

Prevención de la injuria de reperfusión con deferoxamina en la cirugía de bypass aortocoronario

IGNACIO T. LULUAGA†*

Servicio de Cirugía Cardíaca, Complejo Médico Policial "Churruca-Visca", Buenos Aires, y Centro de Cirugía Cardíaca y Vascular periférica, Sanatorio "San José", Buenos Aires

* Enviado para su publicación *post-mortem*

Trabajo recibido para su publicación: 2/90. Aceptado: 4/90

Dirección para separatas: Asunción 4562, Buenos Aires, Argentina

La reperfusión del miocardio postisquémico puede ser beneficiosa o deletérea. Los radicales libres de oxígeno juegan un rol importante en la injuria asociada con la reperfusión. Metales de transición, fundamentalmente el Fe, favorecen la formación de estas especies tóxicas, el radical hidróxilo en particular. El presente trabajo tiene por objeto demostrar que la deferoxamina, un quelante del Fe, puede ser útil en disminuir la vulnerabilidad del miocario a la isquemia. Seleccionamos prospectivamente 66 pacientes con angina inestable, NTG dependientes, que fueron sometidos de urgencia a cirugía de bypass aortocoronario. La deferoxamina (500 mg) se agregó al oxigenador luego de entrar en CEC y sin clampeo de aorta, con descompresión de las cavidades izquierdas. Finalizadas las suturas de los puentes, con desclampeo parcial de aorta, se agregó nuevamente deferoxamina (500 mg) con el ventrículo de AI a una solución de Saint Thomas modificada, normotérmica, con 1/3 de concentración de K, bicarbonato y manitol, manteniendo esta reperfusión parcial con sangre durnate 15 minutos y una presión media de aorta que no sobrepasara 40 mmHg. El 95% reasumió espontáneamente la actividad mecánica. El 94% no precisó soporte farmacológico. Hubo dos muertes operatorias (3%). La microscopía electrónica en la etapa de reperfusión reveló un aumento de la población mitocondrial con sólo moderado edema. La FE a los tres meses de postoperatorio mostró un incremento promedio del $7,06 \pm 1,88$. Concluimos que la deferoxamina, en el contexto de una reperfusión controlada, es efectiva en prevenir la disfunción postisquémica.

La posibilidad de restaurar un adecuado aporte de sangre al miocardio isquémico a través de diferentes procedimientos de revascularización (cirugía de bypass aortocoronario, empleo de agentes trombolíticos, angioplastia coronaria con balón) ha abierto un vasto campo de estudio e investigación vinculado con el tema de la reperfusión.

La injuria de reperfusión se refiere a la muerte o daño celular causado paradójicamente por el restablecimiento del flujo coronario, en contraste con el daño o muerte celular causada por el episodio isquémico precedente. Pero evidentemente el miocardio isquémico no puede recuperarse sin que se restablezca el flujo sanguíneo. Así pues, es importante distinguir aquellas situaciones en que las células están irreversiblemente dañadas antes de la reperfusión de aquellas que son potencialmente viables al momento de la reperfusión pero pasibles de ser letalmente dañadas. Así pues, la reperfusión puede expresarse de diferentes maneras, según

las condiciones en que tenga lugar, pudiendo facilitar la recuperación o acelerar el daño inducido por la isquemia precedente. Aunque la patogénesis de la injuria asociada con la reperfusión es multifactorial, numerosos estudios experimentales y clínicos sugieren que los metabolitos citotóxicos del O_2 , los denominados radicales libres del O_2 (anión superóxido [O_2^-], peróxido de hidrógeno [H_2O_2] y radical hidróxilo [OH^-]) juegan un rol importante en la génesis de la disfunción postisquémica o corazón "atontado".¹⁻⁴

Estudios con resonancia paramagnética electrónica han demostrado que a los pocos segundos de iniciado el reflujo se produce un verdadero estallido de generación de radicales libres.

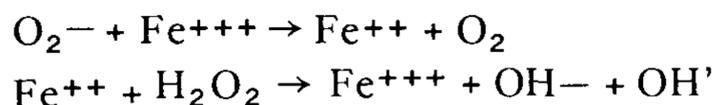
En condiciones normales, las células miocárdicas están constantemente expuestas a pequeñas cantidades de O_2^- y H_2O_2 pero son removidas por enzimas naturalmente presentes (superóxido de dismután y catalasa). Durante la isquemia se produce una depleción de estas

enzimas antioxidantes. Otra posible fuente de radicales libres incluye la oxidación de catecolaminas liberadas localmente y los provenientes de polimorfonucleares activados que migran hacia el tejido isquémico.^{5,6}

Ultimamente la atención se ha focalizado en el radical hidróxilo (OH⁻), que es una especie extremadamente reactiva y tóxica pero, a diferencia de los otros dos, no hay mecanismos de defensa fisiológicos contra él. Datos recientes sugieren que el efecto tóxico del O₂⁻ y H₂O₂ muy probablemente sea secundario a la formación de este más reactivo OH[·] a través de la reacción de Fenton. Esta reacción, para producirse, requiere de la presencia de un metal de transición, como catalizador. El más abundante y disponible es el Fe.^{7,8}

El superóxido reacciona con el hierro oxidado, dando como resultado la forma reducida, la cual reacciona con el H₂O₂ para formar OH[·].

Reacción de Fenton:



Bajo condiciones normales, el Fe intracelular está unido a enzimas o depositado en la ferritina. Varias líneas de investigación sugieren que el Fe libre puede acumularse durante la isquemia-reperusión y disponible para catalizar la reacción de Fenton. En condiciones aeróbicas se produce una rápida liberación de Fe de las células miocárdicas injuriadas, de neutrófilos reclutados en el sitio de la injuria o de la ferritina circulante.

Según Sullivan,^{9,10} la depleción de Fe disminuye la vulnerabilidad del miocardio a la isquemia.

La deferoxamina, un importante quelante del Fe, es usada desde hace años para el tratamiento de la talasemia, la hemocromatosis y otras afecciones por depósito de Fe o que requieren frecuentes transfusiones sanguíneas.¹¹ Se ha comprobado que la deferoxamina mejora la función ventricular en corazones insuficientes de pacientes con talasemia y experimentalmente en corazones de animales normales sometidos a episodios isquémicos.¹²

Consecuentes con la hipótesis del "paradigma del hierro"⁹ en la injuria de reperusión, usamos la deferoxamina en un grupo de pacientes con angina inestable a quienes se efectuó de urgencia bypass aortocoronario.

La angina inestable es una situación de alto riesgo en la cual el miocardio está sometido a episodios isquémicos más o menos frecuentes

y prolongados. El miocardio reperfundido después de isquemia reversible exhibe una prolongada depresión de la función contráctil o "atontamiento", la cual puede ser un importante factor precipitante de insuficiencia ventricular izquierda con su consecuente morbilidad y mortalidad.

En el presente trabajo comunicamos los resultados obtenidos y demostramos que la deferoxamina empleada en el contexto de la reperusión quirúrgica controlada es efectiva en prevenir la injuria de reperusión.

MATERIAL Y METODO

Población de pacientes

Está representada por 66 pacientes, quienes previo consentimiento firmado fueron prospectivamente ingresados en este protocolo entre octubre de 1988 y junio de 1989, para someterse a cirugía de bypass aortocoronario. La inclusión de los pacientes se hizo cumpliendo definidos y rígidos criterios de selección. Todos fueron derivados a la Unidad Coronaria por tratarse de pacientes con angina inestable, refractarios al tratamiento antiisquémico y antiagregante oral, algunos con heparina, no logrando su estabilización clínica, electrográfica y/o hemodinámica con nitroglicerina endovenosa. Un paciente requirió la colocación de un balón de contrapulsación aórtica. En todos los casos la cirugía tuvo carácter urgente.

Los pacientes pertenecían al sexo masculino, con una edad promedio de 59 ± 3,1 años, con una mínima de 47 y una máxima de 74 años.

Los factores de riesgo que presentaban se consignan en la Tabla 1.

Patología cardíaca

En la Unidad Coronaria los pacientes presentaban la patología cardíaca que se detalla en la Tabla 2.

Tabla 1
Factores de riesgo

Factor	%
Tabaquismo	72,73
HTD	59,09
Dislipidemia	31,82
Hiperuricemia	22,73
Diabetes tipo II	13,64
Obesidad	50
Alcoholismo	22,73
Personalidad tipo A	68,18

Tabla 2
Patología cardíaca

Patología	%
Secuela inferior	9,1
Secuela septal	4,5
Secuela inferoposterior	4,5
Secuela anteroseptal*	1,5
IAM anteroseptal	9,1
IAM anteroseptal e inferior	4,5
IAM inferior	36,4
Injuria subepicárdica anterior	36,4
Injuria anterolateral	9,1
Injuria de cara inferior	9,1

* Aneurismectomía (efectuado tres años antes) y IAM inferior.

Evaluación hemodinámica

En la Tabla 3 se describen las lesiones internas coronarias.

Se determinó la fracción de eyección (FE) en el preoperatorio y alrededor de los tres meses de postoperatorio. La FE prequirúrgica se calculó a través del ventriculograma de contraste en OAD, con imágenes congeladas en sístole y diástole con un programa de computadora diseñado *ad hoc*. Los valores fueron comparados con los obtenidos en los ventriculogramas radioisotópicos. Se obtuvo un coeficiente de correlación $r=0,94$, por lo que en el postoperatorio sólo se efectuó ventriculograma en cámara gamma.

Manejo operatorio

Previamente al ingreso al quirófano se les hizo dosaje de CPK, siendo que el 13,6% tenían un valor dos veces el normal.

Durante la inducción de la anestesia, cirugía y en sala de recuperación se determinó en forma seriada: Ht, gases en sangre, electrolitos (Na-K), monitoreo electrocardiográfico continuo. Como parámetros hemodinámicos se determinó PA sistólica, diastólica y media.

La circulación extracorpórea (CEC) fue asegurada por un oxigenador a burbujas. El llenado se hizo con ringer-lactato (1.300 a 1.700 cc según la superficie corporal), albúmina (150 cc) y solucortryl (2 g). Se hizo hipotermia moderada en forma sistémica (34°C).

Sólo en un caso se hizo puente con mamaria; en los restantes se hizo puente venoso. En el 9,1% se hicieron puentes secuenciales; 36,4% dos puentes; 24,2% tres puentes; 15,2% cuatro puentes y en el 6,1% cinco puentes.

Los tiempos de bomba fueron $96,1 \pm 15,15$

Tabla 3
Lesiones arteriales coronarias

Lesiones	%
Tronco y un vaso	4,5
Tronco y dos vasos	9,1
Dos vasos	27,3
Tres vasos	45,5
Cuatro vasos (DA, CD, CX, 1ºD)	13,6

y los de clampeo de aorta $69,4 \pm 13,85$ min (nivel de confianza [NC] = 95%).

Procedimientos y estrategias del protocolo

Se comenzó el bypass cardiopulmonar con *venting* de aurícula izquierda (M), agregando al oxigenador 500 mg de deferoxamina, sin clampeo de aorta. El *venting* de aurícula izquierda se hizo para permitir al corazón latir pero sin suficiente sangre como para abrir la válvula aórtica. Esto fue mantenido durante 15 minutos. A continuación se clampeó aorta. Por raíz de aorta se administró solución cardiopléjica hipotérmica de Saint Thomas modificada por nosotros (Tabla 4).

Inicialmente 600 cc o la cantidad necesaria para detener el corazón, más 100 cc luego de detenido. Se administraron dosis adicionales cada 20 minutos, hasta completar todas las anastomosis distales. Aspirando ahora por el *venting* de aurícula se comenzó a pasar por la misma cánula de la cardiopléjica una solución normotérmica similar a la de Saint Thomas modificada pero con 1/3 de concentración de potasio y con el agregado de bicarbonato y manitol (según superficie corporal del paciente) más 500 mg de deferoxamina, durante 15 minutos, al tiempo que se abrió parcialmente el

Tabla 4
Solución cardiopléjica "Saint Thomas modificada"*

Cl-	165 mEq/l
K+	15,8 mEq/l
Mg ²⁺	33,51 mEq/l
pH	7,84
Na+	122 mEq/l
Ca ²⁺	2,5 mEq/l
NaHCO ₂	0,078 %
Manitol	4,5 g

* Luluaga: Soluciones cardiopléjicas hipotérmicas en cirugía cardíaca. Prensa Méd Argent 73: 778, 1986.

clamp de aorta para reperfundir también con sangre y observando que la presión media de aorta no sobrepasase los 40 mmHg. Cumplido este último paso, se liberó el clamp de aorta y se salió de CEC.

En cinco casos se obtuvieron biopsias miocárdicas. Fueron incluidas en metacrilato, cortadas en ultramicrotomo Corter Blum III y observadas en microscopio electrónico Elmiscop I. Se tomaron cuatro muestras por paciente, la primera luego de la apertura del tórax y antes de iniciar la CEC, en una zona presumiblemente sana; la segunda y tercera durante la extracorpórea, en una zona similar, y la cuarta media hora después de la salida de bomba.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En gráficos y estadísticas se aplicaron programas estándar. Para la determinación de la FE se desarrolló un programa *ad hoc* utilizando imágenes congeladas obtenidas por ventriculogramas de contraste, los cuales fueron procesados en una computadora Apple Macintosh Plus.

Para la confección de los gráficos se dividió a los datos en grupos para su mejor análisis y representación.

Para la inferencia en la comparación de las medias estadísticas se utilizó la distribución "t" de Student (criterio de Welch) y para la inferencia sobre las variancias a la distribución "F" de Snedecor.

La regresión lineal fue usada para determinar la relación entre variables continuas, las cuales

fueron expresadas tanto gráfica como analíticamente con una banda de error, considerando un nivel de confianza (NC) = 95 %.

Los resultados fueron expresados como: media \pm aproximación ($S \times t_{1-\alpha, f} / \sqrt{n}$) (S: desvío estándar; $t_{1-\alpha, f}$: estadística de la "t" de Student con α : 5% y f: n° de grados de libertad [f:n-1]; n: tamaño de la muestra, con NC: 95%). Un valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Hubo dos muertes (3%). Una temprana, a los seis días del postoperatorio, a consecuencia de un episodio de fibrilación ventricular que no respondió a todos los intentos de reanimación. Este paciente reunía los criterios de EPOC y se le habían detectado frecuentes extrasístoles ventriculares. En el postoperatorio precisó prolongada asistencia respiratoria mecánica. El otro paciente, de 74 años, diabético, falleció a los 34 días de postoperatorio a consecuencia de una mediastinitis purulenta.

Evaluación postoperatoria

En el 95% de los pacientes el corazón reasumió espontánea y vigorosamente el ritmo sinusal, al salir de CEC. En el 5% restante, bastó una descarga de 15 joules. El 6% de los pacientes recibieron NTG endovenosa en las primeras horas de postoperatorio por hipertensión reactiva.

El 94% de los pacientes no recibieron soporte farmacológico (dopamina o dobutamina). En



Fig. 1. Se observa integridad en las miofibrillas con espacios intersticiales y un alto número de población mitocondrial sin anomalías estructurales o con poco edema en algunas mitocondrias aisladas.

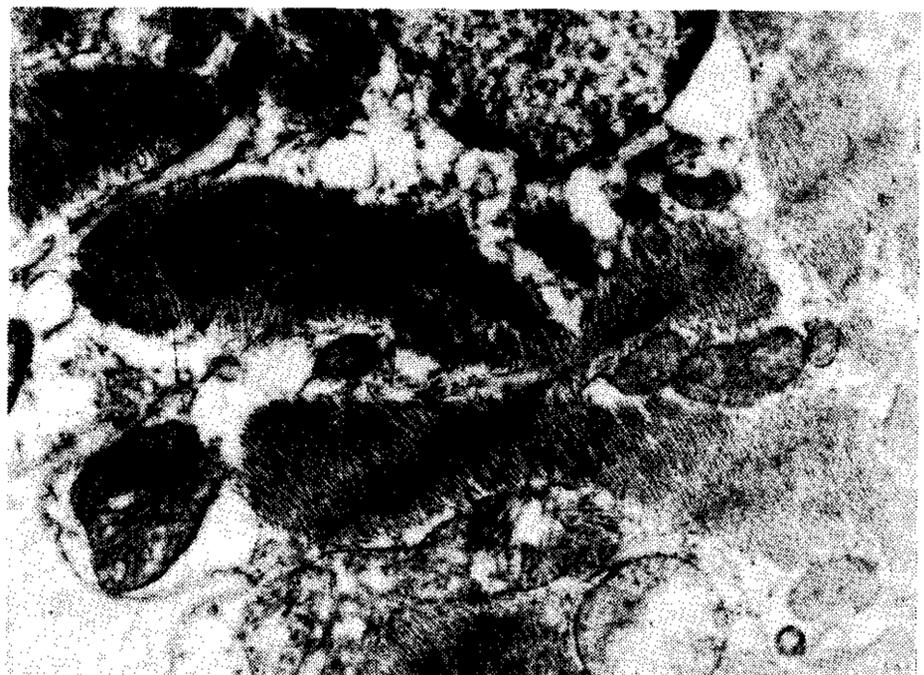


Fig. 2. En las estructuras miocárdicas adyacentes al área intersticial se observan túbulos dilatados y retículo sarcoplásmico expandido con diferentes etapas de edema en la matriz mitocondrial o marcada expansión mitocondrial.

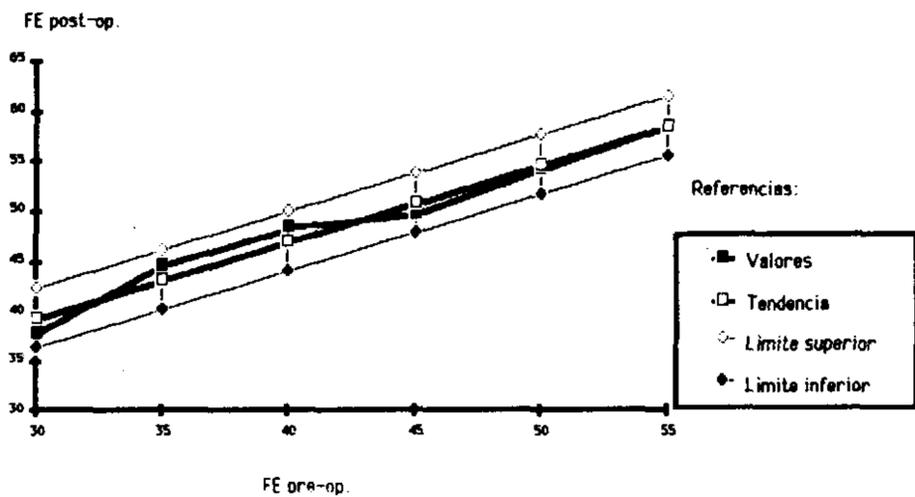


Gráfico 1. Mediante este gráfico o aplicando una fórmula obtenida por regresión lineal ($FE\ final = 16,3 + 0,77 \times FE\ inicial$, con $r = 0,93$) es factible predecir el valor de la fracción de eyección final a partir de la inicial con una aproximación de ± 3 (nivel de confianza = 95 %).

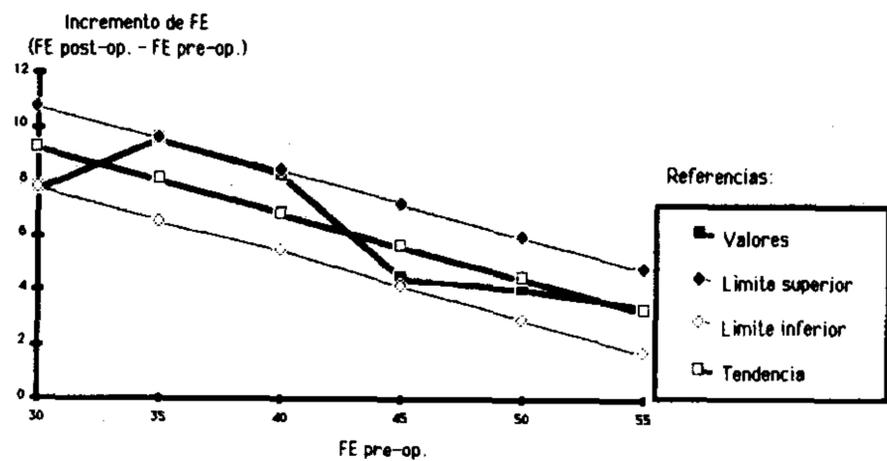


Gráfico 2. Este gráfico muestra cómo el incremento de la fracción de eyección (FE postoperatoria - FE preoperatoria) es menor cuando la FE preoperatoria es más alta.

ningún caso fue necesario el balón de contrapulsación aórtica. No se detectaron nuevas ondas Q.

El postoperatorio transcurrió, por lo demás, sin complicaciones mayores, fuera de las ya señaladas, recibiendo el alta, en promedio, a los diez días.

Microscopía electrónica

En las muestras obtenidas antes de entrar en CEC se observa integridad de las miofibrillas con espacios intersticiales y un alto número de población mitocondrial sin anomalías estructurales o con poco edema en algunas mitocondrias aisladas (Fig. 1).

En las biopsias obtenidas durante la CEC se

observa, en las estructuras miocárdicas adyacentes al área intersticial, túbulos dilatados y retículo sarcoplásmico expandido con diferentes etapas de edema en la matriz mitocondrial o marcada expansión mitocondrial (Fig. 2).

Transcurrido más tiempo de CEC, las biopsias muestran aumento de tamaño de las mitocondrias con áreas centrales de floculación confluyente y transformación de las cristas en vesículas con edema de la remanente estructura molecular (Fig. 3). En las muestras obtenidas escasos minutos luego de la salida de bomba, es decir en la etapa de reperfusión, se observó aumento de la población mitocondrial con sólo moderado edema y floculación focal en la estructura mitocondrial (Fig. 4).

Comportamiento de la FE

Dentro de los tres meses de postoperatorio se

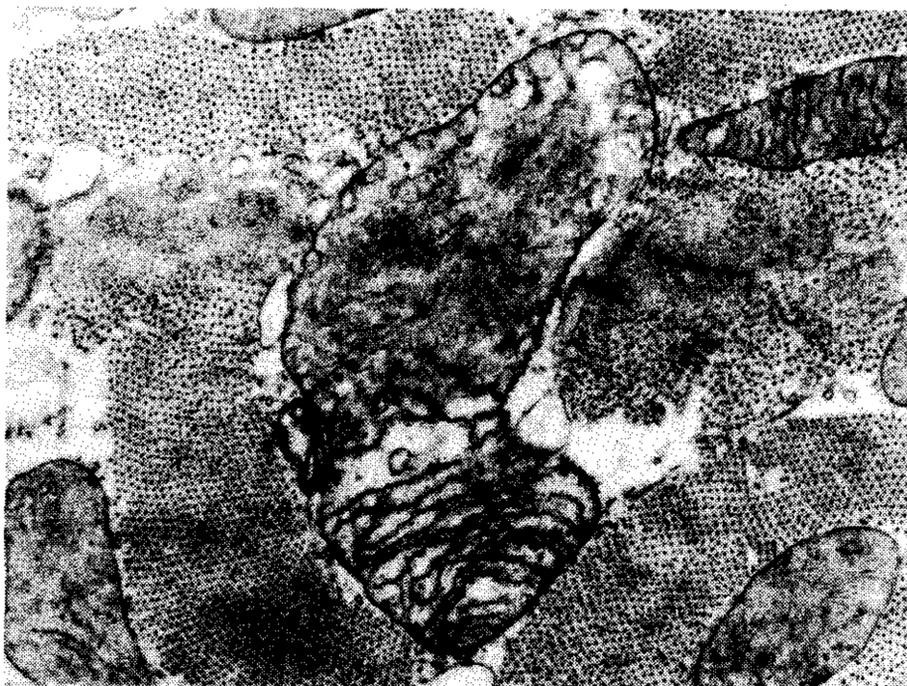


Fig. 3. En una etapa más avanzada de la CEC se observa aumento de tamaño de las mitocondrias con áreas centrales de floculación confluyente y transformación de las cristas en vesículas con edema de la remanente estructura molecular.

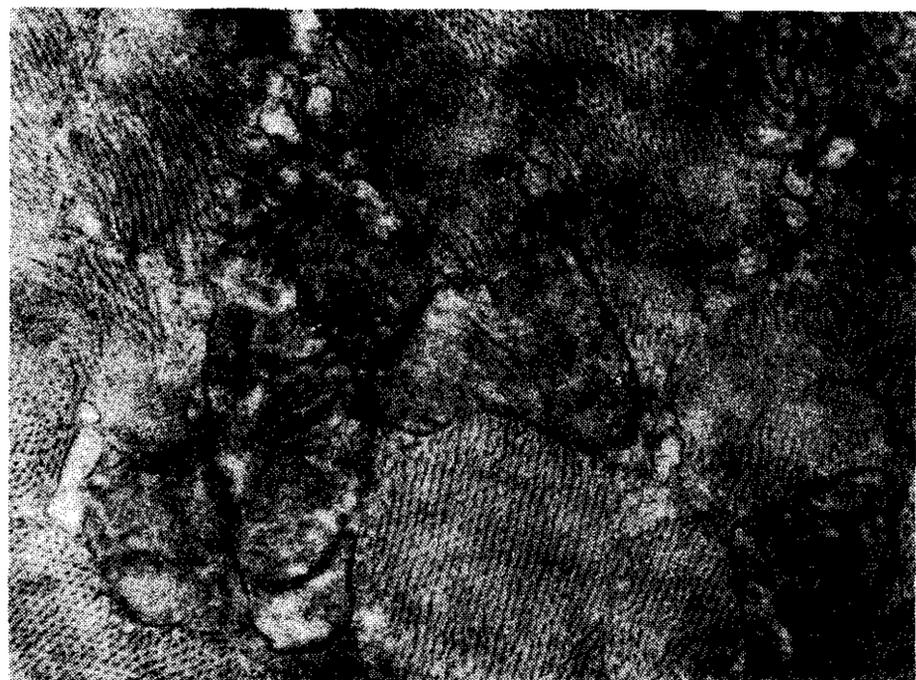


Fig. 4. En la muestra obtenida durante la reperfusión se observa un aumento de la población mitocondrial con sólo moderado edema y floculación focal en la estructura mitocondrial.

calculó la FE y se la comparó con los valores del preoperatorio.

La FE media, en el preoperatorio, fue de $39,7 \pm 4,81$, con un nivel de confiabilidad del 95%. A los tres meses la FE media se elevó a $46,8 \pm 3,99$, con igual nivel de confiabilidad (Gráfico 1). Además, cabe destacar que el análisis de la gráfica permite predecir con una aproximación de ± 3 la FE postoperatoria a partir de los valores de la preoperatoria, aplicando una fórmula de regresión lineal con un coeficiente de correlación $r=0,93$, en el contexto del actual protocolo de trabajo.

La diferencia entre los valores medios pre y postoperatorios tiene significado estadístico ($p < 0,01$). El incremento promedio fue de $7,06 \pm 1,88$, con un máximo de 16 y un mínimo de 2, siendo los pacientes que más incrementaron su FE los que la tenían más baja en el preoperatorio (Gráfico 2).

DISCUSION

La necrosis miocárdica, como resultado final de la isquemia, es una situación en la cual todos los esfuerzos para salvar el músculo fracasan. Jennings¹³ hizo la interesante observación de que las evidencias estructurales del daño miocárdico no se hacen claramente aparentes hasta que se produce el reflujo en la región isquémica.

El miocardio reperfundido después de isquemia reversible presenta una prolongada depresión de la función contráctil o "atontamiento", la cual está asociada con una serie de anormalidades bioquímicas, funcionales y ultraestructurales. Así pues, la reperfusión puede ser responsable de un componente lesivo potencialmente modificable.

Se ha postulado que, cuanto más severa es la isquemia, mayor es la depleción de O_2 , ATP y enzimas antioxidantes, creando las condiciones para el estallido de radicales libres durante la reperfusión.

Si bien la patogénesis de disfunción postisquémica es multifactorial, actualmente hay acuerdo sobre el rol que juegan los metabolitos cetotóxicos del O_2 . Recientes investigaciones han demostrado que el Fe puede ser un importante mediador de los efectos tóxicos de estas especies. Fe libre se acumula durante la isquemia y la reperfusión y cataliza a partir del O_2^- (anión superóxido); la forman un radical hidróxilo, altamente tóxico.¹⁴

Trabajos aislados han demostrado algún beneficio en la recuperación postisquémica, con el empleo de "removedores" enzimáticos como el SOD, catalasa y peroxidasa, pero tienen el

inconveniente de su alto peso, que no les permite la penetración en la célula, restándole eficacia.¹⁵

De todas las opciones terapéuticas es probable que la más beneficiosa sea aquella que reduce la producción de radicales libres mediante quelantes del Fe, tal como la deferoxamina.

La deferoxamina quela el Fe libre formando un complejo químicamente inerte que penetra en el compartimiento intracelular.¹⁶

La angina inestable es un síndrome que coloca al paciente en alto riesgo de subsecuentes eventos isquémicos fatales, por lo que hay consenso general de que es modificación de tratamiento quirúrgico.

Dadas las características de estos pacientes, surge el interrogante de cuál es la real magnitud del daño miocárdico que presentan, los beneficios que pueden esperarse con la revascularización, cuál será el comportamiento de la función ventricular y cuál es el riesgo potencial del acto operatorio, principalmente vía de la reperfusión.

La cirugía permite controlar las condiciones en que tiene lugar la isquemia-reperfusión. Se ha comprobado que el destino del tejido isquémico está determinado más por la forma en que se controla la reperfusión que por la duración de la isquemia en sí misma.¹⁷⁻¹⁹

Seleccionamos prospectivamente un grupo de pacientes con angina inestable que reunían rígidos criterios clínicos, esto es, refractarios al tratamiento antiisquémico y antiagregante oral y dependientes de la administración de NTG endovenosa, en todos los cuales la indicación quirúrgica tuvo carácter urgente.

Partiendo de la premisa de que la reperfusión del miocardio potencialmente salvable no debe exacerbar el daño causado por el episodio isquémico precedente es que diseñamos nuestro protocolo de manejo de estos pacientes, observando una serie de estrategias.

Comenzamos la circulación extracorpórea (CEC) con aspiración de las cavidades izquierdas para minimizar por descompresión la demanda de O_2 y mantener el corazón latiendo pero sin suficiente sangre como para abrir la válvula aórtica, agregando deferoxamina al oxigenador. Mantuvimos estas condiciones durante aproximadamente 15 minutos, considerando que los pacientes ingresan a la sala de operación luego de reiterados episodios isquémicos. Usamos la solución de Saint Thomas modificada, hipotérmica, durante la confección de los puentes. Terminadas las anastomosis distales, con desclampeo parcial de aorta, iniciamos la reperfusión pasando por la misma cánula de aurícula

una solución de Saint Thomas modificada, ahora normotérmica pero con 1/3 de concentración de K, con el agregado de bicarbonato, manitol y 500 mg de deferoxamina, durante 15 minutos, cuidando que la presión media de aorta no sobrepasara los 40 mmHg. El agregado de manitol lo hacemos por su acción antiedematosa y probablemente antioxidante. Con el desclampeo parcial de aorta enriquecemos la solución de reperfusión con sangre, controlamos la presión y evitamos el edema producido por la brusca reperfusión.

El 95,5 % de los pacientes reasumieron espontáneamente la función contráctil. El 94 % no precisó soporte farmacológico ni mecánico.

La deferoxamina limita la formación de radicales libres al tiempo de la reperfusión.^{20, 21}

El comportamiento de la FE a los tres meses de la cirugía responde por lo menos a algunos de nuestros interrogantes, autorizándonos a inferir que los pacientes se benefician con la revascularización en sí, pero no se puede descartar que la reperfusión muy probablemente permitió la recuperación funcional del miocardio atontado, y al menos no le agregó un componente lesivo.

Los resultados de las biopsias estudiadas por microscopía electrónica dan el soporte estructural a esta inmediata recuperación funcional.²² Las muestras obtenidas en plena etapa de reperfusión revelan un aumento de la población mitocondrial con sólo leve edema. Destacamos que en nuestra población de pacientes con angina inestable y operados de urgencia, la mortalidad fue del 3 %. Miller y colaboradores encontraron que la urgencia de la operación fue un factor de riesgo independiente, con una mortalidad del 12 %. El CAAS también identificó la urgencia de la operación como un factor predictivo, independiente, de los resultados.^{23, 24}

Hochberg y colaboradores informaron una mortalidad operatoria del 37 % para pacientes con una FE por debajo del 20 %.

En la serie de Naunheim (1989) la mortalidad operatoria fue del 6,2 %, con 9,3 % de infarto perioperatorio, 11 % de síndrome de bajo débito, 20,2 % de arritmias ventriculares.

La serie de Teoh y colaboradores (1987) da una mortalidad operatoria del 8,5 %.

Luchi (1987) da una mortalidad del 4,1 %, la más aproximada a la nuestra; tiene de similar que no incluye mujeres en su serie, pero la edad promedio es inferior; ninguno tenía lesión de tronco o severa disfunción de VI y menos del 50 % tenían enfermedad de tres vasos.

Concluimos que los resultados obtenidos en nuestra población de pacientes inestables, ope-

rados de urgencia, se explican a través de la cuidadosa preservación miocárdica durante todo el procedimiento operatorio. Comenzando el lavado de radicales libres antes de la parada cardiopléjica y la prevención de su formación con deferoxamina, antes de la reperfusión, en el contexto de una serie de estrategias que comprenden la descompresión de las cavidades izquierdas, la reformulación de la solución cardiopléjica, en normotermia, la baja presión de reperfusión y su prolongada duración.

Los resultados obtenidos con deferoxamina en nuestra serie son muy alentadores, y soportan el concepto de que la prevención de formación de radicales libres, a través de la quelación del Fe es un medio efectivo de proteger el miocardio contra la injuria de reperfusión, particularmente relevante en pacientes de alto riesgo.

SUMMARY

The postischemic myocardium reperfusion may be beneficial or harmful. The oxygen free radicals play an important part in the injury associated with reperfusion. Transition metals, primarily iron, enhance the generation of these active species, in particular the hydroxyl radical. This review tries to demonstrate that deferoxamine, an iron chelator, may be useful in decreasing the vulnerability of myocardium to ischemia. We have prospectively chosen 66 patients with unstable angina who, needing NTG, urgently went through coronary artery bypass grafting. After entering cardiopulmonary bypass, 500 mg of deferoxamine were added in the oxygenator without aortic clamping and with left atrium venting. Once the anastomosis of vein grafts were finished, with partial aortic clamping through left atrium vent, deferoxamine (500 mg) was again added to the Saint Thomas solution (modified), normothermic with bicarbonate, manitol and 1/3 concentration of potassium, keeping this partial blood reperfusion during 15 minutes and at a mean aortic pressure of 40 mmHg. The 95% reassumed spontaneously the mechanical activity. The 94% went out of CPB without needing pharmacologic support. There were two operative deaths (3%). The electronic microscopic studies after reperfusion revealed an increase in the mitochondrial population with only a slight edema. Three months after surgery the ejection fraction showed an average increase of 7.06 ± 1.88 . We conclude that deferoxamine, in the context of a controlled surgical reperfusion, is effective in preventing the postischemic dysfunction.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Santiago Besuschio, Profesor Titular del Departamento de Patología de la Facultad de Medicina de la UBA y Jefe del Laboratorio de Patología del Instituto de Investigaciones Hematológicas de la Academia Nacional de Medicina, por la realización de los estudios de microscopía electrónica.

Al Dr. Pérez Loredo, Jefe del Servicio de Nefrología del Hospital Churrucá, por su asesoramiento científico.

BIBLIOGRAFIA

1. Shlafer M, Kane PF, Wiggins VY, Kirsh MM: Possible role for cytotoxic oxygen metabolites in the pathogenesis of cardiac ischemic injury. *Circulation* 66 (Suppl 1): 85-92, 1982.
2. Braunwald E, Kloner RA: The stunned myocardium. Prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 66: 1146-1149, 1982.
3. Bolli R: Oxygen-derived free radicals and postischemic myocardial dysfunction ("Stunned Myocardium"). *J Am Coll Cardiol* 12: 239-249, 1988.
4. Zweier JL, Flaherty JT, Weisfeldt ML: Observation of free radical generation in the postischemic heart. *Circulation* 72 (Suppl III): III-350, 1985 (abstract).
5. Wheatley AM, Thandroyen FT, Opie LH: Catecholamine-induced myocardial cell damage: catecholamines or adrenochrome. *J Mol Cell Cardiol* 17: 349, 1985.
6. Fantone JC, Ward PA: Role of oxygen-derived free radicals and metabolites in leukocyte-dependent inflammatory reactions. *Am J Pathol* 107: 397, 1982.
7. Farber NE, Vercellotti GM, Jacob HS, Pieper GM, Gross GJ: Evidence for a role of iron-catalyzed oxidants in functional and metabolic stunning in the canine heart. *Circ Res* 63: 351-360, 1988.
8. Halliwell B, Gutteridge JMC: Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J* 219: 1-14, 1984.
9. Sullivan JL: The iron paradigm of ischemic heart disease. *Am Heart J* 117: 1177-1188, 1989.
10. Sullivan JL: Iron, aspirin and heart disease risk. *JAMA* 247: 751, 1982.
11. Wolfe L, Olivieri N, Sallan D, Colan S, Rose V, Propper R, Freedman MH, Nathan DG: Prevention of cardiac disease by subcutaneous deferoxamine in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* 312: 1600-1603, 1985.
12. Bolly R, Patel BS, Zhu W, O'Neill PG, Hartley CJ, Charlat ML, Roberts R: The iron chelator desferrioxamine attenuates postischemic ventricular dysfunction. *Am J Physiol* 253: H1372-H1380, 1987.
13. Jennings RB, Reimer KA: Factors involved in salvaging ischemic myocardium effect of reperfusion of arterial blood circulation. *Circulation* 68 (Suppl I): I25-I36, 1983.
14. Halliwell B: Superoxide-dependent formation of hydroxyl radicals in the presence of iron salts is a feasible source of hydroxyl radicals in vivo. *Biochem J* 205: 461-462, 1982.
15. Maza SR, Frishman WH: Therapeutic options to minimize free radical damage and thrombogenicity in ischemic/reperfused myocardium. *Am Heart J* 114: 1206-1213, 1987.
16. Gutteridge MC, Richmond R, Halliwell B: Inhibition of the iron-catalyzed formation of hydroxyl radicals from superoxide and of lipid peroxidation by desferrioxamine. *Biochem J* 184: 469-472, 1979.
17. Buckberg GD: Studies of controlled reperfusion after ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 92: 483-487, 1986.
18. Allen BS, Okamoto F, Buckberg GD et al: Immediate functional recovery after six hours of regional ischemia by careful control of conditions of reperfusion and composition of reperfusate. *J Thorac Cardiovasc Surg* 92: 621-635, 1986.
19. Menasché Ph, Piwnica A: Free radicals and myocardial protection: A surgical viewpoint. *Ann Thorac Surg* 47: 939-945, 1989.
20. Myers CL, Weiss SJ, Kirsh MM, Shepard BM, Shlafer M: Effects of supplementing hypothermic crystalloid cardioplegic solution with catalase, superoxide dismutase, allopurinol or deferoxamine on functional recovery of globally ischemic and reperfused isolated hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 91: 281-289, 1986.
21. Ambrosio G, Zweier JL, Jacobs WE, Weisfeldt ML, Flaherty JT: Improvement of postischemic myocardial dysfunction and metabolism induced by administration of deferoxamine at the time of reflow: the role of iron in the pathogenesis of reperfusion injury. *Circulation* 78: 906-915, 1987.
22. Hearse DJ, Humphrey JM, Nayler WG, Slade A, Border D: Ultrastructural damage associated with reoxygenation of the anoxic myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 7: 315-324, 1985.
23. Naunheim KS, Fiore AC, Arango DC, Pennington DG, Barner HB, Mc Bride L, Harris HH, Willman VL, Kaiser GC: Coronary artery bypass grafting for unstable angina pectoris: Risk analysis. *Ann Thorac Surg* 47: 569-574, 1989.
24. Teoh KH, Christakis GT, Weissel RD et al: Increased risk of urgent revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 93: 291-299, 1987.