

## Cardioprotección farmacológica en anestesia cardiovascular. Diltiazem vs nitroglicerina

### Pharmacological cardioprotection in cardiovascular anesthesia. Diltiazem vs nitroglycerin

Julián D Guzmán Bonilla, Raúl Cruz Boza, Antonio J Cabrera Pratts, LJM Suarez

Hospital Cardiocentro "Hermanos Ameijeiras"

---

#### RESUMEN

**Introducción:** en pacientes cardiopatas isquémicos se han diseñado diversas estrategias preventivas farmacológicas para limitar el daño por isquemia- reperfusión, con el fin de optimizar el balance en el consumo miocárdico de oxígeno.

**Objetivos:** determinar qué estrategia cardio-protectora (nitroglicerina o diltiazem) es más efectiva en la revascularización coronaria.

**Métodos:** se realizó un estudio comparativo aleatorio para evaluar el efecto cardio protector de la nitroglicerina y el diltiazem en pacientes intervenidos con el corazón latiendo.

**Resultados:** se estudiaron 175 pacientes; los de nitroglicerina, grupo N=90 pacientes y los de diltiazem, grupo D=85. La isquemia miocárdica sostenida, en el grupo D fue del 20% vs N con 12 %;  $p=0,04$ . Primó el infra desnivel del ST[a1] . En el grupo N fue 10 % vs grupo D de 39 %;  $p=0,002$ . La alteración segmentaria más frecuente fue la hipocinesia en el 36 % de los pacientes. La acinesia fue superior en el grupo D, 9,4 % v/s grupo N 4,4 %;  $p=0,05$ . El valor promedio de tensión arterial media intraoperatoria fue en el grupo N=80 mm/Hg vs grupo D= 61,4 mm/Hg;  $p=0,003$ . La frecuencia cardiaca media en el grupo N=63 lpm vs grupo D=50 lpm;  $p=0,006$ . La arritmia más frecuente fue la fibrilación auricular 28 %, en el grupo N 34 % vs grupo D 21 %,  $p=0,037$ . El valor medio de la troponina Tus a las 24 h, en el grupo D=125 pg/ml, vs grupo N=97,7 pg/ml;  $p=0,042$ . Los efectos adversos fueron mínimos. La hipotensión arterial sostenida, en el grupo D fue 30 % vs grupo N 5,5 %;  $p=0,002$ . El bloqueo AV[a2] se observó en el grupo N 4 % vs grupo D 15 %;  $p=0,01$ . El IMA [a3] perioperatorio fue 2,2 veces más frecuente con diltiazem, que con nitroglicerina.

**Conclusiones:** la infusión perioperatoria de nitroglicerina provee un mejor efecto cardio protector que el diltiazem en la prevención de eventos isquémicos sostenidos, asociado a una menor liberación de troponina T y una mejor estabilidad hemodinámica. El diltiazem, se asocia a una disminución del riesgo de fibrilación auricular posoperatoria. Los efectos adversos y las complicaciones primaron en los pacientes tratados con diltiazem. El riesgo de IMA perioperatorio fue 2,2 veces mayor en este grupo.

**Palabras clave:** enfermedad coronaria; cardioprotección farmacológica; isquemia miocárdica perioperatoria; nitroglicerina; diltiazem.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** in the cases of ischemic cardiopathy patients, different preventive strategies have been designed to limit the damage for ischemia-reperfusion, in order to optimize the balance in myocardial oxygen consumption.

**Objectives:** To determine what cardio-protective (nitroglycerin or diltiazem) strategy is more effective in coronary revascularization.

**Methods:** A randomized therapeutic trial was conducted to assess the cardio-protective effect of diltiazem and nitroglycerin in patients intervened with heart beating.

**Results:** 175 patients were studied: the nitroglycerin group N=90 patients and the diltiazem group D=85. Sustained myocardial ischemia in group D was 20% vs. 12% in N;  $p=0.04$ . ST infra-imbalance prevailed. It was 10% in the N group vs 39% in group D;  $p = 0.002$ . The most frequent alteration was segmental hypokinesia in 36% of the patients. Akinesia was higher in group D, 9.4% vs. group N 4.4%;  $p = 0.05$ . The average value of mean intraoperative blood pressure was 80 mm/Hg in the group N vs. 61.4 mm/Hg in group D;  $p = 0.003$ . The average heart rate in the group N was 63 bpm vs Group D which was 50 bpm;  $p = 0.006$ . The most common arrhythmia was atrial fibrillation 28%, in the N group 34% vs. group D 21%,  $p = 0.037$ . The average value of troponin after 24 h was 125 pg/ml in group D vs. 97.7 pg/ml in group N;  $p = 0.042$ . Adverse effects were minimal. Sustained hypotension in group D was 30% vs 5.5% in group N;  $p = 0.002$ . AV block was observed in the group N 4% vs 15% in group D;  $p = 0.01$ . Perioperative IMA was 2.2 times more frequent with diltiazem than with nitroglycerin.

**Conclusions:** Perioperative infusion of nitroglycerin provides better cardioprotective effect than diltiazem in preventing sustained ischemic events, associated with less release of T troponin and better hemodynamic stability. Diltiazem is associated with a decreased risk of postoperative atrial fibrillation. Adverse effects and complications prevailed in patients treated with diltiazem. IMA perioperative risk was 2.2 times higher in this group.

**Keywords:** coronary heart disease; pharmacological cardioprotection; perioperative myocardial ischemia; nitroglycerin; diltiazem.

## INTRODUCCIÓN

Aunque en los países desarrollados la tasa de mortalidad por enfermedad coronaria ha descendido en las últimas cuatro décadas, esta se mantiene como la primera causa de muerte en adultos mayores de 35 años.<sup>1</sup> En Cuba esta enfermedad representa el 67,4 % de las defunciones cardiovasculares con una tasa de 138,2 fallecidos x 100,000 habitantes. Los avances en el diagnóstico clínico y tratamiento de la cardiopatía isquémica, unido al aumento en la esperanza de vida, los cambios socio-culturales y el incremento de los factores de riesgo de aterogénesis determinaron, en estos años, un incremento sostenido en la indicación de la revascularización coronaria (RVM).<sup>2</sup>

El intervencionismo coronario percutáneo (ICP), es la opción elegida en la mayoría de los pacientes con afectación de uno o dos vasos. Se considera que el tratamiento óptimo de los pacientes con enfermedad coronaria multivaso y/o lesión del tronco coronario izquierdo, denominado enfermedad coronaria compleja, es la revascularización aorto-coronaria.<sup>1,3</sup>

En un inicio esta intervención se realizaba sobre el corazón en movimiento. Sin embargo, debido a la introducción, desarrollo y aplicación clínica de la circulación extracorpórea (CEC) y de las maniobras de protección miocárdica que permiten un campo exangüe, un corazón quieto y el abordaje de arterias coronarias de pequeño calibre, esta técnica cayó en desuso.<sup>1,3,4</sup>

A finales del pasado siglo, confluyeron varios factores que evidenciaron la necesidad de aplicar nuevas alternativas terapéuticas en la revascularización coronaria multivaso. En primer lugar el reconocimiento de los efectos adversos multisistémicos de la CEC inherentes al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), inducción de fibrinólisis primaria acelerada, daño por reperfusión y la disfunción endotelial, asociado a la isquemia provocada por el paro anóxico y el pinzamiento aórtico. En segundo lugar los avances tecnológicos, que incluyen los estabilizadores epicárdicos, posicionadores cardiacos y shunts intracoronarios; permitieron el desarrollo de esta intervención a corazón latiente; convirtiéndola en un procedimiento rutinario y reproducible, con la idea de eliminar las alteraciones fisiopatológicas derivadas de la CEC y reducir los costos.<sup>4,5</sup>

Una de las complicaciones de mayor impacto en la morbilidad y mortalidad en este entorno, es el infarto agudo del miocardio perioperatorio (IMAP); ello determina la necesidad de un reconocimiento precoz y una adecuada profilaxis de la isquemia miocárdica aguda. Se acepta una incidencia de esta en un 30-60 % para intervenciones de RVM, donde un 10-15 % representa una lesión clínicamente manifestada con alteraciones eléctricas y hemodinámicas.<sup>2,4,6</sup>

En la revascularización coronaria sin CEC, el pinzamiento coronario que permite asegurar unas condiciones anastomóticas exangües, da lugar a breves períodos de isquemia, que generalmente se manifiesta con desplazamiento transitorio del segmento ST y nuevas anomalías temporales de la motilidad parietal en la imagen ecográfica. La isquemia depende del por ciento de estenosis del vaso en cuestión y del grado de colateralización.<sup>7</sup>

Se han descrito varias técnicas de protección miocárdica contra la isquemia en este proceder, que tienen como objetivo mantener la viabilidad del miocito durante el tiempo de isquemia regional y evitar o disminuir el daño por reperfusión, optimizando el balance miocárdico de oxígeno.<sup>6-8</sup>

Estas estrategias se clasifican en no farmacológicas o farmacológicas. Las primeras incluyen el pre condicionamiento (PCI) y post condicionamiento isquémico (Post-CI), condicionamiento isquémico remoto (CIR) y la utilización de shunts intracoronarios por el cirujano actuante. Entre las estrategias farmacológicas se han evaluado la estimulación de la síntesis de guanosina mono fosfato cíclico, el uso de glucosa-insulina-potasio (GIK), sulfato de magnesio, drogas anestésicas, agonistas del péptido glucagonoide tipo 1,  $\beta$  bloqueadores, adenosina, nitratos y la ciclosporina entre otros fármacos.<sup>7-9</sup>

El pre condicionamiento isquémico farmacológico incluye el uso de drogas que estimulan la apertura de los canales K-ATP dependientes mitocondriales, de forma directa como nicorandil y pinacidil o de forma indirecta reconocida para algunos agentes anestésicos halogenados como el sevoflurano y anestésicos endovenosos como los agonistas opioides alfa 1 ( $\alpha$  1) y el propofol. Esta acción protectora de los fármacos anestésicos se conoce como pre condicionamiento anestésico (PCA).<sup>7,9</sup>

En pacientes con cardiopatía isquémica el uso preoperatorio de  $\beta$ -bloqueantes se considera la piedra angular en la protección miocárdica preoperatoria. Durante el proceder quirúrgico se ha propuesto un  $\beta$  1- bloqueante selectivo de corta duración, como el esmolol, en infusión continua. Sin embargo este puede reducir la función del ventrículo izquierdo y comprometer el gasto cardiaco. En el entorno de la cirugía con el corazón latiendo, el uso de dispositivos epicárdicos ha disminuido por la necesidad de bradicardizar al paciente, de manera que hoy el uso de fármacos que reduzcan la frecuencia cardiaca y depriman la contractilidad miocárdica, en el periodo intraoperatorio, es controversial.<sup>9,10</sup>

Un bloqueador de los canales del calcio (BCC) no dihidropiridínico, como el diltiazem, puede presentar alguna ventaja teórica en esta fase. Un estudio realizado por Takeo y colaboradores,<sup>11</sup> plantearon la preservación de la función mitocondrial durante la isquemia como un posible mecanismo de cardio-protección del diltiazem y el daño por reperfusión. Por otra parte, Zhang y asociados<sup>12</sup> en un estudio con diltiazem, concluyeron que el empleo de este en infusión continua disminuyó significativamente la incidencia de isquemia e IMA perioperatorio en pacientes revascularizados coronarios bajo derivación cardiopulmonar. Sin embargo, no existe una evidencia objetiva de que estos fármacos mejoren los resultados de este proceder cuando se realiza con el corazón latiendo.

Las expectativas creadas por las técnicas de protección miocárdica contra la isquemia miocárdica, asociadas a la anestesia general en intervenciones de revascularización coronaria a corazón latiendo y sin CEC, son considerables a pesar de las controversias existentes. Con estos elementos anteriormente señalados, se propone una investigación para evaluar el efecto cardio-protector del diltiazem en infusión continua y compararlo con la nitroglicerina intravenosa en la prevención de eventos isquémicos coronarios sostenidos e IMA perioperatorio, mediante pruebas indirectas de daño o lesión miocárdica.

Así los objetivos trazados fueron comparar la asociación en ambos grupos de fármacos con las alteraciones electrocardiográficas, ecocardiográficas y en los biomarcadores de lesión, sugestivos de isquemia miocárdica aguda, describir el comportamiento hemodinámico y los trastornos del ritmo cardiaco, así como los efectos adversos y las complicaciones en cada grupo de estudio.

## MÉTODOS

*Se realizó un ensayo clínico terapéutico, controlado, aleatorio, a simple ciego, para evaluar el efecto cardio-protector contra la isquemia miocárdica aguda del diltiazem y la nitroglicerina. El estudio se realizó en el Servicio de Anestesiología y Reanimación del Cardiocentro del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras".*

La muestra estuvo conformada por los pacientes con diagnóstico clínico de cardiopatía isquémica estable, intervenidos quirúrgicamente de forma electiva y primaria por revascularización coronaria sin circulación extracorpórea, mediante esternotomía media y bajo anestesia general orotraqueal.

Se consideraron los siguientes criterios de selección:

**Criterios de inclusión:** pacientes > 35 años y < 85 años, en ritmo sinusal, con FeVI > 30 % y que dieran su consentimiento para formar parte del estudio.

**Criterios de exclusión:** pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas o hipersensibilidad conocida al diltiazem y/o a la nitroglicerina; pacientes con patrón ECG de bloqueo aurículo-ventricular (BAV) de II- III; bradicardia severa < 40 lpm; necesidad de balón de contra pulsación intra-aortica (BCIAo) previo a la intervención; presencia de trombos intracardíacos en la imagen ecográfica; pacientes con fibrilación auricular asociada a síndrome de pre-excitación o con indicación quirúrgica de urgencia y/o de reintervención.

**Criterios de salida:** se tuvieron en cuenta algunos criterios de salida cuando fue necesario realizar, de forma inesperada, otro tipo de intervención quirúrgica o procedimientos combinados y /o necesidad de conversión a circulación extracorpórea.

La muestra estuvo constituida por una serie consecutiva de pacientes que cumplieron con los criterios de selección durante el período comprendido entre septiembre del 2012 y septiembre del 2014. Se incluyeron en la investigación 180 pacientes, 5 de ellos salieron por necesidad de conversión a CEC, realizándose el estudio con 175 pacientes. Los pacientes fueron ubicados en dos grupos de forma estrictamente aleatoria. En el grupo N se utilizó nitroglicerina a razón de 0.1µg/ Kg. / min y en el grupo D, se empleó diltiazem a razón de 0,1 mg/ Kg / hora. En cada grupo estos fármacos se administraron en infusión continua endovenosa, mediante bomba perfusora, diluidas en 50 ml de solución salina fisiológica 0,9%, posterior a la inducción anestésica y mantenida durante las primeras 24 horas del posoperatorio. El estudio se condujo de acuerdo con las guías propuestas en la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética de nuestra institución.

Se evaluaron variables de resultado (alteración del segmento ST, trastornos del ritmo cardiaco, nuevas alteraciones de la contractilidad segmentaria y FeVI por ecocardiografía, registro de biomarcadores de lesión (CK-MB y TnTus), signos vitales (FC, TAM y PVC), efectos adversos y complicaciones en cada grupo de estudio. Así como variables de control (sexo, edad, IMC, clase funcional NYHA, estado físico ASA, FeVI preoperatoria y antecedentes patológicos personales).

Se definió la isquemia miocárdica aguda como la alteración significativa del segmento ST, cuando se desplaza > 0,2mv, en 2 derivaciones contiguas, en cualquier sentido; según el tiempo de duración como transitorio = 20 min o sostenido si es = 20 min. Por otra parte se definió el IMA perioperatorio como elevación > 10 veces del límite superior de referencia de los BNM, asociado a: nueva onda Q patológica y persistente (= 0,04 seg, = 0,1 mv o = 25 % de la onda R), nuevo patrón de BCRI, evidencia por imagen ecográfica de pérdida de miocardio viable e inestabilidad hemodinámica, según la definición universal por consenso de expertos sobre infarto miocárdico.<sup>13</sup>

El protocolo anestésico fue similar en ambos grupos. La medicación pre-anestésica fue con midazolám a razón de 0,05 mg/Kg. y fentanilo 50 µg IV. Inducción anestésica de secuencia lenta, con midazolám a 0,2 mg/ Kg de peso, fentanilo a 10 µg/ Kg de peso y bromuro de vecuronio a 0,1 mg/Kg de peso. Posterior a la intubación orotraqueal (IOT), se conectaron a la máquina de anestesia Primus (Dräger), en la modalidad controlada por volumen con una corriente de 6ml/ Kg, FR= 12 y una mezcla de O<sub>2</sub>/ Aire al 50 %. Se insertó un transductor para registro continuo de la concentración espirada de CO<sub>2</sub>, ajustando los parámetros ventilatorios según los valores de ETCO<sub>2</sub> entre 35-45 mm/Hg, se utilizaron dos termómetros (rectal y nasofaríngeo), para monitoreo continuo de la temperatura periférica y central respectivamente y sonda gástrica de Levine y vesical para registro continuo del ritmo diurético.

El mantenimiento anestésico se realizó con infusión endovenosa de midazolám de 0,3-0,1mg/ Kg/ hora y fentanilo a 0,2- 0,05 µg/ Kg/ min, ajustando la dosificación temporal según la variante de cálculo de decrecimiento de la velocidad de infusión, para evitar la acumulación plasmática del fármaco. La relajación muscular fue mediante mini-bolos de bromuro de vecuronio, según necesidades. Se administró heparina sódica no fraccionada (HNF) a dosis de 300 uu/Kg de peso, para obtener un tiempo de coagulación activado >450 seg. Al finalizar las anastomosis proximales, se reversionó con sulfato de protamina a 4,5 mg/Kg de peso, según la curva de TCA, hasta lograr un valor < 140 seg.

### **Técnicas y procedimientos**

Para la investigación se realizó una búsqueda documental bibliográfica, recogida de datos en fuentes como la historia clínica, hoja de anestesia y el modelo de recogida de datos creado para este estudio.

### **Análisis estadístico**

El procesamiento de la información se realizó con el paquete computacional Excel de Microsoft Office y el programa estadístico SPSS 11.5. Las variables se analizaron en cualitativas: números absolutos y porcentajes y en cuantitativas: tendencia central (media) y su dispersión (desviación estándar). Para evaluar posible asociación entre variables se empleó la prueba estadística de independencia Chi cuadrado de Pearson (X<sup>2</sup>). Las variables fueron categorizadas de manera dicotómica y conformaron tablas de 2x2, se empleó el test exacto de Fisher para evaluar su asociación. Para el análisis de variables cuantitativas, se empleó la prueba estadística T- Student para comparar la diferencia promedio entre ambos grupos. Para todo el análisis se utilizó un nivel de significación de 0,05 y confiabilidad del 95 %. Las diferencias estadísticamente significativas fueron consideradas cuando el valor de p fue < 0,05.

## **RESULTADOS**

El estudio se inició con un total de 180 integrantes, de estos una ínfima cantidad (2,8 %) requirió conversión a circulación extracorpórea y salieron de la investigación. Con los 175 pacientes que continuaron se conformaron dos grupos de estudio según los medicamentos que se usaron, N = Nitroglicerina y D = Diltiazem (90 pacientes para el grupo N y 85 pacientes el grupo D).

### **Características demográficas y antropométricas**

Se observó un franco predominio del sexo masculino (73,1 %). No se encontró diferencia significativa en cuanto al género entre los grupos de estudio. La edad promedio fue de 65 años. El grupo etario más representado fue de 50 a 65 años (47,4 %), seguido por el grupo de > 65 años (42,3 %), distribuidos el 50 % en el grupo N y el 34 % al D. A pesar de no evidenciarse diferencia estadística significativa entre los dos grupos, llama la atención la mayor frecuencia de pacientes > 65 años en el grupo N. El promedio del IMC fue >25 Kg/ talla cm<sup>2</sup>. El conglomerado de sobrepeso fue el más grande, con el 42,9 % del total. El mayor número de pacientes con sobrepeso fueron los del grupo N (53,3 %).

### **Características clínicas preoperatorias**

*El antecedente patológico cardiovascular que primó fue la hipertensión arterial, presente en el 72,6 % de la muestra; seguido del infarto miocárdico antiguo (33,7 %) y de insuficiencia cardíaca estable (23,4 %).* El 32,4 % de los pacientes tenían insertado stents intracoronarios. Para las variables cardiovasculares no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

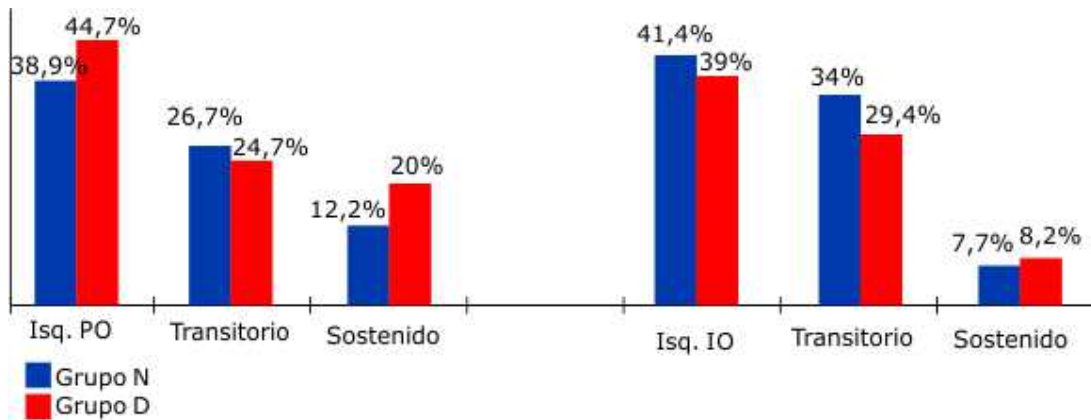
La enfermedad asociada más frecuente fue la dislipemia aterogénica (62,3 %); seguida de la diabetes mellitus (30,3 %) y la EPOC (25 %). En los antecedentes no cardiovasculares tampoco se demostró diferencia significativa entre ambos grupos. El estado físico ASA III concentró la mayor cantidad de pacientes (60,6 %), determinado por la repercusión sistémica de la enfermedad de base. La clase funcional NYHA más frecuente fue el III, en casi las 3/4 partes de la muestra. Al comparar estas variables no se apreciaron diferencias significativas. Estos datos, garantizan la homogeneidad entre los dos grupos de estudio y asegura la validez de las comparaciones.

### **Localización de la lesión angiográfica significativa**

La ubicación más frecuente de lesión coronaria significativa fue en la arteria descendente anterior (71,4 %), seguida de obstrucción del tronco coronario izquierdo (48 %) y de la enfermedad multivaso (46,3 %). Entre ambos grupos de estudio no se encontró diferencias significativas, en cuanto al tipo de lesión.

### **Isquemia aguda miocárdica (desplazamiento transitorio y sostenido del ST)**

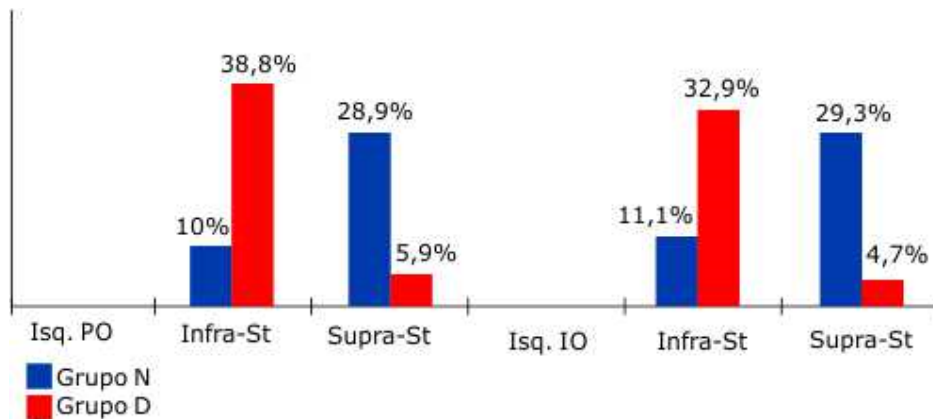
Al evaluar el tiempo de duración de la isquemia por medio del registro ECG del segmento ST se evidenció que el 40,2 % de los pacientes presentó isquemia miocárdica intraoperatoria, primando el desplazamiento transitorio. No se encontró diferencia significativa entre ambos grupos en este periodo. En el posoperatorio inmediato el 43 % de los pacientes presentó un episodio de isquemia, prevaleciendo igualmente la forma transitoria. Al comparar ambos grupos se halló que la isquemia miocárdica sostenida fue significativamente mayor en el grupo D (20 %) respecto al grupo N (12,2 %);  $p=0,04$ . Gráfico 1



**Gráfico 1.** Isquemia miocárdica perioperatoria transitoria y sostenida según grupos.

### Supra o Infra-desnivel del segmento ST

La forma de presentación más frecuente fue el infra-desnivel del segmento ST. Llama la atención el predominio de pacientes con infra-desnivel de este segmento en el grupo D y por el contrario el grupo N, presentó más pacientes con isquemia asociada a supra-desnivel del ST. Cuando se comparan ambos grupos se obtiene una diferencia estadísticamente significativa. Gráfico 2.



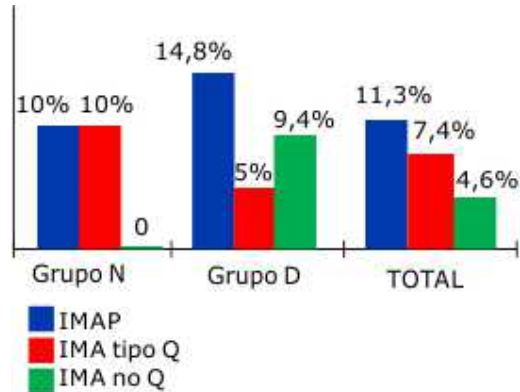
**Gráfico 2.** Desplazamiento del segmento ST perioperatorio y grupo de estudio.

### IMA perioperatorio y tipo de infarto miocárdico

La incidencia de IMA perioperatorio en el estudio fue de 11,3 %. El 75 % de los pacientes que registraron un episodio de isquemia miocárdica sostenida en el posoperatorio, sufrió un infarto del miocardio, correspondiendo al grupo N un 10 % y



al grupo D 14,8 %, donde el tipo no Q perteneció al 9,4 % de estos y por el contrario en el grupo N, ningún paciente registró este tipo de IMA; ( $p=0,002$ ). Al analizar ambos grupos se evidencia una diferencia significativa. Gráfico 3.



**Gráfico 3.** IMA perioperatorio según grupo de estudio. Tipicidad.

En el intraoperatorio la frecuencia cardiaca y la tensión arterial media fueron significativamente inferiores en el grupo D. En el posoperatorio se encontró diferencia significativa en los grupos de estudio para la variable TAM, que fue menor en el grupo D. No se observó diferencia significativa en ningún momento para la variable PVC, tabla 1.

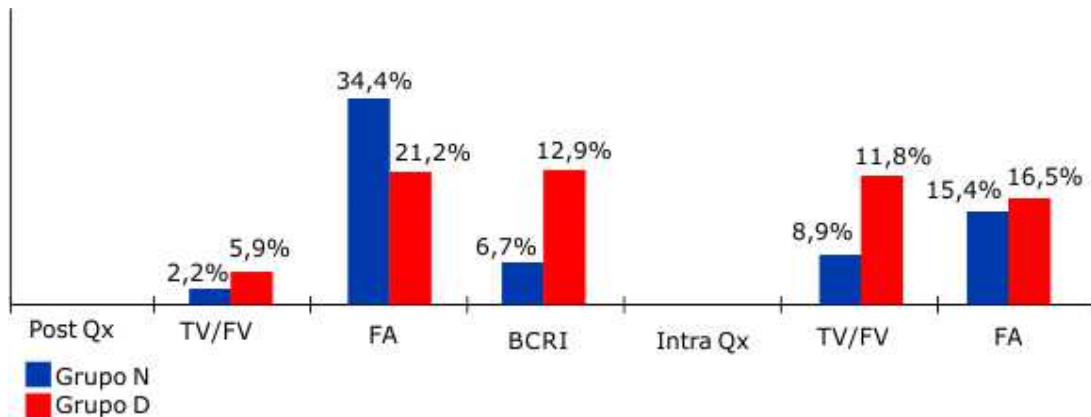
**Tabla 1.** Signos vitales perioperatorios

Signos vitales	Grupo N		GrupoD		Sig Estad.*
	X	DE	X	DE	
<b>Intraoperatorio</b>					
Frecuencia cardiaca	63,2	11,1	50,3	11,2	0,006
Tensión arterial media	80,2	8,5	61,4	8,3	0,003
Presión venosa central	6,1	2,2	5,8	2,1	0,172
<b>Posoperatorio</b>					
Frecuencia cardiaca	77,7	10,2	78,4	10,3	0,655
Tensión arterial media	86,0	10,5	67,1	11,8	0,003
Presión venosa central	6,6	2,6	6,9	2,7	0,150

\*test de student.

Fuente: Investigación realizada

La arritmia que se presentó con mayor frecuencia, tanto en el intra como en el posoperatorio, fue la fibrilación auricular. Al observar ambos grupos se observa una diferencia significativa para la FA posoperatoria, que fue más frecuente en el grupo N (34,4 %) v/s grupo D (21,2 %);  $p= 0,037$ . Por el contrario un nuevo patrón de BCRI fue superior en el grupo D (12,9 %). Gráfico 4.



**Gráfico 4.** Arritmias cardíacas perioperatorias según grupo de estudio.

El ecocardiograma transtorácico (ETT) posoperatorio, muestra que la alteración de la motilidad segmentaria más frecuente fue la hipocinesia, seguida de la discinesia. De los pacientes infartados 17 mostraron movimientos discinéticos septales y 12 sufrieron acinesia septo-apical. La acinesia primó en el grupo tratado con diltiazem (9,4 %);  $p=0,05$ , [tabla 2](#).

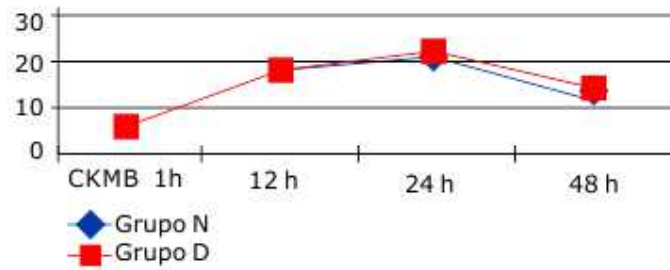
**Tabla 2.** Eco cardiograma posoperatorio

Ecocardiograma transtorácico posoperatorio	GrupoN		GrupoD		Total		Sig Estad
	#	%	#	%	#	%	
Hipocinesia	34	37,8	29	34,1	63	36,0	0,36
Discinesia	10	11,1	11	12,9	21	12,0	0,44
Acinesia	4	4,4	8	9,4	12	6,9	0,05
FeVI < 40%	12	13,3	13	15,3	25	14,3	0,33

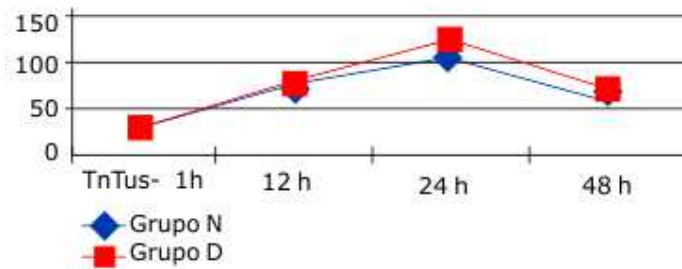
Fuente: Investigación realizada

### Biomarcadores de necrosis miocárdica posoperatoria (BNM)

El momento de máxima elevación para ambos BNM fue a las 24 h del posoperatorio inmediato. Entre grupos se encontró valores más elevados para la troponina T ultra sensible en el grupo D, respecto al grupo N, a las 24 h de su evolución, con un valor significativo de  $p= 0,042$ . [Gráfico 5 y 6](#).



**Gráfico 5.** Curva enzimática de la CK-MB según grupo de estudio.



**Gráfico 6.** Curva enzimática de la TnTus según grupo de estudio.

### Eventos adversos y complicaciones asociadas

Los efectos adversos no fueron significativos de forma general. La hipotensión sostenida con valores de TAM  $<60 \text{ mm/Hg} > 20 \text{ min}$ , fue superior en el grupo D (30,5 %), respecto al grupo N (5,5 %);  $p= 0,002$ .

La complicación más frecuente en el posoperatorio fue la disfunción renal aguda (23,4 %), seguida por el sangrado mediastinal (16 %), reinterviniéndose a 13 pacientes. Se evidenció una diferencia significativa para ambos grupos de estudio en asociación con el bloqueo aurículo-ventricular, donde este trastorno fue superior en el grupo D (15,3 %), v/s grupo N (4,4 %);  $p=0,01$ . La disfunción pulmonar también fue mayor en este grupo (11,8 %), v/s grupo N (6,2 %);  $p=0,05$ . La mortalidad global de los pacientes intervenidos por revascularización coronaria sin circulación extracorpórea fue de 5,7 %. No se encontró diferencia significativa entre ambos grupos en esta variable.

### DISCUSIÓN

Durante la última década, varios ensayos clínicos y metanálisis han testado en pacientes cardiopatas isquémicos estables distintas estrategias farmacológicas para limitar el daño por isquemia y/o reperfusión, el tamaño del infarto y la morbilidad asociada. La reciente popularidad de la cirugía cardíaca sin circulación extracorpórea ha precisado el desarrollo de diversas estrategias de

protección miocárdica contra la isquemia, que siguen basándose en el equilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno.

Los datos más recientes siguen mostrando un contundente predominio masculino sobre las mujeres de la enfermedad coronaria y el infarto miocárdico perioperatorio en particular en todos los grupos etarios.<sup>1</sup> A pesar de no evidenciarse diferencia significativa entre ambos grupos, llama la atención que > 50 % del grupo N, tenían una edad superior a los 65 años y en el grupo D solamente un 34 %; por lo suponemos que el primero tiene un mayor riesgo de sufrir un evento isquémico agudo, trastornos del ritmo cardiaco e IMA, lo que puede estar relacionado con la edad avanzada.

Tanto la baja FeVI como la insuficiencia cardiaca congestiva son predictores independientes de mortalidad y otros episodios cardiacos adversos mayores. La enfermedad coronaria es la causa más frecuente de insuficiencia cardiaca y está presente en un 60-70 % de los pacientes con este síndrome, asociado a FeVI disminuida. La insuficiencia cardiaca es una de las complicaciones más frecuentes y mortales de este síndrome en la población geriátrica.<sup>14</sup>

Las lesiones angiográficas coronarias complejas que incluye la lesión del tronco coronario izquierdo (TCI), enfermedad coronaria multivaso (ECM) y el lecho distal deficiente se asocian a un elevado riesgo de muerte y/o sufrir complicaciones graves a corto plazo como IMA perioperatorio, fallo de bomba, shock cardiogénico y arritmias ventriculares malignas.<sup>7,11,13</sup>

El ECG es un punto clave para definir las alteraciones sugestivas de isquemia e IMA perioperatorio, según las guías de consenso revisadas que establece los criterios de episodios isquémicos transitorios y eventos sostenidos. La incidencia de isquemia miocárdica perioperatoria en esta serie fue de 41 %. Este resultado coincide con lo hallado por otros autores, con un índice en un rango de 30- 60 % para intervenciones de revascularización coronaria.<sup>1,2,13,15</sup>

En este estudio la isquemia miocárdica aguda sostenida fue significativamente mayor en el grupo D respecto al grupo N, ver gráfico 1. La importancia de este trastorno radica en la asociación estrecha que existe, entre el tiempo de isquemia y el riesgo de sufrir infarto agudo del miocardio y muerte.<sup>1,6,13,15,16</sup> Este resultado sugiere una mejor protección contra el daño isquémico con el empleo de nitroglicerina.

Tras la aparición de la isquemia miocárdica, la muerte celular histológica no es inmediata, sino que tarda algún tiempo en producirse, apenas 20 min o menos. Pasan varias horas antes de que se pueda identificar necrosis miocárdica mediante examen macroscópico y/ o microscópico *post mortem*. La necrosis completa de las células miocárdicas en riesgo requieren de 2- 4 h o más, dependiendo de si hay circulación colateral a la zona isquémica u oclusión arterial coronaria persistente o intermitente, la sensibilidad de los miocitos a la isquemia, el acondicionamiento previo y la demanda individual de oxígeno y nutrientes.<sup>13</sup>

La incidencia global de IMA fue de 11,3 %, correspondiendo al grupo N 10 % y al grupo D 14,8 %. El tipo más frecuente de IMA en la muestra fue el tipo Q. Este resultado no coincide con la literatura revisada que registra como la forma más frecuente al infarto miocárdico tipo no Q, precedido de infra desnivel del ST o sin elevación persistente de este segmento.<sup>2,7,9</sup> Llama la atención que los pacientes con IMA tipo no Q, fueron en su totalidad del grupo tratado con diltiazem y por el contrario en los tratados con nitroglicerina, ninguno registró este tipo de complicación; (p= 0,002). Ver gráfico 3.

La forma de presentación más frecuente de la isquemia fue el infra desnivel del segmento ST. El grupo D registró el mayor número de pacientes con desnivel negativo de este, a diferencia del grupo N, donde primó el supra desnivel. El vaso espasmo del injerto arterial y/o de las arterias nativas, se traducen generalmente en el ECG con supra desnivel del segmento ST  $> 2$  mm, en derivaciones contiguas, colapso hemodinámico y arritmias ventriculares.<sup>8</sup> Los pacientes con diltiazem que registraron una elevación del segmento ST fueron ínfimos ( $< 6\%$ ), a diferencia de los pacientes tratados con nitroglicerina.

En la literatura revisada los resultados son muy dispersos. Una investigación publicada por Tabel y asociados,<sup>17</sup> concluyeron que la infusión de diltiazem mejora el flujo de la arteria mamaria izquierda, comparado con la nitroglicerina, jugando un rol importante en la prevención del espasmo coronario y del injerto arterial. Resultado similar fue referido por Zhang<sup>18</sup> que evaluó la efectividad del diltiazem en la prevención del vaso espasmo coronario. Sin embargo Oz y colaboradores,<sup>19</sup> en un estudio reciente donde compararon estas drogas, obtuvieron un resultado diferente, concluyendo que la nitroglicerina es preferible al diltiazem en la prevención del espasmo del injerto arterial, más segura, efectiva, mejor tolerada y menos costosa que el diltiazem, por lo que sugieren que la NTG debía ser el agente de elección para prevenir el espasmo arterial posterior a la intervención quirúrgica. Otros autores consideran que el diltiazem en infusión, solo es beneficioso en la prevención del espasmo del injerto coronario, pero no en relación con la profilaxis del daño por isquemia - reperfusión y el IMA perioperatorio.<sup>6,8,9,10,19</sup>

Weng y asociados,<sup>20</sup> reconocieron como factores claves en la prevención del vaso espasmo coronario, la optimización de la oxigenación y el medio interno, corrección de la acidemia y de factores precipitantes; sin registrar diferencias al comparar el empleo de nitroglicerina y el diltiazem, ambas en infusión continua.

Durante el proceder quirúrgico tanto la frecuencia cardíaca como la tensión arterial media fueron significativamente inferiores en el grupo tratado con diltiazem, comparado con el uso de nitroglicerina. La dosis utilizada para la NTG en esta serie, permitió mantener un valor promedio para la TAM de 80 mm/Hg; a pesar del descenso en la precarga que este fármaco produce, el valor promedio de la PVC fue superior a 6 m/ Hg. En este grupo se obtuvo un valor medio del índice de Buffington de 1,26, variable que se establece según la ecuación TAM/ FC y que se considera un predictor indirecto de isquemia miocárdica, en relación con el equilibrio entre el aporte y demanda de oxígeno, sobre la base de asegurar una precarga óptima.<sup>6,10</sup>

Si el paciente con infusión de nitroglicerina, presenta hipotensión arterial (TAM  $< 60$  mm/Hg), con las diferentes posiciones cardíacas, necesarias para la realización de las anastomosis coronarias distales, se debe aumentar la precarga, bien elevando las piernas o mediante la administración de fluidos, ya que esta droga no afecta la frecuencia cardíaca, ni la contractilidad miocárdica. A diferencia de esta, en el paciente con hipotensión arterial asociada al diltiazem, el efecto bradicardizante e inotrópico negativo de este fármaco, no permite un incremento inmediato de la precarga.<sup>2,6,10</sup>

Una presión de perfusión adecuada es esencial para un aporte miocárdico de oxígeno. Fisiológicamente, la presión diastólica aórtica es la determinante de la perfusión coronaria. Clínicamente, su medida más próxima es la tensión arterial media. Durante la anestesia una TAM  $< 60$  mm/ Hg. o una presión de perfusión coronaria (PPC)  $< 50$  mm/ Hg, se asocian a isquemia intraoperatoria, estos datos concuerdan con la literatura publicada sobre la cirugía coronaria sin bomba, donde la PAM mínima aceptada oscila entre 60 y 70 mm/ Hg. Parece aconsejable mantener una TAM = 70 mm Hg. porque así se permite un margen de seguridad sobre la PPC crítica.

Un valor inferior es aceptable siempre que no aparezcan signos de isquemia. Si la TAM cae por debajo de 60 mm/Hg se recomienda suspender la infusión del vasodilatador e iniciar terapia vasopresora de rescate.<sup>8,19</sup>

Durante la intervención quirúrgica la arritmia más frecuente fue la fibrilación auricular en el 15,4 % de los pacientes estudiados. De igual manera sucedió en el posoperatorio inmediato, donde se observó en el 28 % de la muestra. La FA posoperatoria fue significativamente menor en el grupo tratado con diltiazem, comparado con los tratados con nitroglicerina, probablemente relacionado con el promedio de edad más alto en este último grupo, donde más del 50 % eran mayores de 65 años.

La fibrilación auricular posoperatoria es la complicación más frecuente de la cirugía cardiovascular, con una incidencia que oscila entre 10- 65 %, con un pico de registro en los primeros días, debido a la descarga simpática y el estrés exagerado. La génesis de esta entidad tiene relación, en general, con factores crónicos que actúan como sustrato (cardiopatía) y con factores agudos que actúan como desencadenantes. En relación al tipo de intervención, esta entidad aparece en el 25- 40 % de la cirugía de revascularización coronaria.<sup>21</sup>

Un metanálisis publicado por Duminda y asociados,<sup>22</sup> encontraron entre los efectos beneficiosos de los anti cálcicos, la prevención de taquiarritmias supraventriculares, asociados a una reducción de la FA posoperatoria; así como una mejoría en el balance entre demanda y aporte de oxígeno a través de su efecto cronotrópico negativo, reductor de la precarga y la vasodilatación coronaria.

Un nuevo patrón de BCRI fue registrado en el posoperatorio en el 9,7 % de los pacientes estudiados, esta alteración eléctrica fue significativamente superior en el grupo D. De los 12 pacientes que sufrieron un IMA perioperatorio en este grupo, 11 registraron en su ECG, un nuevo patrón de BCRI en el posoperatorio.

El BCRI aparece entre los criterios que condicionan los puntos claves para la definición por consenso de infarto agudo del miocardio, sobre la evidencia de necrosis miocárdica en un contexto clínico consistente con isquemia miocárdica, publicado recientemente por varias federaciones.<sup>13</sup>

La ecocardiografía transesofágica intraoperatoria se considera un monitor sensible y precoz de isquemia. También debe considerarse la ecocardiografía transtorácica posoperatoria. Entre sus hallazgos más frecuentes se señalan: la nueva anormalidad de la motilidad parietal regional (disinergia) que incluye: hipocinesia, acinesia y discinesia; disminución del engrosamiento sistólico endomiocárdico, adelgazamiento mural diastólico y disminución de la FeVI.<sup>13</sup>

De los pacientes infartados 17 mostraron movimientos discinéticos septales y 12 sufrieron acinesia septo-apical. La acinesia fue significativamente superior en los pacientes tratados con diltiazem, en relación con el mayor número de pacientes que sufrieron un infarto miocárdico agudo.

El momento de máxima elevación para ambos biomarcadores utilizados en el presente estudio, fue a las 24 h del posoperatorio inmediato, disminuyendo a las 48 h. Se ha descrito una elevación de biomarcadores sobre el límite superior al normal en el 62-90 % de los pacientes intervenidos lo que supone un grado de lesión miocárdica que se considera inevitable en relación con el procedimiento. Si se entiende el aumento de los biomarcadores como inherente al propio acto quirúrgico, y se quieren utilizar para el diagnóstico de IMA perioperatorio, es fundamental determinar un punto de corte, tanto para la CK- MB, como para la TnT que tenga la sensibilidad y

especificidad suficientes. Actualmente se acepta por convención arbitraria que los valores de estos biomarcadores sean superiores a diez veces el valor del límite superior de referencia como mínimo.<sup>7,13</sup>

Los biomarcadores de necrosis miocárdica son marcadores tempranos, con alta sensibilidad y especificidad para diagnóstico de IMA. El pico normal tras la intervención sin complicaciones se obtiene entorno a las 12 h y decrece a las 24 h; en caso de daño miocárdico establecido la cinética de liberación es diferente, con un pico más tardío y más prolongado en el tiempo.<sup>13</sup>

Al comparar ambos grupos, solo se encontraron valores más elevados para la TnTus en el grupo D, (X=125,2 pg/ml) al compararlo con el grupo N, (X=97,7 ng/ml), a las 24 h de su evolución; p=0,042. Esto quizás este asociado al mayor número de pacientes del grupo D con isquemia miocárdica sostenida en el posoperatorio y de IMA perioperatorio.

En cuanto a los efectos adversos estos no fueron significativos de forma general para ambas drogas. La hipotensión sostenida con valores de TAM menores de 60 mm/Hg por más de 20 min, fue significativamente superior en el grupo D, respecto al grupo N y estuvo asociada a la disminución de la precarga asociada al efecto vasodilatador del diltiazem durante la sub-luxación cardiaca, durante la anastomosis distal del territorio de la circunfleja.

La complicación más frecuente en el posoperatorio inmediato encontrada en esta serie, fue la disfunción renal aguda, seguida por el sangrado mediastinal y el síndrome de bajo gasto cardiaco. Para estas variables no se encontraron diferencias significativas entre grupos. Respecto al bloqueo aurículo- ventricular fue superior su incidencia en el grupo D (15,3 %), comparado con el grupo N, que se observó en apenas el 4,4 %; p= 0,01. El BAV determinó, en este grupo una mayor necesidad del uso de marcapaso epicárdico transitorio. Entre los efectos adversos asociados al uso del diltiazem, se ha señalado la aparición de bloqueo sino-auricular y bloqueo AV de II, e incluso de III grado.<sup>4,24</sup>

Otras estrategias más avanzadas de cardio protección farmacológica contra el daño por isquemia-reperfusión están siendo ampliamente estudiadas. La preservación de la proteincinasa G tiene múltiples efectos protectores. Además de retrasar la normalización del Ph y reducir las oscilaciones del calcio, parece que tiene efectos mitocondriales directos que dificultan la permeabilización mitocondrial. De hecho, hay amplia evidencia del efecto protector de los tratamientos que normalizan el GMP cíclico al principio de la reperfusión, bien sea mediante la estimulación de la guanilatociclasa particulada usando péptido natriurético o mediante la estimulación directa e independiente del óxido nítrico por la guanilatociclasa soluble.<sup>25</sup>

Los datos disponibles hacen esperar que, con el esfuerzo combinado de investigadores, académicos y la industria, la prevención del daño por isquemia y/o reperfusión sea una realidad que mejore la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes y limite el impacto social de la cardiopatía isquémica en un futuro próximo.

## CONCLUSIONES

Se concluye que la infusión endovenosa perioperatoria de nitroglicerina provee mejor efecto cardio protector que el diltiazem, esto se evidencia en la prevención de la isquemia miocárdica sostenida, asociada a una menor liberación de troponina T en pacientes revascularizados coronarios sin CEC. La nitroglicerina provee una mejor estabilidad hemodinámica y tolerancia que el empleo de diltiazem. El diltiazem se asocia a una disminución del riesgo de fibrilación auricular posoperatoria y de vasoespasmo coronario. Los efectos adversos y las complicaciones primaron con el uso del diltiazem. Los pacientes tratados con este fármaco tienen un riesgo 2,2 veces mayor de registrar un IMA perioperatorio.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ferreira González I. Epidemiología de la enfermedad coronaria. Rev Esp Cardiol. 2014. [Internet]. 2010 [Citado el 30 de noviembre de 2014]; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2013.10.003/>
2. Agüero MO, Cruz BR, Cabrera PA, Suárez LJ, Pérez M. Procedimiento quirúrgico de revascularización miocárdica sin circulación extra- corpórea: Antecedentes. Cuidados anestésicos. Rev Cub Anest Reanim. 2008; 7(2).Internet. [Citado el 14 de diciembre de 2012] Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/scar/indice.htm/>
3. Buchanan GL. "Elección de intervención coronaria percutánea o bypass en la enfermedad coronaria multivazo". Rev Esp Cardiol. 2013. Internet. [Citado el 21 de septiembre de 2014] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recep.2013.08.017/>
4. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Tratamiento médico del paciente sometido a Cirugía Cardíaca. Tratado de Cardiología, 6ta ed. Londres. 2006. Pp. 2538-69.
5. Rodríguez K, Herrera M, Machin J. Circulación extracorpórea en Cirugía Cardiovascular: en Guevara LA. Cirugía Cardiovascular. 1<sup>ra</sup> ed. La Habana. 2009. p. 53-93.
6. Cabrera AJ, Cruz BR, Suárez J. Anestesia en Cirugía Cardíaca: En Guevara LA: Cirugía Cardiovascular. 1<sup>ra</sup> ed. La Habana. 2009; 2:20-52.
7. Bueno Gonzales AM, Pérez Vela JM, et al. Diagnóstico y Alternativas terapéuticas en la isquemia miocárdica aguda perioperatoria en Cirugía Coronaria. Med Intensiva. 2010; 34(1):64-73.
8. Peix GA. Isquemia miocárdica aguda y enfermedad coronaria microvascular. Rev Cub Cardiol Cir Cardiovasc. 2010; 16(3):264-75.
9. García-Dorado D. Protección contra el daño miocárdico por Isquemia- reperfusión en la práctica clínica. Rev Esp Cardiol. 2014. Internet. [Citado el 4 de diciembre de 2014]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.01.011>



10. Shanewise JS. Off- pump coronary surgery: How do the Anesthetic considerations differ? *Anesthesiology Clin N Am.* 2008;21: 613-23.
11. Takeo SI. Preservation of mitochondrial function during ischemia as a possible mechanism for cardioprotection of diltiazem against ischemia/ reperfusion injury. *Biochem Pharmacol* 2010;67(3): 565-74.
12. Zhang P, Chen G. Cardioprotective effects of diltiazem infusion in the perioperative period in patients undergoing CABG. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008; 25(4): 553-59.
13. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simons ML. Tercera definición universal de infarto del miocardio. Documento de consenso de expertos: ESC / ACCF / AHA / WHF. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66 (2): 132. e1-e15. Internet. [Citado el 18 de febrero de 2014]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jac.2012.08.001/>
14. González-Chon O. Insuficiencia cardíaca y anestesia. *Rev Mex Anest.* 2012; 35 (1): 300-05. Internet. [Citado el 10 de septiembre de 2013] Disponible en: <http://www.medigraphic.com/rma>
15. Wijns W, et al. Guía de práctica clínica sobre revascularización miocárdica *Rev Esp Cardiol.* 2010; 63(12): 1485.e1-e76. Internet. [Citado el 10 de diciembre de 2013] Disponible en: <http://www.revespcardiol.org>
16. Hamm CW. Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del Síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol.* 2012; 65(2): 173.e1-e55. Internet. [Citado el 8 de julio de 2014] Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/guidelines>
17. Tabel Y, Erdal C. Diltiazem provides higher internal mammary artery flow than nitroglycerin during coronary artery bypass grafting surgery". *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009; 25(4): 553-59.
18. Zhang P, Chen G. Cardio-protective effects of diltiazem infusion In the peri-operative period in patients undergoing CABG. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008; 25(4): 553-59.
19. Oz M, Shapira, M, Joseph D, Alkon J. Nitroglycerin Is Preferable to Diltiazem for prevention of Coronary Bypass Conduit Spasm. *Ann Thorac Surg.* 2010; 70: 883-9
20. Weng ZC, Lin CY, Loh SH, et al. Coronary artery spasm after off-pump coronary artery bypass grafting. *Br J Surgery.* 2007; 77: 126-9.
21. Lezcano A. Fibrilación auricular en el posoperatorio de cirugía Cardiovascular. *Rev Conarec.* 2008; 97(1): 411-14.
22. Duminda N, Wijesundera D. Calcium Antagonists Reduce Cardiovascular Complications After Cardiac Surgery *J Am Coll Cardiol.* 2013; 41: 1496-505.
23. Cabrera MS, Maribio A. "Utilidad del ETE en el diagnóstico de Isquemia Miocárdica Intraoperatoria". *Rev Chilena Anestes.* 2005; 34(2): 16-25.

24. Robertson RM, Robertson D. "Fármacos usados en el tratamiento de la Isquemia miocárdica". En: Goodman LS, Gilman A. Bases farmacológicas de la terapéutica. 9<sup>na</sup> ed. Monterrey, NL. 2006. p. 813-35.

25. Bice JS, Keim Y, Stasch JP. "NO-independent stimulation or Activation of soluble guanylylcyclase during early reperfusion limits infarct size". Cardio Vasc Res. 2014; 101:220-8.

Recibido: 10 de diciembre de 2015

Aprobado: 25 de enero de 2015

*Julián D Guzmán Bonilla*: Hospital Hermanos Ameijeiras. La Habana. Cuba. Correo electrónico: [raul.cruz@infomed.sld.cu](mailto:raul.cruz@infomed.sld.cu).