Infarto perioperatorio en cirugía no-cardíaca y dexmedetomidina

Mauricio Ibacache^{1,2}, Zully Pedrozo², Carolina Fernández², Gina Sánchez^{2,3}, Sergio Lavandero^{2,3,4}.

¹Departamento de Anestesiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. ²Centro FONDAP Estudios Moleculares de la Célula. ³Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, ⁴Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Este trabajo fue financiado en parte por Proyecto FONIS SA091236 (M.I.), FONDECYT-1080447 (G.S.) y FONDAP 15010006 (S.L.)

Recibido el 2 de Enero de 2010, Aceptado el 5 de Marzo de 2010.

Rev Chil Cardiol 2010; 29: 100-116

Resumen

La patología cardiovascular es la primera causa de muerte en Chile y en el mundo. Desde el punto de vista quirúrgico, anestesiólogos y cirujanos enfrentan más frecuentemente pacientes mayores con patología cardiovascular. La incidencia de isquemia miocárdica en pacientes de alto riesgo, sometidos a cirugía no-cardíaca, es cercana al 40% durante el perioperatorio. La incidencia de infarto miocárdico y muerte en cirugía no-cardíaca, oscila entre 1 y 5%. Existe una estrecha relación entre los eventos isquémicos perioperatorios y el aumento de la morbilidad cardiovascular. Por este motivo, se han desarrollado medidas terapéuticas orientadas a disminuir la incidencia de isquemia perioperatoria y aminorar el daño asociado a ella. La adecuada identificación de pacientes de riesgo, la optimización del tratamiento médico de patologías asociadas y el uso de fármacos cardioprotectores durante el perioperatorio, han mostrado disminuir la incidencia de complicaciones cardíacas.

Dexmedetomidina es un agonista α_2 -adrenérgico de uso frecuente en anestesia. La evidencia sugiere que posee propiedades cardioprotectoras que podrían beneficiar a pacientes quirúrgicos de alto riesgo cardiovascular. La cardioprotección conferida por dexmedetomidina estaría mediada por la modulación del sistema nervioso autónomo. La disminución de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial observada durante su uso, evitarían el desbalance entre aporte y demanda de oxígeno miocárdico y atenuarían el estrés sobre placas ateromatosas inestables. Hasta este momento se desconoce si dexmedetomidina produce preconditionamiento cardíaco y si activa vías transduccionales asociadas a cardioprotección. Frente a la actual realidad epidemiológica en Chile y el mundo, es importante estudiar y definir, cuales son

Correspondencia: Dr. Mauricio Ibacache
Departamento de Anestesiología, Facultad de Medicina,
Pontificia Universidad Católica de Chile
Marcoleta 367, Santiago - Fono: 833 0024 - Fax: 632 7620
Correo Electrónico: mibacache@med.puc.cl
o Dr. Sergio Lavandero, Facultad de Ciencias Químicas y
Farmacéuticas, Universidad de Chile
Olivos 1007, Santiago - Fono: 838 0492 - Fax: 978 2912
Correo Electrónico: slavander@uchile.cl

los fármacos de uso frecuente en anestesia con capacidad cardioprotectora y los mecanismos involucrados en esta protección. Sería interesante lograr dicha definición respecto del uso perioperatorio de dexmedetomidina.

Perioperative myocardial infarction in non-cardiac surgery and dexmedetomidine

Cardiovascular disease is the leading cause of death in Chile and worldwide. Anesthesiologists and surgeons often face more elderly surgical patients with cardiovascular disease. The incidence of myocardial ischemia in patients at high risk, undergoing non-cardiac surgery is about 40% during the perioperative period. The incidence of myocardial infarction and death in non-cardiac surgery is between 1 and 5%. There is a close relationship between perioperative ischemic events and increased cardiovascular morbidity and mortality. Therefore, therapeutic approaches have been developed to reduce the incidence of perioperative ischemia and lessen the damage associated with it. The proper identification of patients at risk, optimizing the medical treatment of associated diseases and the use of cardioprotective drugs during the perioperative period have shown to decrease the incidence of cardiac complications.

The α_2 -adrenergic agonist dexmedetomidine is commonly used in anesthesia. The evidence suggests that possesses cardioprotective properties that could benefit surgical patients at high cardiovascular risk. The cardioprotection conferred by dexmedetomidine would be mediated by modulation of the autonomic nervous system. The decrease in heart rate and blood pressure observed during its use could avoid the imbalance between supply and myocardial oxygen demand and lessen the stress on unstable atheromatous plaques. So far it is unknown whether or not dexmedetomidine produces cardiac preconditioning by activating cardioprotective signaling pathways.

Faced with the current worldwide epidemiologic situation, it would be important to study the cardioprotective capacity of drugs frequently used in anesthesia and the mechanisms involved in that protection. It would be interesting to achieve that definition regarding the perioperative use of dexmedetomidine.

Key Words: *perioperative ischemia, α_2 - adrenergic agonist, cardioprotection, dexmedetomidine, Myocardial infarction, beta-adrenergic receptor.*

Introducción

Complicaciones perioperatorias

En países desarrollados, un elevado porcentaje de los pacientes adultos que enfrentan una cirugía corresponden a enfermos coronarios¹. Si analizamos las complicaciones cardiovasculares que ocurren en estos pacientes, la gran mayoría tiene relación con enfermedad coronaria preexistente. Se ha descrito que alrededor del 1 al 5% de los pacientes sometidos a cirugía presentan eventos cardiovasculares graves tales

como: muerte de causa cardíaca, infarto del miocardio, arritmias e insuficiencia cardíaca^{2,3}. En pacientes con elevado riesgo cardiovascular, algunos investigadores han descrito incidencias cercanas al 34% para este tipo de eventos⁴. En Chile, no se cuenta con estadísticas respecto de esta situación, pero tomando en cuenta los antecedentes epidemiológicos disponibles, es poco probable que la incidencia de enfermedad coronaria, de isquemia perioperatoria y de eventos cardiovasculares perioperatorios, sean inferiores a

las descritas internacionalmente. En nuestro país, la mortalidad por causa cardiovascular se ubica en primer lugar y corresponde aproximadamente al 27% de las muertes totales⁵. La enfermedad coronaria corresponde al 36% de las muertes de causa circulatoria y es causa de muerte en aproximadamente el 8% de la población chilena^{5,6}. Dos aspectos preocupantes durante las últimas décadas son: el aumento de la prevalencia de factores de riesgo asociados a enfermedad cerebrovascular y coronaria, en los menores de 50 años⁷⁻⁹ y el acelerado envejecimiento de la población chilena. Este último hecho es de la mayor relevancia en las proyecciones de muerte de causa cardiovascular, puesto que el crecimiento en edad se asocia al desarrollo de patologías crónicas predisponentes tales como: aterosclerosis y enfermedad coronaria.

Manejo perioperatorio

Los hechos descritos han motivado que investigadores y médicos se focalicen en el estudio del riesgo cardiovascular perioperatorio, con el propósito de evitar o disminuir la ocurrencia de complicaciones cardiovasculares. En este sentido, el American College of Cardiology y la American Heart Association (ACC/AHA) han generado las Guías de Evaluación Cardiovascular y Cuidados Perioperatorios para Cirugía No-Cardíaca, cuya última actualización se realizó en el año 2007¹⁰. Estas guías entregan una base sólida para la estratificación de pacientes quirúrgicos, mediante la identificación de factores de riesgo cardiovascular específicos y la evaluación de su estado funcional. Proponen una serie de algoritmos de toma de decisiones, relacionados con el estudio y manejo preoperatorio de estos pacientes. Las medidas orientadas a disminuir la ocurrencia de eventos de isquemia miocárdica perioperatoria y sus complicaciones cardiovasculares asociadas, son: 1) una acertada determinación del riesgo perioperatorio para cada paciente particular, 2) optimizar el tratamiento

médico perioperatorio, 3) una adecuada monitorización cardiovascular perioperatoria y 4) definir la necesidad de revascularización miocárdica preoperatoria. En relación al tratamiento médico preoperatorio de patologías preexistentes, se recomienda que al momento de enfrentar una cirugía, las enfermedades concomitantes estén compensadas y en tratamiento. El otro aspecto fundamental del manejo médico, hace referencia al uso perioperatorio de fármacos con propiedades cardioprotectoras. Las guías del ACC/AHA recomiendan el uso de bloqueadores β -adrenérgicos en determinados pacientes sometidos a cirugía. Sin embargo, actualmente la indicación perioperatoria de β -bloqueadores está siendo cuestionada y es materia de una profunda revisión debido al aumento de complicaciones cerebrovasculares asociadas a su uso perioperatorio¹¹. Pareciera ser que los β -bloqueadores son útiles y beneficiosos durante el perioperatorio en un grupo reducido de pacientes con alto riesgo cardiovascular¹⁰. El uso de estatinas en pacientes de riesgo intermedio y alto es recomendado. No sólo mejorarían el perfil lipídico de estos pacientes, evitando el crecimiento de placas de ateroma, sino que también mejoraría la función endotelial, disminuiría la inflamación y estabilizaría las placas en riesgo de accidentarse. Diversos estudios y meta-análisis han mostrado que la mantención de este tipo de fármacos durante el perioperatorio disminuye la incidencia de complicaciones cardiovasculares^{12,13}. Sin embargo, la administración aguda en el escenario quirúrgico aún es controversial. Los agonistas α_2 -adrenérgicos son otro grupo de fármacos que aparecen útiles en la terapia perioperatoria de pacientes coronarios o con factores de riesgo cardiovascular que requieren control de hipertensión perioperatoria¹⁰. Algunos estudios sugieren que clonidina, mivazerol y dexmedetomidina, disminuyen la incidencia de isquemia y las complicaciones cardiovasculares asociadas a ella, mejorando la sobrevida a largo plazo¹⁴⁻¹⁶. Los agonistas α_2 -

adrenérgicos son fármacos de uso cada vez más frecuente en el ámbito anestésico, especialmente desde la introducción de la dexmedetomidina en el armamentario farmacológico. Producen sedación y analgesia, siendo empleados con éxito como coadyuvantes anestésicos y en sedación intra y postoperatoria de pacientes críticos¹⁷.

En un momento en que el uso agudo de β -bloqueadores y estatinas durante el perioperatorio es cuestionado, parece interesante definir los potenciales beneficios cardiovasculares de los agonistas α_2 -adrenérgicos en este período. El propósito de este artículo es revisar los mecanismos fisiopatológicos y moleculares involucrados en el daño miocárdico perioperatorio por isquemia y reperfusión, describir las maniobras disponibles de cardioprotección y comentar la evidencia experimental y clínica acerca de la utilidad del agonista α_2 -adrenérgico dexmedetomidina durante cirugía no-cardíaca.

Daño miocárdico perioperatorio

Isquemia versus infarto del miocardio

La isquemia miocárdica se define como un desbalance entre el aporte y la demanda de oxígeno y nutrientes en un determinado territorio del corazón. Si la isquemia es limitada en el tiempo, al ser tratada o al resolverse en forma espontánea, se evitará el daño y la muerte de cardiomiocitos. El daño irreversible de éstos depende de la duración de la isquemia y de las alteraciones moleculares que ocurren durante este período, como también de las alteraciones generadas durante la reperfusión de los territorios afectados. La mayor o menor sobrevida de cardiomiocitos durante eventos isquémicos dependerá de la magnitud del daño generado por el proceso de isquemia-reperfusión y de la capacidad del miocardio de gatillar vías moleculares de sobrevida celular. Entendemos por infarto del miocardio a la ocurrencia de muerte de células cardíacas como consecuencia de una isquemia prolongada o no resuelta. Después del

comienzo de la isquemia, la muerte celular no ocurre inmediatamente; se acepta que si la isquemia se mantiene por sobre 20 min, es probable que el daño se haga evidente en pocas horas posterior al inicio de ésta. El tamaño del infarto depende de la cantidad de territorio isquémico, la duración de la isquemia, la presencia de circulación colateral y de la capacidad del miocardio de generar una respuesta de sobrevida frente a la injuria. Tradicionalmente, el diagnóstico de infarto se fundamenta en una sintomatología característica, criterios electrocardiográficos conocidos y elevación de enzimas cardíacas. Sin embargo, el diagnóstico del infarto perioperatorio se dificulta debido a la ausencia de síntomas en pacientes bajo la influencia de fármacos analgésicos y anestésicos. En este contexto, la determinación de troponinas cardíacas ha venido a cambiar la definición de infarto perioperatorio que en la actualidad se basa en la elevación de enzimas cardíacas en relación a la presencia de eventos isquémicos diagnosticados mayoritariamente por alteraciones electrocardiográficas características tales como: infradesnivel del segmento ST e inversión de onda T. Estudios con troponinas seriadas en pacientes de riesgo cardiovascular demuestran que el grueso de los infartos perioperatorios corresponden a infartos no-Q, que ocurren entre el primer y tercer día postoperatorios, con directa relación a la incidencia de procesos isquémicos durante ese período¹⁸⁻²¹. Fisiopatológicamente se reconocen dos mecanismos probables para la ocurrencia de infartos perioperatorios²². Tipo 1: corresponden a un síndrome coronario agudo, secundario a accidentes de placas inestables. Tipo 2: corresponden a episodios isquémicos repetidos, no resueltos en el tiempo y que se relacionan a la aparición de circunstancias perioperatorias que propician un desbalance entre el aporte y la demanda del oxígeno miocárdico. Estas circunstancias predisponentes de eventos de isquemia son: taquicardia, hipotensión, hipercoagulabilidad, disminución del transporte de oxígeno, etc. (Figura 1).

Figura 1: Mecanismos del infarto perioperatorio

Actualmente no existe consenso acerca cuál de los dos mecanismos es más frecuente. Es muy probable que en el contexto quirúrgico de un paciente de riesgo cardiovascular siempre existan procesos de isquemia perioperatoria que al no ser tratados resultarán en la aparición de un infarto tipo 1. Sin embargo, de existir en el mismo paciente placas ateromatosas inestables, es probable que frente a las mismas condiciones propiciadoras de isquemia, ocurra un infarto tipo 2.

Desde hace tiempo, sabemos que la incidencia de complicaciones cardiovasculares en el escenario quirúrgico se relaciona directamente con la cantidad y duración de eventos isquémicos durante el período perioperatorio. Esta relación es especialmente cierta para la isquemia que ocurre durante el postoperatorio, que al compararse con las isquemias que ocurren durante los períodos pre e intraoperatorio, se asocia en mayor medida con la ocurrencia de eventos cardiovasculares graves^{23,24}. Dependiendo

del estudio, la incidencia de isquemia cardíaca durante el perioperatorio oscila entre un 15% y un 70%²⁵⁻²⁷. Landesberg *et al* demostraron que el 85 % de las complicaciones cardiovasculares eran precedidas por infradesniveles del segmento ST²³. Fleisher *et al*, mostraron que un 78% de los pacientes que se complicaban desde el punto de vista cardiovascular, tenían al menos un evento de isquemia mayor a 30 min²⁸. Las isquemias con elevación del segmento ST son infrecuentes en el perioperatorio y no superan el 12%²⁹. Más recientemente, se ha demostrado que cerca de un 45 a 55% de los infartos perioperatorios fatales, tienen evidencia de accidentes de placas ateromatosas³⁰.

No cabe duda que uno de los desafíos futuros más importantes será definir la existencia de placas ateromatosas en un paciente de riesgo coronario y precisar cuáles de esas placas son inestables y

susceptibles de accidentarse durante el período perioperatorio.

Aspectos moleculares del daño por isquemia/reperfusión

Breves períodos de isquemia son tolerados por los cardiomiocitos sin producir su muerte; etapa que se conoce como la fase reversible de la isquemia. Sin embargo, en la fase irreversible, tiempos prolongados de isquemia producen un daño irreparable y muerte del cardiomiocito^{31,32}. La isquemia reversible provoca diversos cambios en los cardiomiocitos tales como: alteraciones de la contracción, disminución del ATP y del pool de nucleótidos, depleción del glicógeno, acumulación de lactato y H^+ , y eventualmente edema intracelular. Estas alteraciones revierten cuando el flujo coronario se restablece en los territorios isquémicos^{32,33}. Durante la isquemia, la ausencia de oxígeno o su escasa presencia en los tejidos, determina que el metabolismo aeróbico mitocondrial cese y se inicie un metabolismo anaeróbico glicolítico. La demanda energética del cardiomiocito supera el aporte energético de la glicólisis anaeróbica y las reservas energéticas de la célula. Posteriormente, la cantidad de ATP disminuye progresivamente y se acumula ADP. La acumulación de lactato y la disminución del pH intracelular por acumulación de protones, inhiben la glicólisis. La contracción miocárdica disminuye con cada sístole hasta desaparecer del todo. Se produce además, una sobrecarga de osmolitos activos tales como: lactato, fosfato inorgánico y creatinina, lo cual no se traduce necesariamente en una entrada excesiva de agua y edema celular, debido a la poca disponibilidad de ésta en el espacio extracelular. El exceso de ADP generado se degrada a AMP y éste, a su vez, en adenosina. Esta última difunde al extracelular, perdiéndose cerca del 30-40% del pool de adenosina intracelular al final de la fase reversible de la isquemia.

El Ca^{2+} libre intracelular se eleva en las etapas tardías de la fase reversible de la isquemia, provocando hipercontractura miocárdica. La isquemia provoca

acidosis metabólica y activación del intercambiador Na^+/H^+ , transportando protones fuera de la célula y Na^+ hacia el interior. El intercambiador Na^+/Ca^{2+} se activa, llevando Na^+ al extracelular y Ca^{2+} hacia el citosol. El Ca^{2+} también aumenta por depolarización del potencial de membrana que permite la apertura de canales de Ca^{2+} tipo L con una subsecuente mayor entrada de Ca^{2+} . Proteínas como la superóxido dismutasa, "heat-shock protein (hsp)" y la sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS), aumentan durante este período de isquemia como también durante la reperfusión.

En la mitocondria, la ausencia de oxígeno aumenta los niveles de ácidos grasos no esterificados como resultado del cese de su oxidación. La interrupción del ciclo de Krebs, permite la acumulación de NADH en el citoplasma, con un incremento de la relación $NADH/NAD^+$. La disminución de la oxidación produce la pérdida del potencial de membrana mitocondrial, acompañado de la disminución de la actividad de transportador (uniporter) de Ca^{2+} mitocondrial. La sintasa de ATP empieza a funcionar como ATPasa y contribuye a la disminución del 50% del ATP en la isquemia. La actividad del complejo I y III disminuye generando especies reactivas derivadas del oxígeno (EROs) durante la isquemia. Durante la reperfusión, el tejido isquémico reperfundido desarrolla una hiperemia reactiva muy marcada. Así, durante los primeros minutos de la reperfusión se produce una gran cantidad de EROs, que alcanzan su máximo nivel entre los 4 y 7 min. El poro de transición mitocondrial (PTM), un mega-canal multiprotéico que conecta la matriz mitocondrial con el citosol, se abre durante la reperfusión e induce muerte celular. El pool de nucleótidos de adenina se convierte en un 90% a ATP por medio de la refosforilación del ADP y AMP. El lactato disminuye debido su remoción por la circulación sistémica o por su oxidación a CO_2 y H_2O . El pH retorna rápidamente a los niveles basales. Los niveles de glucosa se elevan 4 a 6 veces sobre lo normal, muy probablemente porque los transportadores GLUT-4 se desplazaron desde el sarcoplasma al sarcolema,

durante la isquemia. A nivel de la cadena transportadora de electrones, la reperfusión daña las actividades de los complejos I y III. Además se ha observado un aumento del desacoplamiento del metabolismo mitocondrial, lo que se manifiesta como un exceso de oxidación de sustrato en comparación a la producción de energía, disminuyendo la eficacia metabólica en corazones reperfundidos.

Aún cuando los procesos de isquemia y reperfusión involucran un gran número de moléculas y procesos celulares, el daño asociado a la isquemia y reperfusión miocárdica se puede resumir en dos probables mecanismos que se relacionan entre sí (Figura 2). El primero corresponde al aumento del Ca^{2+} intracelular por cambios en canales y transportadores de membrana y el segundo al aumento en la producción y acumulación de EROs, que provocan peroxidación de

la membrana celular, pérdida de la integridad celular, facilitando la entrada de Ca^{2+} ^{33,34}. En ambos casos, el resultado final es una hipercontractura del cardiomiocito que lo llevará irreversiblemente a su muerte por distintas vías. En las últimas décadas, existe evidencia que relaciona la apertura del PTM con la muerte celular. La apertura masiva del poro provoca depolarización mitocondrial, edema y ruptura de la membrana externa de la mitocondria, alterando irreversiblemente su función³⁵⁻³⁷. Durante la isquemia, el PTM se encuentra cerrado debido a la acidosis generada, pero durante la reperfusión se establecen condiciones que favorecen su apertura. La hipercalcemia, el estrés oxidativo y la normalización del pH inducen muerte celular, dependiendo de la disponibilidad de ATP³⁷⁻³⁹. La célula ejecuta el programa de apoptosis cuando sus niveles son altos, mientras que se desarrolla el de

Figura 2: Hipótesis del daño por isquemia/reperfusión

necrosis cuando hay ausencia de ATP⁴⁰.

Cardioprotección perioperatoria

Precondicionamiento y postcondicionamiento isquémico, condicionamiento farmacológico e Integración de vías moleculares

En enfermos coronarios, el daño por isquemia y reperfusión se presenta en diversos escenarios clínicos tales como: la trombolisis coronaria percutánea, durante el desarrollo de cirugía de by-pass coronario, en la recuperación de un paro cardíaco o durante el período perioperatorio de gran cirugía. La severidad del daño, en cualquiera de estos casos, depende en gran medida de cuan oportunamente se logre la reperfusión de los territorios isquémicos. Se ha observado que un potencial factor que influye en el mayor o menor daño miocárdico, es la capacidad intrínseca del corazón de generar respuestas de sobrevida celular. Este hecho es clínicamente evidente en pacientes que sufren de isquemia miocárdica crónica o que presentan isquemia subaguda prolongada. En ellos ocurre una condición de disfunción ventricular conocida como **corazón hibernante**⁴¹. En estas condiciones, no se observa necrosis ni apoptosis en los territorios isquémicos, aunque sí existe una alteración de la función contráctil del miocardio. Este hecho inicialmente descrito en 1978, no se consideró relevante hasta que Rahimtoola *et al* demostraron que al mejorar la perfusión de los territorios isquémicos mediante cirugía de revascularización miocárdica, la disfunción del miocardio afectado se recupera⁴². Aparentemente los cardiomiocitos disminuirían su metabolismo y función proporcionalmente a la disminución del flujo coronario.

En el mismo sentido, se ha demostrado que frente a eventos de isquemia y reperfusión únicos, de corta duración, en que no se alcanza a producir muerte celular, el miocardio afectado presenta un déficit prolongado de la función contráctil. Este suceso conocido como **“stunning” miocárdico o miocardio atontado**,

descrito por primera vez por Heyndrickx *et al*, se observa en la periferia de infartos en corazones humanos⁴³. El corazón atontado también se presenta después del ejercicio en pacientes con estenosis coronarias parciales, en el corazón post by-pass coronario o en cuadros de espasmo coronario de paciente jóvenes. Tanto en el corazón atontado como hibernante ocurren cambios funcionales que son similares y que tienen relación con una pérdida transitoria de la función contráctil y una disminución del metabolismo celular que se recupera lentamente, toda vez que el flujo sanguíneo se restablece. En ambos casos hay ausencia de apoptosis y/o necrosis y se gatilla una respuesta genómica caracterizada por una up-regulación de genes implicados en sobrevida, resistencia a la apoptosis y crecimiento celular⁴⁴⁻⁴⁶. Estas evidencias sugieren fuertemente que el corazón hibernante y atontado desarrollan potentes mecanismos citoprotectores frente a la isquemia y pueden relacionarse en forma mecanística con el *precondicionamiento isquémico* (PCI). El PCI representa una forma de cardioprotección frente al daño por isquemia y reperfusión, que se obtiene por ciclos breves y repetidos de oclusión/reperfusión realizados inmediatamente previo a un episodio de isquemia prolongado. Descrito por primera vez por Murry *et al*, representa actualmente el “gold estándar” de la cardioprotección, ya que probablemente es el mecanismo conocido más poderoso para reducir el tamaño de los infartos en modelos de isquemia y reperfusión miocárdica⁴⁷. El PCI presenta dos ventanas protectoras. La primera, o temprana, confiere protección por 1 ó 2 h posterior a la isquemia y representa la adaptación de vías moleculares específicas asociadas a sobrevida y al empleo de moléculas preexistentes dentro de la célula⁴⁸. La segunda ventana o tardía entrega protección por 24 a 72 h e implica la expresión de genes relacionados con sobrevida y adaptación celular^{49,50}. Sin embargo, a pesar del poder cardioprotector del PCI, su aplicación clínica se encuentra limitada a los

pacientes sometidos a cirugía cardíaca, puesto que requiere de una intervención mecánica previo al desarrollo de la isquemia. Es así como en pacientes que están cursando con un infarto o con una isquemia “no programada” o que están recuperándose de un paro cardíaco, una estrategia de cardioprotección basada en PCI se hace impracticable.

En el año 2003, se describió por primera vez el *post-condicionamiento isquémico* (PostCI), que es una técnica de cardioprotección que se aplica en el momento de la reperusión y que ha demostrado resultados similares al PCI en reducir el tamaño de infartos en diferentes modelos animales⁵¹. Consiste en realizar ciclos breves y repetidos de oclusión/reperusión al inicio de la reperusión miocárdica. La técnica ha sido usada con éxito en humanos sometidos a angioplastia en infarto agudo al

miocardio⁵². Sin embargo, una vez más, pareciera ser que la técnica es limitada a ese escenario clínico en particular.

Sin importar cuán limitada pudiese parecer la aplicabilidad clínica del PCI y del PostCI, ambas técnicas han sido estudiadas en un intento por desentrañar los mecanismos moleculares tempranos y tardíos que confieren cardioprotección. Un punto a destacar es el hecho de que la maquinaria transduccional activada durante el PCI es similar a la maquinaria activada durante el PostCI⁵³⁻⁵⁵. De esta manera, existe una vía transduccional de protección miocárdica común a ambas estrategias cardioprotectoras, que corresponde a varias kinasas relacionadas con sobrevida, agrupadas dentro de lo que se conoce como *vía RISK* (“Reperfusion Injury Salvage Kinases”) o vía de proteínas kinasas

Figura 3: Vía transduccional RISK

de salvatage del daño inducido por reperfusión^{56,57} (Figura 3).

La vía RISK surgió como concepto en los últimos años de la década de los 90, unido al reconocimiento de la apoptosis como mecanismo de muerte en el daño por reperfusión. Los integrantes originales de la vía eran fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3-K), proteína quinasa B (Akt) y proteína quinasa regulada extracelularmente tipos 1 y 2 (ERK1/2), que al ser activadas durante la reperfusión conferían una potente cardioprotección. Durante eventos de isquemia y reperfusión, estas proteínas kinasas se activan normalmente, pero en niveles insuficientes para producir cardioprotección. Se requiere de un estímulo más potente ya sea mecánico (PCI o PostCI) o farmacológico para conferir protección. Actualmente, la vía incluye a una serie de otras proteínas kinasas tales como: proteína quinasa C epsilon (PKC- ϵ), proteína quinasa dependiente de GMP cíclico (PKG), p70 s6K y GSK-3 β . Como efector final, la vía converge en el PTM, manteniéndolo cerrado. El mecanismo por el cual la cascada de kinasas logra inhibir la apertura de PTM en los primeros minutos de la reperfusión, aún no está del todo claro. Sin embargo, pareciera estar relacionado con la actividad y fosforilación de algunos componentes río abajo en la vía, como por ejemplo GSK-3 β , cuya fosforilación e inhibición confiere protección. Otro componente relacionado con este efecto modulador del PTM es la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) que puede inhibir al poro al activar a la vía PKG-PKC y la apertura de canales mitocondriales de potasio dependientes de ATP (mKATP) o en forma directa por acción del NO. Otro potencial mecanismo modulador del PTM es la inhibición de la translocación de BAX a la mitocondria. Recientemente se ha descrito la reducción del Ca²⁺ intracelular al estimularse su captación por el retículo sarcoplásmico. Este efecto estaría mediado por la actividad de Akt. La vía RISK modula además otros componentes asociados al daño por isquemia y reperfusión como son la producción de EROs, la sobrecarga de Ca²⁺ y el pH post-isquémico. Es sabido y aceptado que la elevada producción de EROs durante la isquemia y especialmente durante la reperfusión, se asocia con mayor daño miocárdico.

Durante el PCI y PostCI, la producción de EROs se atenúa considerablemente pero se mantiene. Los

EROs generan protección; es decir, cierta cantidad de EROs son necesarios para generar respuestas de sobrevida al ser mediadores de señales de vías transduccionales protectoras. Esta contradicción de daño/protección asociada a los EROs podría explicarse por diferencias en la compartamentización de éstos (citósolicos versus mitocondriales), el momento en que son generados (durante la isquemia versus la reperfusión), el tipo de EROs (O $\cdot$ y H₂O₂ versus OH $\cdot$) y obviamente la cantidad (pocos versus muchos). Recientemente se ha establecido una relación entre EROs mitocondriales ya que al modular la actividad de PKC- ϵ , potenciarían la apertura de mKATP e inhibirían la apertura del PTM. Por otro lado, reducir los niveles de Ca²⁺ intracelular e intramitocondrial pareciera ser beneficioso dado que previene la muerte celular porque evita la apertura del PTM o la hipercontractura del cardiomiocito. Tanto el PCI como el PostCI producen este efecto. La inhibición del intercambiador de Na⁺/H⁺ por el PCI no sólo permitiría que la corrección del pH fuera más lenta durante la reperfusión evitando la apertura del PTM, sino que también influiría en la disminución de la entrada de Ca²⁺ al intracelular. Aún más trascendente que el hecho de que esta vía transduccional sea activada por maniobras de PCI o PostCI, es la certeza que esta vía puede ser gatillada por distintas moléculas, hormonas y/o fármacos en intensidades variables, introduciendo el concepto de *pre y postcondicionamiento farmacológico*^{56,57}. Está bien establecido que el estímulo de receptores de membrana asociados a proteína G (GPCR), por ligandos endógenos tales como adenosina, bradicininas y opiodes, puede iniciar la activación de esta vía de protección celular. Existe evidencia que la activación de receptores de adenosina A_{2A} y A₃, tanto en la etapa de isquemia como durante la reperfusión, es fundamental para conferir protección por la vía RISK^{58,59}. Fármacos tales como opiodes, anestésicos inhalatorios y estatinas son cardioprotectores al activar de una u otra forma la vía RISK. En este punto es importante diferenciar entre fármacos cardioprotectores de aquellos que tienen propiedades pre o postcondicionantes. Los primeros hacen referencia al desarrollo de protección miocárdica en tanto el fármaco esté presente en concentraciones plasmáticas circulantes

efectivas, pero cuyo efecto protector se pierde en ausencia del fármaco. Diferente es el concepto de condicionamiento, que implica que la protección miocárdica no se pierde en ausencia del fármaco, sino que se mantiene aún cuando no sea detectable en la circulación. Esto tiene relación con generar protección en las ventanas tempranas (activación de vías cardioprotectoras) y tardías (cambios en transducción génica) de cardioprotección.

Este concepto de farmacoprotección y condicionamiento cardíaco está cada vez más difundido y se utiliza clínicamente en situaciones de manejo de pacientes con alto riesgo cardiovascular sometidos a procedimientos terapéuticos, ya sean médicos o quirúrgicos. En cirugía cardíaca y no cardíaca de pacientes coronarios, se pregona el uso de fármacos cardioprotectores para evitar la ocurrencia de eventos coronarios agudos y disminuir los daños asociados a isquemia y reperfusión coronaria.

Cardioprotección por dexmedetomidina

La dexmedetomidina es un potente agonista de receptores α -adrenérgicos con alta selectividad por α_2 y ocho veces más específico que clonidina. Tiene un volumen de distribución relativamente grande de 200 L con un perfil farmacocinético no-lineal. Es metabolizada por el hígado a través del sistema citocromo P-450 y eliminada por el riñón. En clínica

se utiliza en sedación perioperatoria y cuidados intensivos, debido a sus efectos analgésicos y ansiolíticos. Se administra vía endovenosa, ya sea como un bolo único de aproximadamente 1 $\mu\text{g/kg}$ o más comúnmente como bolo más una infusión continua que oscila entre 0,2-1 $\mu\text{g/kg/h}$. El estímulo de los distintos subtipos de receptores α_2 -adrenérgicos (α_{2A} , α_{2B} , α_{2C}) y su ubicación en el sistema nervioso (pre o postsináptico), determinará los distintos efectos cardiovasculares observados durante su uso. Un bolo endovenoso de dexmedetomidina en individuos sanos determina una respuesta bifásica de la presión arterial, con un aumento transitorio inicial, atribuible a la activación de receptores α_{2B} postsinápticos que inducen vasoconstricción en la musculatura lisa vascular, seguido de una disminución de la presión arterial y frecuencia cardíaca, producto de la simpatomolisis inducida por la activación de receptores α_{2A} en el sistema nervioso central. Además, el estímulo de receptores α_2 -adrenérgicos postsinápticos en células endoteliales produciría vasodilatación. Esta acción aparentemente dual del fármaco se hace evidente cuando se considera su efecto en territorios simpáticamente denervados, como por ejemplo, en un bloqueo anestésico de nervios periféricos o cuando es usada en altas dosis. En estas situaciones predomina el efecto vasoconstrictor periférico de la droga, efecto opuesto a la vasodilatación descrita

Figura 4: Cambios hemodinámicos con dexmedetomidina

cuando se emplean dosis bajas o se usa en sujetos con el sistema simpático no intervenido⁶⁰ (Figura 4).

En este escenario no es sencillo predecir los efectos cardiovasculares del fármaco en un paciente particular, especialmente si consideramos la dosis empleada y la velocidad de infusión con que es administrada. La Tabla 1 resume los efectos endocrinos y cardiovasculares observados en pacientes sanos,

destacando la disminución del tono simpático, del flujo coronario y en forma paralela el trabajo miocárdico. Es esta capacidad de modulación del sistema nervioso simpático, lo que ayudaría a mantener el balance en la relación aporte/demanda de oxígeno miocárdico, impactando de manera favorable en la morbi-mortalidad perioperatoria en cirugía vascular y cardíaca.

Tabla 1: Cambios hemodinámicos en pacientes sanos.

	Dexmedetomidina dosis bajas (rango terapéutico)	Dexmedetomidina dosis altas (sobre rango terapéutico)
Gasto Cardíaco	↓ 2%	↓ 15%
Frecuencia Cardíaca	↓ 10%	↓ 20%
Presión Arterial Sistólica	↓ 20%	↓ 5%
Presión Arterial Diastólica	↓ 15%	↑ 20%
Presión Pulmonar Sistólica	↓ 20%	↑ 30%
Presión Pulmonar Diastólica	↓ 20%	↑ 25%
Flujo Sanguíneo Coronario	↓ 27%	↓ 27%
Resistencia Vascular Sistémica	↑ 15%	↑ 60%
Resistencia Vascular Coronaria	↑ 20%	↑ 50%
Producto F·P (demanda O ₂ miocárdico)	↓ 23%	↓ 23%
Niveles plasmáticos Norepinefrina	↓ 35%	↓ 35%
Niveles Plasmáticos Epinefrina	↓ 30%	↓ 30%

Adaptado desde Hogue *et al.* (2002), Snapir *et al.* (2006), Kato *et al.* (2009).

Evidencia experimental

Estudios en animales sugieren que dexmedetomidina posee propiedades cardioprotectoras. Perros sometidos a estenosis fija de la arteria coronaria descendente anterior evidenciaron una menor incidencia de isquemia y menor producción de lactato durante el período de estudio, en el grupo usuario de dexmedetomidina versus el grupo control⁶¹.

En otro estudio realizado también en perros, dexmedetomidina suprimió la respuesta endocrina y cardiovascular frente a un estímulo simpático⁶².

A la fecha se acepta que de existir la cardioprotección mediada por el uso del fármaco, se debe en gran medida a la modulación que ejerce a nivel central sobre el SNA al disminuir el tono simpático. Ahora bien, en ausencia de la influencia del sistema

neurovegetativo, existe evidencia que sugiere que dexmedetomidina entregaría protección miocárdica no mediada por neuromodulación exclusiva, sino que podrían existir otros mecanismos de cardioprotección mediada por estimulación de receptores α_2 adrenérgicos postsinápticos en el corazón, frente a isquemia y reperfusión global. En corazones aislados (sin influencia del sistema nervioso central) de ratas sometidos a hipoxia y reoxigenación miocárdica global, el uso de dexmedetomidina previo y durante los eventos hipóxicos mejoró la función ventricular y el flujo coronario, comparado con el grupo control⁶³. Según los autores, este efecto benéfico podría atribuirse a estímulo de receptores α_2 adrenérgicos, al perderse el efecto cardioprotector

con el uso de yohimbina. Okada *et al*⁶⁴ concluyeron que dexmedetomidina tiene un efecto cardioprotector en la isquemia global de corazones aislados de rata, mediado por estimulación de receptores α_2 -adrenérgicos postsinápticos que causarían vasoconstricción coronaria y protección de forma similar al PCI. El trabajo de Okada es el primero en sugerir un probable efecto preconditionador de dexmedetomidina. En ese sentido, hay evidencia que dexmedetomidina aumentaría significativamente la producción de NO a partir de células endoteliales, en concentraciones suficientes como para generar protección miocárdica por esa vía⁶⁵. Sin embargo, hasta este momento ningún estudio ha explorado los potenciales mecanismos moleculares de cardioprotección generados por el medicamento y se desconoce si dexmedetomidina

gatilla vías moleculares cardioprotectoras con activación de kinasas de supervivencia celular que forman parte de la vía RISK.

Evidencia clínica

No existe a la fecha ningún estudio clínico prospectivo, randomizado, con un tamaño muestral adecuado que haya estudiado directamente los beneficios de dexmedetomidina, sobre outcomes cardiovasculares asociados a isquemia miocárdica y sus complicaciones. Existen sí, numerosos estudios diseñados para definir efectos anestésicos, hemodinámicos y neuromoduladores de la dexmedetomidina, en los cuales se hace referencia a la ocurrencia o no de eventos cardiovasculares (Tabla 2).

TABLA 2. Meta-análisis que incluyen Dexmedetomidina.

Autor	Años Incluidos	N Total	Isquemia Pacientes con Dex			Infarto Perioperatorio Pacientes con Dex			Mortalidad Pacientes con Dex		
			n	Tipo Cx	OR (IC95)	n	Tipo Cx	OR (IC95)	n	Tipo Cx	OR (IC95)
Wijeyesundera et al. (2003) ^C	1966-2002	3395	223	C:80% NC:20%	0,85 (0,57-1,27)	202	C:80% NC:20%	0,47 (0,11-2,03)	293	C:60% NC:40%	0,57 (0,17-1,88)
Biccard et al. (2008) ^A	1966-2007	840	148	NC:100%	0,65 (0,26-1,63)	152	NC:100%	0,26 (0,04-1,60)	41	NC:100%	0,27 (0,01-7,13)
Wijeyesundera et al. (2009) ^C	1950-2008	4578	273	C:80% NC:20%	0,71 (0,48-1,05)	525	C:88% NC:12%	0,68 (0,24-1,87)	783	C:58% NC:42%	1,0 (0,4-2,54)

Dex: dexmedetomidina; n: número de pacientes; Cx: cirugía; OR (IC95): odds ratio (intervalo de confianza 95%); C:cardíaca; NC: no-cardíaca.

^C Meta-análisis de α_2 -agonistas. ^A Meta-análisis de Dexmedetomidina.

Estos estudios han servido de sustento para la realización de al menos tres recientes meta-análisis en los que se exploran las capacidades cardioprotectoras de dexmedetomidina en la cirugía no-cardíaca. Wijeyesundera *et al*^{14,15} realizaron dos meta-análisis destinados a determinar la capacidad cardioprotectora de los agonistas α_2 -adrenérgicos en todo tipo de cirugías (cardíaca y no-cardíaca). El primero de ellos realizado en el 2003, incluyó 23 trabajos de los cuales 6 correspondían a estudios con dexmedetomidina (4 en cirugía no-cardíaca) y concluyó que el uso de agonistas α_2 -adrenérgicos en cirugía vascular disminuía significativamente la mortalidad y la incidencia de infarto perioperatorio. Sin embargo,

al hacer un análisis de sub-grupos por fármaco empleado, dexmedetomidina no mostró esta diferencia. En este estudio, la incidencia de bradicardia e hipotensión, no aumentó significativamente en los tratados con agonistas α_2 -adrenérgicos¹⁴.

A principios del 2009 los autores publicaron una actualización del meta-análisis previo. Usando la metodología Cochrane, incluyeron esta vez 31 trabajos de los cuales 11 correspondían a estudios con dexmedetomidina (7 en cirugía no-cardíaca).

Esta nueva revisión sistemática reveló que el uso de agonistas α_2 -adrenérgicos en cirugía vascular disminuye significativamente la mortalidad y la incidencia de infarto e isquemia perioperatoria. Sin

embargo, al hacer un análisis de sub-grupos por fármaco empleado, dexmedetomidina no mostró esta diferencia. Si bien, en este estudio la incidencia de bradicardia e hipotensión aumentó significativamente en los pacientes tratados con agonistas α_2 -adrenérgicos, no hubo mayor incidencia de accidentes vasculares encefálicos¹⁵. En la discusión del trabajo, los autores hacen algunas reflexiones importantes de considerar: 1) parece que los efectos cardioprotectores de los agonistas α_2 -adrenérgicos son más evidentes en cirugía vascular comparado con otros tipos de cirugía (cardíaca o no-cardíaca-no-vascular), 2) pacientes con riesgo cardiovascular elevados se beneficiarían más del uso de agonistas α_2 -adrenérgicos, 3) los estudios disponibles no permiten hacer una recomendación respecto de cuál de los distintos agonistas α_2 -adrenérgicos disponibles (clonidina, dexmedetomidina, mivazerol) es el más adecuado para lograr una cardioprotección periporeatoria, sobre todo al considerar el riesgo de hipotensión y bradicardia asociado al uso de este tipo de fármacos, 4) muchos de los estudios incluidos eran de calidad sub-óptima, lo que pudo haber generado sesgos importantes en las conclusiones, 5) finalmente se hace notar la necesidad de contar con un estudio clínico, randomizado, controlado, con objetivos claros que permita clarificar la eficacia y seguridad de los agonistas α_2 -adrenérgicos perioperatorios. Otro reciente meta-análisis realizado por Biccard *et al.*¹⁶, incluyó trabajos prospectivos de pacientes sometidos a cirugía no-cardíaca en los cuales se usó dexmedetomidina y que reportaban mortalidad y morbilidad cardíaca, sin corresponder necesariamente estos “outcomes” a los objetivos primarios planteados en la mayoría de los estudios incluidos. Biccard *et al.* concluyeron que el uso de dexmedetomidina se asoció con una tendencia a disminuir la mortalidad de toda causa, el infarto no fatal y la isquemia miocárdica. Sin embargo, la evidencia presentada no fue concluyente respecto de la cardioprotección entregada por dexmedetomidina. En este estudio, la incidencia de hipotensión y bradicardia aumentó significativamente con el uso

de dexmedetomidina. Basado en las limitaciones del meta-análisis, el autor entrega valiosa información que intenta explicar el resultado no significativo, entre los que destacan: 1) los estudios incluidos reclutaron pacientes con escaso riesgo cardiovascular, 2) la duración de administración y la dosis de dexmedetomidina empleada en los diversos estudios fue inadecuada o insuficiente para demostrar efectos cardioprotectores, 3) los objetivos primarios en la mayoría de los estudios no contemplaban “outcomes” cardiovasculares. Según el autor estas razones justificarían la realización de un estudio clínico, randomizado, que dé cuenta de estas limitaciones.

Perspectivas y conclusiones

La patología cardiovascular, incluyendo a la enfermedad coronaria, sigue siendo la primera causa de muerte en Chile y en el mundo. En la actualidad, Chile cursa una etapa de transición demográfico-epidemiológica caracterizada por una elevada prevalencia de enfermedades cardiovasculares y de factores de riesgo cardiovascular en adultos jóvenes asociados a un envejecimiento progresivo de la población. Esta realidad provoca que en el escenario quirúrgico sea frecuente encontrar pacientes con patología coronaria y/o factores de riesgos asociados al desarrollo de isquemia miocárdica. Sabemos que la incidencia de isquemia perioperatoria se asocia a complicaciones cardiovasculares tales como: muerte, angina, infarto, arritmias, insuficiencia cardíaca. Los avances en el conocimiento de la fisiopatología y de los aspectos moleculares involucrados en la patología cardiovascular perioperatoria permiten un mejor manejo durante el perioperatorio de los pacientes quirúrgicos. La experiencia y la investigación nos han permitido descubrir que ciertas terapias farmacológicas se asocian a una disminución de eventos cardiovasculares adversos y su correlato molecular con vías de sobrevivencia celular. Se pregona el uso perioperatorio de fármacos con propiedades cardioprotectoras

tales como bloqueadores β -adrenérgicos, estatinas y agonistas α_2 -adrenérgicos. Dexmedetomidina es un agonista α_2 -adrenérgico de uso frecuente en anestesia, que en diversos escenarios quirúrgicos ha mostrado una tendencia a mejorar la mortalidad, el infarto y la isquemia miocárdica. Sin embargo, su eficacia cardioprotectora, o los mecanismos moleculares involucrados en estos supuestos efectos protectores aún no están definidos. Existen escasos estudios animales que hayan explorado estos mecanismos. En el mismo sentido, existen insuficientes estudios clínicos de calidad que permitan recomendar la indicación o forma de uso de la dexmedetomidina durante el perioperatorio. Además, tomando en cuenta el aumento de hipotensión y bradicardia asociado al uso de dexmedetomidina, otro punto fundamental

aún no precisado, es el perfil de seguridad del fármaco en el contexto perioperatorio de pacientes con riesgo cardiovascular. El estudio POISE con beta-bloqueadores nos mostró que estas complicaciones hemodinámicas pueden ser clínicamente relevantes al aumentar la incidencia de accidentes vasculares encefálicos¹¹.

Será importante entonces definir la utilidad de los fármacos de uso frecuente en anestesia con potenciales capacidades cardioprotectoras disponibles en Chile y su perfil de seguridad. En este sentido, es perentorio lograr dicha definición respecto del uso de dexmedetomidina perioperatoria, mediante la realización de nuevos estudios experimentales y clínicos diseñados adecuadamente.

REFERENCIAS:

1. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: e13-e118.
2. LEE TH, MARCANTONIO ER, MANGIONE CM, THOMAS EJ, POLANCZYK CA, COOK EF, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999; 100: 1043-9.
3. MANGANO D. Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 1990; 72: 153-84.
4. BOERSMA E, POLDERMANS D, BAX JJ, STEYERBERG EW, THOMSON IR, BANGA JD, et al. Predictors of cardiac events after major vascular surgery: role of clinical characteristics, dobutamine echocardiography and beta-blocker therapy. *JAMA* 2001; 285: 1865-73.
5. Instituto Nacional de Estadísticas (INE). Anuario de Estadísticas Vitales Año 2003.
6. Instituto Nacional de Estadísticas (INE). Mortalidad. Tablas Abreviadas por Estado Civil y Sexo. País 2001-2002.
7. República de Chile. Ministerio de Salud de Chile. Departamento de Epidemiología. Encuesta Nacional de Salud 2003.
8. BUSTOS P, AMIGO H, ARTEAGA A, ACOSTA AM, RONA RJ. Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en adultos jóvenes. *Rev Med Chile* 2003; 131: 973-80.
9. PALOMO IF, TORRES GI, ALARCÓN MA, MARAGAÑO PJ, LEIVA E, MUJICA V. Alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos en una población de estudiantes universitarios de la región centro-sur de Chile. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 1099-1105.
10. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery. *Circulation* 2007; 116: 418-99.
11. POISE Study Group. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1813-4.
12. HINDLER K, SHAW AD, SAMUELS J, FULTON S, COLLARD CD, RIEDEL B. Improved postoperative outcomes associated with preoperative statin therapy. *Anesthesiology* 2006; 105: 1260-72.
13. SCHANZER A, HEVELONE N, OWENS CD, BECKMAN JA, BELKIN M, CONTE MS. Statins are independently associated with reduced mortality in patients undergoing infrainguinal bypass graft for critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2008; 4: 774-81.
14. WIJEYSUNDERA DN, NAIK JS, BEATTIE WS. Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: A meta-analysis. *Am J Med* 2003; 114: 742-52.
15. WIJEYSUNDERA DN, BENDER JS, BEATTIE WS. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among patients undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 4: CD004126.
16. BICCARD BM, GOGA S, DE BEURS J. Dexmedetomidine and cardiac protection for non-cardiac surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Anaesthesia* 2008; 63: 4-14.

17. BHANA N, GOA KL, MCCLELLAN KJ. Dexmedetomidine. *Drugs* 2000; 59: 263-68.
18. LANDESBURG G, MOSSERI M, ZAHGER D, WOLF Y, PEROUANSKY M, ANNER H, et al. Myocardial infarction after vascular surgery: the role of prolonged stress-induced, ST depression-type ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 1839-45.
19. KIKURA M, OIKAWA F, YAMAMOTO K, IWAMOTO T, TANAKA KA, SATO S, et al. Myocardial infarction and cerebrovascular accident following non-cardiac surgery: differences in postoperative temporal distribution and risk factors. *J Thromb Haemost*. 2008; 6: 742-748.
20. LANDESBURG G, BEATTIE WS, MOSSERI M, JAFFE AS, ALPERT JS. Perioperative Myocardial Infarction. *Circulation* 2009; 119: 2936-44.
21. LE MANACH Y, PEREL A, CORIAT P, GODET G, BERTRAND M, RIOU B. Early and delayed myocardial infarction after abdominal aortic surgery. *Anesthesiology* 2005; 102: 885-91.
22. THYGESEN K, ALPERT JS, WHITE HD; joint ESC/ACCF/AHA/WHT Task force for the redefinition of myocardial infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2525-38.
23. LANDESBURG G, LURIA MH, COTEV S, EIDELMAN LA, ANNER H, MOSSERI M, et al. Importance of long-duration postoperative ST-segment depression in cardiac morbidity after vascular surgery. *Lancet*. 1993; 341: 715-9.
24. LANDESBURG G. The pathophysiology of perioperative myocardial infarction: facts and perspectives. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17: 90-100.
25. MANGANO DT, HOLLENBERG M, FEGERT G, MEYER ML, LONDON MJ, TUBAU JF, et al. Perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery: Incidence and severity during the 4 day perioperative period. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 843-50.
26. RABY KE, BARRY J, CREAGER MA, COOK EF, WEISBERG MC, GOLDMAN L. Detection and significance of intraoperative and postoperative myocardial ischemia in peripheral vascular surgery. *JAMA* 1992; 268: 222-27.
27. RABY KE, BRULL SJ, TIMIMI F, AKHTAR S, ROSENBAUM S, NAIMI C, et al. The effect of heart rate control on myocardial ischemia among high risk patients after vascular surgery. *Anesth Analg* 1999; 88: 477-82.
28. FLEISHER LA, NELSON AH, ROSENBAUM SH. Postoperative myocardial ischemia: etiology of cardiac morbidity or manifestation of underlying disease?. *J Clin Anesth* 1995; 7: 97-102.
29. LONDON MJ, HOLLENBERG M, WONG MG, LEVENSON L, TUBAU JF, BROWNER W, et al. Intraoperative myocardial ischemia: localization by continuous 12-lead electrocardiography. *Anesthesiology* 1988; 69: 232-41.
30. DAWOOD MM, GUTPA DK, SOUTHERN J, WALIA A, ATKINSON JB, EAGLE KA. Pathology of fatal perioperative myocardial infarction: implications regarding pathophysiology and prevention. *Int J Cardiol* 1996; 57: 37-44.
31. KLONER RA, GANOTE CE, WHALEN DA JR, JENNINGS RB. Effect of a transient period of ischemia on myocardial cells. II. Fine structure during the first few minutes of reflow. *Am J Pathol* 1974; 74: 399-422.
32. JENNINGS RB, MURRY CE, STEENBERGEN C JR, REIMER KA. Development of cell injury in sustained acute ischemia. *Circulation* 1990; 82: II2-12.
33. LEVITSKY S. Protecting the myocardial cell during coronary revascularization. *Circulation* 2006; 114: I-339-43.
34. RODRÍGUEZ-SINOVAS A, ABDALLAH Y, PIPER HM, GARCIA-DORADO D. Reperfusion injury as a therapeutic challenge in patients with acute myocardial infarction. *Heart Fail Rev* 2007; 12: 207-16.
35. DI LISA F, CANTON M, MENABÒ R, DODONI G, BERNARDI P. Mitochondria and reperfusion injury. The role of permeability transition. *Basic Res Cardiol* 2003; 98: 235-41.
36. CROW MT, MANI K, NAM YJ, KITSIS RN. The mitochondrial death pathway and cardiac myocyte apoptosis. *Circ Res* 2004; 95: 957-70.
37. HALESTRAP AP, CLARKE SJ, JAVADOV SA. Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial reperfusion - a target for cardioprotection. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 372- 85.
38. PIPER HM, GARCÍA-DORADO D, OVIZE M. A fresh look at reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 1998; 38: 291-300.
39. PIPER HM, ABDALLAH Y, SCHÄFER C. The first minutes of reperfusion: a window of opportunity for cardioprotection. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 365-71.
40. KIM JS, HE L, QIAN T, LEMASTERS JJ. Role of the mitochondrial permeability transition in apoptotic and necrotic death after ischemia/reperfusion injury to hepatocytes. *Curr Mol Med* 2003; 3: 527-35.
41. DIAMOND GA, FORRESTER JS, DELUZ PL, WYATT HL, SWAN HJ. Post-extrasystolic potentiation of ischemic myocardium by atrial stimulation. *Am Heart J* 1978; 95: 204-09.
42. RAHIMTOOLA SH. A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina. *Circulation* 1985; 72: V123-35.
43. HEYNDRIKX GR, MILLARD RW, MCRITCHIE RJ, MAROKO PR, VATNER SF. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *J Clin Invest* 1975; 56: 978-85.

44. KUDEJ RK, KIM SJ, SHEN YT, JACKSON JB, KUDEJ AB, YANG GP, et al. Nitric oxide, an important regulator of perfusion contraction matching in conscious pigs. *Am J Physiol* 2000; 279: H451-56.
45. DEPRE C, TOMLINSON JE, KUDEJ RK, GAUSSIN V, THOMPSON E, KIM SJ, et al. Gene program for cardiac cell survival induced by transient ischemia in conscious pigs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 9336-41.
46. DEPRE C, KIM SJ, JOHN AS, HUANG Y, RIMOLDI OE, PEPPER JR, et al. Program of cell survival underlying human and experimental hibernating myocardium. *Circ Res* 2004; 95: 433-40.
47. MURRY CE, JENNINGS RB, REIMER KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124-36.
48. BAXTER GF, YELLON DM. Ischaemic preconditioning of myocardium: a new paradigm for clinical cardioprotection? *Br J Clin Pharmacol* 1994; 38: 381-7.
49. YELLON DM, BAXTER GF. A "second window of protection" or delay preconditioning phenomenon: future horizons for myocardial protection? *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 1023-34.
50. DAS DK, MORARU II, MAULIK N, ENGELMAN RM. Gene expression during myocardial adaptation to ischemia and reperfusion. *Annals N Y Acad Sci* 1994; 723: 292-307.
51. ZHAO ZQ, CORVERA JS, HALKOS ME, KERENDI F, WANG NP, GUYTON RA, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol* 2003; 285: H579-88.
52. STAAT P, RIOUFOL G, PIOT C, COTTIN Y, CUNG TT, L'HUILLIER I, et al. Postconditioning the human heart. *Circulation* 2005; 112: 2143-48.
53. GROSS E, GROSS G. Ligand triggers of classical preconditioning and postconditioning. *Cardiovasc Res* 2006; 70: 212-21.
54. TSANG A, HAUSENLOY DJ, MOCANU MM, YELLON DM. Postconditioning: a form of "modified reperfusion" protects the myocardium by activating the phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathway. *Circ Res* 2004; 95: 230-32.
55. HAUSENLOY DJ, TSANG A, MOCANU MM, YELLON DM. Ischemic preconditioning protects by activating prosurvival kinases at reperfusion. *Am J Physiol* 2005; 288: H971-6.
56. HAUSENLOY DJ, YELLON DM. Preconditioning and postconditioning: United at reperfusion. *Pharmacol Therapeutics* 2007; 116: 173-91.
57. HAUSENLOY D, YELLON D. Reperfusion injury salvage kinase signalling: taking a RISK for cardioprotection. *Heart Fail Rev* 2007; 12:217-34.
58. KIS A, BAXTER GF, YELLON DM. Limitation of myocardial reperfusion injury by AMP579, an adenosine A1/A2A receptor agonist: role of A2A receptor and Erk1/2. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003; 17: 415-25.
59. PARK SS, ZHAO H, JANG Y, MUELLER RA, XU Z. N6-(3-iodobenzyl)-adenosine-5'-N-methylcarboxamide confers cardioprotection at reperfusion by inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening via glycogen synthase kinase 3 beta. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 318: 124-31.
60. TALKE P, LOBO E, BROWN R. Systemically administered α 2-agonist-induced peripheral vasoconstriction in humans. *Anesthesiology* 2003; 99: 65-70.
61. WILLIGERS HM, PRINZEN FW, ROEKAERTS PM, DE LANGE S, DURIEUX ME. Dexmedetomidine decreases perioperative myocardial lactate release in dogs. *Anesth Analg* 2003; 96: 657-64.
62. WILLIGERS HM, PRINZEN FW, ROEKAERTS PM. The effects of esmolol and dexmedetomidine on myocardial oxygen consumption during sympathetic stimulation in dogs. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006; 20: 364-70.
63. GUO H, TAKAHASHI S, CHO S, HARA T, TOMIYASU S, SUMIKAWA K. The effects of dexmedetomidine on left ventricular function during hypoxia and reoxygenation in isolated rat hearts. *Anesth Analg* 2005; 100: 629-35.
64. OKADA H, KURITA T, MOCHIZUKI T, MORITA K, SATO S. The cardioprotective effect of dexmedetomidine on global ischaemia in isolated rat hearts. *Resuscitation* 2007; 74: 538-45.
65. JOSHI MS, FERGUSON TB JR, JOHNSON FK, JOHNSON RA, PARTHASARATHY S, LANCASTER JR JR. Receptor-mediated activation of nitric oxide synthesis by arginine in endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 9982-7.