

Revisión

Daño por isquemia-reperfusión miocárdico en cirugía cardiaca con circulación extracorpórea. Aspectos bioquímicos



Cipriano Abad^{a,*}, Mario Castaño-Ruiz^b, Bernardino Clavo^c y Stefano Urso^a

^a Servicio de Cirugía Cardiovascular, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

^b Servicio de Cirugía Cardiaca, Complejo Asistencial Universitario de León, León, España

^c Unidad de Investigación, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de agosto de 2017

Aceptado el 21 de septiembre de 2017

On-line el 26 de noviembre de 2017

Palabras clave:

Isquemia-reperfusión miocárdica

Cirugía cardiaca

Circulación extracorpórea

R E S U M E N

Introducción: Desde los inicios de la cirugía cardiaca con circulación extracorpórea, el daño de isquemia-reperfusión miocárdico ha sido reconocido como uno de los principales causantes de morbilidad.

Metodología: Revisión bibliográfica sobre isquemia-reperfusión miocárdica a nivel experimental y clínico utilizando Pubmed y otras bases y fuentes de datos incluyendo Teseo.

Resultados: Se realiza una revisión actualizada de los aspectos celulares y bioquímicos de la isquemia-reperfusión miocárdica. Se exponen los cambios celulares durante la isquemia, los cambios celulares durante la reperfusión, los radicales libres de oxígeno, la activación del sistema del complemento, la activación de las citocinas proinflamatorias y la interacción neutrófilo-endotelio. Se adjunta una tabla con un listado de fármacos y compuestos que a nivel experimental y clínico que han sido usados para tratar el daño de isquemia-reperfusión miocárdico.

Conclusiones: En el momento actual se sigue investigando de forma activa en este campo y hay estudios clínicos en marcha encaminados a probar la eficacia de fármacos para reducir el daño de isquemia-reperfusión miocárdico. El cirujano cardiaco debe de estar bien informado en nuevos métodos de cardioprotección en cirugía cardiaca.

© 2017 Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Myocardial-reperfusion injury in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Biochemical aspects

A B S T R A C T

Introduction: Since the beginning of the cardiac surgery with cardiopulmonary bypass, myocardial-reperfusion injury has been recognized as one of the leading causes of morbidity and mortality related with this type of surgery.

Methodology: A bibliographic review in Pubmed and other data base including Teseo has been carried out.

Results: Fundaments of the cellular changes during the ischemic time, cellular changes in the reperfusion time, release of oxygen free radicals, complement activation, proinflammatory cytokines activation and neutrophil-endothelium interaction are exposed. A table with a selected list of drugs and compounds used against the myocardial ischemic -reperfusion injury syndrome is included.

Conclusions: At present, the myocardial reperfusion injury syndrome is an active line of research. There are many trials and studies on investigating new agents. The cardiac surgeon should be well informed in new strategies in myocardial protection in cardiac surgery.

155 words

© 2017 Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Keywords:

Myocardial ischemia-reperfusion injury

Cardiac surgery

Extracorporeal circulation

Introducción

En los años 50 del siglo pasado, el Dr. John Gibbon revolucionó la historia de la cirugía al realizar y publicar en humanos las primeras operaciones de cirugía cardiaca usando una bomba (Gibbon-IBM Heart-Lung Machine) o máquina de circulación extracorpórea (CEC)¹. Poco después, en esa misma década y de forma

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cprnabad2@gmail.com (C. Abad).

<https://doi.org/10.1016/j.circv.2017.09.007>

1134-0096/© 2017 Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

independiente, los doctores C. Walton Lillehei y John W. Kirklin llevaron a cabo con éxito operaciones intracardíacas con CEC en algunos pacientes¹. Desde aquellas históricas fechas hasta el presente se ha avanzado y perfeccionado de forma muy significativa en el diseño, la fabricación y el desarrollo de las bombas de CEC. Se han incorporado nuevos sistemas de impulsión de la sangre, oxigenadores ultrafinos de membrana y materiales más biocompatibles. Así y todo, la CEC es un procedimiento agresivo que puede provocar complicaciones en muchos órganos y sistemas y, especialmente, inducir el llamado «síndrome de respuesta inflamatoria sistémica». La gran mayoría de los procedimientos quirúrgicos en la cirugía cardíaca se realizan bajo CEC, con pinzamiento aórtico y paro cardíaco selectivo. De esta manera se logra trabajar con un corazón sin movimiento y exangüe. Para prevenir los efectos deletéreos de la isquemia por la falta de perfusión arterial y de oxigenación miocárdica durante el tiempo de pinzamiento aórtico, se usa básicamente solución cardiopléjica hiperpotasémica, con multitud de variantes en cuanto a su composición, intervalos y rutas de administración, dosificación, etc. A pesar del uso de estas soluciones cardiopléjicas y otros métodos de protección miocárdica, un número significativo de pacientes presenta disfunción ventricular e insuficiencia cardíaca post-CEC, en forma de daño miocárdico por isquemia-reperfusión (I-R) o infarto de miocardio (IAM).

En cardiocirugía con CEC y pinzamiento aórtico, un número variable de pacientes pueden sufrir fenómenos de I-R miocárdico o IAM transoperatorio.

La incidencia de IAM perioperatorio en cirugía cardíaca con CEC es variable y puede oscilar entre el 0 y el 29,2%².

El daño miocárdico por I-R se puede producir cuando se suspende el flujo arterial coronario y posteriormente se reinstaura. La repercusión y la magnitud del daño miocárdico depende, entre otras circunstancias, de la importancia y dominancia de la arteria coronaria afectada, el tiempo de isquemia, el área miocárdica en riesgo y la presencia o ausencia de circulación coronaria colateral.

La revascularización miocárdica, ya sea por trombólisis farmacológica, métodos de cardiología intervencionista coronaria mediante angioplastia/«stent» o cirugía de derivación coronaria (DC), representan los mejores métodos de tratar la isquemia miocárdica; sin embargo, pueden producir el llamado daño o lesión por reperfusión.

Si la reperfusión no se efectúa de forma precoz y efectiva se produce una zona de muerte celular o necrosis³. El daño por I-R puede ser multifactorial⁴ y produce en el miocito necrosis, apoptosis y autofagia que se pueden presentar simultáneamente. Para muchos investigadores, como García-Dorado et al.³, Piper et al.⁵, Mc Cully et al.⁶, Ruiz-Meana et al.⁷, Kung et al.⁸, Bonora et al.⁹ y otros, en el daño miocárdico por I-R la necrosis es el hecho fundamental o único.

En el campo de la cirugía cardíaca el daño por I-R puede aparecer tras una operación de DC con o sin CEC, trasplante cardíaco y en todas las operaciones cardíacas con CEC al despinzar la aorta y reperfundir el miocardio tras un periodo de isquemia.

Durante el pinzamiento aórtico con paro cardíaco selectivo, el miocardio es protegido mediante hipotermia moderada desde la bomba de CEC, hipotermia tópica administrando suero helado en el saco pericárdico y principalmente a través de la administración de cardioplejía. La cardioplejía se puede inyectar anterógrada (directamente en los 2 ostium coronarios o bien por la raíz aórtica) o retrógrada por una cánula a través del seno coronario. Puede tratarse de una cardioplejía cristalina o bien hemática, y se puede dar de forma continua o intermitente. Se puede administrar fría, caliente o tibia. La técnica de cardioplejía hemática, fría, intermitente, anterógrada-retrógrada con una inyección de cardioplejía caliente antes del despinzamiento aórtico, es muy utilizada. Actualmente, para muchos cirujanos cardíacos la cardioplejía sigue constituyendo un pilar muy importante en protección miocárdica.

A pesar de los avances en los tipos, las modalidades y las técnicas de cardioplejía, un número significativo de pacientes pueden presentar alteraciones miocárdicas en forma de isquemia miocárdica, aturdimiento miocárdico, daño por I-R, necrosis, apoptosis o IAM.

El daño de I-R miocárdico desempeña un papel importante en los enfermos intervenidos de cirugía cardíaca con CEC, siendo el grupo de más edad y con más factores de riesgo los más proclives a presentar complicaciones intraoperatorias y postoperatorias¹⁰. Además de la cardioplejía hay otros métodos de protección miocárdica demostrados, como el condicionamiento miocárdico (precondicionamiento isquémico, poscondicionamiento isquémico y poscondicionamiento isquémico remoto) y la cardioprotección con fármacos^{3,10}.

Se presenta un trabajo de revisión de la I-R miocárdica en cirugía cardíaca con CEC, con especial dedicación a los cambios celulares y bioquímicos. Tal y como se define en el trabajo de Castaño-Ruiz¹¹, en el daño miocardio por I-R se pueden contemplar los siguientes efectos: cambios celulares durante la I-R, acción de los radicales libres derivados del oxígeno (RLO), activación del sistema del complemento, activación de las citocinas proinflamatorias e interacción del neutrófilo-endotelio.

Cambios celulares durante la isquemia-reperfusión

En condiciones normales, la mitocondria del cardiomiocito consume altas concentraciones de O₂, genera adenosín trifosfato (ATP) por la vía aeróbica y produce barreneros de oxígeno para contrarrestar a los RLO; además, también interviene en la homeostasis del Ca¹². El Ca del citosol es imprescindible para la contracción del músculo cardíaco, de tal forma que los niveles de Ca citosólico están controlados y regulados de forma precisa¹³.

Cambios celulares durante la isquemia

La falta de oxígeno a nivel de la mitocondria afecta a la cadena respiratoria mitocondrial y detiene la síntesis de ATP por la vía aeróbica. El protón Fo F1 ATP-sintasa que normalmente produce ATP cambia a una forma invertida en forma de Fo F1 ATP-asa que consume ATP¹². Se comienza a sintetizar ATP por la vía anaeróbica que genera ácido láctico y provoca acidosis celular. El ATP existente se hidroliza por la Na/K-ATPasa y otras enzimas, y como consecuencia aumentan los niveles de adenosín difosfato. Se activa la glucólisis anaeróbica y se generan lactato y protones que inducen una caída del pH celular de 7,4 a 6,4 n con acidosis celular y aumento de H⁺¹². La acidificación celular estimula los transportadores sarcolemales alcalinizantes que son el cotransportador Na/HCO₃ (NBC) y el intercambiador Na/H (NHE). Estos 2 sistemas antiacidosis celular provocan la entrada en la célula de altas concentraciones de Na, el cual produce disfunción contráctil. El aumento del Na intracelular acelera el intercambiador o bomba Na/K que se activa de forma invertida, lo cual provoca en el miocito una entrada de Ca y salida de Na¹². El retículo sarcoplásmico (RSa) no capta Ca del citosol, ya que su transportador necesita ATP, lo que empeora la situación de alto nivel de Ca celular³, lo cual activa las nucleasas, las fosfolipasas y las proteasas provocando destrucción de la membrana celular y muerte celular¹².

Cambios celulares durante la reperfusión

La restauración del flujo coronario hace que se recupere la actividad de la cadena respiratoria, el potencial de membrana mitocondrial y la síntesis de ATP¹². Durante los primeros minutos de la reperfusión las bombas o intercambiadores NBC y NHE tienden a normalizar y corregir la acidificación celular. Sin embargo, después de tiempos de isquemia largos o por otras causas, el Na intracelular

puede seguir elevado, lo cual activa la bomba Na/Ca en su forma inversa y provoca una entrada de Ca que agrava la sobrecarga de Ca en el citosol¹². Los aumentos de Ca citosólico estimulan la captación de Ca por el RSa hasta superar el umbral de los canales de rianedina, con lo cual el nivel de Ca aumenta en el citosol.

Las oscilaciones citosólicas del Ca y sobre todo su aumento provocan una contracción en el cardiomiocito llamado hipercontractura. La hipercontractura es la causante fundamental de la necrosis en bandas de contracción³. Ultraestructuralmente se puede apreciar rotura sarcolemal, edema mitocondrial, depósito de Ca en la mitocondria y acortamiento y desorganización de las microfibrillas¹⁴.

La elevación del Ca citosólico activa sistemas enzimáticos Ca dependientes, como las fosfolipasas, que provocan hidrólisis de los fosfolípidos y acción detergente de proteínas anfibáticas, las cuales producen alteraciones de la membrana celular¹³.

El aumento de Ca celular durante la reperfusión activa las calpaínas que son unas cistinproteasas no lisosomales y Ca dependientes. Las calpaínas son reguladas e inhibidas por la calpastina. No se sabe con exactitud el papel de las calpaínas en el daño miocárdico por I-R. Algunos trabajos han demostrado que la actividad de las calpaínas provoca la degradación de proteínas estructurales como la fodrina, la desmina y la anquirina. La degradación de fodrina se ha asociado a un aumento de la fragilidad sarcolemal. La degradación de fodrina y anquirina pueden aumentar la sobrecarga de Na y K, y contribuir al daño por reperfusión¹⁵.

Durante la reperfusión se observa un secuestro de H₂O dentro del miocito y en el espacio extracelular, lo cual produce un edema de miocito y miocardio¹².

Las mitocondrias superproducen RLO capaces de peroxidar los ácidos grasos celulares, destruir la membrana mitocondrial y celular, y producir daño por estrés oxidativo.

También la reperfusión conlleva a un aumento de la fragilidad celular¹² y a una baja producción de óxido nítrico (ON)³. La baja disponibilidad de ON disminuye la vía de señalización guanósino monofosfato cíclico (GMPc) y proteína cinasa dependiente de GMPc (PKG)³.

La sobrecarga de Ca y RLO inducen la apertura del poro de permeabilidad mitocondrial transicional (PPMT). Si la apertura del PPMT es de duración media o larga, se producen daños irreversibles en el miocito que lo abocan a la muerte celular. En esta situación se produce un colapso en el potencial de membrana mitocondrial y se detiene la síntesis de ATP, hay una depleción del ATP y nicotinamida adenina dinucleótido, liberación de Ca de la mitocondria hacia el citosol, hinchazón de la matriz mitocondrial y rotura externa de la matriz mitocondrial con salida de Ca y otras moléculas de la mitocondria hacia el citosol^{3,12}. Además, la apertura del poro produce la salida hacia el citosol del citocromo C y de las proteínas Smac/DIABLO (*Second Mitochondria-derived activator of caspase/Direct IAP Binding protein with Low PI*), HTRA2/OMI (*high temperature requirement*), factor inductor de la apoptosis, endonucleasa G y activador de la caspasa DNase (CAD) que a través de la vía de las caspasas produce la muerte celular por vía de la apoptosis¹⁶.

Radicales libres derivados del oxígeno

Normalmente, las células en su metabolismo producen RLO pero son rápidamente eliminados por sistemas barrenderos o eliminadores de RLO. Los RLO inorgánicos son el oxígeno molecular, radical superóxido, radical hidroxilo y peróxido de hidrógeno. Los RLO orgánicos son el radical peróxido, hidroperóxido orgánico y lípidos peroxidados. Los sistemas antioxidantes son la catalasa, glutatión-peroxidasa, superóxido-dismutasa, antioxidantes no enzimáticos, proteasas y antioxidantes terciarios. Los llamados barrenderos de

los radicales libres (*oxygen free radical scavengers*) tienen la capacidad de eliminar los RLO y los más importantes son el glutatión, la vitamina C y la vitamina E o tocoferol¹⁷.

En la I-R se generan RLO, especialmente en la reperfusión¹¹. Los RLO provocan: 1) peroxidación de los lípidos de la membrana celular del miocito y sus organelas, así como oxidación de las proteínas estructurales y enzimas; 2) inhibición de la fosforilización oxidativa de las mitocondrias; 3) inactivación del ON; 4) estimulación del sistema del complemento; 5) activación de las células endoteliales, y 6) aumento de la expresión del factor de transcripción kappa B (FTK-B)¹¹.

El FTK-B activado induce la transcripción de genes de activación de citocinas proinflamatorias, como las interleucinas (IL) IL-1 beta, IL-2, IL-6, IL-8, factor de necrosis tumoral (TNF-alfa), interferón (INF)-gamma y linfotoxinas. Además activa las moléculas de adhesión ICAM, selectina E y VCAM. También este factor de transcripción interviene en: 1) producción de quimiocinas (quimioattractores celulares que facilitan la infiltración celular) como MIP-1 y IL-8; 2) exposición de proteínas de fase aguda excretadas por los hepatocitos que provocan aumento de los niveles hemáticos de fibrinógeno, amiloide sérico-A, fibrinógeno-beta, metaloproteína-1, alfa-1 antitrombina, alfa-2 macroglobulina, haptoglobina, hemoexina, y otras proteínas relacionadas con el transporte, coagulación y remodelado tisular; 3) exposición de las enzimas ON sintasa (NOS) y ciclooxigenasa-2; 4) formación de factor activador de las plaquetas, y 5) formación de leucotrienos¹¹.

El FTK-B (familia de 5 factores) es una proteína perteneciente a la familia de factores de transcripción nuclear que son proteínas que reconocen secuencias específicas de ADN en la región reguladora de los genes. La unión de estos factores de transcripción a la zona reguladora de los genes modula positiva o negativamente la expresión y subsecuente producción de proteínas codificadas para el gen en cuestión. Normalmente, el FTK-B está en forma inactiva en el citoplasma celular acoplado a la proteína inhibidora factor inhibidor kappa B (IKB) que lo mantiene inactivo e inhibido. Por los pasos de fosforilización, ubiquitinación y degradación de la proteína IKB, el FTK-B se independiza y se transloca al núcleo donde se hace activo uniéndose a secuencias específicas en las regiones promotoras de los genes y activa la transcripción¹¹.

Activación del sistema del complemento

El sistema del complemento está compuesto de unas 30 proteínas del suero que constituyen una cadena enzimática que permite una ampliación de la respuesta humoral. La activación y la fijación del complemento a microorganismos es un importante mecanismo efector del sistema inmunitario que facilita la eliminación del antígeno y genera una respuesta inflamatoria. La activación y la fijación del complemento producen lisis de microorganismos o células diana, opsonización, aumento de la quimiotaxis, aumento de la respuesta humoral y eliminación de los inmunocomplejos. El complemento se puede activar por la vía clásica, la vía alternativa y la vía de las lecitinas. Las 3 rutas comportan la formación del complejo de ataque de membrana (CAM). El complemento genera anafilotoxinas C3a, C3b y C5a que acaban produciendo el complejo citotóxico C5b-9. El complemento normalmente está autorregulado. La CEC dispara la vía del complemento por 3 mecanismos que son el contacto de la sangre con superficies artificiales no endotelizadas, la reperfusión y la administración de protamina¹¹. La CEC solo activa la vía clásica y la alternativa, que acaban produciendo C3, el cual activa el C5 dando lugar a la generación de C3a y C5a, que son anafilotoxinas que estimulan la liberación de histamina y otros mediadores de la inflamación. Las anafilotoxinas producen quimiotaxis de los polimorfonucleares (PMN), estimulación de la actividad inflamatoria y formación de CAM que provocan la destrucción celular¹³.

Activación de las citocinas proinflamatorias

Las citocinas constituyen un grupo de glucoproteínas de bajo peso molecular (generalmente menor de 30 KDa), producidas durante la respuesta inmunitaria, la inflamación y otras situaciones. Se unen a receptores específicos de la membrana de las células donde van a ejercer su función, iniciando una cascada de transducción intracelular de señal que altera el patrón de expresión génica, de forma que esas células diana producen una determinada respuesta biológica. Las citocinas ejercen su acción al unirse a receptores específicos para cada citocina en la célula en la que ejercen su acción. Existen distintas clases de citocinas con múltiples funciones biológicas. Algunas tienen funciones similares y otras antagonistas. Se pueden considerar los siguientes grupos de citocinas: IL, TNF, INF, factores estimulantes de las colonias y quimiocinas. En la I-R se liberan las citocinas proinflamatorias IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF-alfa e INF-gamma, las cuales provocan activación de los leucocitos, quimiotaxis de los PMN e infiltración endotelial¹¹.

Interacción neutrófilo-endotelio

Durante la CEC y en la I-R miocárdica se activan las células endoteliales y los neutrófilos, que acaban emigrando por diapedesis a través del endotelio e infiltrando la zona de I-R o IAM. Este proceso está dividido en 3 fases¹⁰. La fase 1 o de contacto, en la que los neutrófilos disminuyen de velocidad por el vaso y contactan con el endotelio; fase 2 de adhesión mediada por las moléculas de adhesión L-selectina (LAM-1), P-selectina (GMP-140) y E-selectina (ELAM-1), y la fase 3 de migración o diapedesis. Los neutrófilos emigrados y activados activan las proteasas (colagenasa, elastasa, metaloproteasas), RLO, ácido hipocloroso, tromboxanos y leucotrienos; además, inactivan antiproteasas naturales del plasma y medio intersticial^{11,12}.

Experimentación con fármacos y compuestos contra el daño de isquemia-reperfusión miocárdico

A lo largo de los años se han utilizado, tanto experimental como clínicamente, muchos compuestos, preparaciones y fármacos para contrarrestar el daño miocárdico por I-R o/y IAM¹⁸⁻²⁰ (tabla 1)^{11,21-88}.

A pesar de que numerosas publicaciones han demostrado la falta de eficacia clínica de muchos productos utilizados, la investigación en cardioprotección miocárdica prosigue activa a nivel de experimentación animal y en estudios clínicos de nuevos fármacos y compuestos dirigidos a minimizar el daño por I-R¹⁹. Son necesarios nuevos estudios clínicos, especialmente prospectivos, aleatorizados y doble ciego que demuestren la efectividad de fármacos y preparados contra el daño miocárdico por I-R en cirugía cardíaca con CEC. El cirujano cardíaco debe prestar máxima atención en la protección miocárdica y estar bien informado de nuevas estrategias en cardioprotección.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración y ayuda en la búsqueda de bibliografía, revisión y asistencia técnica a Carlos C. Abad Torres, estudiante, Colegio Canterbury, Las Palmas de Gran Canaria, España.

Tabla 1

Algunos fármacos, preparados y compuestos usados o ensayados a nivel experimental y clínico contra la isquemia-reperfusión miocárdica y el infarto de miocardio

Preparado	Autores	Año publicación	Referencia bibliográfica
Propranolol	Kanter et al.	1981	21
Adenosina	Olafsson et al.	1987	22
Perezona	Cuellar et al.	1987	23
Antagonistas del Ca	Klein et al.	1987	24
Alopurinol	Emerit y Fabiani	1990	25
Verapamil	Da Luz et al.	1990	26
Nicorandil	Zhang et al.	1990	27
Glucosa + insulina	Girard et al.	1992	28
Carvedilol	Feurstein et al.	1992	29
Ciclosporina A	Griffiths y Halestrap	1993	30
Superoxido-dismutasa	Flaberty et al.	1994	31
Kerotelaco	Pichardo et al.	1994	32
Fluosol	Wall et al.	1994	33
Magnesio	Steurer et al.	1996	34
Melanotonina	Tan et al.	1998	35
Resveratrol	Ray et al.	1999	36
Kalicreina	Yoshida et al.	2000	37
Urotilatin	Inserte et al.	2000	38
Péptido natriurético	Hayasi et al.	2001	39
Insulina	Jonassen et al.	2001	40
Cariporida	Rodríguez- Sinovas et al.	2003	41
Óxido nítrico	Andelova et al.	2005	42
Dexmedetomidina	Okada et al.	2007	43
Irrabradina	Heuch et al.	2008	44
Meftormina	Calvet et al.	2008	45
Abcisimab	Thiele et al.	2008	46
Rosuvastatina	D'Anuncio et al.	2009	47
Isoflurano	Hu et al.	2009	48
Cloranfenicol	Sala-Mercado et al.	2010	49
Suero salino frío	Gotberg et al.	2010	50
Pravastatina	Castaño- Ruiz	2010	11
Nebivolol	Sorentino et al.	2011	51
Ketamina-silazina	Sloan et al.	2011	52
Intralipid [®]	Li et al.	2012	53
Exenatida	Lonborg et al.	2012	54
Ácido graso omega 3	Veljovic et al.	2013	55
Antagonista del TNF-alfa	Padfield et al.	2013	56
Propofol	Sirakawa et al.	2014	57
Etanercept	Yang et al.	2014	58
Metoprolol	García-Prieto et al.	2014	59
Rosuvastatina + fasudilo	Wu et al.	2014	60
Picrosida	Li et al.	2016	61
Ginsenosida	Zhang et al.	2016	62
Dexmetomidina	Ammar et al.	2016	63
Pramipexol	Mo et al.	2016	64
Methylophiopo gonanone	He et al.	2016	65
Ramipril + candesartán	Sheik-Uduman et al.	2016	66
Apelin APK sistema	Chen et al.	2016	67
Dihidromiricetina	Liu et al.	2016	68
Trimetazidina	Ma et al.	2016	69
Rizoma coptidis	Tan et al.	2016	70
Kaempferol	Suchal et al.	2016	71
Plumbagin	Wang et al.	2016	72
Danshensu	Fan et al.	2016	73
Luteolin	Pan y Li	2016	74
Livaglutida	Chen et al.	2016	75
Glucosido flavonoide APG	Zhu et al.	2016	76
Salvianolate	Qi et al.	2017	77
Ozono	Meng et al.	2017	78
Tetrahidroxiestilbeno	Zhang et al.	2017	79
Adiponectina	Sun et al.	2017	80
Pterestilbeno	Yu et al.	2017	81

Tabla 1
(continuación)

Preparado	Autores	Año publicación	Referencia bibliográfica
Extracto de bacopa Monnieri	Srimachai et al.	2017	82
Llaxsaponin A	Zhang et al.	2017	83
Irisin	Wang et al.	2017	84
Mangiferin	Suchal et al.	2017	85
Aralosida	Wang et al.	2017	86
Curcumin	Liu et al.	2017	87
Luteolin	Zhu et al.	2017	88

Bibliografía

- Stephenson LW. History of cardiac surgery. En: Cohn LH, Edmunds LH, editores. Cardiac surgery in the adult. New York: Mc Graw-Hill; 2003. p. 3–29.
- Fernández-García RA, Silveira-Álvarez A, Milán-González E, Pérez-Navarro A, Paredes-Cordero AM, Cabrera-Rego JO, et al. Factores asociados a infarto de miocardio perioperatorio en cirugía cardíaca. Rev Fed Arg Cardiol. 2012;41:103–8.
- García-Dorado D, Rodríguez-Sinovas A, Ruiz-Meana M, Inserte J. Protección contra el daño miocárdico por isquemia-reperusión en la práctica clínica. Rev Esp Cardiol. 2014;67:394–404.
- Parlakpınar H, Drum MH, Sagır M. Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury: A review. Med Science. 2013;2:935–54.
- Piper HM, Abdallah Y, Schafer C. The first minutes of reperfusion: A window of opportunity for cardioprotection. Cardiovasc Res. 2004;61:365–71.
- Mc Cully JD, Wakiyama H, Hsiei YJ, Jones M, Lewinsky S. Differential contribution of necrosis and apoptosis in myocardial-reperfusion injury. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004;286:1923–35.
- Ruiz-Meana M, Abellán M, Miró-Casas E, García-Dorado D. Opening of the mitochondrial permeability transition pore induces hypercontracture in Ca²⁺ overloaded cardiac myocytes. Basic Res Cardiol. 2007;102:542–52.
- Kung G, Konstantinidis K, Kitsis TN. Programmed necrosis, not apoptosis, in the heart. Circ Res. 2011;108:1017–36.
- Bonora M, Wieckowski MR, Chinopoulos C, Kepp O, Kroemer G, Galluzzi L, et al. Molecular mechanisms of cell death: central implication of ATP synthase in mitochondrial permeability transition. Oncogene. 2015;34:1608.
- Wagner R, Piler P, Gabbasov Z, Maruyama J, Maruyama K, Nikovsky K, et al. Adjuvant cardioprotection in cardiac surgery. Update. Bio Med Reseach International. 2014. 2014. Article. ID: 808096, Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/808096>.
- Castañero-Ruiz M. Papel de la pravasatina en el daño miocárdico por isquemia y reperusión [tesis doctoral]. Salamanca: Universidad de Salamanca; 2010. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10366/76414>.
- Perrelli MG, Pagliaro P, Penna C. Ischemia/reperfusion injury and cardioprotective mechanisms: Role of mitochondria and reactive oxygen species. World J Cardiol. 2011;26:186–200.
- Insete-Igual J. Muerte celular durante la reperusión miocárdica. Mecanismo y nuevas dianas terapéuticas [tesis doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2003. Disponible en: <http://www.tesisenred.net/bitstream/handle/10803/35373/jii1de1.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- Ruiz-Meana M, García-Dorado D. Pathophysiology of ischemia reperfusion injury: New therapeutics options for acute myocardial infarction. Rev Esp Cardiol. 2009;62:199–209.
- Hernando-Martínez V. Activación de las calpaínas durante la reperusión miocárdica Importancia como sistema efector de muerte celular y como diana terapéutica [tesis doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2010. Disponible en: <http://www.wtdx.cat/handle/10803/3632;jsessionid=C76A94CB72313F4408D2419B9864479F>.
- Elmore S. Apoptosis: A review of programmed cell death. Toxicol Pathol. 2007;35:495–516.
- Elejalde JJ. Estrés oxidativo, enfermedades y tratamientos antioxidantes. An Med Int. 2001;18:326–35.
- Férez SN, Márquez MF, Peña-Duque MA, Ocaranza R, de la Peña E, Eid-Lidt G. Daño miocárdico por reperusión. Rev Esp Cardiol. 2004;57:9–21.
- Ibañez B, Heusch G, Ovize M, van der Werf F. Evolving therapies for myocardial ischemia-reperfusion injury. J Am Coll Cardiol. 2015;65:1454–71.
- Hausenloy DJ, Botker HE, Engstrom T, Erlinge D, Heusch G, Ibañez B, et al. Targeting reperfusion injury in patients with ST segment elevation myocardial infarction: Trials and tribulations. Eur Heart J. 2017;38:935–41.
- Kanter KR, Flaherty JT, Bulkley BH, Gott VL, Gardner TJ. Beneficial effects of adding propranolol to multidose potassium cardioplegia. Circulation. 1981;64:1184–90.
- Olafsson B, Forman MB, Puett DW, Pou A, Cates FV, Friesinger GC, et al. Reduction of reperfusion injury in canine preparation by intracoronary adenosine: Importance of the endothelium and the no-reflow phenomenon. Circulation. 1987;76:1135–45.
- Cuellar A, Carabez A, Chávez E. Ca²⁺ releasing effect of perezona on adrenal cortex mitochondria. Life Sci. 1987;41:2047–54.
- Klein HH, Pich S, Lindert S, Nebendahl K, Warneke G, Kreuzer H. Treatment of reperfusion injury with intracoronary calcium channel antagonists and reduced coronary free calcium concentration in regionally ischemia reperfused porcine hearts. J Am Coll Cardiol. 1989;13:1395–405.
- Emerit I, Fabiani JN. Allopurinol in ischemia-reperfusion injury of heart. Adv Exp Med Biol. 1990;264:367–72.
- Da Luz PL, Silveira MC, Chagas AC, Pileggi F. Myocardial protection by verapamil and reperfusion following coronary occlusion. Braz J Med Biol Res. 1990;23:314–24.
- Zhang YM, Zhan DH, Sheng BH. Protective effect of nicorandil on lipid peroxidation in ischemic reperfusion myocardium in rabbits. Zhongguo Yao Li Xue Bao. 1990;11:321–3.
- Girard L, Quentın P, Bouvier P, Blanc P, Bastien O, Lehot JJ, et al. Glucose and insulin supply before cardiopulmonary bypass in cardiac surgery: A double blind study. Ann Thorac Surg. 1992;54:259–63.
- Feuerstein GZ, Hamburger SA, Smith EF, Briel A, Ruffolo RR. Myocardial protection with carvedilol. J Cardiovasc Pharmacol. 1992;19 Suppl 1:5138–41.
- Griffiths EJ, Halestrap AP. Protection by cyclosporin A of ischemia-reperfusion induced damage in isolated heart rats. J Mol Cell Cardiol. 1993;25:1461–9.
- Flaherty JT, Pitt B, Gruber JW, Heuser RR, Rothbaum DA, Burwell LR, et al. Recombinant human superoxide-dismutase (h-SOD) fails to improve ventricular function in patients undergoing coronary angioplasty for acute myocardial infarction. Circulation. 1994;89:1982–91.
- Pichardo J, Chávez R, Bravo C, Zazueta C, Chávez E. Protección por ketorolaco en el daño producido por isquemia-reperusión miocárdica. Arch Inst Cardiol Mex. 1994;64:325–30.
- Wall TC, Califf RM, Blaukeship J, Talley JD, Tannenbaum M, Schwaiger M, et al. Intravenous fluosol in the treatment of acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction 9 Trial. TAMI 9 Research Group. Circulation. 1994;90:114–20.
- Steurer G, Yang P, Rao V, Mohl W, Glogar D, Smetana R. Acute myocardial infarction, reperfusion injury and intravenous magnesium therapy. Basic concepts and clinical implications. Am Heart J. 1996;132 Suppl 2:478–82.
- Tan DX, Manchester LC, Reiter RJ, Qi W, Sokkari GH. Ischemia/reperfusion-induced arrhythmias in isolated rat hearts: Prevention by melatonin. J Pineal Res. 1998;25:184–95.
- Ray PS, Maulik G, Cordis GA, Bertelli AA, Das DK. The red wine antioxidant resveratrol protects isolated rat hearts for ischemia-reperfusion injury. Free Radic Biol Med. 1999;27:160–9.
- Yoshida M, Zhang JJ, Chao L, Chao J. Kallikrein gene delivery attenuates myocardial infarction and apoptosis after myocardial ischemia and reperfusion. Hypertension. 2000;35:25–37.
- Insete J, García-Dorado D, Agulló L, Paniagua A, Soler -Soler J. Urodilatin limits acute reperfusion injury in the isolated heart rat. Cardiovasc Res. 2000;45:251–9.
- Hayasi M, Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Tsutsui T, et al. Intravenous atrial natriuretic peptide prevents left ventricular remodeling in patients with first anterior acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2001;37:1820–6.
- Jonassen AK, Sack MN, Mjos OD, Yellon DM. Myocardial protection by insulin at reperfusion requires early administration and is mediated via Akt and p70s6 kinase cell-surviving signalling. Circ Res. 2001;89:1191–8.
- Rodríguez-Sinovas A, García-Dorado D, Padilla F, Insete J, Barrabés JA, Ruiz-Meana M. Pre-treatment with the Na/H exchange inhibitor cariporide delays cell-to-cell electrical uncoupling during myocardial ischemia. Cardiovasc Res. 2003;58:109–17.
- Andelova E, Bartekova M, Pancza D, Styk J, Ravinngerova T. The role of NO in ischemia-reperfusion injury in isolated rat hearts. Gen Physiol Biophys. 2005;24:411–26.
- Okada H, Kurita T, Mochizuki T, Morita K, Sato S. The cardioprotective effect of dexmedetomidine on global ischemia in isolated rat hearts. Resuscitation. 2007;74:538–45.
- Heush G, Skyschally A, Gres P, van Caster P, Schilawa D, Schulz R. Improvement of myocardial blood flow and function and reduction of infarct size with ivabradine protection beyond heart rate. Eur Heart J. 2008;29:2265–75.
- Calvert JW, Gundewar S, Jha S. Acute metformin therapy confers cardioprotection against myocardial infarction via AMPK-e-NOS-mediated signalling. Diabetes. 2008;57:696–705.
- Thiele H, Schindler K, Friedemberger J, Eitel I, Furnau G, Brebe E, et al. Intracoronary compared with intravenous bolus abciximab application in patients with ST-elevation myocardial infarction. Circulation. 2008;118:49–57.
- D'Anuncio V, Donato M, Erni L, Miksztovcz V, Buchholdz B, Carrion CL, et al. Rosuvastatin given during reperfusion decreased infarct size and inhibits matrix metalloproteinase-2 activity in normocholesterolemic and hypercholesterolemic rabbits. J Cardiovasc Pharmacol. 2009;53:137–44.
- Hu ZY, Luo NF, Liu J. The protective effect of emulsified isoflurane on myocardial ischemia and reperfusion in rats. Can J Anesth. 2009;56:115–25.
- Sala-Mercado JA, Wider J, Undyala VV, Jahania S, Yoo W, Mentzer RM, et al. Profound cardioprotection with chloramphenicol succinate in the swine model of myocardial-reperfusion injury. Circulation. 2010;122:S179–84.
- Gotter M, Olivecrona GK, Koul S, Carlsson M, Engblom H, Ugander M, et al. A pilot study of rapid cooling by cold saline and endovascular cooling before reperfusion in patients with ST-elevation myocardial infarction. Cardiovasc Interv. 2010;3:400–7.
- Sorrentino SA, Doerries C, Mannes C, Speer T, Desry C, Lobysheva I, et al. Nebivolol exerts beneficial effects on endothelial function early endothelial progenitor cells, myocardial revascularization and left ventricular dysfunction beyond conventional beta-blockade. J Am Coll Cardiol. 2011;57:601–11.

52. Sloan R, Rosenbaum MO, Rourke D, Oppelt K, Frasier C, Waston C, et al. High doses of ketamine-xylazine anesthesia reduce cardiac ischemia-reperfusion injury in guinea pigs. *J Am Ass Lab Anim Soc*. 2011;50:349–54.
53. Li J, Iorga A, Sharma S, Youn JY, Partow-Navid R, Umar S, et al. Intralipid, a clinical safe compound protects the heart against ischemia-reperfusion injury more efficiently than cyclosporine. *Anesthesiology*. 2012;117:836–46.
54. Lomborg J, Vejstrup N, Kelboe KH, Botker HE, Kim WY, Mathiasen AB, et al. Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33:1491–9.
55. Veljovic M, Popadic A, Vukic Z, Llic R, Trifunovic Z, Antunovic M, et al. Myocardial protection during elective coronary artery bypass grafting by pre-treatment with omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Vojnosanit Prege*. 2013;70:484–92.
56. Padfield GJ, Din JN, Koushiapi E, Mills NL, Robinson SD. Cardiovascular effects of tumor necrosis factor alpha antagonism in patients with acute myocardial infarction: a first human study. *Heart*. 2013;99:1330–5.
57. Sirakawa M, Imura H, Nitta T. Propofol protects the immature rabbit heart against ischemia and reperfusion injury: impact of functional recovery and histopathological changes. *Bio Res Internat*. 2014; <http://dx.doi.org/10.1155/2014/601250>.
58. Yang M, Chen J, Zhao J, Meng M. Etanercept attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by decreasing inflammation and oxidative stress. *PLoS One*. 2014;26:e108024, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0108024>.
59. García-Prieto J, García-Ruiz JM, Sanz-Rosa D, Pun A, García-Alvarez A, Davidson SM, et al. β_3 adrenergic receptor selective stimulation during ischemia/reperfusion improves cardiac function in translational models through inhibition of mPTP opening in cardiomyocytes. *Basic Res Cardiol*. 2014;109:422, <http://dx.doi.org/10.1007/s00395-014-0422-0>.
60. Wu N, Lv Y, Shu W, Jia D. Cardioprotective effects of low dose combination therapy with rosuvastatin and fasudil in isolated rat heart. *Pharmazie*. 2014;69:704–8.
61. Li SH, Xie MQ, Mo D, Zhao XF, Yu SH, Liu JJ, et al. Picric acid protects myocardium from ischemia-reperfusion induced injury through inhibition of the inflammatory response. *Exp Ther Med*. 2016;12:3507–15.
62. Zhang LP, Jian YC, Yu XF, Xu HL, Li M, Zhao XZ, et al. Ginsenoside Rg3 improves cardiac function after myocardial ischemia/reperfusion via attenuating apoptosis and inflammation. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2016;2016:6967853, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6967853>.
63. Ammar AS, Mahmoud KM, Zasemi ZA, Helwa MA. Cardiac and renal protective effects of dexmedetomidine in cardiac surgery patients. *Scand J Anaesth*. 2016;10:395–401.
64. Mo Y, Tang L, Ma Y, Wu S. Pramipexole pretreatment attenuates myocardial reperfusion injury through upregulation of autophagy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;473:1119–24.
65. He F, Xu BL, Chen C, Jia HC, Wu JX, Wang XC, et al. Methylophipogonone A suppresses ischemia-reperfusion induced myocardial apoptosis in mice via activating PI3K/Akt/eNOS signalling pathway. *Acta Pharmacol Scan*. 2016;37:763–71.
66. Sheik-Uduman M, Reddy RB, Punuru P, Chakka G, Kanurakaran G. Protective role of ramipril and cardesartan against myocardial ischemia reperfusion injury: A biochemical and transmission electron microscopic study. *Adv Pharmacol Sci*. 2016;2016:4608979, 1155/2016/4608979.
67. Chen Z, Wu D, Li L, Chen L. Apelin/APJ system: A novel therapeutic target for myocardial/reperfusion injury. *DNA Cell Biol*. 2016;35:766–75.
68. Liu S, Ai Q, Feng K, Li Y, Liu X. The cardioprotective effect of the dihydromyricetin prevents ischemia-reperfusion induced apoptosis in vivo and in vitro via the PI3K/Akt and HIF-1 α signalling pathways. *Apoptosis*. 2016;21:1366–85.
69. Ma N, Bai J, Zhang W, Luo H, Zhang X, Liu D, et al. Trimetazidine protects the heart against cardiac ischemia-reperfusion injury via effects on cardiac miRNA-21 expression. AKT and the Bcl-2/Bax pathway. *Mol Med Rep*. 2016;14:4216–22.
70. Tan HL, Chang KG, Pusparajah P, Duangjai A, Saokaews S, Mehmed Khan T, et al. Rhizoma coptidis: A potential cardiovascular protective agent. *Front Pharmacol*. 2016;28:39740–57.
71. Suchal K, Malik S, Gamad N, Malhotra RK, Goyal SN, Candhary U, et al. Kaempferol attenuates myocardial ischemia injury via inhibitor of MAPK signalling pathway in experimental models of myocardial ischemia reperfusion injury. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:7580731, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/7580731>.
72. Wang SL, Wang J, Shaom JB, Tang WN, Zhong JQ. Plumbagin mediates cardioprotection against myocardial ischemia-reperfusion injury through Nrf-2 signalling. *Med Sci Monit*. 2016;22:1250–7.
73. Fan G, Yu J, Asare PF, Wang L, Zhang H, Zhang G, et al. Danshensu alleviates cardiac ischemia reperfusion injury by inhibiting autophagy and apoptosis via activation of mTOR signalling. *J Cell Mol Med*. 2016;20:1801–2010.
74. Pan D, Li D. At the crossroads from bench to bedside: Luteolin is a promising pharmacological agent against myocardial ischemia reperfusion injury. *Ann Transl Med*. 2016;4:475.
75. Chen WR, Chen YD, Tian F, Yang N, Cheng LQ, Hu SY, et al. Effects of liraglutide on reperfusion injury in patients with ST segment elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9:e005146.
76. Zhu Y, Di S, Hu W, Feng Y, Zhou Q, Gong B, et al. A new flavonoid glycoside (APG) isolated from Clematis tangutica attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury via activating PKC epsilon signalling. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1863:701–11.
77. Qi JY, Yu JY, Yu J, Huang DA, Guo LH, Wang L, et al. Salvianolate reduces murine myocardial ischemia and reperfusion injury via ERK1/2 signaling pathways in vivo. *Chin J Integr Med*. 2017;23:40–7.
78. Meng W, Xu Y, Li D, Zhu E, Deng L, Liu Z, et al. Ozone protects rat heart against ischemia reperfusion injury: A role for oxidative preconditioning in attenuated mitochondrial injury. *Biomed Pharmacother*. 2017;88:1090–7.
79. Zhang M, Yu LM, Zhao H, Zhou XX, Yang Q, Song F, et al. 2,3,5,4'-tetrahydroxystilbene-2-O- β -D-glucoside protects murine hearts against ischemia-reperfusion injury by activating Notch1/Hes1 signaling and attenuating endoplasmic reticulum stress. *Acta Pharmacol Sin*. 2017;38:317–30.
80. Sun Y, Zhao D, Yang Y, Gao L, Zhang X, Ma Z, et al. Adiponectin exerts cardioprotection against ischemia reperfusion injury partially via calreticulin mediated antiapoptotic and anti-oxidants actions. *Apoptosis*. 2017;22:108–17.
81. Yu Z, Wang S, Zhang X, Li Y, Zhao Q, Liu T. Pterostilbene protects against myocardial ischemia reperfusion injury via suppressing oxidative/nitrate stress and inflammatory response. *Int Immunopharmacol*. 2017;43:7–15.
82. Srimachai S, Devaux S, Demougeot C, Kumphues S, Ullrich ND, Niggli E. Bacopa monnieri extract increases rat coronary flow and protects against myocardial ischemia reperfusion injury. *BMC Complement Alter Med*. 2017, <http://dx.doi.org/10.1186/s12906-017-1637-z>.
83. Zhang SW, Liu Y, Wang F, Quiang J, Liu P, Zhang J, et al. Llexaponin A attenuates ischemia-reperfusion induced myocardial injury through anti-apoptotic pathway. *PLoS One*;12829:e0170984. DOI:10.1371/journal.pone.0170984.
84. Wang H, Zhao YT, Zhang S, Dubielecka PM, Du J, Yano N, et al. Irisin plays a role to protect the heart against ischemia reperfusion injury. *J Cell Physiol*. 2017, <http://dx.doi.org/10.1002/jcp.25857>.
85. Suchal K, Malik S, Khans SI, Malhotra RK, Royal SN, Bhatia J, et al. Protective effect of Mangiferin on myocardial ischemia reperfusion injury in streptozotocin induced diabetic rats: Role of AGE-RAGE/MAPK pathways. *Sci Rep*. 2017;7:42027, <http://dx.doi.org/10.10103/srep.42027>.
86. Wang M, Tian Y, Du YY, Sun GB, Xu XD, Jian J, et al. Protective effect of araloside C against myocardial ischemia/reperfusion injury: Potential involvement of heat shock protein 90. *J Cell Moll Med*. 2017, <http://dx.doi.org/10.1111/jcmm.13107>.
87. Liu H, Wang G, Quiao Z, Xu Y. Protective effect of curcumin against myocardium injury in ischemia-reperfusion rats. *Pharm Biol*. 2017;55:1114–48.
88. Zhu S, Xu T, Luo Y, Zhang Y, Xuan H, Ma Y, et al. Luteolin enhances sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase activity through p 38 MAPK signaling thus improving rat cardiac function after ischemia/reperfusion. *Cell Physiol Biochem*. 2017;41:999–1010.