCCP básica.

Administración de fármacos y trabajo en equipo

Todos los medicamentos y procedimientos durante la RPC deben realizarse mediante un trabajo en equipo a

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

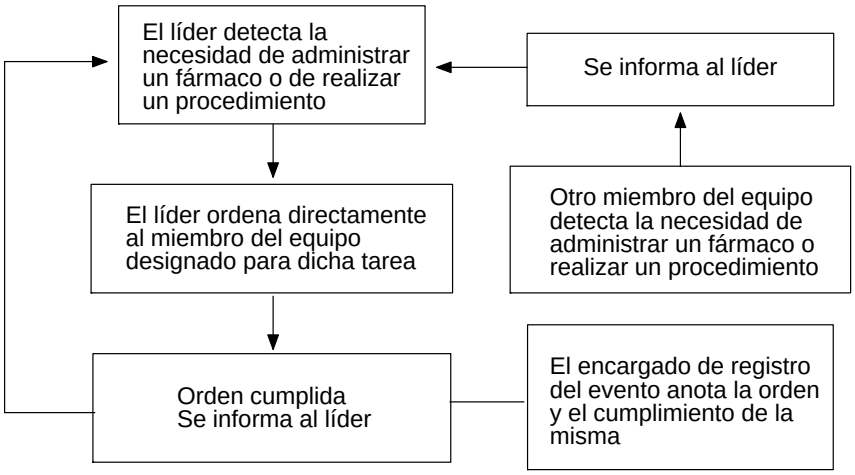


Figura 41–5.

través de un circuito cerrado de orden–acción–registro (figura 41–5).

1. Se detecta la necesidad de administrar un fármaco.
2. Se informa al equipo la necesidad de administrar dicho fármaco.
3. Se le da la orden correcta a la persona correcta.
4. La persona correcta administra el fármaco correcto en bolo y posteriormente se administran 20 mL de solución salina; si el fármaco se administra por una vía periférica en las extremidades superiores, se solicita que se levante el brazo del paciente para asegurar la llegada del medicamento a la circulación central.
5. Se informa a la persona que dio la orden que ésta fue sido cumplida correctamente.
6. Se registra el proceso.

Siempre hay que recordar que ninguna persona, por más conocimientos o destrezas que posea, puede por sí sola atender un PCR, puesto que el trabajo en equipo es fundamental.

FÁRMACOS

En los primeros tres minutos es prioritario detectar ritmos meritorios de terapia eléctrica (desfibrilación de FV o TV sin pulso), pero si ya pasaron más de tres minutos o el ritmo inicial de terapia eléctrica no es meritorio, la prioridad es iniciar la RCCP y administrar el primer fármaco, que siempre consiste en un vasopresor: adrenalina de 1 mg intravenosa cada tres minutos durante el tiempo que el paciente permanezca sin pulso o 40 U de vasopresina más una segunda dosis a los 20 min si el paciente permanece sin pulso.

El segundo medicamento siempre es un antiarrítmico y consiste en amiodarona de 300 mg intravenosa en bolo y el inicio de una infusión de amiodarona de 900 mg para 24 h. Ante la actividad eléctrica sin pulso con ritmos lentos se debe administrar atropina de 1 mg intravenosa.

El bicarbonato es el fármaco de elección ante la presencia de hipercalemia con reperfusión electrocardiográfica en dosis de 1 mEq/kg o intoxicación por antidepresivos tricíclicos en dosis de 1 mEq/kg (figura 41–6).

ALGUNAS CONSIDERACIONES EN EL MANEJO DE LA VÍA AÉREA DURANTE EL PCR

Una gran parte de los pacientes dentro del quirófano están intubados. En el flujograma de vía aérea se presenta un abordaje sistemático que no pretende resolver 100% de los problemas, pero puede ser un auxiliar en cada caso.

Deben recordarse dos simples principios: en primer lugar, todo tubo que se coloca durante una reanimación cardiopulmonar o que se utiliza durante una reanimación cardiopulmonar está mal puesto hasta que no se demuestre lo contrario (sin importar quién lo haya colocado).

En segundo lugar, el paciente en paro cardiorrespiratorio no necesita un tubo endotraqueal, sino una adecuada ventilación (definida como una adecuada expansión

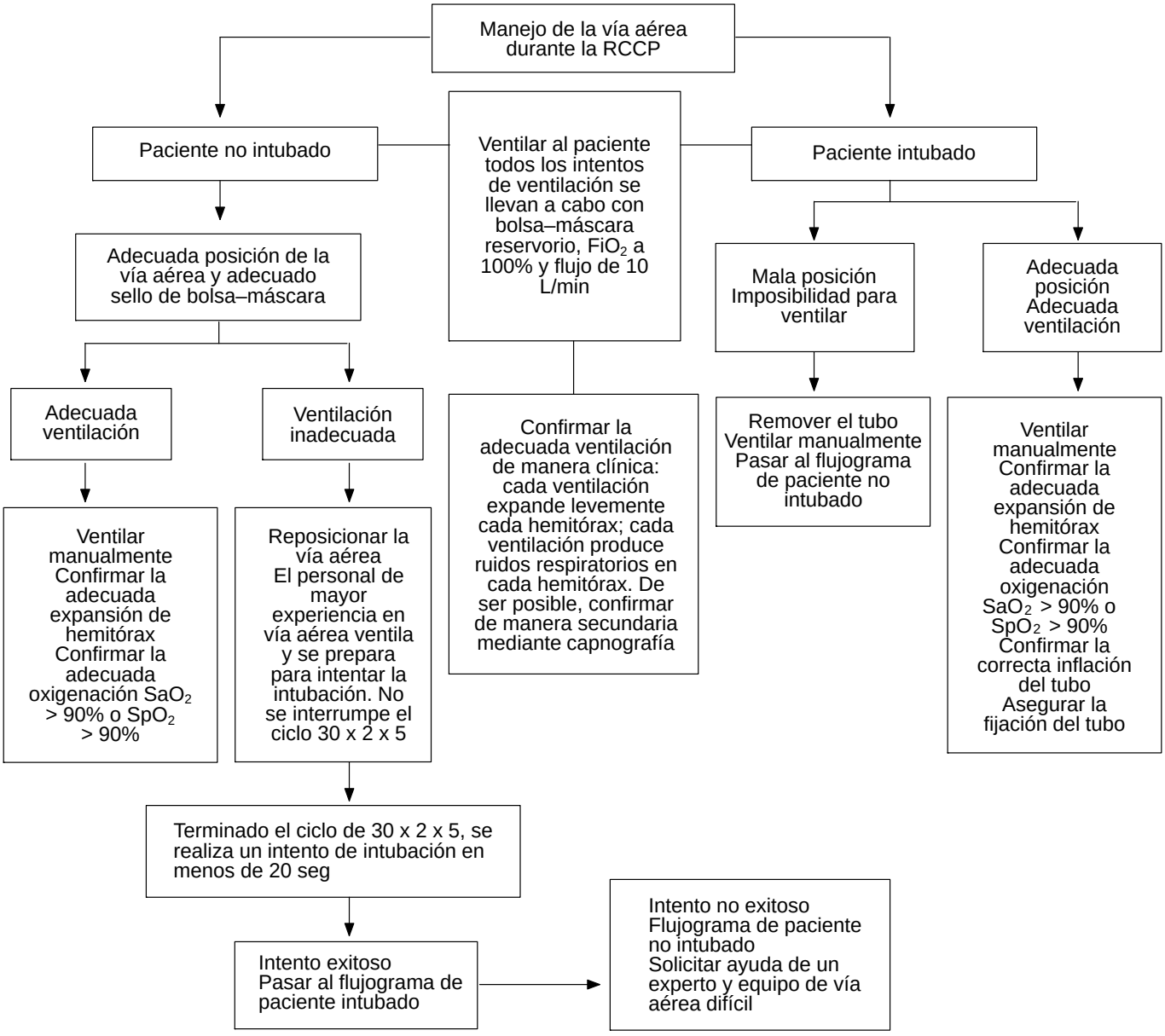


Figura 41–6. Algunas consideraciones en el manejo de la vía aérea durante el PCR.

de cada hemitórax con cada ventilación y la presencia de ruidos respiratorios en cada hemitórax con cada ventilación).

El verdadero problema no es un paciente que no puede ser intubado, sino un paciente que no puede ser ventilado.

Como se describe en el flujograma, durante una reanimación cardiopulmonar la prioridad es ventilar, no intubar, y si no se puede ventilar se debe continuar con compresiones torácicas hasta que se logre ventilar al paciente (sin importar el medio utilizado para lograrlo, sea traqueostomía, por intubación guiada por fibroscopia, etc.).[20]

MONITOREO DEL PARO CARDIORRESPIRATORIO EN ANESTESIA

El monitoreo clínico durante la reanimación cardiopulmonar es fundamental; en primer lugar debe asegurarse que cada compresión provoque un pulso carotídeo o femoral palpable, y en segundo lugar debe asegurarse que cada ventilación provoque una ligera expansión de ambos hemitórax. Los monitoreos más avanzados son prioritarios en la sala de operaciones, pero cuatro de ellos son de especial atención:

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capnografía

La capnografía durante el manejo de la vía aérea ayuda a confirmar de manera secundaria (después de la confirmación clínica) la adecuada colocación de un tubo endotraqueal. Por otro lado, durante el paro cardiorrespiratorio los niveles de presión exhalada de CO_2 ($PECO_2$) disminuyen notablemente como un reflejo del bajo gasto cardiaco, por lo que los pacientes con $PECO_2 < 14$ mmHg pueden considerarse como pacientes subreanimados con pronóstico sombrío, en comparación con los pacientes que después de 20 min de maniobras mantienen una $PECO_2 > 14$ mmHg.[21]

Saturación venosa central de O_2

Durante la reanimación cardiopulmonar la SvO_2 desciende a niveles muy bajos que van de 5 a 20%. Si los intentos de reanimación cardiopulmonar no logran aumentar la SvO_2 a valores > 40%, la mortalidad puede ser de hasta 20%; el pronóstico mejora al lograr valores > 60%, que son las cifras de la mayoría de pacientes que regresan a una circulación espontánea útil. Por ello, el monitoreo de la SvO_2 parece ser un parámetro prioritario en el monitoreo de reanimación cardiopulmonar.

El mantenimiento de valores de $SvO_2 < 40$ a 50% tras una reanimación exitosa predice un nuevo evento de paro cardiorrespiratorio entre 60 y 70% de los casos. Algunos expertos recomiendan mantener una $SvO_2 > 70\%$, pero ningún estudio se ha llevado a cabo hasta el momento para confirmar el valor de esta recomendación. Por último, los nuevos dispositivos que permiten el monitoreo de SvO_2 de manera continua son una prometedora herramienta para guiar los esfuerzos de reanimación cardiopulmonar.[22]

PLETISMOGRAFÍA DE PULSO Y LÍNEA ARTERIAL

La línea arterial puede confirmar la presencia de una actividad eléctrica sin pulso. Las compresiones torácicas adecuadas pueden confirmarse mediante la onda provocada en la línea arterial con cada compresión y pueden ser una herramienta en el reconocimiento del regreso a la circulación espontánea útil.

El monitoreo de la pulsooximetría permite tener un subrogado de la línea arterial.[23] Una onda pletismográfica provocada con cada compresión puede indicar una adecuada compresión torácica. En la experiencia del autor de este capítulo, las compresiones torácicas y ventilaciones adecuadas pueden lograr que la pulsooximetría se eleve incluso a valores de 90% o mayores.

PROTOCOLO DEL DIAGNÓSTICO DE CAUSA DE PARO CARDIOPULMONAR Y ULTRASONIDO

El ultrasonido se ha propuesto como la herramienta más prometedora de monitoreo durante la reanimación cardiopulmonar. Las propuestas de modificaciones en los algoritmos de reanimación están ahora bajo evaluación.[24] Contar con el personal y equipo necesarios para llevar a cabo un rastreo ultrasonográfico constituye una ayuda invaluable durante la reanimación de un paro cardiopulmonar, sobre todo en las difíciles condiciones que se presentan en el quirófano.

Durante la PCR, en especial ante ritmos no meritorios de terapia eléctrica, encontrar la etiología del paro cardiopulmonar y corregirla constituye la intervención terapéutica más útil después de la RCCP. Esto puede lograrse descartando las causas más comunes y letales de paro cardiorrespiratorio, así como todas las Hs y todas las Ts (cuadro 41–1).

La hipoxia es la primera en la lista y la mejor forma de descartar que fue ella la que llevó al paciente al paro cardiorrespiratorio consiste en asegurarse de que el paciente no la padece, ventilar adecuadamente (cada ventilación expande ambos hemitórax) y administrar O_2 suplementario a 100% (bolsa–máscara–reservorio con flujo de O_2 a 10 L/min.). El segundo punto que hay que corregir es la hipovolemia; si ésta es la causa del paro cardiopulmonar, las pequeñas cantidades de volumen, como 250 cm^3 de cristaloides o 100 cm^3 de coloides, pueden mejorar la hemodinamia del paciente. Siempre hay que descartar hipoxia e hipovolemia como causa de paro cardiorrespiratorio.

La hipercalemia y la hipocalemia son una causa frecuente de paro cardiopulmonar, especialmente en cier-

Cuadro 41–1.

Hs	Ts
Hipoxia	Trombo coronario
Hipovolemia	Trombo pulmonar
Hidrogeniones (acidosis–alcalosis)	Trombo cerebral
Hipercalemia/hipocalemia	Tensión (neumotórax)
Hipotermia	Tamponade
Hipoglucemia	Tóxicos (fármacos)

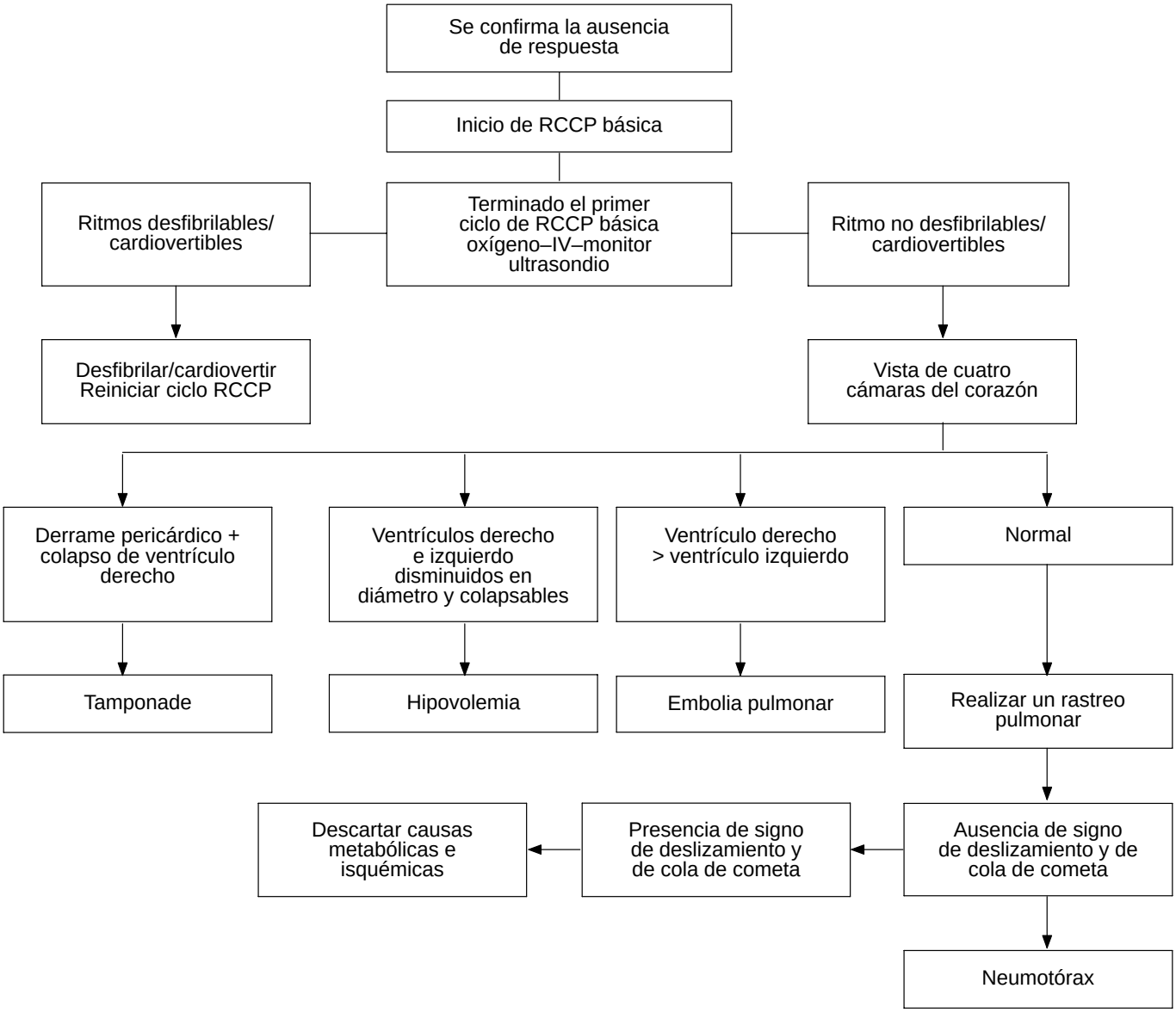


Figura 41–7.

tas condiciones clínicas, como insuficiencia renal, administración de K intravenoso/hemodiálisis, etc.

Los trastornos ácido–base (hidrogeniones), especialmente la acidosis, son la siguiente "H" que hay que descartar o corregir. La hipotermia es la causa más fácil de descartar durante un paro cardiorrespiratorio; basta con tocar al paciente y recordar que un paciente no esta frío y muerto hasta que no esté caliente y muerto, además de que la corrección de la hipotermia puede ser la medida necesaria para revertir una fibrilación ventricular, sin olvidar que la terapia eléctrica no es una opción hasta que la temperatura es > 35 °C.

La hipoglucemia debe descartarse y corregirse durante un evento de paro cardiopulmonar, especialmente por sus implicaciones en el pronóstico neurológico del paciente.

La primera "T" a descartar son los tóxicos o fármacos anestésicos que pueden provocar depresión miocárdica, bradiarritmias y actividad eléctrica sin pulso.

La siguiente "T" a descartar son los trombos. En caso de trombosis coronaria se deben analizar los registros electrocardiográficos y realizar una curva enzimática, en especial con pruebas rápidas de detección de troponinas (figura 41–7).

Tromboembolia pulmonar, tamponade o neumotórax a tensión. Probablemente sea en estas entidades donde el ultrasonido durante la RCCP tenga la mayor utilidad.[25]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tamponade

Los médicos urgenciólogos pueden detectar derrame pericárdico y datos de tamponade con una especificidad de 96% y una sensibilidad de 98%. Sin embargo, el criterio clínico y los antecedentes deben considerarse para determinar si el derrame pericárdico es un hallazgo o la causa del paro cardiorrespiratorio.

Hipovolemia

Una vista cualitativa de los ventrículos muy disminuidos puede hacer sospechar la presencia de hipovolemia. La visualización de la vena cava inferior < 5 mm en un paciente en paro cardiorrespiratorio es muy sugestiva de hipovolemia, mientras que un diámetro > 20 mm es un indicador de hipervolemia.

Embolia pulmonar

La dilatación del ventrículo derecho y un crecimiento mayor respecto del ventrículo izquierdo constituyen un dato sugestivo de embolia pulmonar con una especificidad de 81% y un valor predictivo de 71%. Estos hallazgos deben ser evaluados nuevamente en el contexto de cada caso.

Neumotórax

Al colocar el transductor a nivel del segundo espacio intercostal y la línea clavicular media se obtienen dos datos sonográficos: el signo de deslizamiento y el de la cola de cometa; la ausencia de estos dos signos es sugestiva de neumotórax. Se obtiene una sensibilidad de 92% y una especificidad de 96%, incluso por parte del personal no especializado en ultrasonografía.

La ventana ultrasonográfica en una vista de cuatro cámaras del corazón —la visualización de la vena cava inferior y ambos hemitórax a nivel del segundo espacio intercostal y la línea clavicular media— es una muy prometedora ventana de oportunidades para el paciente que debe ser explorada en futuros estudios.

Cuidados posteriores a la reanimación

Las metas que se enumeran a continuación son una propuesta para un mejor cuidado de los pacientes tras un evento de PCR, especialmente en eventos con una duración mayor de 10 min, pero aún no se cuenta con suficientes pruebas para recomendarlas en la práctica diaria:[26]

1. Temperatura:
   - Evitar fiebre en las siguientes 48 h.
   - Hipotermia controlada T de 33 a 34 °C durante al menos 48 h. Recalentar lentamente < 1 °C/h.
2. Cardiovascular:
   - Mantener la presión arterial media > 70 mmHg y < 110 mmHg durante las primeras 24 h.
   - $SvcO_2$ > 70%.
   - Monitoreo y control farmacológico de arritmias.
   - Considerar terapia de reperfusión y manejo antiisquémico óptimo según se indique en cada caso.
3. Respiratorio:
   - Mantener SpO_2 > 93% con FiO_2 < 60%.
   - Mantener normocapnia $PaCO_2$ de 35 mmHg.
4. Metabólico:
   - Evitar eventos de hiperglucemia/hipoglucemia. Mantener la glucosa > 80 mg/dL y < 150 mg/dL.
   - Mg > 2 mmol/L.
   - K > 4.5 mEq/L.

Todas estas metas deben lograrse a la brevedad posible y mantenerse al menos durante 24 h.

Establecimiento de un pronóstico

Pronóstico de recuperación neurológica:[27] La mayoría de la mejoría clínica se presenta en las primeras 24 h. Si un paciente no recupera el estado de alerta en las primeras 24 h tras un evento de PCR, existe sólo 10% de probabilidades de alguna recuperación neurológica. Luego de 72 h de coma, la posibilidad de recuperación neurológica disminuye a 5%. Prácticamente no existe recuperación neurológica después de dos semanas de coma. Otros datos de mal pronóstico incluyen:

1. Ausencia de reflejo corneal a las 24 h.
2. Ausencia de respuesta fotomotora a las 24 h.
3. Ausencia de retiro al dolor a las 24 h.

CONCLUSIÓN

Un paciente entra en quirófano cuando se determina que los beneficios superan a los riesgos, pero los riesgos

existen y hay que saber que nunca se cuenta con la suficiente preparación ante la presencia de un incidente. Tomar cursos de actualización de RCCP y revisar el equipo de paro antes de cada procedimiento nunca será suficiente, pero no tomar estas medidas siempre será una garantía de que la tragedia estará presente.

REFERENCIAS

1. **Carabini L, Tamul P, Afifi S:** Cardiopulmonary to cardio–cerebral resuscitation: current challenges and future directions. *International Anesthesiol Clin* 2009;47(1):1–13.
2. **Abella BS, Alvarado JP, Myklebust HB, Edelson DP, Barry ARN *et al.:*** Quality of cardiopulmonary resuscitation during in–hospital cardiac arrest. *JAMA* 2005;293:305–310.
3. **Runciman WB, Morris RW, Watterson LM, Williamson JA, Paix AD:** Crisis management during anaesthesia: cardiac arrest. *Qual Saf Health Care* 2005;14:e14.
4. **Biboulet P, Aubas P, Dubourdieu J *et al.:*** Fatal and non fatal cardiac arrests related to anesthesia. *Can J Anaesth* 2001; 48:326–332.
5. **Braz LG, Modolo NS, do Nascimento P Jr *et al.:*** Perioperative cardiac arrest: a study of 53 718 anaesthetics over 9 year from a Brazilian teaching hospital. *Br J Anaesth* 2006; 96:569–575.
6. **Wang H, Tang W, Ristagno G, Li Y, Sun S *et al.:*** The potential mechanisms of reduced incidence of ventricular fibrillation as the presenting rhythm in sudden cardiac arrest. *Crit Care Med* 2009;37:26–31.
7. **Sprung J, Warner ME, Contreras MG *et al.:*** Predictors of survival following cardiac arrest in patients undergoing noncardiac surgery: a study of 518 294 patients at a tertiary referral center. *Anesthesiology* 2003;99:259–269.
8. **Bhananker SM, Ramamoorthy C, Geiduschek JM *et al.:*** Anesthesia–related cardiac arrest in children: update from the Pediatric Perioperative Cardiac Arrest Registry. *Anesth Analg* 2007;105:344–350.
9. **Mort TC:** Emergency tracheal intubation: complications associated with repeated laryngoscopic attempts. *Anesth Analg* 2004;99:607–613.
10. **Irita K, Kawashima Y, Iwao Y *et al.:*** Annual mortality and morbidity in operating rooms during 2002 and summary of morbidity and mortality between 1999 and 2002 in Japan: a brief review. *Masui* 2004;53:320–335.
11. **Kawashima Y, Takahashi S, Suzuki M *et al.:*** Anesthesia–related mortality and morbidity over a 5 year period in 2 363 038 patients in Japan. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47:809–817.
12. **Hart EM, Owen H:** Errors and omissions in anesthesia: a pilot study using a pilot's checklist. *Anesth Analg* 2005;101: 246–250.
13. **Myron LW, Lance BB:** Resuscitation after cardiac arrest. A 3 —phase time— sensitive model. *JAMA* 2002;23:3035–3038.
14. **Vinay MN, Gregory LL, Mary AP:** First documented rhythm and clinical outcome from in–hospital cardiac arrest among children and adults. *JAMA* 2006;295:50–57.
15. **Bacon AK, Morris RW, Runciman WB, Currie M:** Crisis management during anaesthesia: recovering from a crisis. *Qual Saf Health Care* 2005;14:e25.
16. **Berg RA, Hilwig RW, Berg MD *et al.:*** Immediate post shock chest compressions improve outcome from prolonged ventricular fibrillation. *Resuscitation* 2008;78:71–76.
17. ILCOR: Post cardiac arrest syndrome: a consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 2008;118:2452–2483.
18. International Liaison Committee on Resuscitation: 2005 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations: parts 1–8. *Resuscitation* 2005;67:181–314.
19. **Nolan JPA, Soar JB:** Defibrillation in clinical practice. *Curr Opin Critic Care* 2009. (En prensa.)
20. **Lavery GG, McCloskey BV:** The difficult airway in adult critical care. *Crit Care Med* 2008;36(7):2163–2173.
21. **Kolar M, Krizmaric M, Klemen P, Grmec S:** Partial pressure of end–tidal carbon dioxide successful predicts cardiopulmonary resuscitation in the field: a prospective observational study. *Crit Care* 2008;12(5):R115.
22. **Rivers EP, Rady MY, Martin GB *et al.:*** Venous hyperoxia after cardiac arrest: characterization of a defect in systemic oxygen utilization. *Chest* 1992;102:1787–1793.
23. **Reisner A, Shaltis PA, McCombie D, Asada HH:** Utility of the photoplethysmogram in circulatory monitoring. *Anesthesiology* 2008;108(5):950–958.
24. **Breitkreutz R, Walcher F, Seeger FH:** Focused echocardiographic evaluation in resuscitation management: concept of an advanced life support–conformed algorithm. *Crit Care Med* 2007;35(5)(Suppl):S150–S161.
25. **Hernández C, Shuler K, Hannan H, Sonyika C, Likourezos A:** C.A.U.S.E.: cardiac arrest ultra–sound exam, a better approach to managing patients in primary non–arrhythmogenic cardiac arrest. *Resuscitation* 2008;76:198– 206.
26. Early goal–directed hemodynamic optimization combined with therapeutic hypothermia in comatose survivors of out–of–hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2009;80(4):418–424.
27. **Booth MC, Boone RH, Tomlinson G, Detsky AS:** Is this patient dead, vegetative, or severely neurologically impaired? Assessing outcome for comatose survivors of cardiac arrest. *JAMA* 2004;291:870–879.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 42

Pedagogía médica

Verónica Luna Ordorica

INTRODUCCIÓN

No es maestro aquel que tiene más alumnos, sino quien forma más maestros.

Hay millones de personas que carecen de cualquier forma de atención médica profesional. En muchas zonas los servicios hospitalarios siguen siendo primitivos, los medicamentos escasos y las tasas de mortalidad elevadas. Es por ello que se requiere una formación adecuada, un personal de salud debidamente educado y formado por escuelas de medicina e instalaciones con las cuales trabajar. Como médicos no pueden mejorar las instalaciones del lugar, pero sí pueden mejorar la forma en la que enseñan a los alumnos.

En esta época de especialización, poco informada de las doctrinas y los progresos, esta discrepancia es mayor en las escuelas de medicina y de educación; no hay un interés por comunicarse entre sí. En las universidades la función esencial es la educación y la formación de la juventud. La medicina tiene su propio conjunto de materias y sus propias técnicas pedagógicas, pero el alumno se encuentra frente a un gran problema al absorber conocimientos y utilizarlos en especial para la medicina.

Debe haber una verdadera comunicación entre las escuelas de educación y las de medicina para ayudar en el proceso de enseñanza, y esta interdependencia debe apoyar a los alumnos en formación integral. Debe estimularse a los estudiantes de medicina a intensificar la introspección y la crítica de la situación existente.

El problema actual es que las escuelas de educación no responden a las necesidades que formula el educador médico que sabe cuáles son sus responsabilidades como docente en las escuelas de medicina. El docente de medicina tiene una gran responsabilidad frente a sus alumnos. De acuerdo con Platón: *Más importante que la ciencia de gobernar al pueblo es la ciencia de educar a la juventud*.[1]

Hoy en día, en muchas escuelas de medicina se presta relativamente poca atención a las aptitudes de educador en la selección de profesores y jefes de departamentos. Muy pocos científicos de la medicina están familiarizados con las investigaciones en el campo del proceso enseñanza–aprendizaje, o incluso con la práctica docente.

La enseñanza de la medicina implica no sólo tener los conocimientos del campo médico, sino también ser un docente que se sienta comprometido con su actividad y conciencia de la importancia que tiene su desempeño. Teóricamente se identifica esta importancia y la necesidad de formar docentes de carrera. Por lo general los profesores de medicina son profesionales en su campo. Pero no lo son en materia de educación. ¿Cómo es posible que en una universidad donde se forman los próximos médicos, los doctores no tengan conocimientos pedagógicos para enseñar su materia? Hay quienes aún creen que basta saber la materia que se enseña y, según ellos, nada se gana con recibir preparación especial a este respecto. La respuesta es simple: no puedes decidir sin haber tratado primero.

Es de vital importancia que los doctores que enseñan en un aula tengan conocimientos teórico–prácticos de didáctica, así como de todos los elementos que encierra la actividad del profesor.

Pocos médicos reciben una formación en este aspecto y con frecuencia tienen muy poca idea de la falta que les hace.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Hay muy poco material de lectura y bibliografía adecuados para los médicos que se interesan en la enseñanza. Existen varios enfoques pedagógicos en el aprendizaje de las ciencias de la salud, que consiste en una formación dirigida a los profesionales que realizan actividades en el campo de la docencia. Esta formación tiene como finalidad capacitar al personal docente en la planificación y gestión de los programas de formación. Concretamente, esta formación le permitirá al docente manejar los fundamentos de la pedagogía de las ciencias de la salud aplicándolos a su práctica profesional, así como utilizar nuevos métodos didácticos que contribuyan a la innovación pedagógica.

La pedagogía médica pretende dar respuesta a una necesidad de formación especializada en el campo de la pedagogía de las ciencias de la salud, que cada vez es más necesaria, debido a las exigencias que plantea la práctica de la docencia en el tercer milenio. Por lo tanto, hoy más que nunca, los procesos de formación son en gran medida la clave que permitirá la adaptación de los futuros profesionales para las exigencias que plantea esta nueva sociedad. La formación le permitirá al docente adquirir las competencias básicas, genéricas y específicas necesarias en el desarrollo de una docencia de calidad en sus respectivos centros de formación. Los objetivos de la pedagogía médica incluyen:

- Analizar las nuevas metodologías en el ámbito de las ciencias de la salud.
- Analizar las bases y mecanismos del aprendizaje, así como los factores que intervienen en el aprendizaje en los estudiantes.
- Realizar la planificación de un programa educativo en ciencias de la salud a partir de las competencias profesionales.
- Aplicar los métodos pedagógicos adecuados para el aprendizaje de las competencias profesionales previamente determinadas.
- Construir los instrumentos de evaluación pertinentes que permitan medir el grado de alcance de las competencias definidas.
- Conocer las estrategias que favorecen el desarrollo de la innovación pedagógica en los centros de formación.
- Analizar la calidad de un programa de formación.

EDUCACIÓN MÉDICA EN MÉXICO

Generalmente en el campo de la medicina los estudiantes hacen preguntas con un sentimiento instintivo y en ellas se encuentra la clave del progreso si los docentes las contestan inteligentemente y en forma estimulante. A veces sólo cuando recibimos una fuerte impresión de la realidad nos damos cuenta de los problemas mundiales de salud y de las responsabilidades indirectas que incumben a la profesión médica. Los profesores de las escuelas de medicina se preocupan principalmente de los cursos y de sus estudiantes. Algunas ocasiones participan en comités y amplían sus conocimientos, alcanzando el nivel administrativo de la escuela y la universidad local. Aunque las escuelas de medicina preparan a sus alumnos para actuar en todas las condiciones que probablemente enfrenten donde ejerzan su profesión, no se justifica que se sigan implementando prácticas pedagógicas tradicionales, que no responden al mundo real y sólo logran perder contacto con los cambios dinámicos de la época. Las escuelas de medicina tardaron en reconocer que a ellas también les corresponde cooperar en la solución de los problemas internacionales de salud (asistencia médica, epidemias, etc.) y así asumir la responsabilidad de enseñar a sus estudiantes de medicina, despertando en ellos una conciencia de estos amplios problemas humanos.

La organización internacional encargada de coordinar los esfuerzos para mejorar el nivel de salud es la Organización Mundial de la Salud (OMS). En América Latina se creó la Oficina Sanitaria Panamericana (OSP) —más tarde Secretaría de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y hasta 1923 denominada Oficina Sanitaria Internacional—, que tuvo origen en una resolución de la Segunda Conferencia Internacional de los Estados Americanos en México, en enero de 1902.[2]

A través de su larga existencia, la Organización Panamericana de la Salud, de la que forman parte países y territorios de las Américas, ha desempeñado una variedad cada vez mayor de actividades y responsabilidades. Al principio el problema principal era el control de las epidemias, pero desde 1910[3] se le empezó a dar más importancia a la prevención de las enfermedades, a la adopción de leyes sanitarias nacionales, a la investigación de enfermedades tropicales, al establecimiento de laboratorios para diagnósticos especiales y servicios de asesoramiento, y a la preparación del personal de salud. En 1962 la OPS convocó a una reunión especial de educadores de medicina con el propósito de estudiar más a fondo el problema de la formación de profesores de medicina. Con el rápido aumento de la población y el establecimiento de un gran número de nuevas escuelas de medicina empezaba a observarse un grave déficit de profesores con la debida preparación. Se necesitaba, pues, un plan para hacerle frente a la situación. Después de un detenido estudio, la reunión recomendó el estable-

cimiento de centros para la formación de profesores de medicina, sabiendo que el médico siempre puede mejorar su habilidad como docente de muy diversas maneras.

Desde el punto de vista de la educación, la Organización Panamericana de la Salud ha pasado por varias fases. Empezó formando dirigentes para organizar servicios nacionales de salud, donde se establecieron escuelas de salud pública. De esta manera se comprendió que, si querían alcanzar los objetivos de gran alcance, era importante mejorar la formación de todos los médicos, elevar la calidad de las escuelas de medicina, poner a disposición de los profesores de medicina la información pedagógica y las instalaciones que contribuyeran a la mayor eficacia de sus esfuerzos, seleccionar asignaturas y establecer planes de estudio teniendo como mira las necesidades de la región. Pero no se podían atender estas necesidades si se continuaba empleando el sistema clásico de educación desarrollado hace mucho tiempo, el cual ya no bastaba para lo que tenían en la puerta. Es necesario hacer algo más, y ese "algo" se ha definido como pedagogía médica. El objetivo empezó con la formación de una nueva generación de docentes de medicina que, a su vez, pudiesen crear una nueva generación de médicos. Los profesores de medicina reconocen ahora las nuevas oportunidades y posibilidades existentes y ya se perfila un sistema característico de enseñanza médica, aunque todavía falta mucho por hacer y un largo camino por recorrer para que la pedagogía médica sea conocida por los médicos como algo que les será de gran ayuda para sus clases.

Los estudiantes ingresan en las escuelas de medicina en el último periodo de su adolescencia, en una edad en que luchan por adaptarse a una sociedad adulta y a un tipo de vida maduro y permanente. En este periodo de su vida las relaciones personales, sus amistades y su integración en otros grupos revisten una particular importancia, que los conduce a alcanzar un sentido de confianza. Ésta es la edad en la que se despierta el interés por el ser humano y por la forma en que viven los demás; es una edad propicia para que los docentes de medicina formen adecuadamente y de una manera integral a sus estudiantes, pero sin los conocimientos y la formación adecuada no se producen los cambios que se quieren alcanzar en los estudiantes y la calidad de la educación médica baja su nivel.

Algunos profesores de medicina se han dado cuenta de que el aprendizaje de la medicina es muy inferior a las potencialidades de los estudiantes, debido a algunos métodos y actitudes que han sido arraigadas por ellos mismos, y han llegado a la conclusión de que, a fin de que el aprendizaje de la medicina siga el ritmo del crecimiento de la información, es necesario enfocar la educación de distinta manera. Actualmente existen mucha investigación y experiencia en pedagogía, que la profesión médica casi desconoce por completo, por lo que es labor de la pedagogía médica difundir este conocimiento.

LEGISLACIÓN EDUCATIVA EN MÉXICO

Verba volant, scripta manent.
Las palabras vuelan, lo escrito permanece.

México debe enfocarse y trabajar en objetivos preventivos, difundiendo en la población conocimiento sobre medidas higiénicas para prevenir las enfermedades más frecuentes, así como medidas para conservar la salud.

En México el 3 de febrero de 1983 se publicó en el *Diario Oficial de la Federación* un documento por el que se adiciona al artículo 4° de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos lo siguiente: "Toda persona tiene derecho a la salud. La ley definirá las bases y modalidades para el acceso a los servicios de salud y establecerá la concurrencia de la Federación y las entidades federativas en materia de salubridad general, conforme a lo que dispone la fracción XVI del artículo 73 de esta Constitución". Con esta publicación se elevó al rango constitucional la protección de la salud y la asignación de los recursos necesarios para la acción sanitaria.

La Ley General de Salud tiene el objetivo de definir el contenido y las finalidades del derecho a la protección de la salud, establecer las bases jurídicas para hacer efectivo este derecho, definir la participación de los sectores público, social y privado, establecer las bases de operación del Sistema Nacional de Salud, reglamentar la prestación de servicios y actualizar y completar las normas referentes a la salud general. Es importante tocar el tema sobre la promoción de la educación para la salud; se deben propiciar en el individuo las actitudes, los valores y las conductas adecuadas para motivar su participación en beneficio de la salud individual y colectiva (cuadro 42–1).

Cuadro 42–1. Principales leyes sobre salud en México

- Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos
- Ley General de Educación
- Ley General de Salud
- Marco Jurídico del IMSS
- Marco Jurídico del ISSSTE
- Organización Mundial de la Salud
- Consejo Nacional de Salud

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La Ley General de la Salud, en su capítulo I, habla de los profesionales técnicos y su certificación; es importante saber en qué manos vamos a estar cuando nos enfermemos, y eso también forma parte de la educación. Se requiere cierta educación y cierta enseñanza para poder expedir una especialización en materia de salud. De igual manera, se requiere formación y actualización del personal sobre cuestiones educativas, como son la promoción de la formación y capacitación de recursos humanos para la satisfacción de las necesidades del país. Asimismo, promover la participación voluntaria de profesionales, técnicos y auxiliares en actividades docentes y educativas. Este punto parece justo y necesario, ya que cualquier persona que se dedique a un área de salud es porque le importa el bienestar de los demás, y qué mejor manera de demostrarlo que participar de manera voluntaria dando clases para prevenir a la gente y formar más personas en materia de salud, aunque, para poder dar clases, aun de manera voluntaria, se debe estar preparado; no cualquiera puede impartir clases sólo porque conoce la teoría para hacerlo.

La SEP y la Secretaría de Salud están muy vinculadas por este tipo de cuestiones, sobre todo porque impulsan y fomentan la formación y capacitación de los recursos humanos para los servicios de salud y se hacen los programas educativos que se darán a conocer a la población en general. Los dos promoverán el establecimiento de un sistema de enseñanza.

En general, de lo que habla la Ley General de la Salud es de la prevención y el control de los problemas de salud que se consideren prioritarios para la población y el conocimiento de la información en materia de salud para todos.

La promoción educativa ante la ley en materia de salud comprende cinco apartados:

1. Educación para la salud.
2. Nutrición.
3. Control de los efectos nocivos del ambiente en la salud.
4. Salud ocupacional.
5. Fomento sanitario.

FUNCIONES Y ALCANCES DE LA PEDAGOGÍA MÉDICA

Aprendizaje con todos los sentidos

Se puede recordar:

- 10% de lo que se lee.
- 20% de lo que se oye.
- 30% de lo que se ve.
- 50% si se oye y se ve.
- 80% si se oye, se ve y se hace.

La situación ha empezado a evolucionar. Las escuelas de medicina están reconociendo la utilidad de la pedagogía en el planteamiento y ejecución de programas de enseñanza, y están agregando educadores profesionales a su personal.

¿Cómo se explica esta actitud hacia la pedagogía y los pedagogos? El término pedagogía se define como el arte, la práctica o la profesión de la enseñanza, y como la instrucción sistemática acerca de sus principios y métodos.[4] Se sabe de la experiencia vivida sobre la preocupación que tienen los médicos que dan clases acerca de cómo impartirlas y qué hacer para mejorarlas. Es indudable que existe una gran laguna acerca de la pedagogía y los problemas de las instituciones de formación de docentes. Como médicos, prefieren dedicarse preferentemente a su campo de actividad y no tienen tiempo para mantenerse informados sobre la relación docente–alumno y las técnicas de enseñanza. El único interés en común por parte del personal docente es el de mejorar la suerte de los pobres y oprimidos estudiantes de medicina. El único contacto que tienen en general los profesores es el de reunirse para intercambiar experiencias y discutir los problemas de enseñanza que todos empiezan a reconocer. A partir de esta curiosidad por parte los profesores se ha ampliado el lazo entre los profesores de medicina y los pedagogos, psicólogos, sociólogos, etc., para discutir los problemas de enseñanza, lo cual ha ampliado el interés por la pedagogía médica.

Por desgracia, el prestigio de una persona que tiene verdadero interés en la enseñanza de la medicina es muy inferior al del investigador en medicina. Cada vez más médicos se están dando cuenta de que, si bien no han nacido para la docencia médica, hay varias maneras para aprender a enseñar y ser más eficaces. En el pasado y actualmente en muchos casos se ha dado por supuesto que cuando se es experto en bioquímica, anatomía, anestesia o cualquier otra especialidad se es también —automáticamente— un buen docente, lo cual resulta falso porque para enseñar no basta con saber la asignatura.

Conceptos generales del aprendizaje

Existen tres áreas del aprendizaje:

1. Cognitiva o de conocimiento: se adquieren y se construyen.

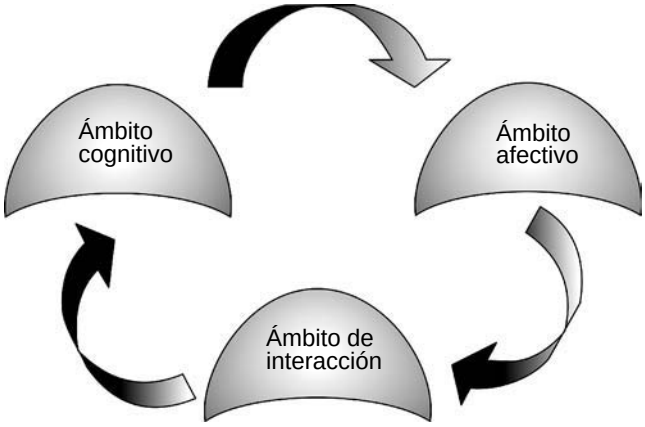


Figura 42–1. Áreas del aprendizaje.

2. Afectiva: se generan.
3. De habilidades: se desarrollan y son de tipo intelectual y motor (figura 42–1).

El aprendizaje cognitivo se centra en el conocimiento de base, en el aprendizaje de contenidos, pero va más allá de memorizar hechos o datos.

En medicina el conocimiento teórico está bien definido y es al que mayor importancia se le da; sin embargo, el dominio psicomotor es escasamente definido o no existe. La habilidad psicomotora es esencial para el aprendizaje en la medicina. Saber monitorear a un paciente o instalar venoclisis adecuadamente son técnicas que deben ser enseñadas, aunque la pregunta aquí es: ¿cuándo deben enseñarse? Sería un beneficio educacional si todas las habilidades psicomotoras que deben tener los alumnos de medicina fueran catalogadas, pero las habilidades son tan variadas y de carácter tan amplio que el profesor debe saber cuáles quiere desarrollar en sus clases.

El aprendizaje afectivo se refiere al aspecto emocional de la educación. Especialmente el área afectiva cubre los aspectos del aprendizaje que le permiten al alumno interactuar con los otros y entender las relaciones interpersonales que tendrá durante la carrera y durante toda su profesión. La meta es que el propio alumno entienda sus propios valores y los valores de las demás personas para que así pueda desarrollar interacciones que serán eficientes y efectivas en su campo. Existen varios, y es decisión del profesor buscar cuál utilizar.

En general los docentes se preocupan más por impartir conocimientos y por facilitar la comprensión y la técnica que por influir en las actitudes.

Es muy raro que un *curriculum* o programa de medicina contenga el área afectiva. En especial los profesores de medicina no tienden a enseñar este tipo de tópicos, como son el de conocimiento y el psicomotor. Pero este tipo de aprendizaje no sólo sucede cuando el profesor se refiere a él, generalmente se da cuando el alumno observa el comportamiento del profesor hacia ciertos temas. Es por esto que el profesor de medicina debe estar consciente de que en una clase los alumnos toman todo lo que ven y oyen.

El Consejo para Graduados en Educación Médica *(Council for Graduate Medical Education:* ACGME) de EUA se dedica a acreditar a los profesionales de la salud a dar clases.[5]

Es necesario que en México exista una escuela o un método de acreditación para docentes de medicina, puesto que el hecho de que sean muy buenos en su profesión no los hace ser buenos profesores, y es por eso que deben recibir una formación para dar una clase con calidad que permita que sus alumnos egresen preparados para ejercer su profesión.

DIDÁCTICA EN LA MEDICINA

Magister dixit.
El maestro lo ha dicho.

La educación para la salud es una de las tareas más importantes y, para cumplir cabalmente con su reto, el educador requiere una formación pedagógica–didáctica con bases antropológicas y éticas que apoyen su preparación y le permitan salir adelante en la responsabilidad que implica esta labor. Se requiere una formación que involucre al educador con los elementos teóricos y metodológicos esenciales para la planeación y coordinación de las acciones que se le asignen.

La educación para la salud implica una acción concreta dirigida a un fin específico, y es precisamente de esta acción concreta, que consiste en la tarea de orientar, de donde se interfiere la presencia de la didáctica.

La didáctica le proporciona al docente de medicina los elementos teóricos y metodológicos para la planeación de la enseñanza y la coordinación del proceso de enseñanza–aprendizaje (PEA).

La didáctica propone una instrumentación didáctica con base en momentos y elementos:

- Diagnóstico de las necesidades del grupo con el que se va a trabajar.
- Determinación de los objetos de aprendizaje que se pretenden lograr.
- Selección y organización del contenido.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- Organización de las actividades de aprendizaje.
- Selección de las técnicas didácticas.
- Especificación de los criterios de evaluación y selección de los instrumentos.

Todo docente debe reflexionar sobre el significado de la enseñanza y el aprendizaje, que representa el fundamento esencial de su práctica educativa. Esto se observa claramente en la relación tradicional entre docente y alumno, donde el docente —el que "enseña"— representa un ser "todopoderoso" que todo lo sabe, y el alumno —el que "aprende"— es un ser ignorante que no sabe y tiene que estar a la expectativa del que sabe para superar su ignorancia. Para explicar y comprender el proceso enseñanza–aprendizaje se parte del punto medular que todo educador debe cuestionarse.

¿Qué es el aprendizaje? Existen varias concepciones tradicionales que reducen el aprendizaje a tres momentos: asimilar, memorizar y repetir, destacándose una visión mecánica de lo que es aprender.

Aprendizaje es la contracción de un significado; el docente en medicina ayuda a construir, no a reproducir el conocimiento del estudiante. El aprendizaje implica la acción del sujeto hacia determinadas metas, y esta acción puede estar orientada a alguna área específica.

Para cumplir con el compromiso formal de educar al estudiante de medicina, el educador requiere una formación pedagógica–didáctica básica, que incluya elementos teóricos metodológicos e instrumentales que apoyen su preparación y le permitan salir adelante en la responsabilidad que implica esta labor.

La didáctica es la disciplina pedagógica de carácter práctico y normativo que tiene por objeto específico la técnica de la enseñanza, esto es, la técnica de incentivar y orientar eficazmente a los alumnos en su aprendizaje.

Otra definición indica que la didáctica es el conjunto sistemático de principios, normas, recursos y procedimientos específicos que todo profesor debe conocer y saber aplicar para orientar con seguridad a sus alumnos en el aprendizaje de las materias de los programas. La didáctica no es sinónimo de metodología. La metodología estudia el "método en sí" y, como tal, es sólo una parte de la didáctica.[6]

La tarea del docente es diseñar estrategias didácticas específicas para cada área de conocimiento, considerando que el camino para la transformación de la información recibida en clase pasa por la captación significativa y también por la actitud y solución de búsqueda de relaciones.

El objeto de las estrategias didácticas es la adquisición de hábitos y valores. Es necesario saber que el profesor debe hacer buen uso de las estrategias, puesto que en ellas los alumnos se verán impregnados de lo que el profesor quiere que aprendan, pero también de los valores que pretende dejar a través de ellas.[7]

La competencia es una aptitud, que debe ser desarrollada, con base en conocimientos, actitudes y habilidades.

MÉTODOS DIDÁCTICOS

Facta, non verba.
Hechos, no palabras.

La mayoría de los docentes siguen el método tradicional. Una escuela de medicina tiene ciertas funciones y responsabilidades para la comunidad. Los educadores profesionales deben comenzar por definir los objetivos de lo que el estudiante debe poder hacer después de completar su programa o curso. La pedagogía sugiere que se distingan cinco categorías según los objetivos que se persiguen: saber, información, comprensión, destreza, actitudes y apreciaciones. Estas categorías han resultado ser útiles en medicina, igual que en muchos otros campos de la educación.[8] Para aprender técnicas es necesario empezar por realizar la tarea en cuestión, aunque sea de manera vacilante, y repetirla hasta que se afinen los sentidos a la situación y a sus variaciones. Las principales fuentes de información son la biblioteca, la clase magistral y la conversación con expertos. Para comprender es necesario asociar en la mente la nueva información con otra experiencia antigua o nueva, e incorporarla en una serie de generalizaciones, orientaciones y principios. La mejor manera de fomentar la comprensión consiste en organizar una discusión entre estudiantes, porque así se genera un interés personal.

TÉCNICAS PARA FACILITAR LA DISCUSIÓN EN GRUPO

Si separamos la enseñanza del aprendizaje, tenemos docentes que no escuchan y alumnos que no hablan.
Palmer P.

Generalmente el médico habla sobre lo que sabe y sobre lo que quiere que los alumnos aprendan, pero la mejor manera de que el aprendizaje se logre es que provenga del propio alumno. En las clases el docente debe tener más estructura y menos intervención. Para que ocurra el

aprendizaje real sólo debe realizar las intervenciones necesarias. Las discusiones en grupo son una muy buena herramienta para que el alumno asimile su aprendizaje. Cuando se ejecuta de manera correcta, la discusión le permite al alumno negociar, expresarse y desarrollar ciertas habilidades, como la persuasión, la escucha y el trabajo en equipo; de esta manera ellos mismos pueden monitorear su propio aprendizaje.

Si se va a manejar la discusión en grupos pequeños, es necesario considerar la configuración del grupo y el rol del docente. La configuración se refiere al número de alumnos, y esto es muy importante para que el aprendizaje se logre. Por ejemplo, un grupo de 15 personas que están sentadas en un auditorio y tratan de discutir un tema no se pueden ver, escuchar bien y tener contacto visual, lo cual provoca que muchos no participen de la misma manera.

Problemas asociados con el manejo de grupos pequeños

- El docente da una lectura en lugar de conducir la discusión.
- El docente habla de más.
- Los alumnos no están motivados a discutir o hablar entre ellos, sino que sólo contestan las preguntas del docente.
- Los alumnos no están preparados para la sesión.
- Un solo alumno domina la discusión o absorbe la atención del grupo.
- Los alumnos prefieren que se les dé la solución en vez de llegar a ella a través de la discusión.

El docente debe asegurar que todos los alumnos conozcan las reglas (p. ej., no hablar al mismo tiempo) y que comprendan cuál es el tema que se va a discutir. El docente debe preguntar y no responder su pregunta; debe esperar 10 seg antes de reformularla, para que los alumnos contesten.

Existen varios métodos para que el docente practique sus discusiones de grupo. La discusión es útil para estimar la variedad de opiniones y creencias sobre el tema de la encuesta, explorar aspectos que pueden ser investigados al principio del estudio o interpretar los datos obtenidos por otros métodos (incluidas las encuestas cuantitativas) en las últimas etapas del estudio. Para facilitarla se pueden usar imágenes que motiven la discusión y el interés.

Discusión en bola de nieve

El participante escribe lo que piensa del problema durante dos minutos, se reúne con otra persona y comparten opiniones (cinco minutos); después se reúnen dos parejas y comparten sus puntos y clasifican (15 min), y finalmente se juntan ocho personas y proponen una solución al caso. Toda la clase escoge a la persona que reúne todos los elementos y presenta al grupo (figura 42–2).

Discusión circular

Cada persona tiene cierto tiempo para decir lo que piensa del tema; se puede seguir el orden hacia la derecha o el que habla escoge quién debe seguir. Todos deben dar su opinión en ese tiempo y deben ser capaces de analizar y sintetizar la información.

Phillips 6–6

Se trabaja en grupos de seis personas durante seis minutos, para lograr objetivos propuestos. Se intenta la participación de todos y un resultado definido en tan breve

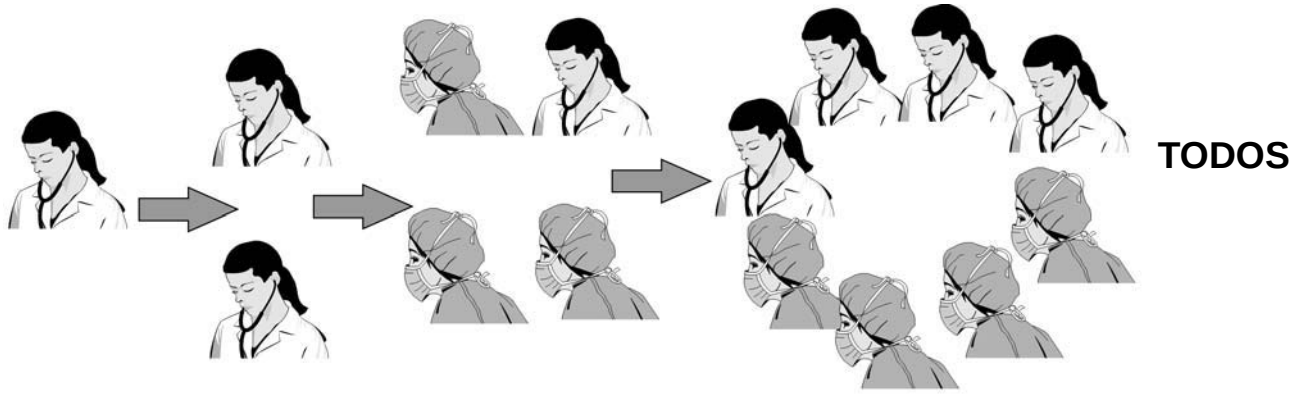


Figura 42–2. Discusión en bola de nieve.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

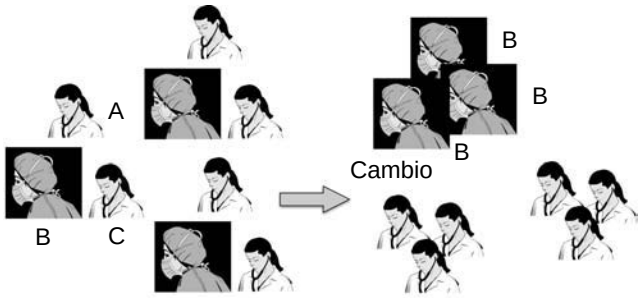


Figura 42–3. Grupos cruzados.

plazo. Normalmente se realiza dividiendo el grupo grande en varios grupos. Su principal ventaja es que se trata de una técnica de iniciación en la dinámica de grupos, para aprender a lograr conclusiones rápidas sin divagaciones, y por la rapidez en su puesta en práctica en todo tipo de situaciones de clase.

Grupos cruzados

Se dividen en grupos y cada grupo en subgrupos; así se maximiza el intercambio de información. Por ejemplo, cada grupo de tres miembros es dividido en A, B y C (figura 42–3).

La pecera

Se utiliza para analizar el comportamiento de un grupo. Actúan dos grupos de los que uno es observado por el otro a partir de una guía preestablecida de trabajo que el grupo inicial no conoce. Tras la actividad en grupo del primer equipo, el segundo realiza la crítica. Este último análisis se realiza a veces cuando el segundo grupo es observado por el primero y se repite la experiencia de observación, generando al final un debate entre los dos grupos, donde se extraen las conclusiones (figura 42–4).

Grupos en herradura

Este formato es muy común en las sesiones de trabajo. Permite alternar entre una lectura y una discusión. Los grupos se acomodan alrededor de las mesas viendo hacia el frente del salón. Pueden existir combinaciones de presentaciones entre el docente y los alumnos. Cada una de las mesas puede tener un tema para discutir y presentarlo al grupo (figura 42–5).

En la educación superior en todo el mundo, el método más popular de enseñanza es la conferencia magistral, con su presentación y exposición del tema. Aquí se muestran varias sugerencias para mejorar la actuación de la clase:

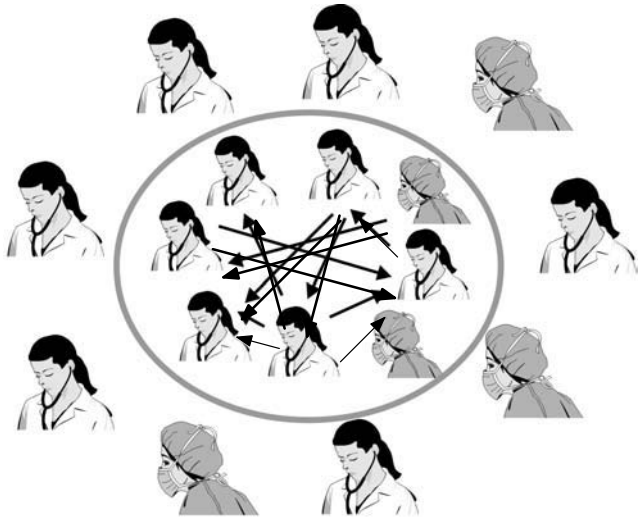


Figura 42–4. La pecera.

- Definir primero el objetivo de la clase, información, orientación, entendimiento, estímulo de nuevos intereses, etc. Y plantearla sobre esta base.
- Hacer un esquema para ayudarse en la orientación de la estructura lógica de la clase y asegurarse de que nada se pasará por alto.
- Adaptar la materia al interés y conocimiento de los estudiantes.
- Distribuir el énfasis del asunto de acuerdo con el tiempo disponible y la importancia de cada punto.
- Explicar las relaciones de la información nueva con parte anterior de la materia y la subsiguiente.
- Anticipar las preguntas de los alumnos y ofrecer oportunidades para éstas.
- Incluir algunas ilustraciones, ejemplos, anécdotas, etc. Un poco de buen humor contribuye a la retención de la información.
- Plantear problemas relacionados con la materia y el interés de los alumnos. La solución de problemas agrega una actitud expectante.

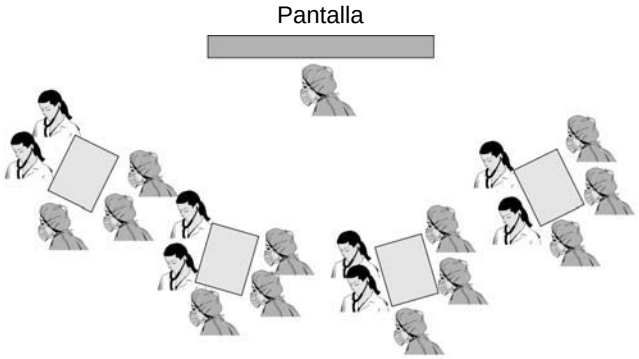


Figura 42–5. Grupo en herradura.

- Proporcionarle al alumno al principio de la clase un esquema del tema a tratar. Esto ofrece una orientación y simplifica el proceso de tomar notas.
- Proporcionar también una lista de las palabras técnicas que se usarán. Muchas veces la cantidad de palabras nuevas para el estudiante es mucho mayor que la que piensa el docente.
- Hablar con claridad y naturalidad, como en una conversación personal e íntima.
- Mirar directamente a los ojos de todos los estudiantes uno por uno; esto indica un mensaje para él.
- Asegurase de que las diapositivas, el pizarrón o la proyección presentan los datos e información simple en forma directa, actualizada y clara, sin distraer la atención de los alumnos.



Figura 42–6. Enseñanza en la sala de operaciones.

ENSEÑANZA EN LA SALA DE OPERACIONES

Saber no es suficiente, debemos aplicar.
Desear no es suficiente, debemos hacer.
Jonathan W. von Goethe

Un componente esencial en la enseñanza de la anestesia es el tiempo que podrían enfocar en la sala de operaciones. El objetivo principal es que el alumno reciba información valiosa de su experiencia en la sala. La sala de operaciones ofrece una gran ventaja porque reta el aprendizaje obtenido hasta el momento. Si se habla específicamente del anestesiólogo y el residente en anestesia, se puede hablar de los pros y los contras de la enseñanza dentro de una sala (figura 42–6).

¿Cuáles son las dificultades con las que se puede enfrentar el alumno en la sala de operaciones?

Una de las principales es la habilidad psicomotora; en el área de la anestesia se habla de intubar, realizar bloqueos, monitorear al paciente durante un tiempo prolongado y tener el liderazgo suficiente para manejar un equipo y tomar decisiones con rapidez en casos difíciles.

Retos y beneficios

La sala de operaciones es un lugar lleno de retos. La seguridad del paciente siempre está en primer plano, lo cual deja a la enseñanza en segundo plano. El uso de tapabocas complica la comunicación, ya que la expresión facial del residente se esconde detrás de él.

Beneficios

El residente practica en el ambiente de trabajo en el que pasará el resto de su vida profesional. La sala de operaciones es un lugar lleno de oportunidades de enseñanza y aprendizaje.

El residente debe estar preparado para aprender y el anestesiólogo debe aprovechar este momento para el proceso de enseñanza y aprendizaje.

Antes de entrar en la sala de operaciones el anestesiólogo y el residente deben determinar los objetivos de aprendizaje, y al terminar deben realizar:

1. Una reflexión del desempeño.
2. Una revisión de las reglas.
3. Refuerzos.
4. Correcciones.

El médico también debe conocer el concepto de la medicina basada en evidencias, para guiar a sus alumnos en su propio proceso de esta disciplina. Este concepto no es nuevo, pero sí se ha investigado en la actualidad la mejor manera de hacerlo. La medicina basada en evidencia y la evaluación de tecnologías de la salud aportan herramientas para mejorar las decisiones que se toman. La medicina basada en evidencias es una nueva disciplina dentro de las ciencias médicas que se apoya en las mejores pruebas científicas para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes de manera individual.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

HERRAMIENTAS Y MÉTODOS PARA UNA ENSEÑANZA EN LA MEDICINA

Actualmente existen diversos métodos que los médicos pueden utilizar para impartir sus clases. Una estrategia educativa vigente es el uso de simuladores ante situaciones de contingencia que confrontan a los estudiante con eventos ficticios, lo que les permitirn mejorar sus habilidades, destrezas, actitudes y conocimientos, y sobre todo mantenerlos preparados para atender eventos reales.

Otra estrategia la constituye la Internet, que mejora día con día la capacidad de relación. Actualmente es el medio más grande de comunicación y permite ser editores, y no conformarse con ser sólo receptores, puesto que facilita la comunicación de ideas o la formación de redes sociales propias.

Los médicos siguen pensando que los libros son mejores y que la información que se encuentra en Internet es verdadera. Pero, ¿cómo saber si es buena la información y es real?

La Internet nació para compartir información y ahora permite compartir fotografías y videos. Antes había que publicar en una revista o un libro para compartir la investigación, pero hoy se hace de manera inmediata, por supuesto con los riesgos que incluye.

La web también es una nueva forma de interactuar con colegas, amigos y no amigos. Otra red social es la de Facebook (www.facebook.com), donde se pueden compartir fotos, videos, notas, grupos, eventos, causas, etc., y la mayor ventaja de Internet es que es gratuita.

Esto se ha convertido en una nueva forma de consumismo para coleccionar redes sociales, profesionales o comerciales, y por qué no, puede usarse como un nuevo método de enseñanza que complemente otros métodos en la medicina.

El ciberespacio es un ambiente sumamente celoso, que en cuanto te atrapa no te deja escapar. Cuanto más tiempo se permanece en él, más conectados se siente uno. Este tipo de redes sociales es el destino obligado de un creciente número de jóvenes y adultos, hombres y mujeres.

El papel del médico como docente es estar actualizado en su materia y en las herramientas para mejorar su método de enseñanza. Si es un docente en medicina, debe conocer, aceptar y capacitar en las nuevas herramientas y métodos para mejorar sus clases. La Internet es una herramienta más que el docente puede usar para que el alumno lea y resuelva casos antes de presentarse a clase.

INNOVACIÓN EN EDUCACIÓN MÉDICA

Ver uno, hacer uno y educar uno.[10]

La suposición general de: "Ver uno, hacer uno" es una estrategia que desarrolla en los médicos la facilidad de repetir un proceso, es decir, sólo si el médico puede observar cómo se desarrolla una técnica tendrá los elementos necesarios para repetir esta técnica con facilidad. Esta aproximación carece de un plan sistemático de metas y objetivos que definan el proceso educativo. Cabe señalar que el sistema utilizado hoy en día tiene una fuerte inclinación hacia el desarrollo de habilidades psicomotoras. El aprendizaje cognitivo y el afectivo son igualmente importantes, pero en la actualidad esto únicamente se está realizando dependiendo del docente en medicina.

El *Accreditation Council for Graduate Education* (ACGME) es responsable de desarrollar y mantener los estándares de programas educativos para médicos graduados en EUA. El ACGME admite que sus planes educativos todavía no cubren todos los elementos de la didáctica, por lo que definió seis áreas de la educación, en las cuales un alumno debe demostrar su conocimiento:

1. El tratamiento del paciente.
2. Conocimiento médico.
3. Aprendizaje y mejoramiento basado en experiencia.
4. Habilidades interpersonales y de comunicación.
5. Profesionalismo.
6. Conocimiento del sistema médico global.

Las competencias educativas son el primer paso en un esfuerzo diseñado a largo plazo con el objetivo de enfatizar el resultado didáctico en los programas de residencia y en el proceso de acreditación. El currículo debe incluir cada una de estas seis áreas de la educación, y es necesario desarrollar metas y objetivos para cada una de ellas, los que deben estar por escrito e implementarse, con la finalidad de que el educador y el educando sepan qué se espera de ellos en todo momento.

EL MÉDICO COMO DOCENTE

To study medicine without books is to sail an uncharted sea, while to study medicine only from books is not to go to sea at all.
William Osler, *Books and Men,* 1901.

Las características de un buen docente implican ser experto en su especialidad científica en la psicología del

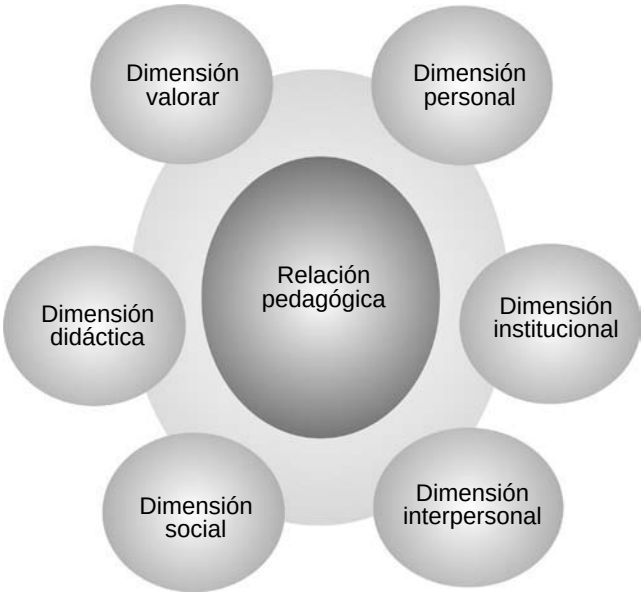


Figura 42–7. El médico como docente.

aprendizaje, técnico, líder e ideal y modelo de sus estudiantes.[11] En la figura 42–7 se explican las diferentes dimensiones en las que el docente se ve envuelto.

La dimensión personal se refiere a la trayectoria profesional del docente, la dimensión institucional se refiere a la pertenencia a una institución, la dimensión interpersonal indica el clima institucional y el manejo de conflictos, la dimensión social son las condiciones de vida de los alumnos y la demanda hacia el docente, la dimensión didáctica son las estrategias de enseñanza y aprendizaje, y la dimensión valoral incluye los valores del docente y su influencia en la formación de sus alumnos. La relación pedagógica se ve involucrada en estas dimensiones, dando como resultado el tipo de práctica docente.

Es evidente que un docente debe conocer a fondo la materia que enseña. Cuanto más sepa el docente, más distanciado estará de la situación en la que se encuadran sus estudiantes y más difícil le será apreciar sus puntos de vista. Algunos docentes defienden sus ideas en forma clara y lógica, y nadie puede refutarlas sin suscitar su indignación. Generalmente en las clases los docentes se dedican a dictar o explicar un tema y los estudiantes se dedican a memorizar lo que el profesor dice, entrenando la memoria. En la experiencia se han observado docentes de medicina dar clases a grupos de 40 alumnos, con el conocimiento de que ellos tienen el poder y la sabiduría para impartir su materia. La clase de anatomía es un buen ejemplo; el doctor entra en el salón con una actitud en la que él sabe todo y los alumnos no saben nada, empieza su clase de dos horas sin descanso alguno, con recursos didácticos que no se ven bien y no están actualizados, por lo que surge la pregunta: ¿por qué nunca organizó su materia? Es más fácil tener un orden lógico y coherente en las clases. Él sólo se dedica a hablar y hablar sin tomar en cuenta si los alumnos están aprendiendo algo.

"Los docentes no nacen, se hacen".[12] Generalmente no existe una relación directa entre los conocimientos del docente y la Internet del alumno, pero esto es algo que el docente debe modificar para lograr el gusto de los alumnos y su mejor compresión de la materia.

Es posible que algunas personas sean mejor dotadas que otras en el arte de la enseñanza, pero esto no niega en forma alguna el valor del estudio y del desarrollo de habilidades con cierta finalidad. Independientemente de que sea bueno o malo, un docente puede mejorar su habilidad y su actuación mediante el esfuerzo bien dirigido.

Nunca se puede estar seguro de que los vastos conocimientos del docente médico son comprensibles y de utilidad para el estudiante.

No existe por fuerza una relación directa entre los conocimientos del docente y el interés del alumno, por lo que el aprendizaje puede ser casi nulo si el profesor no establece esa relación.

La comunicación entre el docente y el alumno debe permitir la identificación de los aspectos menos comprendidos o mal comprendidos.

¿Qué sucede cuando uno aprende algo? Como en la estructura de las células, los diferentes tejidos y el ciclo de Krebs, el estudiante tiene que hacer frente a nuevas informaciones, ideas y conceptos; debe escuchar, ver y comprender. Algunos afortunados estudiantes pueden tener toda clase de información suelta hasta que encuentran alguna manera de usarla. Otros sólo memorizan y retienen la información hasta presentarse a los exámenes. Los factores incidentales concomitantes del aprendizaje habían sido tan poderosos y eficaces que pueden revivir toda la experiencia e incluso evocar la nueva palabra y su significado (figura 42–8).

Hace más de 150 años los estudiantes de medicina aprendían datos o conceptos mediante la memorización de rimas o versos. Los docentes no han comprendido las dificultades con las que se enfrentan los estudiantes. Una manera más eficaz de aprender los hechos que más se necesitan en la carrera de medicina es que los conocimientos no pueden permanecer aislados del resto de la experiencia; los conocimientos deben poder evocarse y ampliarse en circunstancias de emergencia.

Gran parte de la educación en la medicina es ineficaz. El problema incumbe tanto a los docentes como a los estudiantes. Se debe impartir una educación basada en sólidos principios de la psicología del aprendizaje, lo cual

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

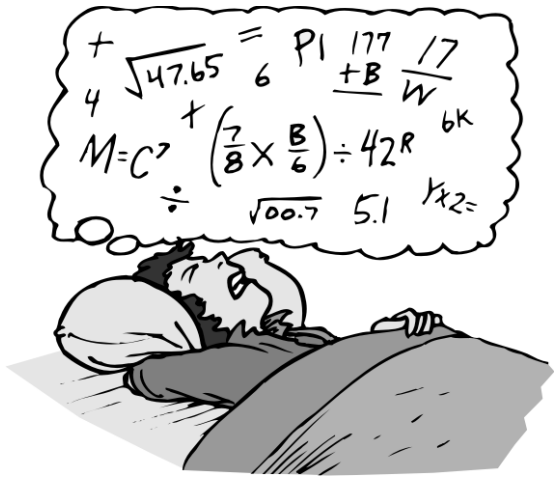


Figura 42–8. Memorización de información.

Cuadro 42–2. Áreas con hallazgos anotados

Asignar tiempo de instrucción o clase
Crear un clima de confianza y comprensión
Establecer credibilidad clínica
Conducir una evaluación final
Escuchar las presentaciones del caso
Manejo de la discusión del caso
Presentar pláticas didácticas
Realizar visitas a pacientes
Abordar asuntos psicológicos
Transferir la responsabilidad de enseñar a los demás

Fuente: Mattern WD:The attending physician as a teacher. *N Engl J Med* 1983;308:1129–1132.

implica que los docentes enseñen a pensar en forma lógica.

La tarea de enseñar como docente en el área de salud, y en especial en el área médica y clínica, es única en su campo. En ningún otro lugar la naturaleza del material demanda al docente un grado mayor de preparación.

El problema de aprender, como enseñar a un médico, merece un amplio estudio. Aunque mucho se conoce sobre educación y pedagogía, hay muy pocos estudios y autores que analizan la importancia que hay en este campo y las técnicas y herramientas que los médicos pueden tomar para mejorar su manera de dar una clase.

Reichsman[13] argumentó que algunos estudios han sido útiles para identificar varios problemas generales en enseñanza clínica.

Es necesario desarrollar y validar recomendaciones específicas que ayuden a los médicos y mejoren sus métodos de dar clase y de enseñar medicina clínica.

En EUA se han elaborado varios estudios que investigan la manera actual de enseñanza en la medicina clínica.[14]

Un estudio fue el elaborado en el Departamento de Medicina de la Universidad de North Carolina, en Chapel Hill, donde las rondas del médico y los residentes serán grabadas y luego transcritas. Los resultados obtenidos en este estudio sobre enseñanza clínica muestran en el cuadro 42–2 las áreas que describen acciones específicas realizadas por los médicos que parecen contribuir a la enseñanza. Esta investigación se centra principalmente en cuatro subtemas.

- Una mirada general a la influencia instruccional del médico clínico.
- Inicio y fin de la experiencia educativa.
- Conducta en las rondas.
- Delegación de la responsabilidad de enseñar.

La mirada general de la formación docente en medicina aparece en la habilidad para crear un ambiente de confianza, comprensión y habilidad para establecer credibilidad clínica; se ha observado la gran responsabilidad en las actividades del médico en cuanto a sus estudiantes, sea en el salón de clases de las escuelas de medicina o en los hospitales.

Para ser un buen profesor de medicina hace falta poseer un conjunto de conocimientos y técnicas peculiares. El foco central de la medicina es el ser humano que padece una enfermedad, por lo que los métodos de enseñanza y aprendizaje deben ser diferentes a los de otras carreras (figura 42–9).

El verdadero aprendizaje modificará la manera en que una persona actúa, piensa o se conduce al formular los objetivos: ¿qué queremos que el alumno haga?, ¿cómo queremos que actúe? en situaciones de la vida real. Para contestar estas preguntas hay que determinar qué le será de más utilidad al alumno para actuar con eficacia, por lo que necesita determinada información, comprender ciertos principios y técnicas indispensables para hacer frente a situaciones frecuentes y ejercer una serie de actitudes adecuadas hacia el paciente.

Las cualidades que distinguen al docente son muy humanas, universales. Se puede perfeccionar en gran medida la habilidad como docente si éste se familiariza con mejores técnicas y procedimientos que lo hagan ser más capaz de elegir métodos adecuados a las necesidades del momento.

Muchos otros aspectos técnicos, como la preparación de un programa y la organización del plan de estudios, son temas importantes en cualquier escuela. Habitualmente se hace una lista de los hechos conocidos sobre el tema y se ordenan en forma lógica; se planea el tiempo para su presentación, se selecciona abundante material de lectura y se elige la técnica de presentación que

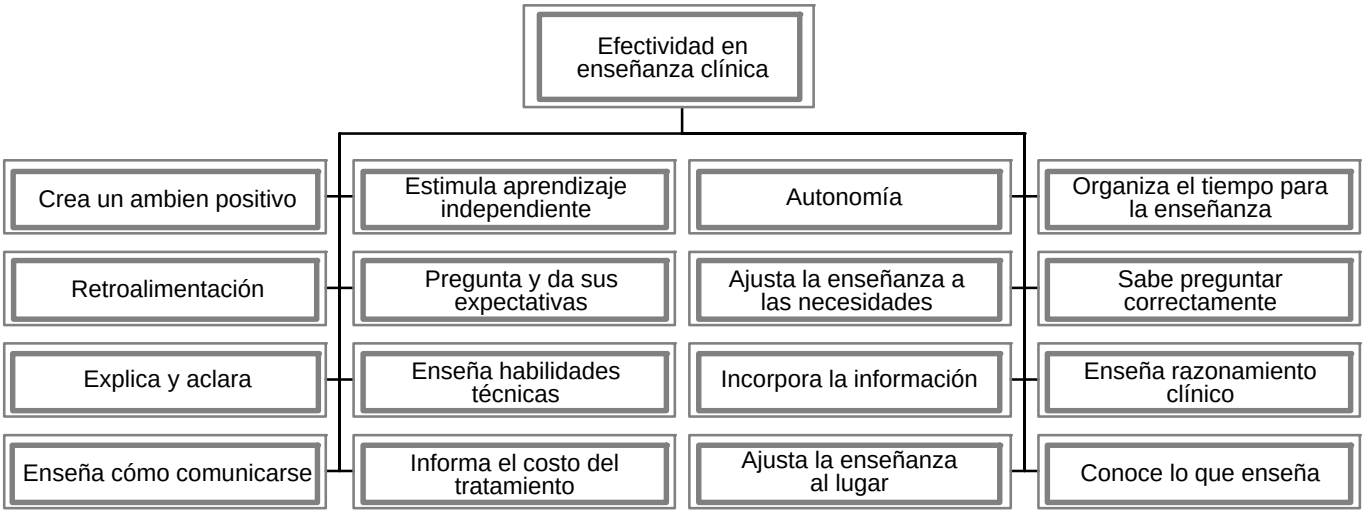


Figura 42–9.

permite tratar en cada hora. Otro aspecto técnico es la preparación de exámenes.

El docente debe actuar de acuerdo con las necesidades del momento del alumno. El objetivo de enseñar es que el alumno aprenda, pero el aprendizaje es individual y personal. El hecho de que los alumnos aprendan no depende de las actividades que el docente realice. El docente tiene una gran influencia sobre el estudiante por medio de la actitud, el ambiente, el estímulo y el apoyo que realice, pero el alumno debe aceptar su responsabilidad y sacar el máximo provecho de las oportunidades que el docente le ofrece, con tal que el resultado sea lo más significativo posible.

En resumen, el interés y la iniciativa del estudiante son elementos más que indispensables para el proceso de enseñanza–aprendizaje. Algunos profesores de medicina sólo pueden trabajar cuando dominan la situación y no pueden aceptar críticas ni contradicciones por parte del alumno.

Un buen docente de medicina no busca ni exige obediencia, sino que está dispuesto a contribuir en la medida de lo posible y espera que los otros hagan lo mismo. No exige poder, sino que acepta la responsabilidad de la iniciativa y la decisión del grupo, logrando así un juicio más equilibrado y una enseñanza más amplia.

El docente debe ayudar a reconocer oportunidades, a comprender los objetivos y a estimular la búsqueda de diferentes fuentes del material de interés. Debe aclarar las incertidumbres y corregir las fallas, y ayudar a ampliar el horizonte del pensamiento. El docente debe dedicar gran parte de su tiempo a la evaluación personal de cada uno de sus estudiantes. Debe encontrar la manera de ayudar a que cada uno de ellos adquiera interés, iniciativa, confianza y satisfacción.

El buen docente nunca es olvidado por sus alumnos, pues éstos recordarán su manera de ser, sus actitudes y su filosofía durante mucho tiempo después de haber tomado su materia.

Ningún estudiante llega a la escuela de medicina con el propósito de ser profesor de medicina, pero nunca olvida al profesor que le dejó más que sólo conocimientos teóricos y recuerda al que le enseñó la importancia y responsabilidad de la profesión, inculcándole valores dentro de un excelente ambiente de aprendizaje El estudiante confía en el profesor que ha sabido relacionarse y conocer a cada uno de sus estudiantes mas allá de una simple clase (figura 42–10).



Figura 42–10. Esperanza en sala de operaciones.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

LA MOTIVACIÓN EN LA ENSEÑANZA DE LA MEDICINA

We don't really need teachers, we need situations of learning.
Vitaly Pimenov, 2009.

La enseñanza de la medicina implica una gran responsabilidad para formar a los futuros profesionales, que son quienes salvaguardarán la salud de la población. La motivación de profesores y alumnos es un elemento determinante en la calidad de la enseñanza. Teresa I. Fortoul van der Goes y Margarita Varela Ruiz han realizado estudios en el Departamento de Biología Celular y Tisular, de la Facultad de Medicina, de la UNAM, y aplicaron un cuestionario que identifica los obstáculos que los profesores y los alumnos reportaron durante los cursos. Los más importantes para los profesores incluyen falta de tiempo para cubrir los contenidos (35.2%), apatía y mala preparación básica de los estudiantes (29.3%), dispersión por realizar otras actividades y bajos salarios. Por parte de los alumnos se incluyen falta de tiempo para el estudio (35.5%) y falta de interés en la materia, debida a la poca motivación (17.6%). En el estudio realizado en la UNAM se seleccionaron profesores y alumnos de la asignatura de Biología Celular y Tisular para analizar de manera conjunta a los profesores y alumnos, y obtener una mejor visión de lo que ocurre en el aula.

Se seleccionó una muestra al azar de 217 estudiantes de la generación 1993 que cursaban la asignatura; el marco de muestreo fueron las 36 listas de grupo definitivas, que en total integraban 1 390 alumnos. Se aplicó un cuestionario con datos de identificación y cinco preguntas abiertas. El propósito central fue identificar los obstáculos que los profesores y alumnos encontraban para el rendimiento académico de calidad, sin preguntar sobre la motivación en el proceso educativo, aunque se esperaban respuestas en torno a ella.

En el cuadro 42–3 se presentan las respuestas de los profesores en relación con los obstáculos que encontraron durante el proceso de enseñanza–aprendizaje.

Para los profesores no es motivador trabajar con un grupo de alumnos que no preparan clases, no participan y realizan en el aula otras actividades que no corresponden al curso; aunque varíen la metodología de enseñanza, la respuesta parece ser nula, pero, ¿es el alumno que no responde o se trata de un profesor que carece de autocrítica y formación pedagógica y no logra identificar sus fallas? Por otro lado, tampoco es motivador para el alumno estar en un curso aburrido, al que el profesor llega tarde, no prepara la clase, no propicia un aprendizaje significativo con ejemplos que relacionen la información básica con la aplicación clínica, se encuentra inmerso en múltiples detalles y no programa sus tiempos para revisar los contenidos esenciales; además de que da pie a comentarios como *Mi profesor no sabe ni quién soy.* Sin embargo, ¿es el profesor que no asume la responsabilidad de su papel docente o se trata de estudiantes que carecen de conocimientos previos para comprender la nueva información y no cuentan con habilidades y estrategias para el aprendizaje?

Cuadro 42–3. Principales obstáculos que el docente encuentra al impartir sus cursos (n = 34)

Obstáculo	No.	%
Poco tiempo para cubrir los objetivos y las prácticas del programa	12	35.2
Apatía de los estudiantes y mala preparación básica	10	29.3
Falta o no está actualizado el material audiovisual y se carece de un texto adecuado	4	12.1
Grupos numerosos y en algunos casos falta de adjunto o ayudante	3	8.8
Deficiente preparación de las clases, debido a la dispersión de actividades que se tiene por el bajo salario o la falta de conocimientos didácticos	3	8.8
No contestaron	2	5.8
Total	34	100.0

Es evidente que no basta con que los profesores de medicina conozcan los contenidos de la asignatura que imparten, sino que también se requiere formación en el área pedagógica; el mejor profesor no es quien maneja los últimos datos de un experimento de frontera, sino aquel que es capaz de mover afecto y emoción en sus alumnos, y propiciar aprendizajes significativos.

Se puede concluir que la motivación de los docentes se puede incrementar si son seleccionados por su interés y compromiso en la enseñanza, además de contar con actividades como seminarios o diplomados que les permitan desarrollar y perfeccionar las habilidades docentes y contar con un mayor reconocimiento de sus instituciones y un mejor salario. ¿Esto es posible?

LA EVALUACIÓN

Learning depends on the transformation of information into knowledge.
F. Papa

La evaluación, en su aceptación más amplia, es la captación de un valor. En el ámbito didáctico, evaluar con-

siste en captar los resultados del curso en relación con los objetivos fijados previamente.[15]

Tipo de evaluaciones

La evaluación se puede distinguir en:

- Evaluación sumativa: únicamente se interesa en los resultados para evaluar al calificado.
- Evaluación formativa: el interés se centra en la incidencia de los resultados sobre los procesos, con la intención de mejorarlos.

Es importante la autoevaluación por parte del profesor de medicina y, aunque esto es formativo, se debe focalizar en los objetos y los procesos para mejorar la forma de enseñanza.

Es importante que la evaluación de un aspecto formativo de un programa sea parte del desarrollo de toda fuente de educación. La calidad en la investigación y la evaluación va más allá de reportar lo que la gente dice, sino por qué lo dice.

Resulta imperativo que en el contexto educativo existan cuestionarios que enfrenten las percepciones de los estudiantes.

En el aprendizaje influyen las variables del alumno:

- Nivel de desarrollo cognitivo.
- Motivación para aprender y autoestima.
- Nivel de conocimientos.

Y las variables del profesor:

- Enseñanza.
- Práctica controladora e independiente.
- Gestión de la clase.

Aunque está muy generalizado hablar del proceso de enseñanza y aprendizaje (PEA), en ciertas ocasiones se puede aprender sin enseñanza y la enseñanza no siempre provoca aprendizaje, dado que la enseñanza es una de las causas del aprendizaje.[16]

La evaluación de la enseñanza del docente

Es muy necesario que el profesor de medicina, mucho más que el de otras materias, evalúe su trabajo profesional para perfeccionar su ejercicio, conocer las relaciones del aprendizaje de los alumnos y aportar datos y reflexiones que contribuyan a la evaluación del centro en el que trabaja.

La autoevaluación y el desarrollo profesional del docente

La autoevaluación del profesor es el único medio de fundamentar el desarrollo profesional y llevar a cabo la autonomía personal. Las autoridades pueden fomentar el desarrollo personal, pero deben limitarse a difundir técnicas de autoevaluación y concientizar a los profesores de la necesidad de mejorar su actividad docente.

El profesor de medicina debe aceptar al alumno, confiar en él, alentarlo, empatizar, dialogar y lograr en él una disposición de actividad, realización, desarrollo, iniciativa y creatividad.

EVALUACIÓN DE LAS ESTRATEGIAS DEL APRENDIZAJE Y LA ENSEÑANZA

Enseñar y aprender en universidades lleva a investigar evidencias sobre la enseñanza que se da y sobre las investigaciones en la metodología educativa. En la actualidad se trata de encontrar métodos válidos de evaluar el auge de las nuevas e innovadoras estrategias de enseñanza y aprendizaje. El objetivo de la enseñanza de hechos ha cambiado a la ayuda para que los alumnos aprendan cómo encontrar lo relevante de la información, cómo valorar o enjuiciar esa información y cómo organizarla.

El aumento de estas nuevas estrategias de enseñanza y aprendizaje ha aumentado la urgente necesidad de evaluarlas. Sin embargo, la evaluación de estrategias de enseñanza siempre ha sido problemática.

Hart y Harden[17] identificaron seis pasos en la práctica de la evidencia basada en la enseñanza enmarcando la pregunta, desarrollando una búsqueda de estrategias, produciendo datos crudos, evaluando la evidencia, implementando el cambio y evaluando dicho cambio.

Uno de los aspectos más desgastadores y frustrantes en la evaluación de la educación es que los académicos del campo médico que han sido entrenados en el método científico son cerrados al evaluar modalidades de tratamientos.

Los conocimientos *a priori*, la motivación, la oportunidad, el acceso a materiales, el efecto Hawthorne,[18] el tiempo, el estado emocional y la presión financiera pueden influir en el proceso de aprendizaje del alumno.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los estudiantes tienen opiniones y las tendrán de acuerdo con las actitudes dentro del grupo en el que se encuentren. La forma más fácil de medir el resultado consiste en examinar al alumno mediante exámenes, que pueden proporcionar resultados numéricos o análisis estadísticos; sin embargo, no pueden dar un resultado confiable en una verdadera evaluación general e integral. Los métodos para medir estos parámetros aún no han sido diseñados.[19] Actualmente el acercamiento más pragmático en la evaluación de la educación consiste en enfocarse en la percepción de experiencias del alumno con el programa.

CONCLUSIÓN

Es mejor saber después de haber pensado
y discutido que aceptar los saberes
que nadie discute para no tener que pensar.
Fernando Sabater[9]

La formación pedagógica de los profesores en medicina es desconocida para la mayoría, por lo que pocos saben sobre el tema y sólo se dedican a exponer y dar a conocer sus vastos conocimientos de una manera burda que los estudiantes intentan organizar y comprender. En teoría, todos los docentes encaran problemas pedagógicos comunes y emplean los mismos principios y métodos educacionales. Sin embargo, aunque parezca extraño, dentro de una gran universidad moderna apenas existen los vínculos comunes de una profesión docente; cada persona y cada departamento se especializan en lo propio, cumplen su obligación docente y se retiran lo más pronto posible al estudio, al trabajo o al laboratorio.

¿Cuántos profesores médicos dedican su tiempo a los problemas educativos? En realidad casi todo el profesorado de las escuelas de medicina trabaja tiempo parcial; son clínicos de medio tiempo o investigadores con alguna responsabilidad docente. La atención que se presta a los asuntos educativos es muy escasa y la que tiene menos compensación académica.

Es necesario que las escuelas de medicina realicen los adelantos correspondientes en el arte de transmitir las competencias necesarias a las generaciones jóvenes. La medicina ha reconocido muy tardíamente la creciente eficacia que podría obtenerse de un nuevo tipo de preparación para sus profesores. Lo que debe hacer todo profesor de una escuela de medicina es dedicar parte de su tiempo académico libre a la ciencia y al arte de enseñar, a la "pedagogía médica", con lo que los estudiantes y la escuela se beneficiarán enormemente.

REFERENCIAS

1. **Mattos LA:** *Compendio de didáctica general*. Buenos Aires, Kapelusz, 1963:355.
2. **Bridge EM:** *Pedagogía médica.* EUA, Organización Panamericana de la Salud, 1965:269.
3. **Bridge EM:** *Pedagogía médica.* EUA, Organización Panamericana de la Salud, 1965:270.
4. **Bridge EM:** *Pedagogía médica.* EUA, Organización Panamericana de la Salud, 1965:75.
5. **Thys DM:** *Textbook of cardiothoracic anesthesiology.* McGraw–Hill, 2001:11–23.
6. **Mattos:** *Compendio de didáctica general.* Kapelusz, 1974:5.
7. **Villalobos PCEM:** *Educación familiar. Un valor permanente*. México, Trillas, 2001.
8. **Bridge EM:** *Pedagogía médica.* EUA, Organización Panamericana de la Salud, 1965:98.
9. **Sabater F:** *El valor de educar.* Barcelona, Ariel, 1997.
10. **Foley RP, Smilansky J:** *Teaching techniques–a handbook for health professionals.* McGraw–Hill, 1980:71.
11. **Bridge EM:** *Pedagogía médica.* EUA, Organización Panamericana de la Salud, 1965:77.
12. **Foley RP, Smilansky J:** *Teaching techniques–a handbook for health professionals.* McGraw–Hill, 1980:71.
13. **Ziff M:** Autoinmune processes in rheumatoid arthritis. En: Brent L, Holborow J (eds.): *Progress in immunology II*. Vol. 5. Amsterdam, North Holland, 1974:37–46.
14. **Rothwell RS, Davis P, Gordn PA:** A controlled study of plasma exchange in the treatment of severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23:785–90.
15. **Gutiérrez SR:** *Introducción a la didáctica.* Esfinge, 2001: 173–183.
16. **Nieto Gil JM:** *La autoevaluación del profesor: cómo puede el profesor evaluar su propia práctica docente.* Escuela Española, 1996:10.
17. **Hart IR, Harden RM:** Best evidence medical education (BEME): a plan for action. *Medical Teacher* 2000;22(2): 131–135.
18. **McCarney R, Warner J, Iliffe S, van Haselen R, Griffin M *et al.*:** The Hawthorne effect: a randomized, controlled trial. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:30.
19. **Boud D, Feletti GE:** *The challenge of problem–based learning.* 2ª ed. Londres, Kogan Page, 1997:11.

Lecturas recomendadas

1. **Schwartz AJ:** *Innovation in medical education: The Accreditation Council for Graduate Medical Education Outcome Project*.

2. **Foley RP, Smilansky:** Skill lessons. En: *Teaching techniques–a handbook for health professionals.* Nueva York, McGraw–Hill, 1980:71.
3. **Ziff M:** Autoinmune processes in rheumatoid arthritis. En: Brent L, Holborow J (eds.): *Progress in immunology II.* Vol. 5. Amsterdam, North Holland, 1974:37–46.
4. **Rothwell RS, Davis P, Gordn PA:** A controlled study of plasma exchange in the treatment of severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23:785–790.
5. **Haist, Steven *et al.:*** Teaching in physical diagnoses courses: identifying faculty characteristics and motivational factors. *Teaching Learning Med* 1993;5(2):72–76.
6. **Schormair C, Swietlick U, Hofman U, Wilm S, Witte L:** Ten statements on the motivations of medical teachers to teach. *Medical Teacher* 1992;14:283–287.
7. **Bishop M:** Infuriating tensions: science and the medical students. *J Med Education* 1984;59:91–102.
8. **Hart IR, Harden RM:** Best evidence medical education: a plan for action. *Medical Teacher* 2000;22(2): 131–135.
9. **Boud D, Feletti GE:** *The challenge of problem–based learning.* 2ª ed. Londres, Kogan Page, 1997:11.
10. **Moss E:** Multiple choice questions: their value as an assessment tool. *Curr Op Anaesthesiology* 2001;14(6):661–666.
11. **Wilkins DG, Davies JM, Mather SJ:** Simulator training in anaesthesia. *Curr Op Anaesthesiol* 2001;10(6):481.
12. **Wass V, van der Vleuten C, Shatzer J, Jones R:** Assessment of clinical competence. *Lancet* 2001;357:945–949.
13. **Mattern WD:** The attending physician as a teacher. *N Engl J Med* 1983;308:1129–1132.
14. **Lechner SK:** Evaluation of teaching and learning strategies. *Med Educ* 2001;6:4.
15. **Thys DM:** *Textbook of cardiothoracic anesthesiology.* 2001: 12–16.
16. *Advanced Trauma Life Support, Program for Physicians.* American College of Surgeons 1993:465.
17. **Bridge EM:** *Pedagogía médica.* EUA, Organización Panamericana de la Salud, 1965:329.
18. **Engle TL, Snellgrove L:** *Psicología. Principios y aplicaciones.* México, Publicaciones Cultural, 1990:71.
19. *Ley General de Salud. Ley y códigos de México.* Tomo I. 17ª ed. México, Porrúa, 2002:594.
20. **Higashida:** *Educación para la salud.* México, McGraw–Hill, 1995:302.
21. **Gutiérrez SR:** *Introducción a la didáctica.* México, Esfinge, 2001:221.
22. **Duran RT:** *Estudiantes con distintos estilos de aprendizaje.* Pedagogium 2002:21–24.
23. **Meneses R:** ¿Todos somos sociales? Cuál es nuestra red. *Istmo* 2008;294:54–58.
24. **McMillan WJ:** Then you get a teacher–guidelines for excellence in teaching. *Medical Teacher* 2007;29:209–218.
25. **Lyon P:** A model of teaching and learning in the operating theatre. *Medical Education* 2004;38;1278–1287.
26. **Schwind CJ, Boehler ML, Rogers DA, Williams RG *et al.:*** Variables influencing medical student learning in the operating room. *Am J Surg* 2003;187:198–200.

Fuentes

1. http://www.salud.gob.mx/unidades/dgaj/nuevo/fsprincipal.html.
2. www.salud.gob.mx/unidades/dgaj/nuevo/fsprincipal.html.
3. http://www.sep.gov.mx www.sep.gov.mx.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Índice alfabético

A

abciximab, 299, 303, 308, 310, 334, 507, 511, 512
acalasia, 90
acebutolol, 161, 434
acenocumarol, 512, 513, 514, 515, 517
acetilcolina, 87
acidemia, 459
ácido
  acetilsalicílico, 229, 302, 303, 304, 308, 309, 315, 334, 481, 508
  araquidónico, 303, 330
  ciclopiazónico, 268
  cítrico, 233
  láctico, 18, 223
  pirúvico, 18
acidosis, 46, 110, 146, 207, 215, 246, 459, 529
  celular, 229, 237
  intracelular, 230, 268, 280
  láctica, 491
  metabólica, 83, 178
  respiratoria, 59, 83, 178, 369
  tisular, 273
acidosis–alcalosis, 528
acinesia, 423, 424
aclaramiento extrahepático del propofol, 77
acromegalia, 369
actinomicina, 249
adenocarcinoma, 90
adenosina, 3, 60, 61, 142, 155, 158, 159, 163, 164, 273, 279, 455, 457
adrenalina, 165, 525, 526
adriamicina, 299
afección
  cardiovascular, 327
  miocárdica irreversible, 265
agranulocitosis, 160, 303
albuminuria, 102
alcalosis, 46
alcoholismo, 475
aldosteronismo primario, 369
alergia a la penicilina, 497
aleteo auricular, 142, 143, 166, 451
alfatocoferol, 119
alfentanilo, 74, 76, 80, 81, 387, 399, 436, 469
alopecia, 513
alprenolol, 434
alteración
  circulatoria, 197
  del riesgo coronario, 390
  del ritmo, 197
  metabólica, 237
amiloidosis, 299
amiodarona, 111, 142, 149, 151, 156, 157, 158, 159, 162, 163, 455, 457, 525, 526
  IV, 156
amlodipino, 308, 323
amnesia, 64, 169
amoxicilina, 399, 497, 498, 499
ampicilina, 498, 499
amrinona, 213, 313
anafilaxis, 155, 497
analgesia, 64
anaplerosis, 233
anemia, 29, 59, 73, 302, 327, 430, 437, 438
  hemolítica microangiopática, 375
anestesia
  epidural, 387, 411, 421, 437, 439, 479
  espinal, 411, 437, 439
  general, 172, 411, 437, 439, 455, 479
  local, 479
  regional, 411, 421, 437, 447, 464, 468, 479, 481
aneurisma, 358
  aórtico, 317
  de aorta, 6
    abdominal, 2
  de la pared ventricular, 133
  pulsátil de la arteria carótida, 480
  ventricular, 515
angina, 2, 7, 208, 250, 252, 323, 327, 332, 376, 407, 409, 428, 437, 438, 476
  de ejercicio, 431
  de esfuerzo, 228
  de pecho, 1, 3, 228, 288, 390, 407, 408, 426, 428, 438
  de reposo, 229, 295

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

estable, 287, 289, 290, 334, 424
crónica, 296
inestable, 228, 257, 287, 288, 289, 290, 294, 295, 297, 302, 303, 304, 307, 309, 351, 358, 363, 375, 424, 437, 512, 516
de alto riesgo, 310
intratable, 305
posinfarto, 289, 301, 424
preinfarto, 250, 251, 252, 253, 254, 289
progresiva, 289
recurrente, 296, 304
refractaria, 305, 312
variante, 289, 424
vasoespástica, 431
angioedema, 497
angioplastia coronaria, 240
angor inestable, 295
anomalía de Ebstein, 457
anorexia, 108
anormalidad hemodinámica, 434
anoxia, 154
por difusión, 63
ansiedad, 73
preoperatoria, 71
anticoagulación, 306
aortitis idiopática, 415
apendicitis, 488
aguda, 511
apoptosis, 69, 89, 122, 184, 229, 240, 267, 280
celular, 119
apoyo metabólico, 232
ardeparina, 505
argatrobán, 505
arritmia, 5, 11, 149, 150, 153, 230, 357, 359, 369, 370, 398, 433
auricular, 5, 105, 139, 411
cardiaca, 59, 63, 73, 79, 83, 149, 153, 155, 178, 231, 397, 403, 451, 454, 455
crónica, 161
letal, 423
maligna, 278, 279
súbita, 447
miocárdica, 116
perioperatoria, 332
por reperfusión, 115
severa, 363
sintomática, 1, 5, 332
subletal, 120
supraventricular, 302, 403, 409, 428
ventricular, 5, 153, 155, 202, 291, 302, 371, 375, 428
arteritis necrosante, 468
artritis, 493
reumatoide, 415
asincronía miocárdica, 187
asincronismo contráctil, 183
asistolia, 76, 160, 456
Aspirina®, 9, 250, 303, 307, 309, 317, 322, 323, 333, 334, 400, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 475, 506, 508, 516
ataque
cerebral, 473, 474, 475, 476, 481, 482
embólico, 473
fatal, 473
hemorrágico, 475
isquémico, 475
perioperatorio, 481
posoperatorio, 479
coronario, 367
de taquicardia supraventricular, 457
embólico, 384
isquémico transitorio, 473, 475
atenolol, 325, 425, 434, 438
ateroma, 311
aterosclerosis, 7, 92, 97, 99, 101, 188, 229, 293, 317, 348, 368, 370, 390
coronaria, 290
hipertensiva, 188
temprana, 295
aterotrombosis, 293
atorvastatina, 7, 99, 100, 101, 102, 164, 275, 279
atracurio, 387, 411
atrofia muscular, 42
atropina, 56, 76, 78, 80, 81, 141, 145, 160, 374, 387, 427, 456, 457, 463, 471, 525, 526
aturdimiento
cardiaco, 80
del miocardio, 115, 272
miocárdico, 258
autismo, 35
azatioprina, 101
azimilida, 162
azitromicina, 499

B

bacteriemia, 358, 486, 488
balance hidroelectrolítico, 287
bepridil, 433
beriberi, 73, 369
betaxolol, 434
bicarbonato, 526
bisoprolol, 7, 325, 330, 434
bivalirudina, 505, 506
bloqueo
neuroaxial, 447, 464
peridural, 464
bradiarritmia, 299, 529
bradicardia, 12, 71, 154, 158, 162, 325, 335, 399, 435, 456
sintomática, 7
sinusal, 76
bradicinina, 87, 275
bretilio, 158, 159, 163
broncodilatación, 62
broncoespasmo, 158, 161
bronquitis crónica, 293
bumentanida, 202
bupivacaína, 69, 470, 479
buprenorfina, 120

C

calcificación
anular mitral, 398
coronaria, 347
de la válvula aórtica, 408
degenerativa, 404
calcio, 150
calpaína, 280
canalopatía, 151
cáncer, 240
de mama, 288
Candida, 485
cangrelor, 507
captopril, 255, 335
cardiomegalia, 393, 469, 490
cardiomiopatía, 143, 207
dilatada, 384
hipertrófica, 299

cardiópata
congénito, 71
valvular, 71
cardiopatía, 183
aterosclerosa, 185, 186
congénita, 470
acianógena, 469
cianógena, 77
de hiperflujo, 459
hipertensiva, 143, 144, 391
sistémica, 240
isquémica, 1, 6, 98, 115, 143, 187, 228, 230, 241, 242, 288, 313, 345, 350, 351, 355, 372, 374, 391, 394, 424, 521
aguda, 245
crónica, 339
reumática, 394, 470
cardioprotección, 115, 116, 117, 119
perioperatoria, 321
cardiotoxicidad, 108, 110
carditis reumática, 379, 381
caries, 487
carteolol, 434
carvedilol, 91
cascada isquémica, 209
catarata, 240, 503, 515
cefalea, 482
cefalexina, 497
cefazolina, 497
cefoxitina, 486
cefradoxil, 497
célula gigante, 415
celulitis, 488
cerivastatina, 102
certoparin, 505
Chlamydia
pneumoniae, 293
sp., 293
choque, 4
cardiogénico, 73, 150, 197, 198, 202, 207, 208, 212, 216, 305, 311, 335
distributivo, 73
hipovolémico, 73
neurogénico, 73
séptico, 73, 207, 490, 491, 523
cianosis, 77, 198, 210, 423, 468, 470
peribucal, 469
periférica, 198
ciclohexamida, 249
ciclopropano, 175
ciclosporina, 101, 123
A, 274, 275
cimetidina, 160
cirrosis, 486
hepática, 515
cisatracurio, 387
claritromicina, 499
claustrofobia, 480
clindamicina, 499
clivarina, 505
clonidina, 4, 7, 373
clopidogrel, 9, 302, 303, 308, 309, 315, 317, 322, 323, 333, 334, 443, 444, 445, 447, 448, 506, 507, 508, 510, 511, 516
coagulación, 321
intravascular diseminada, 84
coartación
aórtica, 470
de la aorta, 369
cocaína, 294, 295, 317
colapso
cardiovascular, 69, 78
hemodinámico, 409, 411
colecistitis, 488
colesterol, 7
coma, 47
barbitúrico, 481
complicación
cardiaca, 61
cardiovascular, 355
posoperatoria, 326
hemorrágica, 503
isquémica, 357
trombolítica, 481
comunicación interventricular, 459
concusión miocárdica, 424
confusión mental, 297
congestión
hepática, 394
pulmonar, 198, 199, 202, 209, 213, 335, 370, 386, 391, 400, 461, 462
vascular pulmonar, 419
venosa pulmonar, 461
constricción coronaria, 312
consumo de alcohol, 367
contaminación bacteriana, 485, 488
contracción miocárdica, 185
contractilidad miocárdica, 183
contusión
cardiaca, 299
miocárdica, 207
*cor pulmonal*e, 13
crónico, 240
corazón
aturdido, 116
hipertrófico, 233
isquémico, 78, 231, 237
corea, 39
cortisol, 84
crisis hipertensiva, 299, 376
cuadriplejía, 369

D

dabigatrán, 507
dalteparina, 304, 308, 505
daño
cardiaco, 124, 183
por isquemia, 146
cardiovascular, 92
celular, 230, 239, 280
del miocardio, 267
coronario, 326
hepático, 306
histopatológico del miocardio, 183
isquémico, 117
cerebral, 481
microvascular, 269, 273
miocárdico, 118, 123, 199, 238, 278, 299
irreversible, 278
perioperatorio, 326
por isquemia y reperfusión, 237
mitocondrial, 123, 240
neuronal, 478
oxidativo, 238
por isquemia, 204
y reperfusión, 116
por reperfusión, 124, 265, 276
renal, 306
tisular, 269
tóxico miocárdico, 183
valvular, 392
defecto

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

contráctil, 183
de perfusión, 351
septal, 463
ventricular, 459, 465
déficit
circulatorio, 270
de vitamina K, 513
irrigatorio, 255
neurológico, 372
degeneración muscular acelerada, 101
delirio, 108
depresión
cardiaca, 79, 463
por anestésicos, 69
cardiovascular, 69, 82, 173, 435
de las benzodiazepinas, 82
miocárdica, 59, 60, 62, 72, 74, 79, 162, 207, 395, 400, 411, 421, 436, 521, 523, 529
respiratoria, 63, 173, 387, 399
derrame pericárdico, 210, 218, 530
desacoplamiento aortoventricular, 183
descompensación cardiaca, 376
desequilibrio
electrolítico, 110, 111, 146, 155
hídrico, 242
hidroelectrolítico, 242, 315
desfallecimiento cardiaco, 185
desflurano, 55, 56, 57, 59, 62, 77, 82, 83, 117, 118, 123, 124, 165, 173, 421, 435, 463, 480
desnutrición, 513
destrucción celular, 183
dexmedetomidina, 7, 82, 141, 166
dextrán, 5
diabetes, 2, 3, 102, 124, 161, 188, 215, 225, 228, 242, 278, 279, 295, 332, 390, 424, 475, 486, 510
mellitus, 1, 9, 98, 101, 200, 225, 287, 288, 294, 297, 313, 345, 428, 444, 446, 487
diazepam, 47, 74, 75, 77, 79, 84, 463
dicloroacetato, 231
dicumarol, 307
difenilhidantoína, 156, 160
dificultad respiratoria, 380
digital, 4, 5, 105, 111, 165, 384
digoxina, 105, 109, 110, 111, 138, 158, 161, 163, 164, 385, 388, 456, 457
dilatación del corazón, 183
diltiazem, 156, 159, 163, 165, 308, 317, 432, 433
dipiridamol, 3, 61, 300, 427, 508, 517
diplopía, 108
diprivan, 387
disautonomía familiar, 369
discinesia, 185, 424
septal, 186
discrasia sanguínea, 307
disección aórtica, 299, 306, 369
disfunción
cardiaca, 186, 187, 200
celular endotelial, 273
cognitiva, 481
contráctil, 188
diastólica, 2, 16, 183, 185, 197, 209
endotelial, 91, 98, 102, 326, 348
coronaria, 210
hemodinámica, 188
hepática, 384
miocárdica, 207, 395, 435
mitocondrial, 233
neuroadrenérgica, 374
plaquetaria, 447
renal, 1, 91, 200, 372
sistólica, 185, 197, 405
valvular, 4
ventricular, 15, 158, 183, 198, 333, 335, 427
irreversible, 418
izquierda, 6, 208, 307, 313, 331
posisquémica, 115
dislipidemia, 349, 510
disnea paroxística nocturna, 408
disopiramida, 158, 159
distensibilidad diastólica, 274
distensión ventricular, 421
doble lesión
aórtica, 415
mitral, 392
dobutamina, 4, 7, 162, 200, 202, 203, 212, 213, 217, 255, 300, 313, 318, 340, 343, 387, 388, 395, 427, 464, 471
dofetilida, 162, 163
dolor
coronario, 250
de cabeza, 108
isquémico, 308
neuropático, 108
posoperatorio, 394, 439
precordial, 349, 350, 397
recurrente, 302
torácico, 2, 329, 350, 397, 457
isquémico, 331
dopamina, 202, 203, 212, 213, 255, 313, 387, 388, 464
doxacurio, 411
doxacuronio, 436
dronedarona, 162
droperidol, 59, 84, 399, 411, 456

E

eclampsia, 375
edema, 209, 267, 269, 274, 419
alveolar, 381
cerebral, 360, 483
de papila, 48, 376
de pulmón, 202
agudo, 217, 375
intersticial, 381
periférico, 394
pulmonar, 199, 210, 376, 380, 381, 384, 386, 392, 393, 407, 409, 433, 467
agudo, 71, 198, 202, 305, 362
alveolar, 315, 431
cardiogénico, 362
tisular, 311
edrofonio, 456
efedrina, 373
efegatrán, 505
embarazo, 73
molar, 376
embolia, 331, 358, 516
aérea, 137, 362
cerebral, 506
pulmonar, 143, 299
masiva, 362

sistémica, 516
embolismo, 463, 479
aéreo
coronario, 156
paradójico, 471
arterial sistémico, 380
gaseoso, 479
pulmonar, 506, 515
masivo, 13
sistémico, 515
embolización periférica, 392
enalapril, 255
encainida, 158, 161, 455
encefalitis, 369
encefalopatía, 375, 376
hipertensiva, 375, 376
endarteritis, 488
obliterativa, 415
endocarditis, 380, 391, 392, 394, 398, 488, 489, 493, 497
bacteriana, 389, 390, 394, 419, 488, 491, 493
aguda, 492
estreptocócica, 493
infecciosa, 384, 385, 398, 399, 409, 415, 471, 485, 486, 489, 491, 495
aguda, 491
trombótica no bacteriana, 492
endopericarditis, 299
energía miocárdica, 233
enfermedad
arterial
cerebrovascular, 288
coronaria, 2, 4, 97, 101, 233, 287, 288, 290, 302, 312, 317, 318, 324, 347, 375, 418, 423, 425, 426, 427, 428, 429, 435, 436
isquémica, 429
epicárdica, 418
aterosclerosa, 324
aterosclerótica, 98, 475
subclínica, 348
broncoespástica, 433
cardiaca, 5, 11, 55, 59, 109, 143, 146, 156, 385, 428, 436
congénita, 467
cianógena, 489, 493
orgánica, 146
preexistente, 1
reumática, 494
cardiovascular, 92, 150, 233, 300, 321, 329, 345, 368, 434
carotídea, 317
cerebrovascular, 101, 289, 332, 372, 475, 513
coronaria, 3, 4, 5, 6, 60, 98, 99, 101, 131, 132, 139, 144, 287, 288, 297, 317, 340, 351, 358, 360, 368, 369, 371, 411, 426, 428, 439, 475
de múltiples vasos, 208
estable, 323, 324
multivascular, 322
de Alzheimer, 101
de Ebstein, 142, 144
de Kawasaki, 498
de la arteria
carótida, 473
coronaria, 371, 436
de la raíz aórtica, 415
de la válvula tricúspide, 362
de las arterias coronarias, 98, 329, 331
de las valvas aórticas, 404
de las válvulas cardiacas, 59
de múltiples vasos, 311
de Parkinson, 39
de varios vasos, 310
del parénquima renal, 369
del seno, 76, 144
infecciosa, 288
isquémica, 110, 138, 141, 392, 511
cardiaca, 300
coronaria, 142, 147
del corazón, 287
obstructiva
vascular pulmonar, 468
venosa pulmonar, 461
ósea de Paget, 369
poliquística, 369
pulmonar, 27, 288, 315, 332, 360, 385, 471
crónica, 1, 332
obstructiva crónica, 318, 335
renal, 299, 332, 475
reumática, 142, 143, 144
aguda, 389
cardiaca, 493
valvular, 389
valvular, 1, 391, 392, 428
aórtica, 299, 384
cardiaca, 207
mitral, 415
primaria, 415
vascular, 101
aterosclerótica coronaria, 329
cerebral, 41, 288, 299, 367, 428
coronaria, 367
de la colágena, 494
periférica, 1, 101, 332, 369, 372, 427
pulmonar, 467, 468
renal, 367
enfermo reumático, 392
enflurano, 61, 62, 81, 82, 115, 173, 175, 177, 178, 374, 387, 399, 436
enoxaparina, 304, 306, 308, 505, 507, 516
Enterobacter cloacae, 485
Enterococcus, 485
faecalis, 498
envenenamiento con plomo, 369
epilepsia, 37, 46, 47, 151
epinefrina, 59, 63, 79, 83, 162, 387, 437, 469, 479
epistaxis, 489
eptifibatide, 303, 308, 334, 447, 511, 512
eritromicina, 399, 486
eritropoyetina, 279
esclerodermia, 299
esclerosis múltiple, 98
escoliosis, 48
escopolamina, 314, 456
esmolol, 142, 156, 158, 161, 162, 308, 335, 374, 386, 399, 410, 434, 455, 457
espasmo, 330
coronario, 255, 317
espironolactona, 111
esplenomegalia, 493
espondilitis anquilosante, 415
estabilidad cardiovascular, 69
estado
de choque, 250
cardiogénico, 204, 212, 213

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

isquémico, 183
estenosis, 415
aórtica, 4, 98, 101, 150, 197, 390, 392, 403, 404, 408, 411, 417, 431, 470, 491
degenerativa, 101
reumática, 404
subvalvular hipertrófica idiopática, 404
supravalvular, 404
arterial, 477
coronaria, 331
calcificada del anciano, 404
carotídea, 473, 476
coronaria, 228, 255, 330, 352, 418, 443
crítica, 60
infundibular, 404
mitral, 4, 143, 144, 150, 197, 379, 381, 395
reumática, 379, 397
subaórtica hipertrófica, 404
supravalvular, 404
tardía, 443
valvular, 7
aórtica, 404, 408, 411
pulmonar, 363
tricuspídea, 363
estímulo doloroso, 64
estrabismo, 456
estrés
isquémico, 257
oxidativo, 91, 102, 122, 184, 231, 239, 240, 274, 280
etomidato, 70, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 84, 118, 173, 175, 387, 400, 421, 471
etomoxil, 231
euforia, 64
evento
cardiovascular, 99, 372
cerebral
hemorrágico, 369
trombólico, 369
vascular, 1, 9, 368, 375
cerebrovascular, 306
hemorrágico, 306
hemorrágico cerebral, 305
isquémico, 330
miocárdico, 115
vascular cerebral, 5, 41, 324, 419, 473
isquémico, 307
extrasístole ventricular, 160

F

falla
angiográfica, 311
cardiaca, 11, 16, 74, 78, 161, 202, 228, 233, 302, 325
congestiva, 142, 476
hipertrófica, 13
preoperatoria, 385
cavitaria, 183
contráctil, 245
hemodinámica, 184
orgánica múltiple, 299
renal, 202, 368, 444, 446
ventricular
derecha aguda, 394
izquierda, 15, 60, 207
faringitis por estreptococo, 379
felodipino, 308
fenilefrina, 61, 387, 388, 410, 469, 482
fenitoína, 157, 159
fenómeno
de no reflujo, 270
de Raynaud, 290
fentanilo, 75, 76, 77, 78, 80, 81, 83, 120, 124, 165, 374, 387, 395, 399, 411, 436, 456, 463, 470
feocromocitoma, 161, 369, 468
fibrilación
atrial, 507
auricular, 5, 7, 11, 73, 76, 105, 117, 120, 139, 143, 150, 153, 155, 163, 187, 201, 315, 325, 359, 375, 380, 384, 428, 451, 454, 455, 506
recurrente, 161
ventricular, 106, 145, 147, 152, 155, 278, 399, 423, 457
fibrosis, 379
intersticial, 183, 184
miocárdica, 183
perivascular, 184
quística, 151
tisular, 340
fiebre reumática, 379, 389, 390, 392, 415, 498
aguda, 380
fitomenandiona, 514
flecainida, 158, 159, 160, 161
flunitrazepam, 74
flurbiprofeno, 510, 511
fluvastatina, 98, 102
fondaparinux, 305, 308
fotofobia, 108
fractura de cadera, 5
furosemida, 202

G

gaboxadol, 175
gentamicina, 498
gingivitis, 293, 488
gingivorragia, 514
glaucoma, 160
glibenclamida, 119, 249, 250
glicopirrolato, 76, 78, 456
glomerulonefritis, 493
aguda, 369
por inmunocomplejos, 493

H

halotano, 47, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 69, 81, 82, 115, 116, 118, 165, 173, 177, 178, 268, 373, 374, 387, 435, 436, 463
Helicobacter pylori, 293
hematoma, 482
espinal, 510
hemocromatosis, 299
hemoptisis, 380, 392, 468
hemorragia, 74, 323
cerebral, 307
gastrointestinal, 513
intracerebral, 482
intracraneal, 307, 311, 513
intraoperatoria, 384, 385
heparina, 5, 309, 385, 394, 447, 448, 471, 481, 504, 513, 514, 515, 516
cálcica, 517
de bajo peso molecular, 299, 303, 312, 334, 394, 504, 506

de bajo peso molecular, 5
no fraccionada, 304, 308, 334, 503, 504
sódica, 517
hepatitis, 62
hepatopatía, 394
heptanol, 269
hernia inguinal, 331
hidralazina, 371, 376, 394
hidrocefalia, 48
hidronefrosis, 369
hidropesía, 105
hiperaldosteronismo, 110
hipercalcemia, 110
hipercalemia, 154, 526, 528
hipercapnia, 31, 79
hipercarbia, 394, 410, 459
hipercinesia, 185
hipercoagulabilidad, 102
hipercolesterolemia, 97, 279, 293, 294, 390
hipercontractura miofibrilar, 267
hiperemia, 273
hiperglucemia, 475
hiperinsulinemia, 375
hiperlipidemia, 291
hipernatremia, 110
hiperparatiroidismo secundario, 390
hiperplasia suprarrenal congénita, 369
hiperpotasemia, 150
hiperreflexia, 41, 64
hipertensión, 5, 71, 91, 215, 332, 357, 513
arterial, 90, 91, 98, 189, 297, 367, 390, 399, 426, 428
descontrolada, 313
pulmonar, 462
sistémica, 72, 73, 75, 279, 355
de rebote, 373
endocraneana, 307
lábil, 332
maligna, 375
pulmonar, 75, 198, 299, 363, 382, 383, 395, 418
crónica, 381
hipertermia, 49
maligna, 151, 169, 178
hipertiroidismo, 49, 73
hipertrofia
amigdalina, 467
concéntrica, 405, 412
excéntrica, 417
miocárdica, 183, 417
septal, 381
ventricular, 138, 150, 188, 375, 394, 462
izquierda, 313, 368, 370
hiperventilación, 46
hipervolemia, 200
hipnosis, 64
hipocalemia, 110, 154, 528
hipocinesia, 185, 423
hipoglucemia, 369, 528, 529
hipomagnesemia, 110, 162, 164
hiponatremia, 200
hipoperfusión
cerebral, 403
tisular, 210
hipopotasemia, 150, 162, 384, 385
hipotensión, 60, 71, 155, 158, 160, 325, 357, 374
arterial, 91, 355, 435
con bradicardia, 70
ortostática, 373
hipotermia, 50, 150, 155, 437, 439, 528
de rebote, 155
hipotiroidismo, 73, 299, 302, 369
hipoventilación, 155
hipovolemia, 197, 456, 528
hipoxemia, 29, 77, 146, 155, 330, 394, 430, 439
arterial, 59
hipoxia, 29, 79, 207, 229, 410, 459, 528
alveolar, 459, 467
tisular, 207
hirudina, 304, 505
hirugén, 505
hirulog, 305, 505
hirunorm, 505
homocistinuria, 294

I

ibutilida, 163
íleo reflejo, 241
iloprost, 387
imidazol, 118
implante
cardiovascular, 485
neurológico, 485
ortopédico, 485
impotencia, 90
incompetencia tricuspídea, 13
inestabilidad
eléctrica, 1
hemodinámica, 69, 70, 109, 433, 480
infarto, 2, 7, 115, 208, 252, 289, 371, 424
agudo, 135
del miocardio, 120, 133, 135, 141, 145, 146, 160, 162, 197, 198, 207, 216, 251, 255, 265, 287, 291, 292, 295, 297, 299, 301, 310, 331, 334, 375, 376, 423, 465, 508
transmural, 288
cerebral, 325, 376
del corazón, 269
del miocardio, 1, 2, 5, 6, 7, 11, 71, 73, 91, 92, 98, 102, 124, 125, 153, 154, 156, 161, 184, 210, 228, 246, 290, 294, 298, 300, 321, 322, 324, 325, 329, 331, 333, 339, 363, 376, 390, 403, 411, 412, 419, 426, 428, 433, 436, 437, 438, 443, 444, 445, 470, 481, 482, 516
cicatrizado, 242
no fatal, 323, 324
perioperatorio, 70, 329, 330
silente, 371
del ventrículo derecho, 207
miocárdico, 131, 134, 139, 240
transmural, 301
no fatal, 324
perioperatorio, 9, 324, 437
por trombosis mural, 513
posoperatorio, 81
pulmonar, 380
renal, 376
transmural, 291, 295, 447
infección
de herida quirúrgica, 486, 487

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

endocárdica, 491, 495
hepática, 489
nosocomial, 325, 485
posquirúrgica, 50
pulmonar recurrente, 461
quirúrgica, 488
respiratoria, 487
valvular, 492
inflamación, 330
ingurgitación yugular, 394, 469
insuficiencia
aórtica, 4, 141, 394, 415, 416, 418, 420, 460
aguda, 412, 419
cardiaca descompensada, 7
crónica, 415, 416, 417, 419
capilar, 471
cardiaca, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 101, 150, 161, 162, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 197, 203, 204, 208, 209, 210, 215, 241, 242, 265, 287, 296, 309, 332, 339, 363, 368, 369, 370, 379, 384, 386, 400, 407, 409, 411, 437, 457, 462, 467, 469, 495
aguda, 202, 287
compensada, 1
congestiva, 79, 105, 120, 142, 145, 192, 299, 332, 380, 392, 394, 403, 426, 428, 461, 463, 464
descompensada, 428
crónica, 198, 199, 202
derecha, 408
descompensada, 160, 335
diastólica, 198
sistólica, 198
cardiocirculatoria, 70
circulatoria, 197
coronaria, 133, 184
crónica, 134
linfática, 471
miocárdica, 197
mitral, 4, 184, 186, 187, 201, 210, 216, 217, 301, 307, 389, 390, 391, 394, 397, 398, 399, 418, 491, 516
aguda, 207
crónica, 392, 393
súbita, 391
renal, 9, 110, 189, 287, 298, 311, 316, 513, 529
aguda, 299, 375
crónica, 299, 390
respiratoria, 23, 24, 375, 387
tricuspídea, 383, 384, 395
valvular, 415
aórtica, 369
ventricular, 250, 395
izquierda, 306
insulina, 225, 231, 275
intoxicación
accidental, 109
digitálica, 105, 106, 108, 109, 110, 142, 145, 146, 160, 384, 385
letal, 109
etílica, 40
por medicamentos, 146
por monóxido de carbono, 29
isoflurano, 47, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 78, 81, 82, 83, 116, 117, 120, 123, 165, 172, 173, 177, 281, 374, 399, 421, 435, 436, 470
isoproterenol, 82, 141, 162, 255, 313, 387, 472
isquemia, 7, 11, 60, 62, 64, 71, 80, 82, 131, 154, 229, 230, 231, 250, 327
–reperfusión aguda, 231
aguda, 265, 411
cardiaca, 155, 287
celular, 115
cerebral, 372, 398, 477, 478, 479, 480, 481
coronaria, 82, 228
del miocardio, 81, 110, 257
inducida por estrés, 330
intestinal, 209
intraoperatoria, 81
intratable, 333
miocárdica, 2, 3, 4, 7, 60, 61, 73, 77, 78, 79, 117, 120, 124, 125, 137, 139, 142, 150, 164, 208, 209, 212, 225, 230, 233, 241, 245, 246, 289, 295, 296, 297, 306, 312, 315, 323, 324, 329, 332, 349, 353, 370, 371, 372, 373, 374, 407, 409, 410, 418, 423, 424, 425, 427, 428, 434, 435, 436, 439, 482
en evolución, 331
intraoperatoria, 314, 479
operatoria, 437
perioperatoria, 115, 326, 333
posoperatoria, 438
reversible, 424
silenciosa, 424, 427
transitoria, 228
transmural, 137
transoperatoria, 373
y enfermedad coronaria, 323
mitocondrial, 115
neurológica, 398, 399
perioperatoria, 6, 61, 136, 330
preinfarto, 251
prolongada, 279
recurrente, 307, 311
silenciosa, 137, 424, 425, 436
silente, 228
subendocárdica, 137, 331, 405
crónica, 406
tisular, 247
transmural, 137, 405

K

ketamina, 45, 70, 82, 84, 118, 175, 373, 387, 388, 399, 411, 456, 463, 470, 471
ketorolaco, 279

L

labetalol, 161, 434
lamifibán, 303
latido ectópico, 105
lepirudina, 506
lesión
aterosclerosa, 291, 295
aterosclerótica, 92, 291
coronaria, 295
cardiaca, 375
cervical, 523
coronaria, 291, 295, 409, 430
crítica, 280
obstructiva, 351
del endotelio vascular, 294

endotelial, 295, 331
estenótica sintomática, 4
exudativa, 379
inflamatoria, 379
isquémica, 116, 122, 231
miocárdica, 332
miocárdica, 131, 329
por reperfusión, 116, 119, 123
posreperfusión, 265
renal, 102
subendocárdica, 133
valvular, 408
leucocitosis, 209
levosimendán, 200, 203, 204, 213
lidocaína, 59, 79, 156, 157, 158, 159, 160, 162, 163, 280, 374, 399, 469, 479
lupus
anticolinérgico, 158
eritematoso
generalizado, 389
sistémico, 415

M

magnesio, 51, 150, 157, 158, 164
malondialdehído, 70
manitol, 307
melagatrán, 507
meperidina, 80, 81
mepivacaína, 479
metabolismo cardiaco, 223
metamizol, 510
metanfetaminas, 317
metoprolol, 59, 161, 323, 324, 434
mexiletina, 158, 159, 160
midazolam, 74, 75, 76, 80, 82, 83, 84, 175, 314, 411, 421, 463, 464, 469
migración celular, 443
migraña, 151, 290
milrinona, 200, 203, 213, 395
miocardio
aturdido, 245, 254, 255, 257, 259, 424, 427
e hibernante, 210
hibernante, 199, 200, 339, 341, 342, 343, 424, 427
isquémico, 231, 268
y contundido, 232
lacerado, 424
mutilado, 424
miocardiopatía, 197, 391, 392
dilatada, 161, 185, 186, 187, 471
hipertrófica, 4, 493
isquémica, 161, 187
obstructiva hipertrófica, 207
miocarditis, 207, 299
sobreaguda, 184
mivazerol, 7
mixotiazol, 124
monitoreo hemodinámico, 355
mononitrato de isosorbide, 323
morfina, 60, 80, 81, 119, 120, 124, 141, 165, 313, 468
IV, 334
mortalidad
cardiaca, 7, 300, 371
cardiovascular, 325
movimiento paradójico, 423
muerte
cardiaca, 3, 444
cardiovascular, 324, 508
celular, 108, 134, 246, 249, 257, 266, 267, 275, 306
programada, 240
cerebral, 329
fetal, 470
perioperatoria, 321
súbita, 287, 288, 294, 295, 300, 398
cardiaca, 291, 295

N

nadolol, 434
nadroparina, 505
naloxona, 119
napsagatrán, 505
nebivolol, 91
necrosis, 229
cardiaca, 228, 229
celular, 116, 258
cortical, 102
cutánea, 513
del miocito, 329
dérmica, 304
miocárdica, 256, 269, 297, 306, 340
miocítica, 252
subendocárdica, 255
tisular, 296, 299
transmural del miocardio, 291
nefritis crónica, 369
nefropatía, 486
crónica, 316
diabética, 369
vasomotora, 200
nefrosclerosis, 369
neomicina, 486
neoplasia endocrina múltiple, 380
nesiritide, 200, 201, 202
neumonía, 488
neumonitis, 158, 162
neumopatía, 161
neuropatía, 375
diabética, 43, 102
neutropenia, 160
nicardipino, 433
nicorandilo, 230
nifedipino, 163, 308, 376, 433, 469
nimodipino, 433
niño con cardiopatía congénita, 82
nitroglicerina, 6, 150, 155, 200, 201, 202, 213, 290, 309, 313, 314, 317, 334, 387, 388, 410, 482
–diltiazem, 7
nitroprusiato, 200, 201, 218, 374, 388
de sodio, 213, 313, 391
noradrenalina, 156, 225, 387, 388, 395
norepinefrina, 212, 213, 387, 437, 469

O

obesidad, 5, 225, 228, 367, 510
obstrucción
coronaria, 257
venosa pulmonar, 467
oclusión
arterial coronaria, 120, 255, 305
coronaria, 253, 254, 257, 258, 270, 272, 310, 331
aguda, 139, 291, 295, 423

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

crónica, 117
transitoria, 269
de la arteria coronaria, 2, 137
reversible, 273
trombótica coronaria, 291
tubaria bilateral, 76
tubárica, 468
octilguanidina, 279
oliguria, 198
orbofibán, 303
ortopnea tardía, 408
osteogénesis imperfecta, 390, 415
osteoporosis, 101, 102, 304, 504
otamixabán, 506
ouabaína, 106, 108, 164
óxido
nítrico, 61, 77, 78, 87, 89, 97, 98, 102, 117, 184, 209, 214, 257, 273, 276, 280, 295, 307, 432
nitroso, 56, 57, 58, 59, 60, 62, 63, 77, 80, 82, 83, 118, 175, 387, 395, 410, 456, 463, 480
oxprenolol, 434

P

paciente
anciano, 150
cardiópata, 1, 69, 70, 142, 150, 313, 403, 427, 437, 439, 485
isquémico, 71, 83
con alergia, 334
al ácido acetilsalicílico, 334
con anemia, 326
con anestesia, 326
con angina, 5, 6, 131, 339
de pecho, 296, 297
estable, 294, 313
inestable, 83, 288, 290, 294, 299, 300, 301, 303, 304, 311, 312
de alto riesgo, 310
con arritmia, 160
ventricular, 157
con asma, 411
con aterosclerosis, 98
con calcificación anular, 384
con cardiopatía, 75, 76, 495
congénita, 58, 82, 489
isquémica, 6, 70, 71, 76, 117, 150, 288, 316, 339, 343, 353, 373, 423, 521
crónica, 341
valvular, 516
con choque, 363
cardiogénico, 213
con coronariopatía, 82
isquémica, 125
con defecto septal ventricular, 467
con diabetes mellitus, 99
tipo 2, 102
con disfunción
hepática, 386
ventricular, 156, 157, 433, 434
izquierda, 339
con dolor
de pecho, 300
isquémico, 305
torácico, 300
isquémico, 335
con enfermedad
arterial
coronaria, 75, 77, 79, 199, 200, 293, 295, 313, 321, 332, 345, 438, 439
crónica, 292
periférica, 314
aterosclerótica, 293, 507
cardiaca, 436, 437
isquémica, 436
compensada, 79
cardiopulmonar, 362
cardiovascular, 149, 355
carotídea, 473, 474
coronaria, 76, 101, 439, 521
estable, 323
de la arteria
carótida, 481
coronaria, 59
del corazón, 164
isquémica, 79, 124, 150, 435
pulmonar, 63, 156, 358
trivascular, 427
valvular, 74
aórtica, 411
con epilepsia, 160
con estenosis
aórtica, 59, 71, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412
severa, 155
carotídea, 473, 474
mitral, 71, 380, 385, 386
valvular aórtica, 403
con falla
cardiaca crónica, 204
renal, 329
con fibrilación auricular, 156
con hemoptisis, 380
con hemorragia, 70
con hipercolesterolemia, 98
con hiperlipidemia, 100
con hipertensión
arterial, 91, 367, 372, 435
pulmonar, 75, 463
sistémica, 332
pulmonar, 58, 62, 395
con hipotermia, 155, 326
con inestabilidad hemodinámica, 156
con infarto, 100
agudo del miocardio, 131, 297, 299, 300
del miocardio, 11, 232, 301, 334, 350, 424
en evolución, 164
con insuficiencia
aórtica, 59, 71, 417
crónica, 417, 419, 420, 421
cardiaca, 2, 110, 198, 200, 201, 203, 204, 212
trasplantado, 82
coronaria, 75, 76, 77
hepática, 513
terminal, 318
mitral, 59, 71, 392
renal, 305, 507
valvular aórtica, 415
con isquemia
cardiaca, 300
miocárdica, 78
con lesión coronaria crítica, 155
con miocardiopatía
dilatada, 4
hipertrófica, 4

con policitemia grave, 468
con regurgitación aórtica, 420
aguda, 421
con riesgo
cardiaco, 326
de isquemia miocárdica, 435
con seno enfermo, 81
con síndrome
coronario, 207, 300
agudo, 297, 312
de Eisenmenger, 468, 470
de Wolff–Parkinson–White, 451, 452, 455, 456
nefrótico, 102
con *stent*, 317, 447
con valvulopatía, 82
coronario, 59, 61, 62
crítico, 69
de alto riesgo, 326
deshidratado, 70
diabético, 232, 288, 318, 487
en estado de choque séptico, 214
en paro cardiorrespiratorio, 526
fumador, 475
geriátrico, 71, 76
hipertenso, 91, 371, 372, 374
hipotiroideo, 110
hipovolémico, 70, 74, 78
isquémico, 77, 327
nefrópata, 69
obeso mórbido, 69
pediátrico, 77, 166
senil, 81
séptico, 325
paclitaxel, 443, 444, 509
pancreatitis, 369
pancuronio, 56, 80, 374, 387, 388, 411, 421, 437, 456
papiledema, 370
paracetamol, 510
parálisis, 5
agitante, 39
espástica, 42
flácida, 42
parnaparin, 505
paro
cardiaco, 7, 70, 109, 399, 424, 452
no fatal, 324
cardiopulmonar, 528
cardiorrespiratorio, 521, 528
penbutolol, 434
penicilina, 499
pentazocina, 120
pentobarbital, 118, 177
pérdida sanguínea, 446
perezona, 279
pericarditis, 142, 143
purulenta, 419
pindolol, 434
pipecuronio, 411, 436
piruvato, 231
placa obstructiva, 290
policitemia, 468, 469
porfiria aguda, 369
potasio, 81, 150
prasugrel, 508
pravastatina, 100, 101, 102
prazocin, 59
preacondicionamiento
isquémico, 249
miocárdico isquémico, 249
prednisona, 101
preeclampsia, 72, 376, 471
proarritmia, 142, 149
procainamida, 157, 158, 159, 455, 457
profundidad hipnótica, 84
prolapso de la válvula mitral, 142, 397, 398
proliferación mixomatosa, 390
propafenona, 158, 159, 161
propofol, 70, 75, 76, 77, 80, 81, 84, 118, 119, 124, 166, 172, 173, 174, 175, 314, 399, 411, 421, 435, 456, 469, 480
propranolol, 59, 161, 325, 399, 434, 457
protamina, 386, 482, 504
protección
cardiopléjica, 118
miocárdica, 81, 115, 164, 233, 275
proteinuria, 368
Pseudomonas aeruginosa, 485
psoriasis, 98

Q

quemadura, 299, 369
quinidina, 158, 159, 455, 457

R

rabdomiólisis, 299
ranolazina, 231
reacción anafiláctica, 304
rechazo del trasplante, 98
reestenosis, 443
reflujo, 275
coronario, 270, 272
reinfarto, 311, 351
perioperatorio, 426
relajación muscular, 71
remifentanilo, 70, 76, 77, 80, 84, 281, 387, 399, 436, 480
remodelación ósea, 102
reoclusión coronaria, 215, 253
reperfusión acidificada, 280
resistencia
a la insulina, 375
a la nitroglicerina, 201
vascular pulmonar, 57, 58
respuesta inflamatoria, 321
sistémica, 523
retención
hídrica, 202
renal de sodio, 184
urinaria, 160
retinopatía, 368, 376
diabética, 101
hemorrágica, 306
revascularización coronaria, 4, 322, 323
rianodina, 268
riesgo
cardiaco, 1, 434, 439
cardiovascular, 2, 321, 345, 424
del paciente hipertenso, 375
coronario, 297, 316, 335
de ataque cerebral, 473, 475, 476
de desprendimiento de trombos, 311
de embolismo sistémico, 380
de fractura de cadera, 102
de hemorragia
intraoperatoria, 511
posoperatoria, 511
de infarto del miocardio, 125, 304, 368, 370

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de infección, 486
de insuficiencia cardiaca, 491
de isquemia, 5, 335
cardiaca, 156
miocárdica, 331
de paro cardiorrespiratorio, 521
de sangrado, 9, 305, 307, 310, 444
quirúrgico, 510
de tromboembolia, 5
de trombosis, 446, 447
intracavitaria, 380
hemorrágico, 447, 511
isquémico, 428
perioperatorio, 321, 322
tromboembólico, 515
trombótico, 514
rigidez
articular, 91
cardiaca, 233
rivaroxaban, 506
robo coronario, 61, 62, 83, 139, 436
rocuronio, 387, 399, 411, 436
ropivacaína, 469, 479
ruptura
cardiaca, 207
del *septum* ventricular, 216
miocárdica, 301
septal
interventricular, 210
ventricular, 207, 218

S

sangliferina, 123
sangrado intracraneal, 310
sangre ácida, 273
sarcoidosis, 299
sepsis, 83, 98, 209, 214, 299, 325, 489
sevoflurano, 55, 56, 57, 59, 62, 82, 83, 84, 117, 118, 120, 122, 123, 124, 125, 165, 173, 281, 421, 435, 463, 465, 469, 480
sibrafibán, 303
sífilis, 415, 492
simvastatina, 99, 100, 101, 102, 279, 475
síncope, 290, 297, 403, 409, 457
del adulto, 188
síndrome, 380
anémico, 327
carcinoide, 380
cardiorrenal, 200, 202
coronario, 503, 505
agudo, 100, 201, 208, 214, 265, 287, 289, 290, 300, 301, 313, 323, 324, 326, 334, 335, 348, 393, 506, 508, 516
inestable, 1, 7
intermedio, 289
de abalonamiento apical, 299
de abdomen agudo, 42
de bajo gasto, 197
cardiaco, 232
de Barlow, 397
de Brugada, 151
de choque cardiogénico, 211
de Cushing, 369
de desnutrición, 486
de Down, 46, 467
de Eisenmenger, 459, 467, 468, 469, 470, 471
de estado de choque, 278
de estrés porcino, 178
de falla barorrefleja, 482
de Gordon, 369
de Guillain–Barré, 369
de hiperperfusión, 482
cerebral, 475
de hipertrofia concéntrica, 370
de Hurler, 390
de infarto miocárdico, 237
de insuficiencia cardiaca
aguda, 198
congestiva, 183
de isquemia y reperfusión, 238, 240
de la válvula flotante y redundante, 397
de Liddle, 369
de Lown–Ganong–Levine, 451, 452
de Marfan, 390, 416, 470, 471
de preexcitación, 143
de prolapso de la válvula mitral, 146
de protrusión de la válvula mitral, 397
de QT largo, 151
congénito, 160
de Reiter, 415
de robo coronario, 63
de seno enfermo, 141, 143, 161
de sepsis, 214
de Wolff–Parkinson–White, 142, 153, 161, 162, 451, 452, 453, 454, 455
del abombamiento de la válvula mitral, 397
del chasquido por soplo mesosistólico, 397
del prolapso de la válvula mitral, 397, 398
del seno enfermo, 145
isquémico, 232, 316
coronario, 245
silencioso, 315
lúpico, 159
pericárdico restrictivo, 197
sirolimus, 443, 444
sobrecarga
de calcio, 123
sistólica, 183
valvular, 183
sotalol, 157, 158, 159, 161, 162, 434
Staphylococcus aureus, 415, 485, 487, 492, 499
Streptococcus viridans, 497, 499
Streptomyces lividans, 171
succinilcolina, 76, 81, 387, 456, 463, 471
sueño paradójico, 39
sufentanilo, 70, 76, 80, 81, 141, 165, 387, 411, 436, 463
suxametonio, 178

T

tabaquismo, 144, 293, 349, 475
tamponade, 207
cardiaco, 73, 197
taquiarritmia, 73, 213, 299, 451
auricular, 76, 394, 409
taquicardia, 12, 56, 60, 71, 79, 324, 326, 330, 435, 437
auricular, 139
paroxística, 142
helicoidal, 162
nodal, 166

paroxística supraventricular, 454, 455
refleja, 78, 80
sinusal, 71, 142, 252, 324, 411
supraventricular, 153, 451, 456
paroxística, 451, 455, 457
ventricular, 7, 106, 145, 153, 159
taquifilaxis, 249
ticlopidina, 302, 303, 309, 334, 443, 508, 510, 511
timolol, 434
tinzaparina, 505
tiopental, 70, 74, 76, 78, 79, 81, 83, 165, 387, 388, 456
sódico, 421
tirofibán, 303, 308, 334, 447, 511, 512
tirotoxicosis, 144, 369, 430
tocainida, 160
torsades des pointes, 156
toxicidad
cardiaca, 110
celular, 88, 273
crónica, 110
mecánica cardiaca, 107
por cianato, 201
por fármacos, 5
por medicamentos, 315
por tiocianato, 201
traqueobronquiomalacia, 467
trasplante
cardiaco, 101, 120, 184, 187, 312, 472
de corazón, 276, 424
de órganos, 101, 485
de páncreas, 318
de riñón, 318
pulmonar, 471, 472
trastorno
ácido–base, 529
cardiaco, 1
de la conducción, 76
de la contractilidad miocárdica, 79
del ritmo, 150, 433
en la visión, 105
metabólico, 5, 486
miocárdico, 198
trauma, 11, 390
celular isquémico, 101
craneal, 307
endotelial, 101
masivo, 358, 363
torácico, 146
traumatismo cardiaco, 73
triflusal, 508, 510, 511
trimetazidina, 231
trisomía 21, 46
trombo, 2, 229, 255, 290, 310, 311, 330, 331
cerebral, 528
coronario, 528
intracavitario, 515
intracoronario, 215, 305
intravascular, 294
pulmonar, 528
tromboangeítis obliterante, 357
trombocitopenia, 304
inducida por heparina, 482
tromboembolia pulmonar, 505, 529
tromboembolismo, 439, 516
venoso, 5, 507
trombólisis, 215
espontánea, 291, 295
trombosis, 9, 92, 229, 255, 331, 437, 443, 444, 446, 447, 516
arterial, 359
con ácido acetilsalicílico, 317
coronaria, 288, 292, 326, 330, 335, 437, 529
letal, 323
de la arteria radial, 357
de las arterias coronarias, 330
del *stent*, 444, 446, 448
intracoronaria, 291, 295, 296, 301, 317
intra*stent*, 445
subaguda, 310
venosa profunda, 506, 507
tumor
carotídeo, 470
cerebral, 48, 369
cromafínico extrasuprarrenal, 369
de cuello, 480
de la carótida, 468

U

úlcera péptica recurrente, 240
urocortin, 275
urticaria, 497, 513

V

valvulitis reumática, 415
valvulopatía, 73, 79, 183, 197
cardiaca, 411
mitral, 404, 516
reumática, 404
vancomicina, 486, 498
vasoconstricción pulmonar vascular, 58
vasodilatación, 62
coronaria, 74
vasoespasmo, 137, 228, 310, 358, 434
coronario, 229, 290, 293, 294
pulmonar, 469
vasopresina, 156, 214, 334, 395, 525, 526
vecuronio, 76, 81, 387, 399, 411, 436
vena varicosa, 5
veneno de serpiente, 299
verapamilo, 142, 156, 158, 159, 161, 163, 164, 240, 308, 432, 433, 455
viabilidad miocárdica, 339, 341, 342
vitamina
C, 308
E, 119
K, 307, 512, 514, 515
1, 514
vulnerabilidad genética, 183

W

warfarina, 5, 161, 307, 385, 400, 506, 512, 514, 515, 516

X

xemilofibán, 303
xenón, 118, 175, 469
xilazina, 118
ximelagatrán, 506, 507

Z

zofenopril, 255

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.