

# El hipoflujo coronario agudo ("hibernación aguda") protege las alteraciones diastólicas y metabólicas del miocardio "atontado" en el corazón aislado de conejo

ALEJANDRO HITTA\*, GERMAN GONZALEZ†, ANIBAL BAGNARELLI

## RESUMEN

El objetivo del presente trabajo fue determinar si la presencia de una situación de bajo flujo o "hibernación aguda" previa a la inducción del miocardio atontado protege las alteraciones sistólicas y diastólicas de esta última entidad fisiopatológica, así como de algunas de sus alteraciones metabólicas. Se utilizaron corazones aislados de conejo perfundidos con solución de Ringer según la técnica de Langendorff en condiciones isovolumétricas, lo cual permite una evaluación adecuada de la función ventricular sistólica y diastólica. En el estudio de la función diastólica se consideró el componente pasivo, es decir, la rigidez diastólica, y el activo, representado por la relajación isovolumétrica. El estudio se llevó a cabo con dos grupos experimentales: en el primero de ellos se indujo una situación de miocardio atontado utilizando una isquemia de 15 minutos de duración seguida de 30 minutos de reperfusión. En el segundo grupo se realizó una reducción gradual del flujo coronario hasta alcanzar una presión de perfusión de aproximadamente un 50% de la basal, que fue seguida por el protocolo del primer grupo. La presión desarrollada del ventrículo izquierdo se midió como índice del estado contráctil, la presión diastólica final como índice de rigidez diastólica y el  $t_{1/2}$  como índice de relajación isovolumétrica. Del efluente del corazón se tomaron muestras para la determinación de lactato, CPK y LDH. Se observó que en los corazones con un período de hibernación aguda antes del miocardio atontado había una mejoría de la función diastólica evaluada a través de la rigidez diastólica, sin cambios en el componente sistólico ni en la relajación. En este mismo grupo se observó una disminución significativa de la liberación de lactato y de CPK, lo cual sugiere una fuerte protección del miocardio atontado cuando éste es precedido por un período de hibernación aguda. REV ARGENT CARDIOL 1999; 67: 241-247.

*Palabras clave* Isquemia-reperfusión - Atontamiento - Hibernación - Protección miocárdica

## INTRODUCCION

La cardiopatía isquémica continúa siendo la enfermedad de mayor morbimortalidad en todo el mundo. (1, 2) En los últimos años, y desde un punto de vista fisiopatológico, se generó un avance importante en el conocimiento de la enfermedad coronaria que determinó no sólo una modificación significativa de su morbimortalidad en la última década

(3-6), sino también la presencia de un número de "nuevos" síndromes isquémicos posreperfusión que previamente pertenecían sólo al campo del estudio experimental en los laboratorios de investigación (7).

Dos de estos nuevos síndromes incluyen el "miocardio atontado" y la hibernación miocárdica. El primero de ellos, descrito por Heyndrick y colaboradores en 1975, (8) se caracteriza por una disfun-

---

Laboratorio de Fisiopatología Cardiovascular, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

\* Para optar a Miembro Titular SAC

† Becario de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (Beca Peruih)

Trabajo recibido para su publicación: 3/99 Aceptado: 3/99

Dirección para separatas: Alejandro Hita, Laboratorio de Fisiopatología Cardiovascular, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Uriburu 950, Piso 2, (1114) Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: 4962-4945. E-mail: labcar@fmed.uba.ar

ción posisquémica sistodiastólica ventricular reversible. La hibernación miocárdica, denominada así por Rahimtoola en 1989 (9, 10) basándose en un fenómeno fisiológico previamente estudiado por Gregg y colaboradores (11) y en lo observado en la práctica clínica, (12, 13) se caracteriza por una disminución de la función ventricular reversible con acople o concordancia flujo-función. Sin embargo, estos fenómenos, estudiados inicialmente en los laboratorios de investigación experimental con modelos de miocardios sometidos a isquemias regionales o globales con excelente ajuste de variables, no constituyen su forma de presentación habitual en la práctica clínica, en la que estos síndromes se observan asociados e interrelacionados. Así, es conocida la frecuente asociación del hipoflujo con el atontamiento y/o del preconditionamiento con ambos. (14-19) El miocardio intenta protegerse de estas situaciones de hipoflujo generando mecanismos de adaptación y se postuló que estos mecanismos pueden ser de adaptación aguda ("miocardio hibernado agudo o de corto término") (20, 21) o de adaptación crónica ("miocardio hibernado crónico"), de existencia mucho más discutida, ya que esta situación no se pudo reproducir en el laboratorio experimental. (22)

De esta manera, es frecuente que los síndromes isquémicos se presenten entrelazados y que un episodio de desbalance aporte-demanda de oxígeno se genere en un territorio miocárdico que previamente, y por su patología de base, presentaba una situación de hipoflujo. De esta forma estaríamos en presencia de un miocardio hibernado al que se le agrega una situación de atontamiento miocárdico agudo.

Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo fue determinar si los mecanismos de adaptación de un modelo de miocardio hibernado de corto término, sin evidencia de isquemia determinada por marcadores metabólicos negativos, eran suficientes para lograr una protección sobre la función miocárdica y diastólica, así como sobre algunos aspectos metabólicos del miocardio atontado.

## MATERIAL Y METODO

### Modelo experimental

Se utilizaron conejos con un peso de 1,5 a 2 kg, que fueron anestesiados con tiopental sódico (35 mg/kg) y ketamina (50 mg/kg). Rápidamente se abrió el tórax, se aisló la aorta, se colocó una cánula en esta arteria y se ligó con hilo de lino. A través de esta vía se introdujo solución de Ringer heparinizada para limpiar la sangre de todo el árbol coronario. Se cortaron las conexiones cardíacas liberando al corazón de grasa y de tejido conectivo y se lo extrajo. Estas maniobras se realizaron en un tiempo no mayor de 60 segundos para evitar el deterioro del pre-

parado por la isquemia. Una vez removido el corazón, éste se colocó por intermedio de la cánula en un sistema de perfusión según la técnica de Langendorff, para perfundirlo con solución de Ringer (ClNa 119 mM, Cl<sub>2</sub>Ca 2 mM, ClK 5,9 mM, SO<sub>4</sub>Mg 1,2 mM, CO<sub>3</sub>HNa 20 mM y dextrosa 11,1 mM), que fue termostatazada a 37°C y equilibrada con una mezcla de 95% O<sub>2</sub>-5% CO<sub>2</sub>, para obtener un valor de pH de aproximadamente 7,30-7,40. Al corazón así perfundido se le permitió que se estabilizara durante 15 minutos. El modelo experimental se mantuvo estable por dos horas, considerando valores de presión ventricular, su primera derivada (dP/dt) y la presión de perfusión coronaria.

Se suturaron dos electrodos a la aurícula derecha para estimular al corazón utilizando un estimulador eléctrico (QRS, Ingeniería Médica, Argentina) con pulsos de 4 voltios de intensidad y de 8 milisegundos de duración. La frecuencia cardíaca se mantuvo constante durante todo el experimento, siendo el valor promedio en el total de experimentos de 18 ± 4 lat/min.

### Análisis de datos

En el ventrículo izquierdo se colocó un balón de látex atado en el extremo de un tubo rígido de polietileno pasándolo por el anillo mitral a través de un ojal practicado en la orejuela izquierda. El extremo del tubo conectado a un transductor de presión Statham P23XL permitió medir la presión del ventrículo izquierdo. El globo de látex se llenó con solución acuosa hasta lograr una presión diastólica final (PDFVI) de 8-12 mm Hg y este volumen se mantuvo constante durante todo el experimento. También se registró la presión de perfusión coronaria (PPC) a través de un transductor de presión conectado a la línea de perfusión que sale en un punto inmediatamente anterior a la cánula aórtica. La PPC, la presión ventricular izquierda (PVI) y su primera derivada (dP/dt) se registraron en tiempo real en una computadora PC 486 provista con plaqueta conversora analógica-digital (Data Translation, DT 2821, Marlboro, USA).

Se midió la PDFVI y se calculó la presión desarrollada del ventrículo izquierdo (PD) que se obtuvo restando la PDFVI a la presión sistólica pico. En la evaluación de la función diastólica se consideraron la fase de relajación y de rigidez. La fase de relajación se evaluó a través del  $t_{1/2}$ , (23) que se define como el tiempo que tarda la presión ventricular en caer al 50% de su valor pico. La rigidez diastólica se evaluó utilizando la PDFVI; considerando que la rigidez podemos expresarla a través de la relación dP/dv, y si el corazón late en condiciones isovolumétricas, entonces PDFVI es rigidez.

Durante el período isquémico, los corazones se mantuvieron a 37°C por inmersión en una cámara termostatazada conteniendo solución de Ringer sin burbujear con carbógeno para evitar la hipoxia no homogénea, que ocurriría si esa solución estuviera oxigenada. El flujo coronario, controlado con una bomba peristáltica, se reguló para conseguir una PPC de  $80 \pm 6$  mm Hg y de  $45 \pm 6$ , respectivamente, en los dos diferentes grupos de estudio.

Los datos se expresaron como media  $\pm$  error estándar y se analizaron por análisis de varianza seguido por la prueba de Bonferroni para comparaciones múltiples. Se consideró una diferencia significativa cuando el valor de p fue menor de 0.05.

**Protocolo experimental**

Se conformaron dos grupos experimentales:

Grupo 1 (n = 15): se indujo una disfunción ventricular posisquémica sistólica y diastólica ("miocardio atontado") mediante un ciclo de 15 minutos de isquemia seguido por 30 minutos de reperfusión. Se utilizó isquemia global, la cual fue inducida por la disminución abrupta del flujo coronario total aportado por la bomba de perfusión.

Grupo 2 (n = 12): en este grupo de animales se repitió el protocolo del grupo 1, pero antes de la isquemia de 15 minutos se sometió al modelo a una reducción del flujo coronario de 3 ml/min cada 5 minutos, a partir de un flujo inicial de  $25,5 \pm 1,94$  ml/min, y hasta lograr una PP de  $45 \pm 6$  mm Hg a partir de una PP inicial de  $80 \pm 6$  mm Hg. Por debajo de esa presión de perfusión se detectó aumento del lactato en el efluente del corazón.

**Determinaciones bioquímicas**

El efluente coronario se recogió en tubos enfriados, que se mantuvieron congelados hasta el momento del análisis, que se realizó el mismo día de la recolección de la muestra. Las muestras se tomaron cada 15 segundos durante los dos primeros minutos, y a los 5, 10, 15, 20, 25 y 30 minutos de reperfusión. Por técnicas espectrofotométricas y utilizando un analizador automático discreto multicanal Hitachi D911 se hicieron determinaciones de lactato, creatinfosfoquinasa (CPK), y lacticodeshidrogenasa (LDH) con reactivos Roche.

**RESULTADOS**

En la Figura 1 se observan los datos promedio de la evaluación de la función ventricular sistólica y diastólica determinados en ambos grupos y expresados por la presión desarrollada (PDVI) en el panel superior y por la presión de fin de diástole (PDFVI) en el panel inferior, en porcentaje, respectivamente. Los valores control de PDVI fueron de  $98,16 \pm 2,81$  mm Hg y  $98,45 \pm 4,39$  mm Hg en el grupo

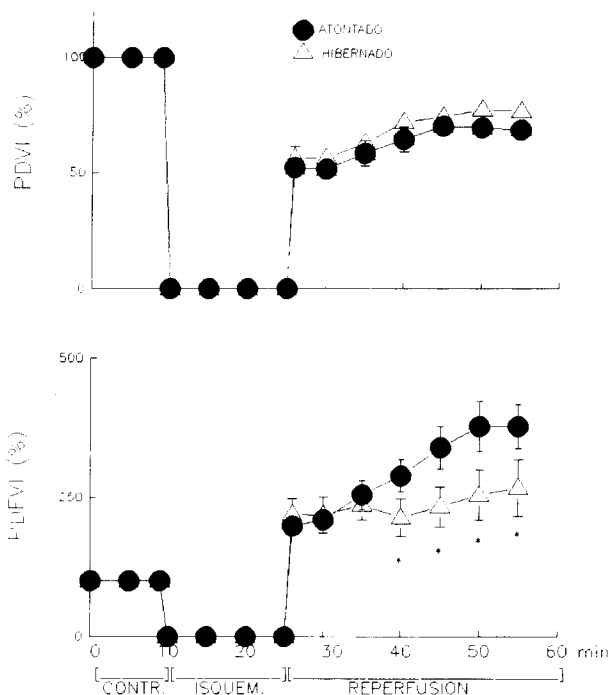


Fig. 1. En el panel superior se observa el comportamiento de la presión desarrollada (PDVI) y en el inferior los valores de presión de fin de diástole (PDFVI), en función del tiempo en el grupo atontado y en el grupo hibernado. Se observa que mientras existe un efecto beneficioso de la PDFVI en el grupo de hipoflujo, no se observan diferencias en la PDVI. \*: p < 0,05 versus atontado.

po atontado e hibernado, respectivamente, que disminuyeron a los 30 minutos de reperfusión hasta un valor de  $66,79 \pm 3,84$  mm Hg (p < 0,05) y  $74,34 \pm 3,07$  mm Hg (p < 0,05), respectivamente. No hubo diferencias significativas en la PDVI entre los grupos, pero sí de ambos grupos respecto del control preisquémico. El análisis diastólico a través de la PDFVI nos permite evidenciar un incremento de la rigidez cardíaca a los 30 minutos de reperfusión en relación con los valores preisquémicos del grupo atontado y del grupo hibernado ( $9,13 \pm 0,56$  preisquémico ver-

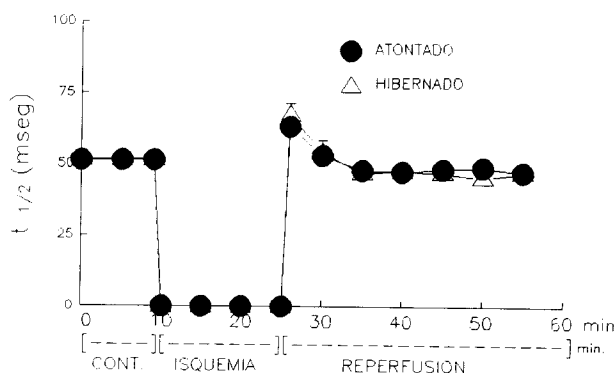


Fig. 2. Se grafica el comportamiento del t<sub>1/2</sub> sin que se observen diferencias entre los grupos estudiados.

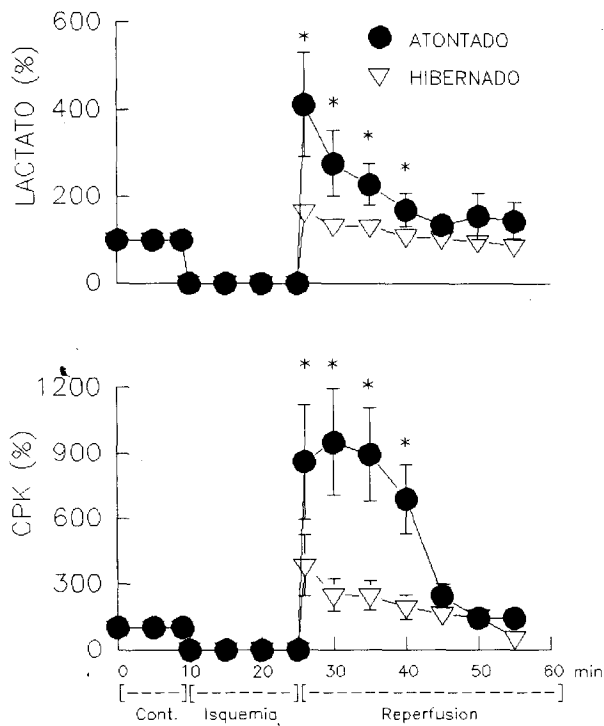


Fig. 3. En el panel superior se observa el comportamiento de los niveles de lactato y en el inferior, el de los niveles de CPK, en función del tiempo, en el grupo atontado y en el de hibernación aguda. Obsérvese que los valores de ambas variables metabólicas están significativamente atenuados en el grupo de hibernación aguda. \*:  $p < 0,05$  versus atontado.

sus  $33,0 \pm 2,78$  mm Hg a 30 minutos de reperfusion [ $p < 0,05$ ], y  $9,86 \pm 0,85$  versus  $22,53 \pm 4,00$  [ $p < 0,05$ ], respectivamente), con una mejoría significativa de esta variable en el grupo de hipoflujo respecto del grupo de miocardio atontado a los 20, 25 y 30 minutos de reperfusion ( $p < 0,05$ ).

La Figura 2 muestra el comportamiento de los valores del  $t_{1/2}$ . Se observa que esta variable no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

En la Figura 3 podemos observar aspectos del comportamiento metabólico del miocardio atontado e hibernado durante el período de reperfusion, con respecto a sus propios controles. En el panel superior se observa que al minuto de la reperfusion los niveles de lactato en el grupo atontado muestran un incremento inicial significativo de los valores respecto de sus propios controles ( $4,14 \pm 0,58$  en control versus  $12,56 \pm 1,31$  UI al minuto de reperfusion [ $p < 0,05$ ]). En el grupo de hipoflujo, el aumento de lactato en la reperfusion precoz no fue significativo ( $1,73 \pm 0,11$  en control versus  $2,01 \pm 0,2$  UI al minuto de reperfusion [NS]). En el panel inferior se observa un claro incremento en los niveles de CPK en el efluente del grupo atontado al comienzo de la reper-

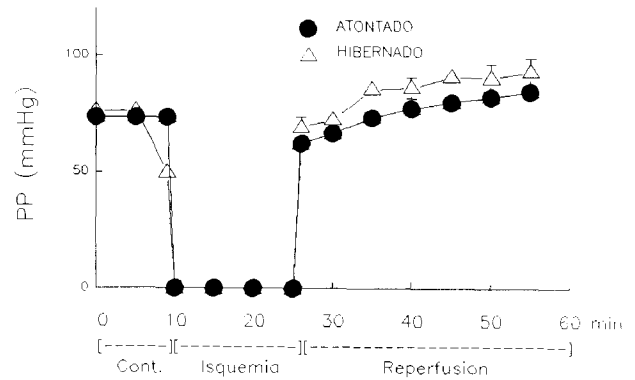


Fig. 4. Valores de presión de perfusión coronaria (PP) en ambos grupos, miocardio atontado e hibernación aguda, tomados en situación control y durante el período de reperfusion. No se observan diferencias significativas entre grupos.

fusión, con respecto al valor preisquémico ( $94,5 \pm 21,9$  en control versus  $730,86 \pm 237,7$  UI al minuto de reperfusion [ $p < 0,05$ ]). En el grupo de hipoflujo, la CPK aumentó de  $55,5 \pm 15,8$  a  $157,25 \pm 52,85$  UI al minuto de reperfusion ( $p < 0,05$ ), existiendo una disminución significativa en la liberación de CPK en el grupo de hipoflujo respecto del grupo atontado ( $p < 0,05$ ).

Finalmente en la Figura 4 se observa el comportamiento de la presión de perfusión durante el período de reperfusion en el grupo atontado y en el hibernado. Se puede observar que no existen diferencias significativas en la presión de perfusión durante ese lapso entre los grupos.

## DISCUSION

En el presente trabajo se muestra evidencia experimental de que, en un modelo animal de isquemia global, el hipoflujo coronario protege la disfunción ventricular diastólica y las alteraciones metabólicas del miocardio atontado. Las alteraciones metabólicas se evaluaron a través de la liberación de lactato y de CPK. Esto ocurre sin detección de un marcador metabólico de isquemia positivo como el lactato, ni evidencia de daño de la membrana evaluado por CPK y LDH durante la situación de hipoflujo previo a la isquemia.

El miocardio atontado fue descrito originalmente por Heyndrick y colaboradores en 1975 (8) como disfunción posisquémica sistólica. Más tarde, Kloner (24) describió las alteraciones de la función diastólica durante la reperfusion utilizando un índice de llenado ventricular. Nuestro modelo permite un análisis más detallado y con control de variables en la función ventricular diastólica, ya que nos brinda información sobre los dos componentes de la diástole: la relajación y la rigidez. (23)

En nuestro modelo, el hipoflujo determinó una

protección sobre las alteraciones de la función ventricular diastólica del miocardio atontado expresadas por la mejoría en el comportamiento de la rigidez ventricular con respecto al grupo control sin modificar las alteraciones de la relajación isovolumétrica. Sin embargo, no se observaron modificaciones en el comportamiento de la función sistólica.

El miocardio hibernado, en su concepto clásico, (9, 10) comparte con el preconditionamiento isquémico la capacidad de preservar la viabilidad miocárdica por un lado (20) y, por el otro, la de atenuar las alteraciones metabólicas durante la isquemia. Existen incluso trabajos en los que se determinó una protección contra la necrosis equivalente a la del preconditionamiento. (25) En estos modelos, sin embargo, la señal para el inicio de la protección fue la isquemia y en algunos de ellos medió la reperfusión o un corto período sin flujo previo a la hibernación aguda.

En nuestro laboratorio se reprodujo una situación frecuente de la clínica, como la que ocurre en la cirugía cardiovascular, ya que existió una fase inicial de hipoflujo seguida de un período de isquemia mayor global y absoluta. Es importante señalar que en nuestro modelo no sería la isquemia, actuando como inductora del preconditionamiento isquémico, el factor desencadenante de la protección de la función, ya que los marcadores metabólicos, como se expresó previamente, resultaron negativos durante el hipoflujo y tampoco existió un período de reperfusión previo a la isquemia mayor. Durante el hipoflujo se observó una correlación estrecha entre la reducción del flujo por un lado y la depresión de la función ventricular por el otro; este "acople" o "concordancia" flujo-función forma parte de la definición del miocardio hibernado agudo. (20, 21)

En las descripciones originales de miocardio hibernado (9, 10) se sostenía que el miocardio generaba como mecanismo de adaptación al hipoflujo una regulación en menos de su función contráctil y de su estado metabólico. Este concepto perdió validez para la hibernación crónica, (22) pero sigue siendo válido en modelos agudos. (26) Desde el punto de vista metabólico, existiría una fase inicial de desbalance y posteriormente se alcanzaría un nuevo estado de equilibrio, (27-29). El concepto de "relación directa entre el flujo y la función", que se utiliza con frecuencia, no es sencillo de establecer y menos aun de demostrar, tanto en el laboratorio experimental como en la clínica. Una hipótesis probable para entender esta dificultad podría ser la existencia de un gradiente de perfusión coronario y su relación con el estrés parietal, lo cual puede determinar que ante una reducción de flujo epi-

cárdico exista una situación de isquemia subendocárdica con desacople flujo-función, mientras a nivel subepicárdico el balance aporte-demanda permanece conservado. Este comportamiento se describió en corazones sanos de perros ante un incremento de la demanda al ser sometidos a ejercicio. En esta condición, el miocardio, ante un incremento de demanda, no dispondría de su mecanismo vasodilatador compensador más importante y fácilmente se generaría un fenómeno de atontamiento miocárdico por desbalance de parte y demanda, más que una adaptación crónica al hipoflujo. (30)

En nuestro modelo, la mejoría de la función diastólica fue a expensas del componente pasivo, es decir, la rigidez diastólica, mientras que el componente activo, evaluado a través de la relajación isovolumétrica, no presentó modificaciones.

En la isquemia se describió una alteración precoz de la función diastólica reflejada en un aumento de la contractura isquémica. Sin embargo, su extensión y frecuencia aún es tema de debate. Se propusieron dos mecanismos para explicar esta alteración de la rigidez: una elevación del nivel de calcio intracelular y/o un déficit de ATP disponible durante la isquemia. (31, 32) Si bien todos los mecanismos que determinan el comportamiento de la rigidez miocárdica durante el período de reperfusión no se conocen con precisión, la protección de esta fase de la diástole en nuestro trabajo podría estar determinada por la disminución del desplazamiento de calcio observada durante la hibernación o por la mejoría de la condición metabólica alcanzada durante el nuevo "estado de equilibrio" en el período de hipoflujo. Por último, no podemos descartar la posibilidad de que durante el período de hipoflujo se liberen mediadores que determinen una protección metabólico-funcional, como la adenosina, cuyo papel en la protección miocárdica durante la isquemia se confirmó en distintos trabajos.

En nuestros experimentos se puede observar la mejoría del comportamiento metabólico del miocardio atontado sometido a hipoflujo. Es conocida la existencia de un desbalance metabólico inicial durante el hipoflujo en un modelo de hibernación aguda que luego se corrige progresivamente; (24-26) sin embargo, la protección se extiende en nuestro modelo al atontamiento no sólo en los marcadores del metabolismo anaeróbico, sino también en la protección de la integridad de membrana.

En resumen, nuestros resultados sugieren que en determinadas condiciones experimentales el hipoflujo precediendo a un evento isquémico es capaz de generar protección sobre aspectos mecánicos diastólicos y/o metabólicos del miocardio atontado.

## SUMMARY

**GRADUAL REDUCTION OF CORONARY BLOOD FLOW ("ACUTE HIBERNATION") PROTECT DIASTOLIC AND METABOLIC CHANGES OF "STUNNING" MIOCARDIUM IN ISOLATED RABBIT HEART**

The end point was to demonstrate whether a period of low flow before stunning induction protect diastolic, systolic and biochemical changes in the last entity. Isolated isovolumic rabbit hearts (Langendorff technique) were use for this study. In group I stunning was induced by 15' of ischemia followed by 30' of reperfusion. In group II a global reduction in flow was induced before to repeat the protocol of group I. Left ventricular developed pressure (LVDP), end diastolic left ventricular pressure (LVEDP, stiffness), and  $t_{1/2}$  (relaxation) were measured. Effluent samples were taken to determinate CPK, LDH and lactate. There was not difference in LVDP between groups. However, clear difference was found in LVEDP since it increases significantly less in low flow group. Lactate and CPK had the same beneficial behavior. These data suggest that the heart with low flow shows a better diastolic and metabolic performance when ischemia is induced. Thus, the low flow factor plays a key role in the protection of stunning myocardium.

*Key words* Ischemia-reperfusion - Stunning - Hibernation - Myocardial protection

## BIBLIOGRAFIA

- Pasternak RC, Braunwald E, Sobel BE. Acute myocardial infarction, heart disease. *En: Braunwald E (ed). A Textbook of Cardiovascular Medicine (3<sup>a</sup> ed). Philadelphia, WB Saunders Co 1988; 1222-1313.*
- Desmond J, Braunwald E. Management of acute myocardial infarction. *En: Atman EM. Frontiers in Cardiology. WB Saunders Co 1994; 29-37.*
- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ y col. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (parts 1 and 2). *N Engl J Med 1992; 326: 242-250 y 310-318.*
- Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring: the cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death, and crescendo angina. *Br Heart J 1985; 53: 363-373.*
- Sherman CT, Litvack F, Grundfest W y col. Coronary angiography in patients with unstable angina pectoris. *N Engl J Med 1986; 315: 913-919.*
- Shah PK. Pathophysiology of unstable angina. *Cardiol Clin 1991; 9: 11-26.*
- Opie LH. The multivarious spectrum of ischemic left ventricular dysfunction: relevance of new ischemic syndromes. *J Mol Cell Cardiol 1996; 28: 2403-2414.*
- Heyndrick GR, Millard RW, Mc Ritchie RJ, Maroko PR, Vatner SF. Regional myocardial function and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *J Clin Invest 1975; 56: 976-985.*
- Rahimtoola SH. A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina. *Circulation 1985; 72 (Suppl V): 123-135.*
- Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J 1989; 117: 211-221.*
- Gregg DE. Regulation of the collateral and coronary circulation of the heart. *En: Mc Micherl J. Proceedings of the Harvey Tercentenary Congress. Oxford, UK, Blackwell. Circulation 1958; 163-186.*
- Horn HR, Teichholz LE, Cohen PF y col. Augmentation of left ventricular contraction patency in coronary artery disease by an inotropic catecholamine: the epinephrine ventriculogram. *Circulation 1974; 49: 1063-1071.*
- Diamond GA, Forrester JS, de Luz PL, Wyatt HL, Swan JJC. Postextrasystolic potentiation of ischemic myocardium by atrial stimulation. *Am Heart J 1986; 95: 204-209.*
- Konning MMG, Simons LAJ, de Zeeuw S y col. Ischemic preconditioning by partial occlusion without intermittent reperfusion. *Cardiovasc Res 1994; 28: 1146-1151.*
- Schultz R, Post H, Sakka S y col. Intraischemic preconditioning. Increased tolerance to sustained low-flow ischemia by a brief episode of no flow ischemia without intermittent reperfusion. *Circ Res 1995; 76: 942-950.*
- Shen Y-T, Vatner SF. Mechanism of impaired myocardial function during progressive coronary stenosis in conscious pigs. Hibernation versus stunning? *Circ Res 1995; 76: 479-488.*
- Boden WE. "Maimed myocardium" incomplete, delayed functional recovery late after reperfusion following acute myocardial infarction. *En: Yellon DM, Rahimtoola LH, Opie LH (eds). New ischemic syndrome. New York, Lippincott-Raven Publishers 1997.*
- Stoddard MF, Bolli R. "Stunned" myocardium in the clinical setting: occurrence, diagnosis, and treatment. *En: Yellon DM, Rahimtoola SH, Opie LH. New ischemic syndrome. New York, Lippincott-Raven Publishers 1997.*
- Uren NG, Melin JA, De Bruyne B, Wijns W, Baudhuin T, Camici P. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med 1994; 330: 1782-1788.*
- Schulz R, Guth BD, Pieper K, Martin C, Heusch G. Recruitment of an inotropic reserve in moderately ischemic myocardium at the expense of metabolic recovery. A model of short-term hibernation. *Circ Res 1992; 70: 1282-1295.*
- Schulz R, Rose J, Martin C, Brodde O-E, Heusch G. Development of short-term myocardial hibernation. Its limitation by the severity of ischemia and inotropic stimulation. *Circulation 1993; 88: 684-695.*
- Kudel RK, Ghaleh B, Sato N, Shen YT, Bishop SP, Vatner SF. Ineffective perfusion-contraction matching in conscious, chronically instrumented pigs with an extended period of coronary stenosis. *Circ Res 1998; 82: 1199-1205.*
- Gelpi RJ, Morales C, Rodríguez M, Bagnarelli A, Hita A, Scapin O. Efectos del enalaprilato sobre la disfunción postisquémica sistólica y diastólica ("miocardio atontado") en el corazón aislado de conejo. *Medicina (Buenos Aires) 1998; 58: 22-28.*
- Kloner RA, Przyklen K, Patel B. Altered myocardial states. The stunned and hibernating myocardium. *Am J Med 1989; 86 (Suppl 1a): 14-22.*
- Ito B. Gradual onset of myocardial ischemia results in reduced myocardial infarction. Association with reduced contractile function and metabolic down regulation. *Circulation 1995; 2058-2070.*
- Marban E. Myocardial stunning and hibernation. The physiology behind the colloquialisms. *Circulation 1991; 83: 681-687.*
- Ross J. Myocardial perfusion-contraction matching. Implications for coronary heart disease and hibernation. *Circulation 1991; 83: 1076-1083.*
- Opie LH. The heart physiology, from cell to circulation (3<sup>a</sup> ed). Philadelphia-New York, Lippincott-Raven 1998.
- Hearse DJ. Myocardial ischemia: can we agree on a defini-

- tion for the 21<sup>st</sup> century? *Cardiovasc Res* 1994; 28: 1737-1744.
30. Vanoverschelde JL, Wijns W, Depré C y col. Mechanisms of chronic regional postischemic dysfunction in humans: New insights from the study of non-infarcted collateral dependent myocardium. *Circulation* 1993; 87: 1513-1523.
  31. Cave CA. Preconditioning induced protection against post-ischaemic contractile dysfunction: characteristics and mechanisms. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 969-979.
  32. Cave AC, Horowitz GL, Apstein CS. Can ischemic preconditioning protect against hypoxia-induced damage? Studies of contractile function in isolates perfused rat heart. *J Moll Cell Cardiol* 1994; 26: 1471-1486.