

# MODELO EXPERIMENTAL DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO Y REPERFUSIÓN CON TÓRAX CERRADO EN CERDOS: MONITORIZACIÓN CARDIACA

## Autores

Álvarez García M.<sup>(1)</sup>, Fariñas Carrizo E.<sup>(1)</sup>, Hurtado Álvarez B.<sup>(1)</sup>, Regueiro Purriños M.<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Servicio de Cardiología Intervencionista, Sección de Hemodinámica, Hospital de León (León).

<sup>(2)</sup> Departamento de Patología Animal: Medicina Animal, Facultad de Veterinaria, Universidad de León (León).

## Resumen

**Introducción:** El desarrollo de la medicina regenerativa cardiovascular condiciona la necesidad de disponer de modelos experimentales animales similares al corazón humano con respecto a tamaño, anatomía y fisiología. Nuestro objetivo fue analizar la viabilidad y reproducibilidad de un modelo porcino de infarto y reperfusión a tórax cerrado mediante técnicas endovasculares, que soslayan los inconvenientes de las técnicas quirúrgicas más agresivas.

**Material y métodos:** En 15 cerdos domésticos (Large White), anestesiados y pretratados con amiodarona, se realizó un procedimiento endovascular de oclusión coronaria guiada por fluoroscopia en la arteria descendente anterior media mediante inflado de balón de angioplastia coronaria. Tras 75 minutos de oclusión coronaria, demostrada angiográficamente y electrocardiográficamente, se retiró el sistema confirmándose la reperfusión.

**Resultados:** El procedimiento se completó con éxito en todos los casos. La complicación más frecuente fue la fibrilación ventricular (FV) (87%): 7 animales fibrilaron una vez y 6 en más de una ocasión. Se documentaron 20 episodios de FV y todos respondieron a la desfibrilación. Mediante monitorización continua en el momento de la oclusión coronaria se detectó un descenso significativo, de la FC ( $84 \pm 19$  vs.  $75 \pm 17$ ,  $p = 0.006$ ) y de la PAM ( $64 \pm 6$  vs.  $53 \pm 12$  mmHg.,  $p < 0.0001$ ); en el momento de la reperfusión, no se objetivó ninguna variación significativa. Los valores de capnometría y pulsioxímetro sufrieron variaciones significativas durante el procedimiento.

**Conclusiones:** Nuestro modelo porcino de infarto y reperfusión con tórax cerrado es factible y reproducible. La complicación más frecuente es la FV. Tras la oclusión coronaria se aprecian caídas significativas de la FC y PAM.

**Palabras clave:** Modelo experimental, infarto, oclusión coronaria, reperfusión miocárdica, monitorización.

## EXPERIMENTAL MODEL OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND REPERFUSION IN PIGS WITH CLOSED THORAX: CARDIAC MONITORING

### Abstract

**Background:** The development of cardiovascular regenerative medicine requires the availability of effective experimental animal models comparable to the human situation. Our objective was to assess the viability and reproducibility of an endovascular porcine model of myocardial infarction and reperfusion that obviates the limitations of more invasive surgical models.

**Material and methods:** In 15 domestic pigs (Large White), anesthetized and pre-treated with amiodarone, endovascular and fluoroscopy-guided coronary procedures were performed; mid-left anterior descending artery was occluded with a coronary angioplasty balloon. After 75 minutes of occlusion, confirmed by angiography and electrocardiography, the balloon catheter system was withdrawn and existence of reperfusion flow was verified. After 1 and 2 weeks follow-up periods, hearts were explanted and the size of myocardial infarction was quantified.

**Results:** Global survival rate was 67% as 5 animal died prematurely: 3 of them showed signs of heart failure, 1 had failed reperfusion (final TIMI flow grade 1) and 1 died after a stress event. The most common adverse event was ventricular fibrillation, which appeared in 87% of the animals; defibrillation was effective in all the cases. The size of myocardial infarct was similar among animals followed by 1 and 2 weeks ( $27 \pm 4\%$  vs.  $28 \pm 2\%$  of left ventricular surface area,  $p = 0.6$ ), but was significantly greater in the cases that prematurely died ( $39 \pm 2\%$ ,  $p < 0.0001$ ).

**Conclusions:** The endovascular porcine model of myocardial infarction and reperfusion we have developed is feasible and shows reproducible results.

**Keywords:** myocardial infarction, reperfusion, cardiac catheterization, animal models, swine.

**CUADRO DE ABREVIATURAS****IM** Intramuscular**IV** Intravenosa**PBS** Phosphate-Buffered Saline (Salino tamponado)

Enferm Cardiol. 2009; Año XVI(46):39-38

**Dirección para correspondencia**

Mónica Álvarez García  
 Servicio de Cardiología. Sección de Hemodinámica.  
 Hospital de León.  
 Altos de Nava SN. 24008 León  
 Tfno./Fax 987 237683  
 Correo electrónico: [monicaalvarezg@telefonica.net](mailto:monicaalvarezg@telefonica.net)

**Introducción**

El exponencial crecimiento de la investigación en medicina regenerativa, particularmente en el aspecto cardiológico, implica a menudo el rápido paso de los avances obtenidos en investigación básica al campo clínico. Para la demostración de la eficacia y seguridad de un determinado tratamiento se precisa de la existencia de modelos animales. Estos procedimientos de investigación, deben ser estudiados en modelos animales cuyas características sean parecidas al órgano a tratar. En cardiología y particularmente en el campo de la cardiopatía isquémica, el modelo porcino ha demostrado ser de los más efectivos, por las similitudes anatómicas, fisiológicas y patológicas que el corazón del cerdo presenta con el humano.

Se han descrito en la literatura múltiples modelos de infarto de miocardio, con o sin posterior reperfusión, en el cerdo. La mayoría de ellos emplean técnicas quirúrgicas de oclusión coronaria tras toracotomía<sup>1-2</sup>, aunque en algunos casos se realizaron mediante técnicas menos invasivas<sup>3-4</sup>. Las técnicas endovasculares y mínimamente invasivas ofrecen una serie de ventajas, particularmente si se pretende realizar un seguimiento prolongado del animal, como son la menor incidencia de infecciones y de complicaciones relacionadas con la técnica quirúrgica<sup>5-6</sup>, que pueden comprometer la supervivencia del animal y la validez de los resultados<sup>5-7</sup>.

**Material y métodos****Preparación de los animales**

Para este estudio se ha empleado un grupo de 15 animales, de la raza Large White, de nuestra Granja Experimental. Los animales seleccionados tenían 2 meses de edad, con un peso de  $25 \pm 3$  kg. Toda la investigación se realizó de acuerdo a las directrices generales de Protección de Animales de Experimentación (Directiva 86/609/CE, Real Decreto 223/1988) bajo la supervisión del Comité de Bioética de nuestro Centro.

Los animales fueron alojados en jaulas individuales unos días antes de la intervención para garantizar tan-

to la correcta administración de los fármacos como la identificación del animal durante todo el estudio.

Fueron sometidos a un ayuno previo de 24 horas de sólidos y 2 horas de líquidos para conseguir eliminar todo el contenido gástrico antes de la intervención.

El papel de enfermería en este estudio experimental consistió en la preparación y administración de fármacos tanto en el protocolo anestésico y farmacológico pre y post técnica intervencionista, monitorización eléctrica, presión arterial, frecuencia cardíaca, saturación O<sub>2</sub>, actuación en los episodios de fibrilación, instrumentar durante el procedimiento intervencionista, recogida de datos, cumplimentación de registros, y vigilancia del animal tras el procedimiento.

**Protocolo anestésico y farmacológico**

La medicación preanestésica empleada fue: Midazolam (Dormicum®) a dosis de 0,5 mg/Kg, atropina sulfato (Atropina Braun®) a dosis de 0,04 mg/Kg y Ketamina (Imalgene 1000®) a dosis de 5 mg/Kg, todo ello aplicado vía IM.

Tras 15 o 20 minutos, y tras colocarlos sobre la mesa de quirófano, se cateterizó la vena auricular lateral (marginal), con un catéter endovenoso de 22G (0,9×25 mm), a través de la cual se administró propofol (Propofol-Lipuro 1% Braun®) como inductor anestésico a dosis de 4 mg. / kg. y Bisilato de atracurio (Tracrium®) a dosis de 0,5 mg/kg, como relajante neuromuscular, lo que nos permitió la intubación endotraqueal de los animales. A continuación fueron conectados al equipo de anestesia inhalatoria Julian Dräger® y fueron mantenidos durante todo el procedimiento quirúrgico con un 2% de Isoflurano (Iso Vet®) y ventilación controlada en modo IPPV, aplicando un volumen Tidal de 10 ml/Kg. y una frecuencia respiratoria de 12 ventilaciones / minuto.

Fueron administradas 1500 UI de heparina sódica endovenosa (Heparina Rovi 5%) tras la colocación del introductor. Además se aplicó una infusión continua de heparina a dosis de 10 UI/Kg y de amiodarona (Trangorex®) a una dosis de 75 mg. en 100 ml de SSF, durante todo el tiempo de provocación del infarto, que fue en todos los casos de 75 minutos.

Durante toda la anestesia, se procedió a la monitorización mediante un monitor Omnicare CM8 24 de Hewlett Packard, de los siguientes parámetros: frecuencia cardíaca y saturación parcial de O<sub>2</sub> mediante pulsiosimetría, fracción espirada de CO<sub>2</sub>, electrocardiografía y presión arterial cruenta: sistólica, diastólica y media.

Durante el periodo postoperatorio se alojó a los animales individualmente y se les administró 500 mg/12

h de amoxicilina/clavulánico, 75 mg/24 h de clopidogrel (Plavix®) y 125 mg/24 h de ácido acetilsalicílico (Aspirina®).

Los animales fueron eutanasiados, según un plan prefijado de seguimiento, con 2 g de tiopental sódico (Tiobarbital Braun®) endovenosos, a los 14 días de la intervención quirúrgica.

### Técnica quirúrgica y endovascular

Se procedió a la disección quirúrgica de la arteria carótida izquierda, que se canalizó con un introductor arterial 7F (Avanti+®, Cordis Europa NV, Holanda). Guiados mediante fluoroscopia con un arco radiológico portátil (GE STENOSCOPI®, GE Medical Systems, USA) se sondó el tronco coronario izquierdo con un catéter guía JR 3.5 6F de 40 cm de longitud, especialmente diseñado para el protocolo (Cordynamic - Iberhospitex S.A., Barcelona, España), realizándose la coronariografía basal. Posteriormente se avanzó una guía estándar de angioplastia (Hi-Torque Balance Middle-Weight® 0.014", Guidant Europe, Bélgica) hasta el segmento más apical de la arteria descendente anterior, lo que permitió la colocación de un balón de angioplastia coaxial de 3 mm de diámetro y 15 mm de longitud (Cordynamic - Iberhospitex S.A., Barcelona, España) en el segmento medio de la arteria descendente anterior (distalmente a la 1ª rama diagonal), el cual se hinchó a presión nominal (8 atm.). Tras confirmar la completa oclusión arterial se mantuvo ésta durante 75 minutos<sup>8</sup>, transcurridos los cuales se retiró el catéter-balón ocluidor, comprobándose la reperfusión. Por protocolo se implantó stent de acero premontado de 3 x 18 mm (Apolo®, Iberhospitex S.A., Barcelona, España) en la zona previamente ocluida (Figura 1). Se realizó nueva coronariografía para confirmar un flujo adecuado en la arteria epicárdica y se retiró todo el sistema endovascular. A continuación se procedió al cierre quirúrgico de la incisión, suspensión del flujo de gas anestésico y traslado del animal a la zona de hospitalización.

### Estadística

Se presentan las variables en forma de media  $\pm$  desviación estándar y número (porcentaje), según proceda. Para el análisis de variables cuantitativas se emplearon los test de t de Student, para datos pareados (en el mismo individuo) o independientes (comparación entre distintos animales). Se considera estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ .

### Resultados

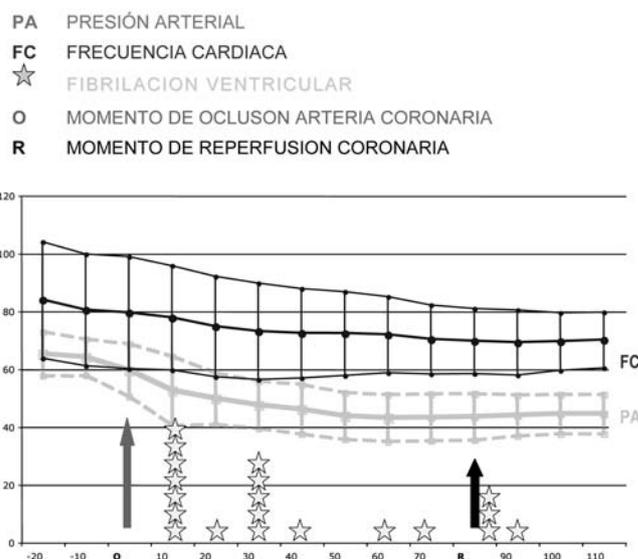
El procedimiento endovascular se completó con éxito en todos los casos: no se observó trombosis del sistema en ningún caso; la oclusión completa y la posterior reperfusión de la arteria se consiguieron en todos los animales. El flujo coronario final fue TIMI  $\geq 2$  en todos los casos excepto uno.

La complicación más frecuente observada durante el procedimiento fue la fibrilación ventricular, que apareció

en 13 de los 15 animales (87%): 7 animales fibrilaron una sola vez y 6 lo hicieron en más de una ocasión. El número total de episodios de fibrilación ventricular fue de 20, presentando la siguiente distribución temporal: un 35% de los casos se produjo en los 10 minutos siguientes al comienzo de la oclusión coronaria, un 25% se produjo aproximadamente a los 30 minutos y un 15% de los episodios se produjo en el momento de la reperfusión coronaria; el 25% restante de episodios se distribuyó de forma aleatoria.

Mediante la monitorización continua se detectó un descenso significativo en el momento de la oclusión coronaria, tanto de la frecuencia cardíaca ( $84 \pm 19$  vs.  $75 \pm 17$  latidos por minuto,  $p = 0.006$ ), como de la presión arterial media ( $64 \pm 6$  vs.  $53 \pm 12$  mmHg.,  $p < 0.0001$ ); en el momento de la reperfusión no se objetivó ninguna variación significativa en estos parámetros (Figura 1). Los valores de capnometría y pulsioximetría no sufrieron variaciones significativas durante el procedimiento.

Figura 1



Se observan unos valores iniciales de frecuencia cardíaca que oscilan, según el animal del estudio, de 70 a 125 ppm, sufriendo descensos significativos en el momento de provocación del infarto y tras las fibrilaciones ventriculares, que posteriormente se normalizan, obteniendo frecuencias finales de 60 a 90 ppm.

Los valores de capnometría observados no sufren grandes variaciones debido a que los animales son mantenidos con ventilación controlada durante todo el estudio.

Los valores iniciales de presión arterial media observados en los animales varían de 55 a 90, que disminuyen considerablemente en el momento de la provocación del infarto y durante las fibrilaciones ventriculares, posteriormente manifiestan un ligero ascenso hasta valores finales aproximados de 35 a 60 mmHg, en el momento de la reperfusión coronaria.

La pulsioximetría nos da los valores de saturación parcial de oxígeno de cada animal, observando muy pocas variaciones a lo largo del estudio.

La elevada incidencia de fibrilación ventricular en los modelos porcinos es una característica común a muchos de los estudios publicados<sup>9-10-4</sup>, propugnándose el empleo de distintos antiarrítmicos profilácticos (lido-caína<sup>11</sup>, amiodarona<sup>12-13</sup>) para reducir su aparición. A pesar de emplear amiodarona en nuestro modelo, la incidencia de fibrilación ventricular fue elevada (87% de los animales), si bien es cierto que todos los animales fueron exitosamente desfibrilados, pudiendo contribuir a ello el empleo de la citada droga<sup>14-15</sup>.

En cuanto al momento de la aparición de esta fibrilación ventricular hay que señalar que, de las 20 fibrilaciones sufridas por los 15 animales, en el 35% de los casos se produjo en los 10 minutos siguientes a provocar el infarto (7 fibrilaciones), en el 25% se produjo aproximadamente a los 30 minutos (5 fibrilaciones) y en un 15% de los animales se produjo en el momento de la reperfusión coronaria (3 fibrilaciones), produciéndose en el 25% restante (5 fibrilaciones) de forma aleatoria durante la provocación del infarto (a los 20, 45,50 y 57 minutos).

- N1: 2 fibrilaciones a los 10 y 50 minutos
- N2: 1 fibrilación en el momento de la reperfusión
- N3: 2 fibrilaciones a los 6 y 31 minutos
- N4: 1 fibrilación a los 7 minutos
- N5: no existe fibrilación
- N6: 2 fibrilaciones a los 8 y 20 minutos
- N7: 1 fibrilación a los 40 minutos
- N8: 1 fibrilación a los 35 minutos
- N9: 1 fibrilación a los 10 minutos
- N10: 3 fibrilaciones a los 10, 45 minutos y en el momento de la reperfusión
- N11: no existe fibrilación
- N12: 1 fibrilación a los 30 minutos
- N13: 2 fibrilaciones a los 20 y 30 minutos
- N14: 2 fibrilaciones a los 8 y 57 minutos
- N15: 1 fibrilación durante la reperfusión

## Conclusiones

Nuestro modelo porcino de infarto y reperfusión con tórax cerrado es factible y reproducible. La complicación más frecuente es la fibrilación ventricular. Tras la oclusión coronaria, se aprecian caídas significativas de la frecuencia cardíaca y presión arterial media.

## Agradecimientos

A todo el equipo multidisciplinar (cardiólogos inter-vencionistas, veterinarios, becarios) por su invitación a participar en su proyecto de investigación experimental y a su apoyo en la realización de nuestro trabajo de recogida de datos.

## Bibliografía

- 1 Litvak J, Siderides LE, Vineberg AM. The experimental production of coronary artery insufficiency and occlusion. *Am Heart J* 1957;53:505-18.
- 2 Hoffmann U, Millea R, Enzweiler C, Ferencik M, Gulick S, Titus J, et al. Acute myocardial infarction: contrast-enhanced multi-detector row CT in a porcine model. *Radiology* 2004;231:697-701.
- 3 Yoshimizu T, Kai Y, Ura K, Yamada T, Takeoka K, Sakurai I. Experimental study on size-limitation of myocardial infarct in swine produced by a coronary balloon-catheterization. I. Preliminary report; morphometry of infarct size. *Acta Pathol Jpn* 1986;36:703-13
- 4 Krombach GA, Kinzel S, Mahnken AH, Gunther RW, Buecker A. Minimally invasive close-chest method for creating reperfused or occlusive myocardial infarction in swine. *Invest Radiol* 2005;40:14-8.
- 5 Duncker DJ, Klassen CL, Ishibashi Y, Herrlinger SH, Pavek TJ, Bache RJ. Effect of temperature on myocardial infarction in swine. *Am J Physiol* 1996;270:H1189-99.
- 6 Grund F, Sommerschild HT, Kirkeboen KA, Ilebekk A. A new approach to normalize myocardial temperature in the open-chest pig model. *J Appl Physiol* 1998;84:2190-7.
- 7 Schwartz LM, Verbinski SG, Vander Heide RS, Reimer KA. Epicardial temperature is a major predictor of myocardial infarct size in dogs. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29:1577-83.
- 8 Garcia-Dorado D, Theroux P, Elizaga J, Galinanes M, Solares J, Riesgo M, et al. Myocardial reperfusion in the pig heart model: infarct size and duration of coronary occlusion. *Cardiovasc Res* 1987;21:537-44.
- 9 Naslund U, Haggmark S, Johansson G, Marklund SL, Reiz S. A closed-chest myocardial occlusion-reperfusion model in the pig: techniques, morbidity and mortality. *Eur Heart J* 1992;13:1282-9.
- 10 Reffelmann T, Sensebat O, Birnbaum Y, Stroemer E, Hanrath P, Uretsky BF, et al. A novel minimal-invasive model of chronic myocardial infarction in swine. *Coron Artery Dis* 2004;15:7-12.
- 11 Kraitchman DL, Bluemke DA, Chin BB, Heldman AW, Heldman AW. A minimally invasive method for creating coronary stenosis in a swine model for MRI and SPECT imaging. *Invest Radiol* 2000;35:445-51.
- 12 Zhou L, White CM, Chen BP, Chow MS, Fan C, Kluger J. A comparison of the anti-fibrillatory effects of desethylamiodarone to amiodarone in a swine model. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;34:440-5.
- 13 Chen BP, White CM, Fan C, Kluger J, Chow MS. The effect of amiodarone on the ventricular fibrillation threshold. *Pharmacotherapy* 1999;19:832-7.
- 14 Zhou L, Chen BP, Kluger J, Fan C, Chow MS. Effects of amiodarone and its active metabolite desethylamiodarone on the ventricular defibrillation threshold. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1672-8.
- 15 Tsagalou EP, Anastasiou-Nana MI, Charitos CE, Sifakakos CX, Drakos SG, Ntalialis A, et al. Time course of fibrillation and defibrillation thresholds after an intravenous bolus of amiodarone--an experimental study. *Resuscitation* 2004;61:83-9.