

**Consideraciones farmacológicas en la protección
miocárdica perioperatoria para cirugía no
cardíaca.**

**Autores: Dres. Javier Espinaco Valdés* y Belkis R.
Marrero de Armas****

Gordonia Hospital. N Cape. South Africa.

*** Especialista de 1er grado en Anestesiología y Reanimación. Gordonia
Hospital. N Cape. South Africa. E-mail: espinaco@xsinet.co.za**

**** Residente MGI. Gordonia Hospital. N Cape. South Africa.**

RESUMEN

Introducción: La isquemia y subsecuente reperfusión del miocárdio pueden producir daño reversible o irreversible toda vez que depende de la severidad y duración de la agresión isquémica inicial. **Objetivos:** Puntualizar algunos conceptos farmacológicos de utilidad en la protección miocárdica perioperatoria de enfermos a los que se le va a realizar un proceder quirúrgico no cardíaco. **Desarrollo:** Múltiples estrategias se han descrito para proteger el corazón durante el período perioperatorio. Algunas de estas con efecto beneficioso demostrado (uso de agentes halogenados, opioides, β antagonistas, abridores de canales de potasio o α -2 agonistas), otras en fase de ensayo clínico (sensibilizadores de la sarcómera del miocárdio al Ca e inhibidores de sistema de cotransporte Na^+/H^+). **Conclusiones:** Constituye una necesidad perentoria para el anestesiólogo, el conocimiento de estas opciones farmacológicas de protección cardíaca.

Palabras claves: cardiopatía isquémica, protección miocárdica, isquemia-reperfusión.

INTRODUCCION

La conducta perioperatoria de pacientes portadores de enfermedad cardíaca isquémica constituye un reto para el anestesiólogo reanimador con la responsabilidad de atenuar el estrés que el proceder anestésico-quirúrgico constituye para un corazón funcionalmente comprometido.

No es sólo identificar el patrón isquémico perioperatorio, sino también detectar la repercusión que sobre la función miocárdica esta isquemia dejó.

Es importante recordar que durante una anestesia general las demandas globales y específicamente cardíacas de oxígeno son extremadamente bajas, aproximadamente $70\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$ (valores de reposo en una persona normal: $110\text{-}140\text{ ml}/\text{min}/\text{m}^2$) y no es frecuente que manifestaciones de insuficiencia cardíaca, en términos de entrega de oxígeno se hagan evidentes en este período ¹. Cualquier proceder quirúrgico mayor, aumentará el consumo de oxígeno hasta 40 % de su valor basal en las primeras 48 horas ($150\text{ ml}/\text{min}/\text{m}^2$), por lo que es necesario un aumento similar de su gasto cardíaco ², cuando la isquemia impone entonces una barrera extra.

Constituye el objetivo principal de esta revisión puntualizar algunos conceptos farmacológicos de utilidad en la protección miocárdica perioperatoria de enfermos a los que se le va a realizar un proceder quirúrgico no cardíaco.

DESARROLLO

Las estrategias de protección miocárdica perioperatorias en cirugía no cardíaca se fundamentan en el manejo y mejoramiento de la relación aporte-demanda de oxígeno al músculo cardíaco, las medidas dirigidas a prevenir o disminuir el daño isquemia- reperusión y las estrategias anti-inflamatorias.

Mejoramiento de la relación aporte-demanda de oxígeno al corazón:

- **Bloqueadores de los receptores β -adrenérgicos:** Los bloqueadores de los receptores β son la piedra angular en la protección miocárdica perioperatoria y post infarto del miocardio. Estudios de medicina basada en evidencias demuestran que el uso profiláctico de esta droga en el período perioperatorio reduce complicaciones cardiovasculares a corto y largo plazo, aunque sigan subutilizadas ³.

El efecto anti-isquémico de los bloqueadores de los receptores β está relacionado con una reducción de la frecuencia y la contractilidad cardíaca. La reducción del consumo de oxígeno (VO₂) puede estar asociado a una supresión de la lipólisis que lleva al miocardio a metabolizar más glucosa en relación a ácidos grasos libres ⁴. La disminución de la frecuencia cardíaca incrementa la duración de la diástole y aumenta el tiempo de perfusión coronaria, el flujo sanguíneo subendocárdico y disminuye el consumo de oxígeno miocárdico. Además, pueden revertir el fenómeno de robo coronario, aumenta el tono vascular en regiones sanas consecuencia de una reducción de las demandas de oxígeno ⁴. Estas drogas atenúan los efectos adversos de la estimulación

nerviosa simpática que incluye el aumento de la frecuencia y la contractilidad miocárdica, disminuye el flujo sanguíneo coronario secundario a la constricción de los vasos epicárdicos, aparece el fenómeno de flujo coronario cíclico en el sitio de la estenosis generado por la agregación y dispersión plaquetaria además de los efectos antiarritmicos ⁴.

Los β bloqueadores con efecto demostrado en el pronóstico de enfermos con infarto del miocardio e insuficiencia cardíaca incluyen dos antagonistas selectivos de los receptores β -1 – metoprolol y bisoprolol – y tres antagonistas β no selectivos – timolol, propranolol y carvedilol. Teniendo todos los anteriores una característica en común: su lipofilicidad ⁵.

β bloqueadores como el propranolol, metoprolol, carvedilol, bisoprolol y el timolol reducen la incidencia de reinfarto y muerte cardíaca súbita. Estudios en animales sugirieron que su lipofilicidad les permite penetrar la barrera hematoencefálica y tener una acción indirecta sobre la actividad vagal, la cual es importante para la prevención de la fibrilación ventricular y la muerte súbita ⁵.

Algunos β bloqueadores como el propranolol, metoprolol, carvedilol, labetalol y celiprolol tienen actividad antioxidante que pudieran prevenir el daño endotelial ⁶.

En relación con el uso de estas drogas en el período perioperatorio actualmente se recomienda ³:

- Si los enfermos usan este medicamento, es importante continuar la terapia hasta el día de la intervención quirúrgica.
- Si el paciente es tributario de cirugía vascular con áreas de miocardio en riesgo de sufrir un episodio isquémico, demostrado por estudios

- imagenológicos, el tratamiento β bloqueador se deberá comenzar, idealmente, 7 días antes de la cirugía para alcanzar una frecuencia cardíaca entre 60 y 70 latidos por minuto pues se necesita un nivel basal de la droga que lleve a modificar la actividad de los receptores β .
- Si el paciente requiere una intervención no vascular o vascular con pruebas de estrés negativas pero con riesgo clínico alto, el inicio del tratamiento β bloqueador deberá hacerse 7 días antes de la cirugía. Si no fuera posible entonces deberá tenerse en cuenta que el inicio de un tratamiento con estas drogas en el preoperatorio inmediato podría provocar severa bradicardia en el momento de la inducción anestésica o no alcanzar el efecto protector deseado. Fleisher ³ recomienda alcanzar un nivel estable de anestesia y controlar la frecuencia cardíaca por debajo de 80 latidos por minuto con antagonistas β .
 - La terapia postoperatoria se debe dirigir a lograr una frecuencia cardíaca por debajo de 80 latidos por minuto con una adecuada analgesia y el uso de β bloqueadores orales o endovenosos.

Estrategias dirigidas a prevenir o disminuir el daño isquemia-reperfusión:

La reperfusión post-isquémica puede alterar profundamente la función cardíaca. Los principales mediadores de este fenómeno son los radicales de oxígeno y los neutrófilos. Al iniciarse el reflujo, se generan grandes cantidades de radicales libres de oxígeno que inducen daño hístico oxidativo. La invasión neutrofilica a

tejidos post-isquémicos produce activación de los mismos y liberación de enzimas líticas.

Se describen cuatro formas básicas de daño por reperfusión ⁷.

- Daño por reperfusión letal: Se describe como necrosis de los miocitos causada por la reperfusión y no por el daño isquémico previo.
- Daño por reperfusión vascular: Se refiere al daño progresivo de la vasculatura, la cual puede incluir una zona extensa de no reflujo con un deterioro del flujo de reserva coronaria.
- Miocárdio atontado Se refiere a la disfunción ventricular post-isquémica y probablemente represente la forma funcional de daño por reperfusión.
- Arritmias por reperfusión: Puede ocurrir taquicardia o fibrilación ventricular segundos o minutos después de la reinstauración del flujo.

Las estrategias para prevenir o aliviar el daño que produce el fenómeno isquemia-reperfusión se puede instaurar en tres intervalos de tiempo: antes de comenzar la isquemia, después del fenómeno isquémico pero antes de la reperfusión y después de la reperfusión.

Cardioprotección antes del comienzo de la isquemia: Precondicionamiento isquémico. Murry y cols. ⁸, fueron los primeros en describir el preconditionamiento isquémico (PCI) como una respuesta adaptativa y cardioprotectora que sigue a un breve período de isquemia. Breves episodios de isquemia miocárdica seguido por reperfusión al tejido isquémico, paradójicamente aumenta la resistencia a un daño isquémico futuro, enlentece el daño isquémico y limita el tamaño del infarto ⁸.

Drogas que actúan a través de los canales de K_{ATP}:

Mecánismo de Acción: La isquemia resulta de la pérdida de ATP, que causa que los canales de K regulados por ATP se abran con la subsecuente hiperpolarización de la membrana celular, acortamiento del potencial de acción y disminución del inotropismo. Este acortamiento del potencial de acción también disminuye el tiempo disponible para la entrada de calcio a la célula ⁴. Los efectos del PCI están mediados por los canales de K_{ATP} mitocondriales ⁹. Estos canales median el efecto protector del PIC durante el comienzo de la isquemia aguda y el período de reperfusión ^{10, 11}. Estos, pueden abrirse por la isquemia (disminución de las concentraciones de ATP) de los canales de K_{ATP}, por drogas conocidas como – abridoras de dichos canales – o indirectamente a través de los receptores de adenosina acoplados a la proteína G ¹², por el uso de agonistas opioides δ -1 (morfina) o por la proteína kinasa-C (PKC) ⁴.

La activación de los receptores acoplados a la PKC y la subsecuente apertura de los canales de K_{ATP} mitocondriales lleva a un aumento en la generación de óxido nítrico (NO) que atenua la acción de los radicales de oxígeno que ocurre en los primeros minutos después de la reperfusión ¹³.

El NO parece ser de gran importancia durante la fase temprana del PCI. Este limita la extensión de la necrosis, protege contra la disfunción endotelial producida por la isquemia-reperfusión, protege contra arritmias y evita el fenómeno de miocardio atontado ⁴. Recientemente se ha demostrado que la

fase tardía del PCI es independiente de la generación temprana de NO e inducible por la estimulación de los receptores de adenosina tipo A1 ¹⁴.

Los inhibidores farmacológicos de los canales de K_{ATP} como las sulfonilureas ¹⁵, ¹⁶ o de los receptores de adenosina como las metilxantinas ¹⁷ se ha visto atenúan el PIC ¹⁸. La hiperglicemia, la cual también bloquea los canales de K_{ATP}, se ha correlacionado con el tamaño de la necrosis miocárdica independientemente que el corazón haya estado pre-condicionado ¹⁹.

Abridores de los canales de potasio: Los abridores de los canales de potasio mitocondriales sensibles al ATP son el nicorandil y el pinacidil.

El nicorandil es un agente antianginoso que induce vasodilatación coronaria y periférica a través de un mecanismo dual: apertura de los canales de K_{ATP} y por estimulación de la adenilato ciclasa la cual media incremento de los niveles de guanosina monofosfato cíclico (GMP_c) a nivel intracelular. Comparación con los nitratos y otros agentes antianginosos muestran igual eficacia en la mejoría de los síntomas isquémicos. Evidencias recientes sugieren el uso eficaz de esta droga como inductora de PCI pero esto puede estar limitado por la vasodilatación periférica que produce ²⁰.

Durante la angioplastia transluminal percutánea el uso de adenosina ²¹ y nicorandil ²² antes de la primera inflación del balón se ha publicado reduce la severidad de los cambios del segmento ST en oclusiones subsecuentes además de atenuar la liberación de troponina-T como indicador de mionecrosis ²³.

Sensibilizadores del Calcio: Levosimendan: Esta droga tiene un efecto inotrópico positivo y disminuye el tamaño del área necrótica a través de la

activación de los canales de K_{ATP} ²⁴. Este sensibilizador del calcio se desarrolló para tratar la insuficiencia cardíaca descompensada o aguda, además de su efecto inodilatador con aumento del flujo coronario⁴.

Dado que la acción inotrópica de esta droga no requiere un aumento del calcio libre en el citosol, sino que es mediada a través de los canales de K_{ATP} , es menos arritmogénica que el uso de drogas inotrópicas β -agonistas o inhibidoras de la fosfodiesterasa III⁴.

En diferentes ensayos clínicos el levosimendan produce incremento dosis-dependiente del gasto cardíaco con disminución de la presión del capilar pulmonar en enfermos con insuficiencia cardíaca secundaria a un evento isquémico⁴. Esta droga es de gran valor en el tratamiento a corto plazo de la insuficiencia cardíaca descompensada secundaria a isquemia²⁵.

Agonistas Opioides: En el atrio humano se ha demostrado la presencia de receptores opioides tipo δ y μ ⁴. Recientemente, se demostró que la estimulación de los receptores δ -1 tiene efecto cardioprotector contra la isquemia miocárdica y arritmias subletales y que este efecto es mediado a través de la activación de la PKC y la apertura de los canales de K_{ATP} mitocondriales²⁶⁻²⁸.

La morfina y el fetanilo son capaces de unirse a los receptores δ y mediar cardioprotección. Este efecto protector puede ser bloqueado por un inhibidor de la proteína G_i , un inhibidor de la PKC o un bloqueador selectivo de los canales de K_{ATP} ²⁹.

Anestésicos volátiles: Existe un número creciente de evidencias que demuestran la acción protectora de los anestésicos volátiles contra el daño

isquémico reversible o irreversible. Este tipo de agentes disminuye la presión de perfusión coronaria, tienen efecto inotrópico negativo relacionado con la dosis, producen vasodilatación coronaria, afectan la función electrofisiológica y modifican la actividad del sistema nervioso autónomo. Así la acción protectora de los mismos puede venir determinada, al menos en parte, por una mejoría de la relación aporte-demanda de oxígeno, preservación de las funciones celulares dependientes de energía y por aumento del flujo sanguíneo coronario.

Además de lo anterior, se invoca la existencia de múltiples vías de traducción de señales endógenas que actúan a través de los canales de K_{ATP} mediando la generación de especies reactivas de oxígeno; como mediadores de la acción anti-isquémica de los anestésicos volátiles ³⁰. Esta acción protectora se conoce como preconditionamiento anestésico (PCA) y los mecanismos responsables parecen ser similares a los que determinan el PCI: interacción con receptores de adenosina tipo 1, PKC, proteínas asociadas a nucleótidos inhibitorios de guanina y activación de los canales de K_{ATP} sarcolémicos y mitocondriales ³¹. Además, se invoca como mecanismo protector miocárdico, para evitar el fenómeno de atontamiento o disfunción contráctil post-isquémica: la preservación de niveles intracelulares altos de ATP, un efecto anticálcico y la función de barredor de radicales libres ³⁰.

Propofol: Cardioprotección durante reperfusión. El propofol tiene una estructura química similar a los fenoles. Como la vitamina E reduce la concentración de radicales libres ³², atenúa la concentración intracelular de calcio ³³ y suprime la actividad neutrofílica por lo que su uso tiene beneficio

durante la reperfusión aunque no confiera efectos preconditionantes. Su uso como cardioprotector con dosis usuales en la práctica clínica esta por elucidar ⁴.

Cardioprotección después de la reperfusión. Inhibidores de los intercambiadores de Na⁺/H⁺.

Mecánismo de Acción: El intercambiador sarcolémico de Na⁺/H⁺ (NHE) es el mayor regulador del pH intracelular y uno de los mecanismos más importantes para restaurar el mismo después de la acidosis inducida por isquemia cuando el pH cae por debajo de 6,19 ⁴. Evidencias actuales implican al sistema de transporte NHE en varias enfermedades cardíacas y su función puede ser particularmente crítica en el fenómeno de remodelación post-infarto y en el desarrollo de insuficiencia cardíaca ³⁴. Aunque se han identificado 6 isoformas, la NHE-1 parece ser la predominante en el miocárdio de los mamíferos ⁴.

Los inhibidores farmacológicos de NHE-1 han demostrado ser efectivos en la protección del miocárdio isquémico y reperfundido, pues mejoran la función sisto-diafólica, preservan la ultraestructura celular, atenuan la incidencia de arritmias y reducen la apoptosis ⁴. Además, estos agentes tienen un bajo potencial tóxico, que los hace una opción terapéutica efectiva ³⁵.

Existe una disminución de la susceptibilidad al desarrollo de arritmias ventriculares severas, una atenuación de la disfunción contráctil y una disminución del tamaño del infarto durante la isquemia-reperfusión con el uso de este tipo de drogas. Todo esto consecuencia de una disminución de la concentración de calcio intracelular, ion responsable de la mayoría de estos efectos adversos ⁴.

Farmacología Clínica: Se han desarrollado múltiples inhibidores de la NHE, la mayoría de ellos derivados del amiloride: cariporide, eniporide y zoniporide.

cariporide: Estudios pre-clínicos con esta droga demuestran una excelente protección contra la necrosis miocárdica, la apoptosis, arritmias y la disfunción mecánica en corazones sometidos a isquemia – reperfusión.

En GUARDIAN – fase II / fase III – estudio para encontrar la dosis efectiva, análisis de subgrupos revelaron una disminución significativa del riesgo con dosis de 120 mg 2 veces al día en pacientes para revascularización coronaria ⁴.

zoniporide: La eficacia cardioprotectora de este novedoso y potente inhibidor selectivo de la NHE-1 se evaluó tanto in vitro como in vivo en modelos animales. Esta droga produce una reducción dosis-dependiente del tamaño de la zona necrótica en preparaciones de corazón aislado hasta de 83 %. Es 2,5 hasta 20 veces más potente que el cariporide y el eniporide respectivamente. Actualmente, se encuentra en fase de evaluación clínica en enfermos que van a ser intervenidos por cirugía vascular o cirugía de revascularización cardíaca ⁴.

Se concluye que: el levosimendan indica ser una alternativa eficaz y promisoría para el tratamiento del enfermo portador de una cardiopatía isquémica y como consecuencia de una disfunción contráctil que puede ser latente hasta el postoperatorio de una intervención quirúrgica donde las demandas de oxígeno miocárdico casi duplican las basales.

El uso de los antagonistas de los receptores β adrenérgicos como parte de la medicación preanestésica, inducción o mantenimiento, indistintamente con las

características individuales del enfermo a tratar es sin lugar a dudas una válida acción terapéutica como protección miocárdica perioperatoria.

El uso de agonistas opioides y anestésicos volátiles como parte de una técnica anestésica balanceada es una buena opción en la conducta a seguir en estos pacientes.

En pacientes tratados con sulfonilureas o metilxantinas el beneficio asociado al fenómeno de preconditionamiento isquémico es limitado requiriéndose entonces drogas que actúen por vías diferentes a los canales de K_{ATP} o receptores de adenosina A-1. Para este tipo de pacientes el uso de inhibidores NHE podría ser una alternativa válida.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

- 1- Shoemaker WC, Thangathurai D, Wo CJC, et al: Intraoperative evaluation of tissue perfusion in high-risk patients by invasive and noninvasive hemodynamic monitoring. Crit Care Med 1999, 27: 2147-52.
- 2- Older PO, Smith R: Experience with the preoperative invasive measurement of haemodynamic, respiratory and renal function in 100 elderly patients scheduled for major abdominal surgery. Anaesh Intensive Care 1988, 16: 389-95.
- 3- Fleisher LA. Should beta-adrenergic blocking agents be given routinely in noncardiac surgery. In: Fleisher LA. Evidence-based practice of Anesthesiology 2004, Saunders Ed. pp: 163-67.
- 4- Wet C, Jacobsohn E. Myocardial Protection. In: Evers AS, Maze M. Anesthetic Pharmacology. Physiologic principles and clinical practice 2004, Churchill Livingstone Ed. pp: 671-90.
- 5- Hjalmarson A: Cardioprotection with beta-adrenoceptor blockers. Does lipophilicity matter? Basic Res Cardiol 2000,95:141.
- 6- Lopez BL, Christopher TA, Yue TL,et al. Carvedilol, a new beta-adrenoceptor blocker antihypertensive drug, protects against free-radical-induced endothelial dysfunction. Pharmacology 1995;51:165.

- 7- Mehta JL, Jayaram K: Reperfusion injury in humans: Existence, clinical relevance, mechanistic insights, and potential therapy. *J Thromb Thrombolysis* 1997;4: 75.
- 8- Murry CE, Jennings RB, Reimer KA: Preconditioning with ischemia: A delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74: 1124.
- 9- Gross GJ, Fryer RM: Sarcolemmal versus mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channels and myocardial preconditioning. *Circ Res* 1999;84: 973.
- 10-Fryer RM, Hsu AK, Gross GJ: Mitochondrial K(ATP) channel opening is important during index ischemia and following myocardial reperfusion in ischemic preconditioned rat hearts. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33:831.
- 11-Gross GJ: The role of mitochondrial K(ATP) channels in cardioprotection. *Basic Res Cardiol* 2000;95: 280.
- 12-Cason BA, Gordon HJ, Avery EG, et al.: The role of ATP sensitive potassium channels in myocardial protection. *J Card Surg* 1995;10: 441.
- 13-Hoeck TL, Becker LB, Shao Z, et al: Preconditioning antioxidant protection by katp channel opening requires nitric oxide synthase. *Acad Emerg Med* 2001;8: 548.
- 14-Dana A, Baxter GF, Yellon DM: Delayed or second window preconditioning induced by adenosine A1 receptor activation is independent of early generation of nitric oxide or late induction of inducible nitric oxide synthase. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;38: 278.

- 15-Cleveland JC Jr, Meldrum DR, Cain BS, et al: Oral sulfonylurea hypoglycemic agents prevent ischemic preconditioning in human myocardium. Two paradoxes revisited. *Circulation* 1997;96: 29.
- 16-Kersten JR, Lowe D, Hettrick DA, et al.: Glyburide, a KATP channel antagonist, attenuates the cardioprotective effects of isoflurane in stunned myocardium. *Anesth Analg* 1996;83:27.
- 17-Schaefer S, Correa SD, Valente RJ, et al.: Blockade of adenosine receptors with aminophylline limits ischemic preconditioning in human beings. *Am Heart J.* 2001;142: E4.
- 18-Liang BT: Direct preconditioning of cardiac ventricular myocytes via adenosine A1 receptor and KATP channel. *Am J Physiol* 1996; 271:H 1769.
- 19-Kersten JR, Toller WG, Gross ER, et al.: Diabetes abolishes ischemic preconditioning: Role of glucose, insulin and osmolality. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278: H 1218.
- 20-Kersten JR, Schmeling TJ, Pagel PS, et al: Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of K(ATP) channels: Reduction of myocardial infarct size with an acute memory phase. *Anesthesiology* 1997;87: 361.
- 21-Leesar MA, Stoddard M, Ahmed M, et al: Preconditioning in human myocardium with adenosine during coronary angioplasty. *Circulation* 1997; 95: 2500-7.

- 22-Salto S, Mizumura T, Takayama T, et al: Antiischemic effects of nicorandil during coronary angioplasty in humans. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995; 9(suppl 2): 257-63.
- 23-Sakai K, Yamagata T, Teragawa H, et al: Nicorandil-induced preconditioning as evidenced by troponin T measurements after coronary angioplasty in patients with stable angina pectoris. *Jpn Heart J* 2002; 43:443-53.
- 24-Kersten JR, Montgomery MW, Pagel PS, et al: Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K(ATP) channels. *Anesth Analg* 2000;90: 5.
- 25-Lehtonen LA: Levosimendan: A perenteral calcium-sensitizing drug with additional vasodilatory properties. *Expert Opin Invest Drugs* 2001;10: 955.
- 26-Huh J, Gross GJ, Nagase H, et al: Protection of cardiac myocytes via delta (1)-opioid receptors, protein kinase C, and mitochondrial K(ATP) channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280: H377.
- 27-FryerRM, Hsu AK, Nagase H, et al: Opioid induced cardioprotection against myocardial infarction and arrhythmias: Mitochondrial versus sarcolemmal ATP-sensitive potassium channels. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;294: 451.
- 28-Liang BT, Gross GJ. Direct preconditioning of cardiac myocytes via opioid receptors and KATP channels. *Circ Res* 1999;84: 1396.

- 29-Kato R, Foex P. Myocardial protection by anesthetic agents against ischemia-reperfusion injury: An update for anesthesiologists. *Can J Anesth* 2002;49: 777.
- 30-Tanaka K, Ludwig LM, Kersten JR, et al: Mechanisms of cardioprotection by volatile anesthetics. *Anesthesiology* 2004;100: 707-21.
- 31-Ross S, Foex P: Protective effects of anaesthetics in reversible and irreversible ischaemia-reperfusion injury. *Br. J. Anaesth* 1999;82: 622-32.
- 32-Kahraman S, Demiryurek AT: Propofol is a peroxynitrite scavenger. *Anesth Analg* 1997;84: 1127.
- 33-Nakae Y, Fujita S, Namiki A: Propofol inhibits Ca(2+) transients but not contraction in intact beating guinea pig hearts. *Anesth Analg* 2000;90: 1286.
- 34-Karmazyn M, Gan XT, Humphreys RA, et al: The myocardial Na(+)-H(+) exchange: Structure, regulation, and its role in heart disease. *Circ Res* 1999;85: 777.
- 35-Karmazyn M: Mechanisms of protection of the ischemic and reperfused myocardium by sodium-hydrogen exchange inhibition. *J Thromb Thrombolysis* 1999;8: 33.