

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

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

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

² Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

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

⁴ Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Villa Clara, Cuba.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 19 de enero de 2019

Aceptado: 18 de febrero de 2019

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Abreviaturas

CABG: siglas en inglés de revascularización miocárdica quirúrgica

CEC: circulación extracorpórea

CIAD: condicionamiento isquémico a distancia

RESUMEN

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

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

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

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

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

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

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

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

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

INTRODUCCIÓN

Más de 17 millones de estadounidenses tienen algún tipo de problema cardíaco. De ellos, la mayoría, 11 millones, padece una arteriopatía coronaria, cinco millones tienen una cardiopatía valvular y un millón tienen una cardiopatía congénita¹. La enfermedad coronaria es la causa de muerte más frecuente entre los adultos de ese país y consumen más recursos sanitarios que cualquier otra enfermedad¹.

Aproximadamente un tercio de los pacientes que son tratados por algún tipo de cirugía, tienen una enfermedad coronaria o riesgo de padecerla. De los 72 millones de procedimientos quirúrgicos realizados, aproximadamente 0,7 millones son cardíacos primarios².

En Cuba, las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte y de ellas, la cardiopatía isquémica representa el 75%. Esta enfermedad la padece casi el 20% de la población mayor de 60 años³.

La isquemia del miocardio suele ser secundaria a la obstrucción de las arterias coronarias por placas ateromatosas, las cuales son consecuencia del depósito anormal de lípidos en la íntima vascular, favorecida por múltiples factores de riesgo. El fenómeno conduce a disfunción endotelial y, en general, de toda la pared arterial, cuyo corolario es un estado clínico de bajo flujo coronario, agudo o crónico⁴.

Los mecanismos por medio de los cuales el fenómeno de isquemia/reperfusión lesiona el corazón, son complejos y existe un intenso debate acerca de la contribución de los componentes individuales de este proceso. Algunos autores como Balakumar y Sharma⁵, afirman que el proceso de reperfusión es dos veces más dañino para el miocardio que la lesión isquémica en sí^{2,5,6}. Si se daña el corazón por isquemia/reperfusión, su función también se verá afectada y, por ende, la correcta función de órganos de vital importancia como hígado y riñones, dependientes totalmente de un gasto cardíaco adecuado.

El fenómeno de «daño posreperfusión» en la cardiopatía isquémica, como contrapartida al beneficio de los procedimientos de revascularización generalizados en los últimos años, ha alcanzado un máximo interés al identificarse estrategias que pueden contrarrestarlo. Hace más de 30 años se describió el preconditionamiento isquémico en animales, al demostrar que breves períodos de isquemia, inducidos experimentalmente sobre el miocardio, limitan el tamaño del infarto resultante tras una posterior oclusión coronaria⁷.

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

En la década de los años 90, Przyklenk *et al*⁸ publicaron –por primera vez en la historia del condicionamiento isquémico–, que la isquemia inducida en otra zona del corazón o en otro tejido alejado de este órgano, podía igualmente condicionar la respuesta del miocardio, frente a un insulto isquémico posterior. Se desarrolla así, el concepto de condicionamiento isquémico a distancia (CIAD) o remoto. El primero se realizó en el año 1993 por dicho autor⁸, quien explica cómo un protocolo de preconditionamiento isquémico aplicado mediante ciclos de oclusión y reperfusión de la arteria circunfleja en perros, pudo reducir el tamaño del infarto subsiguiente a la oclusión de otra arteria coronaria, la descendente anterior; de manera que el efecto protector del condicionamiento puede ejercerse fuera

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

De forma general, el CIAD en sus dos formas fundamentales pre y poscondicionamiento es un procedimiento fácil de realizar, inocuo, sin reacciones adversas o complicaciones demostradas, y puede ser aplicado para la protección ante la isquemia en varios órganos de nuestro cuerpo¹⁰; entre ellos, el más estudiado, por la importancia que tiene, es el corazón, pero también se han estudiado otros, donde igualmente el CIAD resulta efectivo: cerebro, riñones, sistema gastrointestinal (hígado, intestino delgado y grueso, páncreas, músculo esquelético) y pulmones¹⁰; este último, mucho menos afectado que el resto por el sistema de doble irrigación arterial que presenta, lo cual lo hace menos susceptible a presentar episodios de isquemia.

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

MÉTODO

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

Criterios de inclusión

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

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

Criterios de exclusión

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

Criterios de salida

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

Variables principales

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

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

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

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

Protocolo anestésico y del CIAD

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

GS, el volumen corriente inicial se calculó a 7 ml/kg, con frecuencia respiratoria de 12 a 16 ciclos por minuto y una FiO₂ de 50%; luego se colocó un catéter venoso profundo en la vena yugular interna derecha (vía intermedia) para monitorizar la presión venosa central y dos centímetros debajo se colocó un introductor calibre 8F para insertar un catéter en la arteria pulmonar (Swan-Ganz), con el que se midió el índice cardíaco y la resistencia vascular sistémica. El mantenimiento de la anestesia se realizó con isoflurano entre 1 y 1,5 de concentración alveolar mínima.

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

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

Procesamiento de la información

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

RESULTADOS

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

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

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

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

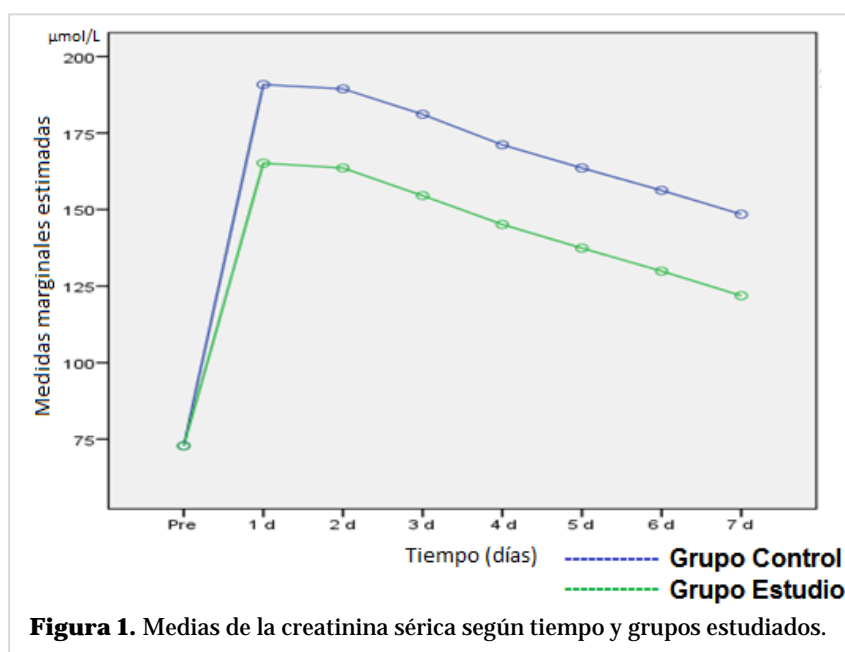


Figura 1. Medias de la creatinina sérica según tiempo y grupos estudiados.

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

DISCUSIÓN

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

Los parámetros estudiados, como la creatinina y las transaminasas glutámico-pirúvica y glutámico-oxalacética disminuyeron significativamente en el grupo donde se aplicó el CIAD, lo cual sugiere que el procedimiento también pudiera proteger a otros sistemas orgánicos de vital importancia, y no solo el corazón, como son: riñones¹¹⁻¹⁴, hígado^{10,11,15}, cerebro^{11,20,21}, y pulmones²¹, entre los más importantes e imprescindibles en la pronta recuperación del paciente, y que son muy afectados por el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, que se desencadena durante la CEC, estrategia utilizada en la mayoría de las inter-

venciones quirúrgicas cardiovasculares. Sin embargo, otros autores¹⁶⁻¹⁹ plantean que el CIAD no protege al sistema renal. No obstante, en un artículo muy interesante publicado por Zimmerman y otros nefrólogos estadounidenses²², donde se estudiaron 118 pacientes, divididos en dos grupos, durante el postoperatorio de una cirugía cardíaca, se encontró que

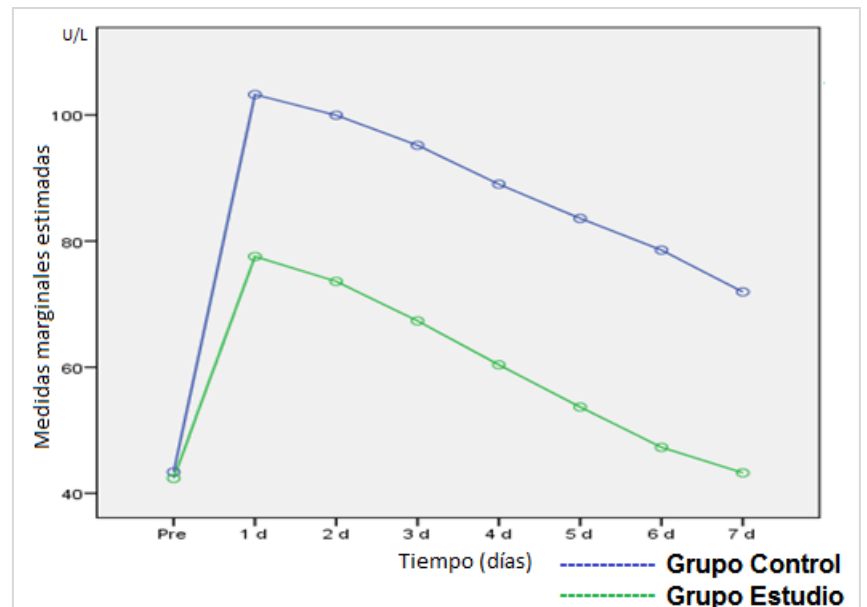


Figura 2. Medias de la transaminasa glutámico-pirúvica según tiempo y grupos estudiados.

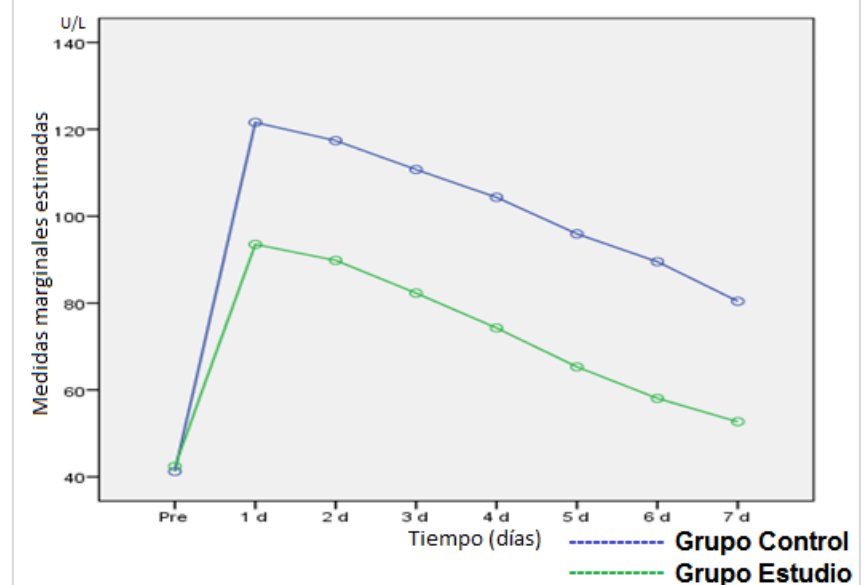


Figura 3. Medias de la transaminasa glutámico-oxalacética según tiempo y grupos estudiados.

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

CONCLUSIONES

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

BIBLIOGRAFÍA

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

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