

Daño miocárdico por reperfusión

Sergio M. Férrez Santander^a, Manlio F. Márquez^a, Marco A. Peña Duque^a,
Raymundo Ocaranza Sánchez^b, Erasmo de la Peña Almaguer^c y Guering Eid Lidt^a

^aInstituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. México DF. ^bInstituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México DF. México. ^cHospital Christus Muguerza. Monterrey NL. México.

El daño miocárdico por reperfusión se define como el efecto adverso producido al restablecerse la circulación y propiciar la llegada de sangre y nutrientes a las células previamente isquémicas. La restauración del flujo sanguíneo puede acompañarse de liberación de radicales libres de oxígeno, acumulación de calcio intracelular, alteración en el metabolismo celular, etc., situaciones que pueden condicionar un daño miocárdico funcional y estructural. Clínicamente, este daño puede manifestarse después del restablecimiento de la circulación coronaria previamente bloqueada, o después del uso de la bomba extracorpórea en cirugía cardíaca, manifestándose como miocardio aturdido o hibernante después de un episodio de síndrome coronario agudo, como fenómeno de «no reflujo» (daño microvascular) después de restablecer el flujo durante una angioplastia o de las denominadas arritmias por reperfusión y, sobre todo, después de la revascularización quirúrgica. El presente trabajo revisa las bases fisiopatológicas, las manifestaciones clínicas y las bases del tratamiento actual de cada una de estas entidades.

Palabras clave: *Aturdimiento miocárdico. Hibernación. Isquemia miocárdica. Reperfusión.*

Myocardial Reperfusion Injury

Myocardial reperfusion injury is defined as the adverse effects that ensue upon restoration of the circulation, which allows blood and nutrients to reach cells previously subjected to ischemia. Restoration of blood flow can be accompanied by the release of oxygen free radicals, the appearance of intracellular calcium overload, and alterations in cell metabolism—all situations that can give rise to functional or structural myocardial injury. Clinical signs of injury may appear after circulation is restored or after the use of extracorporeal circulation during heart surgery, and are manifested as stunned or hibernating myocardium after acute coronary syndromes, as the no-reflow phenomenon (microvascular injury) after blood flow is restored during angioplasty or after «reperfusion arrhythmia», and especially after surgical revascularization. This review examines the pathophysiological substrates, clinical manifestations and current approaches to treatment for each of these entities.

Key words: *Myocardial stunning. Hibernation. Myocardial ischemia. Reperfusion.*

INTRODUCCIÓN

Rosenkraz y Buckberg¹ definieron el concepto de daño por reperfusión para referirse a los mecanismos que disminuyen el éxito e inclusive producen alteraciones funcionales y estructurales durante el restablecimiento del flujo sanguíneo en una arteria coronaria previamente ocluida². Contrariamente a lo esperado, la reintroducción de calcio u oxígeno, elementos ausentes durante la isquemia, aceleraba el daño durante la reperfusión. Su contraparte clínica se encontró en el

terreno de la cirugía cardíaca, donde cirujanos y anesestesiólogos observan cotidianamente los efectos del restablecimiento de la circulación normal después del uso de circulación extracorpórea, consistentes en disfunción contráctil y la aparición de arritmias ventriculares. Posteriormente, Braunwald y Kloner³ hicieron notar la existencia de efectos adversos (miocardio aturdido y arritmias por reperfusión) a causa de la reperfusión en los pacientes sometidos a trombólisis. Efectos adversos similares se han descrito después de la recanalización de las arterias coronarias epicárdicas durante la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP). En muchas ocasiones el cardiólogo se enfrenta a los siguientes interrogantes:

- ¿Por qué no se restablece un flujo normal después de lograr una reapertura arterial coronaria exitosa?
- ¿Por qué en algunos pacientes aparece disfunción

Correspondencia: Dr. S.M. Férrez Santander.
Subdirección de Enseñanza. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.
Juan Badiano 1, Sección XVI, Tlalpan 14080. México, DF. México.
Correo electrónico: sergio.ferez@cardiologia.org.mx

ABREVIATURAS

- ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea.
- ATP: adenosintrifosfato.
- ECC: ecocardiografía con contraste.
- FDG: fluorodesoxiglucosa.
- FV: fibrilación ventricular.
- GIK: glucosa-insulina-potasio.
- IAM: infarto agudo de miocardio.
- ICAM-1: molécula de adhesión intercelular tipo 1.
- IRM: imagen por resonancia magnética.
- NHE-1: intercambiador de Na/H tipo 1.
- NO: óxido nítrico.
- RM: resonancia magnética.

ventricular izquierda después de obtener la recanalización arterial coronaria?

- ¿Cuáles son los mecanismos que favorecen esa disfunción?
- ¿La recanalización coronaria es sinónimo de reperfusión miocárdica?
- ¿Qué es el aturdimiento miocárdico?
- ¿Es éste sinónimo de daño por reperfusión?
- ¿Qué es el fenómeno de «no reflujo»?
- ¿Existen arritmias por reperfusión miocárdica en el ser humano?
- ¿Tiene o no importancia la presencia de circulación colateral coronaria funcional?
- ¿Por qué el miocardio permanece desde horas hasta semanas con la función contráctil deprimida, pese a que el flujo sanguíneo se haya restablecido?

FISIOPATOLOGÍA

La disminución de la perfusión tisular por la oclusión de una arteria coronaria produce una serie de eventos que incluyen (fig. 1) disminución de la fosfocreatina⁴ y detención del metabolismo aeróbico seguida de inicio del metabolismo anaeróbico, lo que condiciona la generación de diferentes metabolitos (lactato, radicales libres, etc.) tóxicos para la célula. Si la oclusión persiste en ausencia de una adecuada circulación coronaria colateral, el déficit de perfusión resultará en un daño estructural irreversible, y finalmente llevará a las células a la muerte (fig. 2). Si la reperfusión ocurre antes de que el daño sea irreversible, la célula puede recuperarse. Sin embargo, en contra de lo esperado, algunas células miocárdicas sufren mayor daño una vez que el flujo coronario se ha restablecido⁵. Este daño condicionado por la reperfusión se ha relacionado, entre otras causas, con el incremento brusco del oxígeno y del calcio^{6,7} que ocurre después

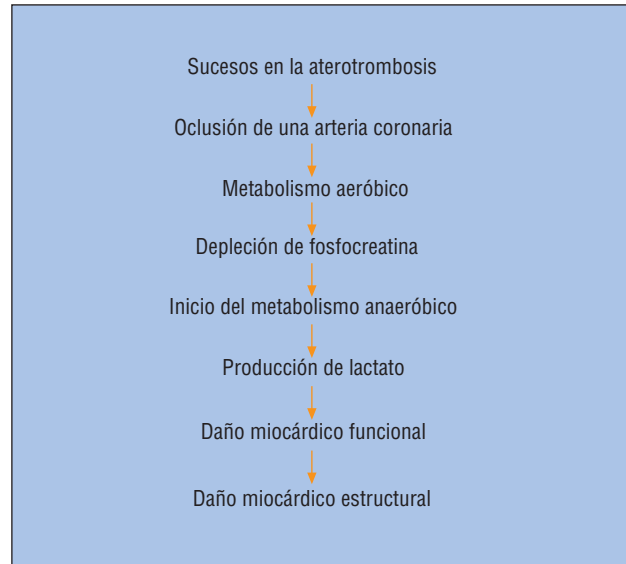


Fig. 1. Fisiopatología del daño por isquemia tisular.

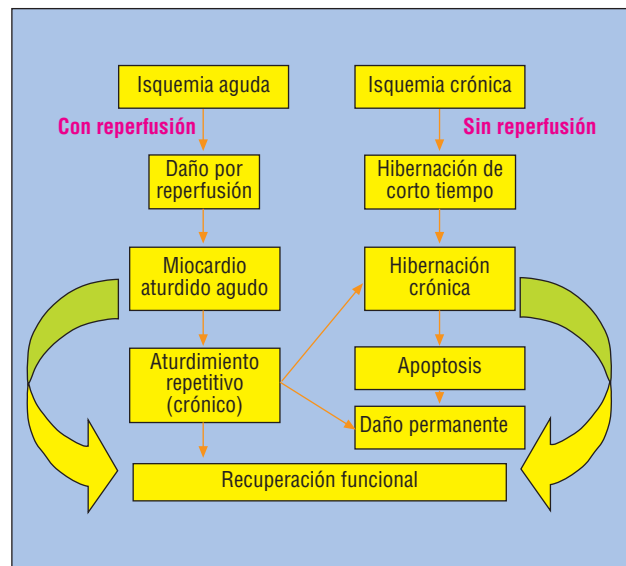


Fig. 2. Fisiopatología de la isquemia-reperfusión.

de la reperfusión⁸, con la generación de radicales libres⁹, con disfunción mitocondrial¹⁰, con la infiltración de diversas células inflamatorias y la generación de múltiples factores humorales mediadores de la inflamación¹¹, así como con diversos productos resultantes de las alteraciones en el metabolismo de la glucosa y de los ácidos grasos.

Radicales libres

Al restaurar el flujo sanguíneo en corazones isquémicos se producen radicales libres derivados de oxígeno tales como el anión superóxido (O₂⁻), los radicales hidroxilos (OH⁻) y el peróxido de hidrógeno (H₂O₂),

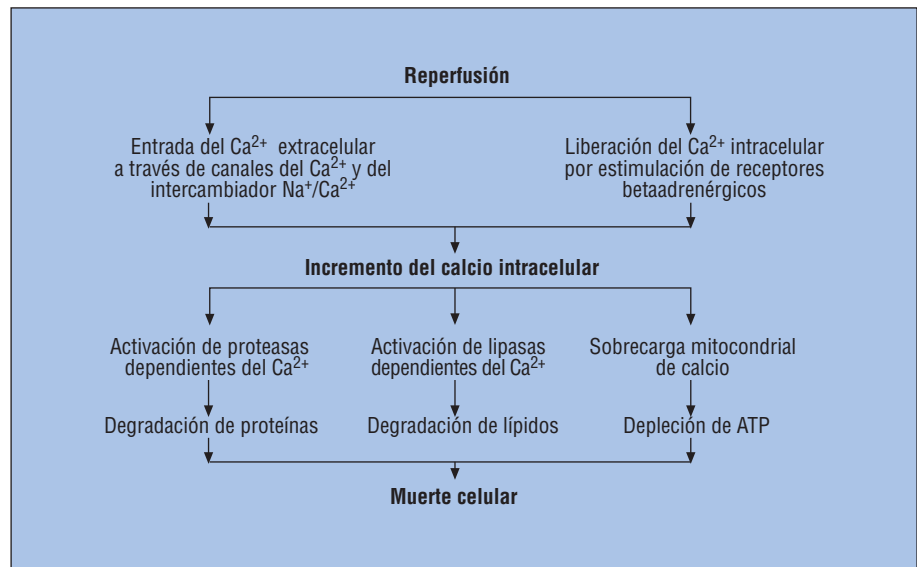


Fig. 3. Fisiopatología del daño celular inducido por el calcio durante la reperfusión. APTP: adenosintrifosfato.

que poseen la capacidad de dañar las membranas celulares¹². La peroxidación lipídica de las membranas produce daño estructural y funcional, que condiciona un aumento en la permeabilidad de la membrana al calcio, lo que finalmente conlleva un incremento en el calcio intracelular¹³. Los 3 principales mecanismos de daño por radicales libres son: la peroxidación de lípidos, la oxidación de las proteínas y la rotura del ADN. Existen 2 vías mediante las cuales los radicales superóxido pueden generar radicales hidroxilo. Una de ellas involucra la participación del óxido nítrico (NO) por la formación de un compuesto denominado peroxinitrito, compuesto tóxico, inestable y altamente reactivo que causa peroxidación de lípidos y daño miocárdico¹⁴. Estudios durante la realización de ACTP demuestran la presencia de marcadores indirectos de la producción de radicales libres en la sangre del seno coronario (malondialdehído, ácido úrico y glutatión oxidado)¹⁵.

Reentrada de calcio

La reentrada de calcio al interior de una célula miocárdica, previamente privada de este elemento, produce un daño celular severo caracterizado por una marcada elevación de las enzimas cardíacas y la formación de las denominadas «bandas de contracción» (fig. 3). Se ha logrado identificar que las concentraciones elevadas de calcio en el interior de la célula conducen a la necrosis de ésta y se ha encontrado una relación con la sobreexpresión del gen del receptor betaadrenérgico¹⁶. Entre los eventos posteriores a la reperfusión, se encuentra una acumulación importante de este ion en las mitocondrias. Al ser privadas de oxígeno, se produce una disminución de los valores celulares de adenosintrifosfato (ATP) y un incremento

del fosfato, lo que limita la salida del calcio de la célula y produce la acumulación de éste en su interior, también con alteración local del sistema de renina-angiotensina cardíaca¹⁷. Se pierde así la capacidad para restablecer la homeostasis del calcio. De esta manera, al reoxigenar a la célula, la mitocondria es sometida al influjo masivo de calcio y se produce un aumento en la permeabilidad, la inhibición de la síntesis de ATP¹⁸ y las alteraciones en el acoplamiento excitación-contracción, lo que condiciona el daño a la célula con disfunción ventricular¹⁹ y a la microcirculación miocárdica, por lo que los estudios actuales valoran el uso de antagonistas del calcio aun en experimentación²⁰.

Intercambiador de sodio por hidrógeno^{21,22}

La detención del metabolismo aeróbico provoca que se inicie un metabolismo anaeróbico que genera ácido láctico y la subsecuente producción de iones hidrógeno y el desarrollo de acidosis intracelular. Esta acidosis tiene un importante efecto inotrópico negativo por lo que la célula miocárdica tiene que recurrir a varios mecanismos para mantener su pH intracelular²³. En los humanos el intercambiador de Na/H tipo 1 (NHE-1) es el más importante; la acidosis intracelular resultante de la isquemia activa al NHE-1 con eliminación de H⁺ intracelular, que a su vez activa a la ATP Na/K, lo que al progresar la isquemia hace que el miocito sea incapaz de regular la sobrecarga de Na, que trata de intercambiarlo por Ca⁺⁺, por lo que provoca un incremento del Ca⁺⁺ intracelular con el desarrollo final de daño tisular y muerte celular²⁴. Múltiples estudios han demostrado que la inhibición de este mecanismo mejora la función contráctil posterior a la isquemia²⁵.

Desacoplamiento excitación-contracción

Se ha demostrado que durante el daño por reperfusión existe una alteración en el acoplamiento excitación-contracción. Así, incluso con valores normales (o incluso supranormales) de calcio intracelular, las contracciones son de menor magnitud que lo normal. ¿Cuál es la explicación de este fenómeno? Ya que la activación eléctrica es normal en el miocardio aturdido²⁶, se había señalado la posibilidad de que existiera una disfunción del retículo sarcoplasmático que condicionaría una disminución de la liberación de calcio. Sin embargo, esta hipótesis no fue corroborada y actualmente ha quedado demostrado que en realidad lo que sucede es que los miofilamentos se vuelven insensibles al calcio²⁷. De esta manera, el aturdimiento miocárdico puede ser visto como una «enfermedad de los miofilamentos» de carácter adquirido y reversible²⁸.

Proceso inflamatorio

Uno de los sucesos inducidos por la reperfusión es la acumulación de leucocitos en el área isquémica. Los neutrófilos²⁹ se unen a las células miocárdicas a través de moléculas especializadas denominadas moléculas de adhesión intercelular, como la ICAM-1, que aparece en la superficie de los miocitos como resultado de la estimulación de éstos por la interleucina 6. Los neutrófilos y monocitos activados y llevados hacia el miocardio durante la reperfusión liberan diversas sustancias tóxicas para las células endoteliales³⁰ y miocárdicas, incluidos radicales libres, proteasas, elastasas y colagenasas³¹. El daño a las células endoteliales produce alteraciones en la vasorrelajación, interfiere con los mecanismos antitrombóticos del endotelio y es capaz de inducir una respuesta inflamatoria que condiciona el incremento de la permeabilidad capilar, y favorece la adhesión plaquetaria y la infiltración de más leucocitos hacia el miocardio.

Plaquetas

Durante la reperfusión se produce una activación plaquetaria mediada en parte por la acción de los radicales libres. Esta activación plaquetaria puede condicionar daño tisular, además de que puede inducir trombosis con el subsiguiente riesgo de reoclusión arterial³². En animales de experimentación la depleción de las plaquetas es capaz de evitar el daño por reperfusión³³.

Óxido nítrico

El NO se sintetiza a partir del aminoácido L-arginina en las células endoteliales y desempeña un papel importante en la regulación del tono vascular, con un efecto vasodilatador³⁴. Otras de sus funciones son la

inhibición de la función plaquetaria, así como la inhibición de la proliferación y migración de las células de músculo liso. El NO tiene una acción controvertida en la producción del daño por reperfusión³⁵. Por un lado, su ausencia se ha relacionado con una mayor adhesión de los neutrófilos al endotelio vascular y condiciona un incremento en el tono vascular coronario. Así, las sustancias donadoras de NO han mostrado un efecto cardioprotector durante la reperfusión. Sin embargo, también existe evidencia de que el NO es capaz de condicionar daño miocárdico durante la reperfusión por varios mecanismos, incluida la formación de radicales libres. Por ello, sustancias inhibitoras de la formación de NO pueden también ser cardioprotectoras³⁶. El papel exacto del NO en la producción del daño por reperfusión y el efecto de su manipulación farmacológica están aún por definirse.

Alteraciones metabólicas durante la reperfusión

Durante la isquemia, la ausencia de oxígeno y de sustratos oxidables (glucosa, ácidos grasos, etc.) provoca la disminución de la fosforilación oxidativa y, por ende, de la producción de ATP. En condiciones normales, las células miocárdicas oxidan preferentemente ácidos grasos. Cuando el corazón se somete a isquemia, no se observan cambios en la utilización de los sustratos respecto a un miocardio normal³⁷. Sin embargo, cuando el miocardio es reperfundido y ocurre un aturdimiento, rápidamente se producen ajustes en la utilización de los sustratos, y se observa un uso preferencial de ácidos grasos de cadena larga para el metabolismo energético³⁸. Así, si se reperfunde el corazón con una mezcla de los sustratos oxidables antes mencionados, los ácidos grasos son los que aportan la mayor parte de la energía (el 57-63%). La isquemia es capaz de producir translocación de los receptores de glucosa GLUT-4 y GLUT-1³⁹. El aporte de glucosa puede favorecer la formación de piruvato y, en consecuencia, la producción de ATP⁴⁰, y en el miocardio no isquémico puede cambiar el metabolismo basado en los ácidos grasos a uno basado en la glucosa. En animales de experimentación se ha demostrado que cuando se estimula la oxidación de la glucosa por parte del miocardio aturdido, la recuperación contráctil es más rápida y completa⁴¹.

Disfunción endotelial y mecanismos relacionados con el fenómeno de «no reflujo»

El daño al endotelio vascular coronario comienza en los primeros minutos de la reperfusión y progresa con el tiempo. La importancia de la disfunción endotelial consiste en que es el punto de partida del denominado fenómeno de «no reflujo». Se han propuesto 4 mecanismos para explicar la disminución del flujo corona-

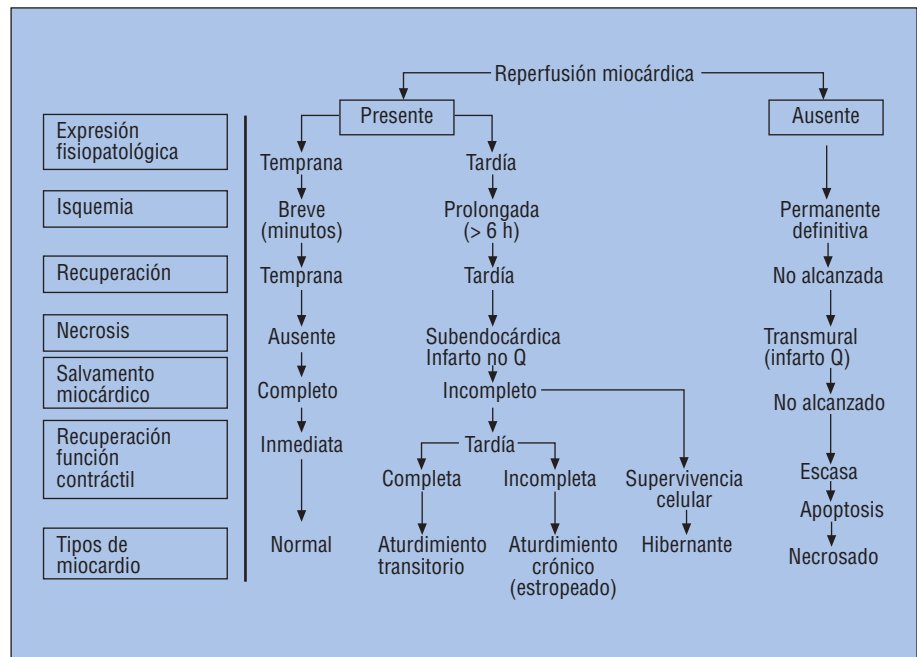


Fig. 4. Comportamiento del miocardio en la isquemia y la reperfusión.

rio después de la reperfusión, es decir para explicar el fenómeno de «no reflujo»⁴²: a) edema intracelular e intersticial que produce compresión extravascular de las arterias y arteriolas; b) daño a las células de músculo liso coronario con aumento del tono vascular y falta de relajación frente al estímulo con acetilcolina; c) liberación alterada (disminuida) de NO que se acompaña de un aumento del tono vascular, y d) bloqueo capilar por material tromboembólico. Debido a que hay evidencia de que la permeabilidad de la arteria causante del infarto no necesariamente garantiza la perfusión tisular, los estudios están dirigidos a un mayor conocimiento de los acontecimientos fisiopatológicos de la microcirculación relacionados con fenómenos isquémicos. Los términos hipoperfusión, mala función o disfunción de la microcirculación expresan un inadecuado flujo tisular. Respecto al daño isquémico, hay 2 etapas relacionadas con el tiempo: la obstrucción de la microcirculación y el daño por reperfusión. El fenómeno de «no reflujo» es sólo una manifestación del daño por reperfusión y corresponde a la etapa tardía de mala perfusión en la microcirculación.

Daño celular letal por reperfusión

Se define como la citólisis irreversible secundaria a la reperfusión en el tejido con células previamente isquémicas que aún mantenían reversibilidad al daño. Experimentos en animales apoyan esta hipótesis. Se ha demostrado que antes de la reperfusión existen zonas miocárdicas con daño reversible y que, al reperfundirlas, se incrementa el número de células muertas en el análisis mediante microscopía electrónica⁴³.

MIOCARDIO ATURDIDO

El concepto de miocardio aturdido surgió en 1975 con el trabajo del grupo de Vatner⁴⁴, que observó en animales de experimentación que el miocardio sometido a un breve período de isquemia y que no había sufrido un daño irreversible mostraba una disminución de la función miocárdica regional, la cual persistía incluso después de restablecido el flujo sanguíneo en forma completa y de que habían desaparecido los cambios electrocardiográficos. Posteriormente, Braunwald y Kloner⁴⁵ contribuyeron a caracterizar este fenómeno utilizando el término «aturdimiento miocárdico» para referirse a la disfunción ventricular postisquémica que persiste después de la reperfusión pese a que el daño fue reversible. Por lo tanto, el diagnóstico de aturdimiento miocárdico requiere que se presenten: a) isquemia transitoria; b) disfunción ventricular postisquémica; c) disfunción contráctil reversible con el tiempo, y d) miocardio que reciba un flujo normal o casi normal después del episodio isquémico⁴⁶. Los estudios han mostrado una relación entre el aturdimiento miocárdico y el daño por reperfusión⁴⁷. Múltiples variables intervienen, de manera favorable o desfavorable, en el desarrollo del miocardio aturdido, entre otras: la presencia y el grado de circulación colateral coronaria^{48,49}, la temperatura miocárdica, el nivel basal de la función miocárdica, el tamaño de la zona sometida a isquemia-reperfusión, la frecuencia cardíaca, la presión arterial y el flujo sanguíneo coronario. Se reconocen 2 tipos de daño por reperfusión, dependiendo del momento en que ésta se realiza: el daño por reperfusión temprana y el daño por reperfusión tardía. Esto se traduce en el aturdimiento agudo y el aturdimiento crónico (fig. 4 y tabla 1):

TABLA 1. Papel del calcio en las dos fases de aturdimiento miocárdico

	Fase I. Temprana transitoria	Fase II. Tardía establecida
Calcio citosólico	Aumentado	Normal
Contractilidad	Transitoriamente normal	Disminuida
Antagonistas del calcio	Benefician	Agravan
Calcioagonistas	Agravan	Benefician
Catecolaminas	Agravan	Benefician

– *Aturdimiento agudo.* La isquemia de corta duración (p. ej., 15 a 20 min en animales de experimentación) se sigue de un aturdimiento de corta duración. En la fisiopatología de este aturdimiento están involucrados tanto el fenómeno de la reentrada excesiva de calcio como el daño por radicales libres. Es por ello que la rápida recuperación que sigue a la isquemia puede ser acelerada por el uso de antagonistas del calcio, inhibidores del NHE y agentes barredores de radicales libres. Uno de los campos clínicos donde es más evidente este fenómeno de aturdimiento es en la cirugía cardíaca.

– *Aturdimiento crónico*⁵⁰. En el aturdimiento de largo plazo puede aparecer remodelación ventricular izquierda, por lo que otros factores, como la alteración en la síntesis de proteínas, pueden también desempeñar un papel fisiopatológico, además de los ya mencionados para el aturdimiento agudo. La isquemia aguda puede inducir una alteración en la expresión genética que condicionaría una alteración en la síntesis de proteínas y esto, a su vez, explicaría la recuperación tardía de la función miocárdica después de un acontecimiento isquémico⁵¹. Los factores que pueden actuar como iniciadores son las catecolaminas, así como el daño del sarcolema o del retículo sarcoplasmático. Por otro lado, existe también la hipótesis de que la isquemia de corta duración pero que se repite a lo largo del tiempo pueda condicionar un aturdimiento crónico. Esto plantearía que ciertos casos de miocardio hibernante fueran condicionados por un aturdimiento crónico.

TABLA 2. Aturdimiento, hibernación e isquemia

Parámetros	Aturdimiento	Hibernación	Verdadera isquemia
Función miocárdica	Reducida	Ausente	Reducida
Perfusión coronaria	Normal/alta	Moderadamente reducida	Gravemente reducida
Energía metabólica miocárdica	Normal o excedida	Al mínimo de supervivencia celular	En reducción progresiva con incrementos alternativos
Duración	Horas a días	Días a meses	Minutos a horas
Recuperación	Completa	Completa si el flujo se restaura	Infarto si la isquemia grave persiste
Cambios en la regulación del calcio	Sobrecarga de Ca ²⁺ citosólico en reperfusión temprana	Suficiente ATP. Glucolítico para prevenir la contractura	Insuficiente ATP. Glucolítico para prevenir la reversibilidad

ATP: adenosintrifosfato.

Distinción entre miocardio hibernante y aturdido

Existe semejanza entre el miocardio aturdido y el miocardio hibernante en el hecho de que, en ambos, hay un miocardio vivo con disfunción ventricular reversible (tabla 2). Sin embargo, debido a las implicaciones terapéuticas de esta diferenciación, es importante establecer adecuadamente el diagnóstico. La principal diferencia radica en que el miocardio hibernante tiene un flujo sanguíneo deteriorado⁵², a diferencia del miocardio aturdido en que el flujo sanguíneo coronario se ha restablecido⁵³ (figs. 2 y 4). Así, el miocardio hibernante consiste en la reducción concomitante del flujo sanguíneo coronario y de la contractilidad⁵⁴, mientras que en el aturdimiento la alteración contráctil persiste tiempo después de haber restablecido la perfusión⁵⁵. En el humano puede ser difícil distinguir entre aturdimiento e hibernación debido a que, a diferencia de lo que ocurre en los animales de experimentación, en los que la isquemia se puede inducir en corazones sanos, los episodios de isquemia ocurren en un miocardio perfundido por arterias estenosadas⁵⁶. De esta manera, es posible que ambos fenómenos se mezclen. Así, puede ocurrir que en una función ventricular deteriorada debido a una estenosis coronaria se superpongan episodios de aturdimiento que condicionen un mayor deterioro funcional⁵⁷.

Contextos clínicos del miocardio aturdido

Aunque tradicionalmente se asocia el aturdimiento miocárdico con el infarto agudo de miocardio (IAM), otras situaciones clínicas también son causas potenciales de aturdimiento miocárdico, como la ACTP, la angina de Prinzmetal, la angina inestable y la cirugía cardíaca con bomba de circulación extracorpórea.

– *ACTP.* El desarrollo de aturdimiento posterior a una ACTP es un fenómeno raro, seguramente por el breve tiempo que dura la falta de perfusión miocárdica. Durante la realización de una ACTP se puede condicionar aturdimiento miocárdico cuando la falta de

perfusión tisular miocárdica es mayor de 120 s. Las oclusiones más breves producen alteraciones en la movilidad regional miocárdica, pero con el restablecimiento de la función ventricular sistólica en un tiempo promedio de 5 min⁵⁸.

– *IAM y angina inestable*. Los estudios de la función ventricular después de un IAM han mostrado una recuperación tardía de ésta después de la reperfusión, que puede variar de 7 a 10 días⁵⁹. La gravedad de la estenosis residual parece desempeñar un papel importante en la tasa de recuperación de la función ventricular⁶⁰. De la misma manera, es posible que exista disfunción ventricular izquierda postisquémica en pacientes con reperfusión espontánea y en aquellos con angina inestable.

– *Cirugía cardíaca*⁶¹. Se produce una disminución de la función cardíaca después de restablecer la circulación normal posterior al uso de la bomba de circulación extracorpórea. En la mayoría de los casos esta disfunción es reversible en 24-48 h. Sin embargo, en grupos de alto riesgo, el aturdimiento posquirúrgico puede tener efectos adversos en la morbimortalidad.

EL FENÓMENO DE «NO REFLUJO»

El fenómeno de «no reflujo» se define como la inhabilidad para reperfundir tejido previamente isquémico a pesar de alcanzar una apertura de la arteria que irriga dicho territorio. De esto se deduce el concepto de que no es una ecuación el hecho de que «arteria abierta» sea igual a «miocardio perfundido». En esta situación, como ya mencionamos, hay un incremento de la resistencia arterial coronaria mediada por la vasoconstricción, tanto epicárdica como intramiocárdica, la cual es secundaria al daño endotelial y a la disminución de la secreción basal de NO, la depleción del NO extracelular por radicales superóxido y la contracción celular coronaria por disfunción en la liberación del calcio por el retículo sarcoplasmático durante el estrés oxidativo. En los tejidos, en el territorio de «no reflujo» existe edema celular e intercelular, daño endotelial e infiltración de neutrófilos. Las consecuencias de ello son la presencia de disfunción contráctil segmentaria postisquémica y trastornos letales del ritmo cardíaco⁶².

Incidencia

La incidencia del fenómeno de «no reflujo» es del 0,6-7,5% y destacan los siguientes grupos: intervención en hemoductos venosos, 4%; aterectomía direccional, 4,5%, y aterectomía rotacional, 7,5%. En el IAM en pacientes con flujo TIMI-3 en la arteria causal del infarto, la incidencia de perfusión miocárdica anormal es del 22-50%, con promedios del 30%⁶³. La mayoría de los estudios con trombólisis en IAM ha reportado flujo TIMI-3 a los 90 min en el 50-55%^{64,65}; en ACTP primaria convencional se reporta un flujo

TIMI-3 en el 73-90%, y alcanza el 88-92% cuando se implanta un *stent*⁶⁶⁻⁶⁸. La terapéutica farmacológica combinada (TIMI-14) reportó flujo TIMI-3 en el 74% con dosis menores de activador tisular del plasminógeno y abciximab; cuando la intervención mecánica se combina con abciximab demostró flujo TIMI-3 en el 85-90,4%.

Fisiopatología

Existe evidencia de un *fenómeno hemorrágico* como parte del daño vascular por reperfusión. En estudios experimentales se han observado infartos hemorrágicos a pesar de no utilizarse terapia trombolítica⁶⁹. Sin embargo, esta hemorragia se localiza en el área de células irreversiblemente dañadas y no se extiende más allá de esta zona, lo que sugiere que la hemorragia es un acontecimiento secundario a la muerte celular⁷⁰.

Manifestación clínica

La manifestación clínica del fenómeno de «no reflujo» puede ser silenciosa o manifestarse con angina de pecho, inestabilidad hemodinámica, trastornos de la conducción e infarto de miocardio. Angiográficamente, el fenómeno de «no reflujo» se manifiesta como un estancamiento del medio de contraste en ausencia de disección coronaria, trombo, espasmo coronario grave o estenosis residual significativa en la arteria intervenida. La incidencia de este fenómeno es desconocida; sin embargo, en el estudio de Piana et al⁶³, que analizaron 1.919 procedimientos intervencionistas, este fenómeno se presentó en el 2%; en su evolución hospitalaria el 3,6% de los pacientes presentó infarto Q, el 28,6% infarto no-Q y una mortalidad hospitalaria del 7,7%. Esta alteración se manifestó como angina y cambios en el segmento ST en el 78%, con adecuada respuesta al tratamiento con verapamilo intracoronario en el 89%. La demostración de este fenómeno también ha sido realizada mediante ecocardiografía con contraste (ECC) y Doppler coronario; éste evidenció un incremento de la velocidad máxima y de la duración del pico sistólico. Ito⁷² demostró que la presencia de «no reflujo» se asocia a una mayor disfunción ventricular izquierda en pacientes con un primer IAM de localización anterior. Diversos estudios han establecido una mala evolución temprana y a largo plazo en los pacientes con fenómeno de «no reflujo» y mala perfusión en la microcirculación determinados por ECC y resonancia magnética (RM). La evaluación con ECC de la mala perfusión tisular y su relación con los eventos cardíacos mayores y la insuficiencia cardíaca a largo plazo establecieron un riesgo relativo de 10,9; cuando se asocia a necesidad de revascularizar el vaso tratado, el riesgo relativo es de 3,69. En relación con las arritmias por reperfusión, la insuficiencia cardíaca temprana y tardía tam-

bién se han demostrado diferencias significativas^{73,74}. En un estudio con RM a la semana de evolución del infarto, la demostración de obstrucción microvascular se asoció a una mayor incidencia de acontecimientos cardíacos mayores e insuficiencia cardíaca a los 16 meses (el 45 frente al 9%)⁷⁵.

ARRITMIAS POR REPERFUSIÓN: RITMO IDIOVENTRICULAR ACELERADO, BRADICARDIA SINUSAL

Goldberg et al⁷⁶ observaron el desarrollo de ritmo idioventricular acelerado en 10 de 12 pacientes reperfundidos con estreptocinasa intracoronaria. Múltiples estudios han mostrado que la aparición de ritmo idioventricular acelerado es más frecuente con la reperfusión que durante el episodio isquémico, por lo que la aparición de ritmo idioventricular acelerado se considera un criterio de reperfusión⁷⁷. Cabe señalar que, debido a su baja incidencia, se trata de un criterio muy específico pero menos sensible. Por otra parte, la reperfusión en los infartos inferiores se asocia con bradicardia sinusal e hipotensión arterial sistémica mediante el denominado reflejo de Bezold-Jarisch^{78,79}. Esto se explica por la afección de la arteria del nodo sinusal.

ARRITMIAS VENTRICULARES ASOCIADAS A LA REPERFUSIÓN

Desde 1935, Tennant y Wiggers⁸⁰ demostraron en modelos experimentales que la reperfusión súbita de un miocardio sometido a isquemia aguda se acompañaba de arritmias ventriculares. En 1943, Harris y Rojas⁸¹ mostraron, en un modelo experimental, que estas arritmias se producían tanto durante la oclusión coronaria como después de liberar la ligadura arterial. Maras et al⁸², por su parte, encontraron que el desarrollo de fibrilación ventricular (FV) en pacientes sometidos a trombólisis intracoronaria se asociaba a una estenosis angiográfica menor del 80%, y no encontraron casos de FV en pacientes con estenosis mayor del 80%. Miller et al⁸³ reportaron una incidencia del 100% de taquicardia ventricular en pacientes con reperfusión posttrombólisis intracoronaria, en comparación con un 71% en aquellos sin evidencia angiográfica de reperfusión. Sin embargo, en contraposición a estos estudios, también se publicaron los resultados de otras investigaciones que ponían en duda la relación entre la reperfusión y las arritmias. Así, Cowan et al⁸⁴ compararon a pacientes con «FV espontánea» (no relacionada con la reperfusión farmacológica debido a que se trataba de pacientes no tratados con trombólisis) en las primeras 4 h del infarto con pacientes sometidos a trombólisis. Aunque concluyeron que la FV espontánea no se asociaba con reperfusión, señalaron que en 3 de los 27 pacientes sometidos a trombólisis se observó FV inmediatamente después de administrar el trombolítico y el estudio an-

giográfico posterior mostró que los 3 tenían la arteria permeable, por lo que no descartan que estos episodios sí guarden relación con la reperfusión. Solimene et al^{85a}, en 1988, reportaron que la frecuencia de arritmias ventriculares fue la misma antes y después de la reperfusión en pacientes con IAM sometidos a trombólisis intracoronaria comparados con un grupo control. Burney et al^{85b} revisaron la incidencia de arritmias en 500 pacientes con IAM que fueron monitorizados durante su transporte al hospital y compararon a los que recibieron trombólisis con los que no la recibieron. No encontraron diferencia en la incidencia de taquicardia y FV. Por su parte, en 1990, Hackett et al⁸⁶ reportaron que sólo una minoría de las arritmias ventriculares que ocurren durante la fase aguda del IAM se asocian a la reperfusión, y que la mayoría se asocia a la isquemia. Entonces, ¿por qué tanta discrepancia entre lo observado en animales de experimentación y lo observado en el ser humano? Hagar et al⁸⁷ aclararon este aspecto al encontrar que el acondicionamiento disminuía la frecuencia de arritmias ventriculares durante la oclusión coronaria y durante la reperfusión. Recordemos que el acondicionamiento se refiere al hecho de que episodios isquémicos repetitivos previos a un IAM se asocian a infartos de menor tamaño. Es interesante señalar que aparentemente el beneficio que trae consigo el acondicionamiento parece estar más relacionado con la atenuación del daño por reperfusión que con la atenuación del daño isquémico⁸⁸. En contraste con los animales, en que la reperfusión ocurre después de un período breve de isquemia, sin acondicionamiento, la reperfusión en humanos se realiza después de 2-6 h del inicio de la isquemia. En el humano también pueden ocurrir episodios breves de isquemia. El hecho de que los períodos de isquemia más breves seguidos por reperfusión se asocian a arritmias letales explica muchos de los eventos de muerte súbita cardíaca arrítmica que se han demostrado en pacientes con angina de Prinzmetal después de ceder el espasmo coronario⁸⁹, al igual que en pacientes con isquemia silente y angina inestable^{90,91}. En 1992, Myerburg et al⁹² mostraron que la oclusión coronaria súbita por vasospasmo era capaz de inducir arritmias ventriculares malignas. La ausencia de acondicionamiento en estos casos puede ser la explicación de estas arritmias. Finalmente, el estudio PAM⁹³ demostró que cuanto más rápido se abre la arteria causante del infarto mediante angioplastia primaria, mayor es la incidencia de arritmias ventriculares.

MÉTODOS PARA EVALUAR LA PERFUSIÓN TISULAR

Ecocardiograma

Los estudios pre y posttrombólisis en el IAM han mostrado que los parámetros de movilidad y engrosamiento no se modifican inmediatamente después de

la reperfusión⁹⁴, lo cual puede estar en relación directa con el fenómeno de aturdimiento. La mejoría en la contractilidad miocárdica en los sujetos adecuadamente reperfundidos se hace evidente con el transcurso de los días⁹⁵. La ECC es un método que ha demostrado defectos de perfusión en el 16% de los pacientes con flujo TIMI-3 y una relación directa entre los defectos de perfusión > 25% con flujo TIMI-2. La sensibilidad para definir la viabilidad miocárdica es del 96-100%; sin embargo, la especificidad es del 18-46%.

– *Flujo Doppler*⁹⁶. En pacientes con IAM, la reserva de flujo coronario está alterada y se ha demostrado una correlación entre la ECC y el flujo Doppler, y se encontró una disminución en el flujo anterógrado sistólico, el flujo sistólico temprano retrógrado anormal y una rápida desaceleración de la velocidad de flujo diastólico, con una disminución de la relación del flujo sistólico/flujo diastólico.

– *Angiografía coronaria*. La evaluación angiográfica del flujo coronario epicárdico se puede realizar por medio del flujo TIMI convencional, TIMI por cuadros y TIMI-perfusión miocárdica por lavado capilar o «mancha capilar». Este último es el método más reciente y valora la depuración o el lavado del medio de contraste (o «mancha capilar») en relación con el ciclo cardíaco⁹⁷.

Cardiología nuclear

La perfusión miocárdica mejora progresivamente del estado agudo o subagudo al estado crónico⁹⁸. Los mecanismos subyacentes pueden ser: la recuperación de la funcionalidad de la microcirculación o la mejoría de la función celular posterior al daño por reperfusión. La evaluación del fenómeno de «no reflujo» ha sido documentada mediante técnicas de inyección intracoronaria de radioisótopos. La reperfusión miocárdica posttrombólisis intracoronaria puede ser estimada al inyectar agregados de microalbúmina marcados con tecnecio, considerando un indicador del flujo sanguíneo capilar la captación de los microagregados de albúmina⁹⁹. Así, la ausencia de captación de estos agregados, a pesar de obtener un flujo epicárdico anterógrado «seudoelectivo», indicaría falta de reperfusión capilar (lo que se ha denominado fenómeno de «no reflujo centelligráfico»)¹⁰⁰.

Imagen por resonancia magnética

La imagen por RM (IRM) es útil para establecer el territorio infartado y para evaluar la obstrucción de la microcirculación y el daño por reperfusión. Algunos estudios han demostrado que la presencia de defectos de perfusión en la IRM predice una mayor incidencia de acontecimientos cardíacos mayores⁷⁵.

Tomografía por emisión de positrones

El estudio de perfusión y metabolismo con tomografía por emisión de positrones incluye trazadores de flujo y metabólicos, tales como la fluorodesoxiglucosa (FDG), ¹³N-amoníaco, ¹¹C-acetato y ⁸²Rb; el primero de ellos es el que demostró mayor utilidad. Se ha documentado la efectividad de la FDG en la predicción de la recuperación de la funcionalidad en segmentos con alteraciones de la motilidad¹⁰¹, lo que demuestra la presencia de viabilidad miocárdica¹⁰². Un patrón «concordante» (disminución importante del flujo y del metabolismo) indica tejido no viable y la presencia de un patrón «discordante» (flujo adecuado y disminución del metabolismo) es indicador de viabilidad. Con estas técnicas, la diferenciación entre aturdimiento e hibernación se establece al encontrar, en el primero, un adecuado metabolismo y un buen flujo con alteraciones segmentarias o globales de la movilidad parietal, mientras que en el miocardio hibernante se encuentran áreas de hipoperfusión e hipomotilidad, así como una disminución del metabolismo¹⁰³. El uso de estas técnicas ha permitido identificar incluso la presencia de aturdimiento miocárdico crónico o repetitivo al encontrar un flujo y un consumo miocárdico de oxígeno dentro de los límites normales en pacientes con cardiopatía isquémica crónica¹⁰⁴.

TRATAMIENTO

Se han empleado diversos procedimientos para tratar, inhibir o contrarrestar el daño por reperfusión. Sin embargo, es importante señalar que no todos los fármacos utilizados en forma experimental se ensayaron en estudios clínicos en seres humanos. Entre las estrategias empleadas se encuentra la solución glucosa-insulina-potasio (GIK)^{105,106}. Aunque inicialmente concebida como solución «polarizante» por Sodi-Pallares et al¹⁰⁷ y posteriormente propuesta como barrador de radicales libres por Hess et al¹⁰⁸, la solución GIK ha sido utilizada con la finalidad de mejorar la función contráctil del miocardio isquémico con resultados variables¹⁰⁹⁻¹¹¹. En animales de experimentación, el flusol ha demostrado efectos beneficiosos al disminuir el tamaño del infarto y mejorar la función ventricular¹¹². Sin embargo, en estudios aleatorizados realizados en humanos, como el TAMI 9¹¹³, no se logró demostrar un claro beneficio. El rheothRx (poloxámero 188) es un copolímero no iónico tensoactivo que posee efectos hemorreológicos; su infusión al inicio de la terapia trombolítica¹¹⁴ se asoció a infartos significativamente menores, una mayor recuperación de tejido miocárdico determinado por medicina nuclear, mejor función ventricular y una menor incidencia de reinfartos intrahospitalarios¹¹⁵. Se han obtenido resultados beneficiosos en modelos experimentales de daño por reperfusión con ciclosporina A¹¹⁶, ketorolaco¹¹⁷, perezona¹¹⁸,

adenosina¹¹⁹, melatonina¹²⁰, heparina¹²¹, oxígeno hiperbárico¹²², superóxido-dismutasa¹²³, sulfato de magnesio¹²⁴, prostaciclina¹²⁵, activadores de los canales del potasio¹²⁶, amilorida¹²⁷, carvedilol¹²⁸, terapia génica¹²⁹, inhibidores de NHE-1¹³⁰, tanto específicos (HOE 694 y HOE 642 [cariporida])¹³¹ como inespecíficos (amilorida y sus análogos), y «sensibilizadores miofibrilares de calcio»¹³².

BIBLIOGRAFÍA

- Rosenkraz ER, Buckberg GD. Myocardial protection during surgical coronary reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:1235-46.
- Hearse DJ. Stunning: Three questions and concerns. *Basic Res Cardiol* 1995;90:263-5.
- Braunwald E, Kloner RA. Myocardial reperfusion a double edge sword? *J Clin Invest* 1985;76:1713-9.
- De Micheli A, Aranda A, Chávez E. Sustratos celulares del síndrome de infarto miocárdico agudo. *Arch Inst Cardiol Mex* 1995;65:79-88.
- Jennings RB, Murry CE, Steenberg C Jr, Reimer KA. Development of cell injury in sustained acute ischemia. *Circulation* 1990;82(3 Suppl):II2-12.
- Sommers HM, Jennings RB. Experimental acute myocardial infarction: histologic and histochemical studies of early myocardial infarcts induced by temporary or permanent occlusion of a coronary artery. *Lab Invest* 1964;13:1491-502.
- Cain BS, Meldrum D, Meng X, Shames B, Banerjee A, Harken A. Calcium preconditioning in human myocardium. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1065-70.
- Téllez F, Carvajal K, García C, Vásquez C, Chávez E, Moreno-Sánchez R. Bases bioquímicas y celulares del daño por isquemia y reperfusión en el miocardio. *Arch Inst Cardiol Mex* 1996;66:162-81.
- Flitter WD. Free radicals and myocardial reperfusion injury. *Br Med Bull* 1993;49:545-55.
- Lucas DT, Sweda LI. Cardiac reperfusion injury: aging, lipid peroxidation, and mitochondrial dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:510-4.
- Basu S, Nozari A, Liu XL, Rubertson S, Wiklund L. Development of a novel biomarker of free radical damage in reperfusion injury after cardiac arrest. *FEBS Lett* Mar 17;470:1-6.
- Vilar-Rojas C, Guzmán-Grenfell AM, Hicks JJ. Participation of oxygen-free radicals in the oxido-reduction of proteins. *Arch Med Res* 1996;27:1-6.
- Ambrosio G, Tritto T. Reperfusion injury: experimental evidence and clinical implications. *Am Heart J* 1999;138(2Pt2):S69-75.
- Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: Implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:1620-4.
- De Scheerder IK, VandeKraay AMM, Lamers JMJ, Koster JF, De Jong JF, Serruys PW. Myocardial malondialdehyde and uric acid release after short-lasting coronary occlusions during coronary angioplasty: potential mechanisms for free radical generation. *Am J Cardiol* 1991;68:392-5.
- Chen EP, Bitter HB, Akhter SA, Koch WJ, Davis R. Myocardial recovery after ischemia and reperfusion injury is significantly impaired in hearts with transgenic overexpression of beta-adrenergic receptor kinase. *Circulation* 1998;98(19 Suppl): II249-53.
- Harada K, Komuro H, Hayashi T, Sugaya T, Murakama K, Yazaki Y. Angiotensin II type 1a receptor is involved in the occurrence of reperfusion arrhythmias. *Circulation* 1998;97:315-7.
- Moreno-Sánchez R. Inhibition of oxidative phosphorylation by a Ca²⁺ induced diminution of the adenine nucleotide translocation. *Bioch Biophys Acta* 1985;724:278-85.
- Nayler WG. The role of calcium in the ischemic myocardium. *Am J Pathol* 1981;102:262-70.
- Muller CA, Opie LH, Pineda CA, McCarthy J, Kraljevic V. Combination of a calcium antagonist, verapamil, with an angiotensin converting enzyme inhibitor, trandolapril, in experimental myocardial ischemia and reperfusion: antiarrhythmic and hemodynamic effects of chronic oral pretreatment. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998;12:449-55.
- Karmazyn M. The sodium-hydrogen exchange system in the heart: Its role in ischemic and reperfusion injury and therapeutic implications. *Can J Cardiol* 1996;12:1074-82.
- Levitsky T, Gurell D, Frishman W. Sodium ion/hydrogen ion exchange inhibition: a new pharmacologic approach to myocardial ischaemia and reperfusion injury. *J Clin Pharmacol* 1998;38:10:887-97.
- Karmazyn M. Mechanism of protection of the ischemic and reperfused myocardium by sodium-hydrogen exchange inhibition. *J Thromb Thrombolysis* 1999;8:33-8.
- Mochizuki S, Jiang C. Na⁺/Ca⁺⁺ exchanger and myocardial ischemia/reperfusion. *Jpn Heart J* 1998;39:707-14.
- Allsaddique AA. Ischemic preconditioning: the endogenous power: A review of the literature. *Angiology* 2000;52:355-60.
- Hanich RF, Levine JH, Prood C, Weiss JL, Gallans DJ, Spear JF, et al. Electrophysiologic recovery in post-ischemic stunned myocardium despite persistent systolic dysfunction. *Am Heart J* 1993;25:23-32.
- Mubagwa K. Sarcoplasmic reticulum function during myocardial ischaemia and reperfusion. *Cardiovasc Res* 1995;30:166-75.
- Marban E, Gao WD. Stunned myocardium: a disease of the myofilaments? *Basic Res Cardiol* 1995;90:269-72.
- Auchampach JA, Pieper GM, Cavero I, Gross GJ. Effect of the platelet activating factor antagonist RP 59227 (tulopafant) on myocardial ischemia/reperfusion injury and neutrophil function. *Basic Res Cardiol* 1998;93:361-71.
- Meldrum MR. Tumor necrosis factor in the heart. *Am J Physiol* 1998;274:R577-95.
- Inauen ME, Granger DN, Meininger CJ, Schelling ME, Granger HJ, Kvietys PR. Anoxia-reoxygenation-induced, neutrophil-mediated endothelial cell injury: Role of elastase. *Am J Physiol* 1990;28:H925-H31.
- Forde RC, Fitzgerald DJ. Reactive oxygen species and platelet activation in reperfusion injury. *Circulation* 1997;95:787-9.
- Shimada Y, Kutsumi Y, Nishio H, Asazuma K, Tada N, Hayashi T, et al. Role of platelets in myocardial ischemia-reperfusion injury in dogs. *Jpn Circ J* 1997;61:241-8.
- Moncada S. The «Sanchez Medal» Award Lecture: Nitric oxide 1994. *Rev Invest Clin* 1994;(Suppl I):15-7.
- Nonami Y. The role of nitric oxide in cardiac ischemia-reperfusion injury. *Jpn Circ J* 1997;61:119-32.
- Schulz R, Wamboldt R. Inhibition of nitric oxide synthesis protects the isolated working rabbit heart from ischaemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 1995;30:432-9.
- Moreno-Sánchez R, Torres-Márquez ME, Devars S. Oxidación de sustratos en el miocardio. *Arch Inst Cardiol Mex* 1990;60:587-91.
- Görge G, Chatelain P, Schaper J, Lerch R. Effect of increasing degrees of ischemic injury on myocardial oxidative metabolism early after reperfusion in isolated rat hearts. *Circ Res* 1991;68:1681-92.
- Young LH, Renfu Y, Russell R, Hu X, Caplan M, Ren J, et al. Low-flow ischaemia leads to translocation of canine heart GLUT-4 and GLUT-1 glucose transporters to the sarcolemma in vivo. *Circulation* 1997;95:415-22.
- Taegtmeyer H. Metabolic support for the postischaemic heart. *Lancet* 1995;345:1552-5.
- Lerch R. Myocardial stunning: the role of oxidative substrate metabolism. *Basic Res Cardiol* 1995;90:276-8.

42. Pearson PJ, Lin PJ, Schaff HV. Global myocardial ischemia and reperfusion impair endothelium-dependent relaxations to aggregating platelets in the canine coronary artery. A possible cause of vasospasm after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:1147-54.
43. Sommers HM, Jennings RB. Experimental acute myocardial infarction: Histologic and histochemical studies of early myocardial infarcts induced by temporary or permanent occlusion of a coronary artery. *Lab Invest* 1964;13:1491-502.
44. Hendrickx GR, Millard RW, Mc Ritchie 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.
45. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982;66:1146-9.
46. Bolli R. Mechanisms of myocardial «stunning». *Circulation* 1990;82:723-38.
47. Vatner SF, Heyndrickx GR. Ubiquity of myocardial stunning. *Basic Res Cardiol* 1995;90:253-6.
48. Férez S, Lacy MC, Iturralde P, Fernández de la Reguera G, Fregoso J, Zajarías A, et al. Influencia del flujo arterial colateral coronario en el comportamiento del miocardio isquémico. En: Férez Santander S, editor. *La circulación colateral coronaria en la cardiopatía isquémica*. México: Médica Panamericana, 1997; p. 120-1.
49. Rogers WJ, Hood WP, Mantle JA, Baxley WA, Kirklin JB, Zorn GL, et al. Return of left ventricular function in patients with myocardial infarction: importance of subtotal stenosis or intact collateral circulation. *Circulation* 1984;69:338-42.
50. Opie LH. Chronic stunning: the new switch in thought. *Basic Res Cardiol* 1995;90:303-4.
51. Schaper W. Molecular mechanisms in «stunned» myocardium. *Cardiovasc Drugs Ther* 1991;5:925-32.
52. Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989;177:211-21.
53. Bolli R. Myocardial «stunning» in man. *Circulation* 1992;86:1671-91.
54. Ross J Jr. Myocardial perfusion-contraction matching. Implications for coronary heart disease and hibernation. *Circulation* 1991;83:1076-83.
55. Kloner RA, Przyklenk K. Hibernation and stunning of the myocardium. *N Engl J Med* 1991;325:1877-9.
56. Ambrosio G. The elusive difference between hibernation and stunning in patients. *Basic Res Cardiol* 1995;90:297-9.
57. Ross J Jr. Myocardial hibernation, stunning, or both? *Basic Res Cardiol* 1995;90:41-3.
58. Serruys PW, Wijns W, Van den Brand M, Meij S, Slager C, Schuurbiens JC, et al. Left ventricular performance, regional blood flow, wall motion and lactate metabolism during transluminal angioplasty. *Circulation* 1984;70:24-36.
59. Ferrari R, La Canna G, Giubbini R, Milan E, Ceconi C, De Guli F, et al. Left ventricular dysfunction due to stunning and hibernation in patients. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994;8:371-80.
60. Patel B, Kloner RA, Przyklenk K, Braunwald E. Postischemic myocardial «stunning»: a clinically relevant phenomenon. *Arch Intern Med* 1988;108:626-8.
61. Ferrari R. Commentary on myocardial stunning and its clinical relevance. *Basic Res Cardiol* 1995;90:300-2.
62. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The «no-reflow» phenomenon following temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 1974;54:1496-508.
63. Piana RN, Paik GY, Moscucci M, Cohen DJ, Gibson CM, Kugelmass AD, et al. Incidence and treatment of «No-Reflow» after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1994;89:2514-8.
64. Abbo KM, Dooris M, Glazier S, O'Neill WW, Byrd D, Grines CL, et al. Feature and outcome of no-reflow after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 1995;75:778-82.
65. Anderson JL, Karagounis LA, Califf RM. Metaanalysis of five reported studies on the relation of early coronary patency grades with mortality and outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;78:1-8.
66. Ryan TJ, Ryan TJ Jr, Jacobs AK. Primary PTCA versus thrombolytic therapy: an evidence-based summary. *Am Heart J* 1999;138:S96-S104.
67. Antoniucci D, Valenti R, Trapani M, Moschi G. Current role of stenting in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999;138:S147-S152.
68. Grines CL, Cox DA, Stone GW, Garcia E, Mattos LA, Giambartolomei A, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction: Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:1949-56.
69. Kloner RA, Alker K, Campbell C, Figures G, Eisenhauer A, Hale S. Does tissue type plasminogen activator have direct beneficial effects on the myocardium independent of its ability to lyse thrombi? *Circulation* 1989;79:1125-36.
70. Gertz SD, Kalan JM, Kragel AN, Roberts WC, Braunwald E. The TIMI investigators: Cardiac morphologic findings in patients with acute myocardial infarction treated with recombinant tissue plasminogen activator. *Am J Cardiol* 1990;65:953-61.
71. Inglessi I, Palacios IF. Técnicas de imágenes de placas vulnerables y síndromes isquémicos agudos en arterias coronarias. En: Esper RJ, Vilarino JO, editores. *La placa aterosclerótica de alto riesgo*. Barcelona-Filadelfia: Prous Science, 2002; p. 85-98.
72. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M, et al. Clinical implications of the «no-reflow» phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996;93:223-8.
73. Esper RJ, Vilarino JO. La disfunción endotelial. Consideraciones fisiopatológicas y diagnósticas. En: Esper RJ, Vilarino JO, editores. *La placa aterosclerótica de alto riesgo*. Barcelona Filadelfia: Prous Science, 2002; p. 19-42.
74. Kenner MD, Zajac EJ, Kondos GT, Dave R, Winkelmann JW, Jofst J, et al. Ability of the «no-reflow» phenomenon during an acute myocardial infarction to predict left ventricular dysfunction at one-month follow-up. *Am J Cardiol* 1995;76:861-8.
75. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch LA, Schulman SP, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:765-72.
76. Goldberg S, Greenspon AJ, Urban PL, Muza B, Berger B, Walinsky P, et al. Reperfusion arrhythmia: A marker of restoration of antegrade flow during intracoronary thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1983;115:26-32.
77. Gorgels APM, Vos MA, Letsch IS, Verschuuren EA, Bar FWHM, Janssen JHA, et al. Usefulness of the accelerated idioventricular rhythm as a marker for myocardial necrosis and reperfusion during thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988;61:231-5.
78. Esente P, Giambartolomei A, Gensini GG, Dator C. Coronary reperfusion and Bezold-Jarisch reflex (bradycardia and hypotension). *Am J Cardiol* 1983;52:221-4.
79. Wei JY, Markis JE, Malagold M, Braunwald E. Cardiovascular reflexes stimulated by reperfusion of ischemic myocardium in acute myocardial infarction. *Circulation* 1983;67:796-801.
80. Tennant R, Wiggers CJ. The effect of coronary occlusion on myocardial contraction. *Am J Physiol* 1935;112:351.
81. Harris SA, Rojas AG. The initiation of ventricular fibrillation due to coronary occlusion. *Exp Med Surg* 1943;1:105.
82. Maras P, Della Grazia E, Klugmann S, Morgera T, Salvi A, Pandullo C, et al. Reperfusion ventricular arrhythmias during intracoronary thrombolysis. *Eur Heart J* 1986;7(Suppl A):23-30.
83. Miller FC, Krucoff MW, Sattler LF, Green CE, Fletcher RD, Del Negro AA, et al. Ventricular arrhythmias during reperfusion. *Am Heart J* 1986;112:928-32.
84. Cowan C, Been M, Gibbs I. Lack of evidence of spontaneous reperfusion when ventricular fibrillation complicates early acute

- myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:1419-20.
- 85a. Solimene MC, Ramires JAF, Bellotti G, Tranchesi B, Pileggi F. Reperfusion arrhythmias in acute myocardial infarction –fact or coincidence? *Int J Cardiol* 1988;20:341-51.
 - 85b. Burney RE, Walsh D, Kaplan LR, Fraser S, Turg B, Overmyer J. Reperfusion arrhythmias: myth or reality. *Ann Emerg Med* 1989;18:240-3.
 86. Hackett D, McKenna W, Davies G, Maseri A. Reperfusion arrhythmias are rare during acute myocardial infarction and thrombolysis in man. *Int J Cardiol* 1990;29:205-13.
 87. Hagar JH, Hale SL, Kloner RA. Effect of preconditioning ischemia on reperfusion arrhythmias after coronary artery occlusion and reperfusion in the rat. *Circ Res* 1991;68:61-8.
 88. Opie LH. Preconditioning: We do not need more experiments, because our current knowledge already permits us to develop pharmacological agents. *Basic Res Cardiol* 1997;92(Suppl 2): 46-7.
 89. Previtali M, Klersy C, Salerno JA, Chimienti M, Panciroli C, Marangoni E, et al. Ventricular tachyarrhythmias in Prinzmetal's variant angina: clinical significance and relation to the degree and time course of ST segment elevation. *Am J Cardiol* 1983;52:19-25.
 90. Zghaib A, Férez S. Isquemia miocárdica asintomática y muerte súbita. *Arch Inst Cardiol Mex* 1992;62:457-89.
 91. Morales E, Verdejo J, Frutos E, Alexanderson E, Férez S. Isquemia miocárdica asintomática en la angina inestable y en el infarto agudo del miocardio. *Arch Inst Cardiol Mex* 1990;60:375-81.
 92. Myerburg RJ, Kessler KM, Mallon SM, Cox MM, DeMarchena E, Interian A, et al. Life-threatening arrhythmias in patients with silent myocardial ischemia due to coronary artery spasm. *N Engl J Med* 1992;326:1454-5.
 93. Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;328:673-9.
 94. Khaja F, Walton JA, Brymer JF, Lo E, Osterberger L, O'Neill WW, et al. Intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. Report of a prospective randomized trial. *N Engl J Med* 1983;308:1305-11.
 95. Charuzi Y, Beeder C, Marshall LA, Sasaki H, Pack NB, Geft I, et al. Improvement in regional and global left ventricular function after intracoronary thrombolysis: assessment with two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1984;53:662-5.
 96. Vanhaecke J, Flameng W, Borgers M, Jang IK, Van de Werf F, De Geest H. Evidence for decreased coronary flow reserve in viable postischemic myocardium. *Circ Res* 1990;67:1201-10.
 97. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Ryan KA, Mesley R, Marble SJ, et al. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation* 2000;101:125-30.
 98. Wackers FJ, Sokole EB, Samson G, Schoot JB, Lie KI, Liem KL, et al. Value and limitation of thallium-201 scintigraphy in the acute phase of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1976;295:1-5.
 99. Schofer J, Montz R, Mathey DG. Scintigraphic evidence of the «no reflow» phenomenon in human beings after coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:593-8.
 100. Kondo M, Nakano A, Saito D, Shimono Y. Assessment of «microvascular no-reflow phenomenon» using technetium-99m macroaggregated albumin scintigraphy in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:898-903.
 101. Hasegawa S, Uehara T, Yamaguchi H, Fujino K, Kusuoka H, Hori M, et al. Validity of 18F-fluorodeoxyglucose imaging with a dual-head coincidence gamma camera for detection of myocardial viability. *J Nucl Med* 1999;40:1884-92.
 102. Sato H, Iwasaki T, Toyama T, Kaneko Y, Inoue T, Endo K, et al. Prediction of functional recovery after revascularization in coronary artery disease using (18)F-FDG and (123)I-BMIPP SPECT. *Chest* 2000;117:65-72.
 103. Conversano A, Walsh JF, Geltman EM, Perez JE, Bergmann SR, Gropler RJ. Delineation of myocardial stunning and hibernation by positron emission tomography in advanced coronary artery disease. *Am Heart J* 1996;131:440-50.
 104. Gropler RJ, Geltman EM, Sampathkumaran K. Comparison of carbon-11-acetate with fluorine-18-fluorodeoxyglucose for delineating viable myocardium by positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1587-97.
 105. Opie LH, Owen EP, Dennis SC. Glycolysis prevents ischemic contracture [abstract]. *Circulation* 1985;72(Suppl III):349.
 106. Vanoverschelde JLJ, Janier MF, Bakke JE, Marshall DR, Bergmann SR. Rate of glycolysis during ischemia determines extent of ischemic injury and functional recovery after reperfusion. *Am J Physiol* 1994;267:H1785-94.
 107. Sodi-Pallares D, Testelli MR, Fishleder BI, Bisteni A, Medrano G, Friedland CH, et al. Effects of intravenous infusion of a potassium-glucose-insulin solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1962;9:166-81.
 108. Hess ML, Okabe E, Poland J, Werner M, Stewart JR, Greenfield LJ. Glucose, insulin, potassium protection during the course of hypothermic global ischemia and reperfusion; a new proposed mechanism by the scavenging of free radicals. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983;5:35-43.
 109. Gradinac S, Coleman GM, Taegtmeier H, Sweeney MS, Frazier OH. Improved cardiac function with glucose-insulin-potassium after aortocoronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1989;48:484-9.
 110. Girard C, Quentin P, Bouvier H, Blanc P, Bastien O, Lehot JJ, et al. Glucose and insulin supply before cardiopulmonary bypass in cardiac surgery: a double-blind study. *Ann Thorac Surg* 1992;54:259-63.
 111. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A, et al. Randomized trial of insulin-glucose followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI Study): Effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57-65.
 112. Forman M, Bingham S, Kopelman H. Reduction of infarct size with intracoronary perfluorochemical in a canine preparation of reperfusion. *Circulation* 1985;71:1060-8.
 113. Wall TC, Califf RM, Blankenship J, Talley JD, Tannenbaum M, Schwaiger M, et al. Intravenous Fluosol in the treatment of acute myocardial infarction. Results of the thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction 9 trial. *Circulation* 1994;90:114-20.
 114. Horwitz LD, Kong Y, Robertsson AD. Timing of treatment for myocardial reperfusion injury. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;33:19-29.
 115. Schaefer GL, Spaccavento LJ, Browne KF, Krueger KA, Krichbaum D, Phelan JM, et al. Beneficial effects of ReoThRx injection in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. Results of a randomized, double blind, placebo controlled trial. *Circulation* 1996;94:298-307.
 116. Squadrito P, Campo S, Altavilla D, Quartarone C, Ferlito M, Avenoso A, et al. Cyclosporin –A reduces leukocyte accumulation and protects against myocardial ischemia-reperfusion injury in rats. *Eur J Pharmacol* 1999;364:159-68.
 117. Pichardo J, Chavez R, Bravo C, Zazueta C, Chavez E. Protección por ketorolaco en el daño producido por isquemia y reperfusión miocárdica. *Arch Inst Cardiol Mex* 1994;64:325-30.
 118. Cuellar A, Cárabez A, Chávez E. Ca²⁺ releasing effect of perezone on adrenal cortex mitochondria. *Life Sci* 1987;41:2047-54.
 119. Olafsson B, Forman MB, Puett DW, Pou A, Cates CU, Friesinger GC, et al. Reduction of reperfusion injury in canine preparation by intracoronary adenosine: importance of the endothelium and the no-reflow phenomenon. *Circulation* 1987;76:1135-45.
 120. Tan DX, Manchester LC, Reiter RJ, Qi W, Sorkary GH. Ischemia/reperfusion-induced arrhythmias in the isolated rat heart: prevention by melatonin. *J Pineal Res* 1998;25:184-95.
 121. Thourani T, Brarr S, Kennedy TP, Thornton LR, Watts JA, Ronsosn R, et al. Nonanticoagulant heparine inhibits NF-kappaB activation and attenuates myocardial reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278:H2084-H93.

122. Buras J. Basic mechanism of hyperbaric oxygen in the treatment of ischemia reperfusion injury. *Int Anaesthesiol Clin* 2000;38:91-109.
123. Flaherty JT, Pitt B, Gruber JW, Heuser RR, Rothbaum DA, Burwell LR, et al. Recombinant human superoxide dismutase (h-SOD) fails to improve ventricular function in patients undergoing coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 1994;89:1982-91.
124. Steurer G, Yang P, Rao V, Mohl W, Glogar D, Smetana R. Acute myocardial infarction, reperfusion injury, and intravenous magnesium therapy: basic concepts and clinical implications. *Am Heart J* 1996;132(Suppl 2):478-82.
125. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring: the cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death, and crescendo angina. *Br Heart J* 1985;7:717-28.
126. Hearse DJ. Activation of ATP-sensitive potassium channels: a novel pharmacological approach to myocardial protection? *Cardiovasc Res* 1995;30:1-17.
127. Scholz W, Albus U. Na⁺/H⁺ exchange and its inhibition in cardiac ischemia and reperfusion. *Basic Res Cardiol* 1993;88:443-5.
128. Feuerstein GZ, Hamburger SA, Smith EF III, Bril A, Ruffolo RR Jr. Myocardial protection with carvedilol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;19(Suppl 1):5138-41.
129. Yoshida M, Zhang JJ, Chao L, Chao J. Kallikrein gene delivery attenuates myocardial infarction and apoptosis after myocardial ischemia and reperfusion. *Hypertension* 2000;35:25-31.
130. Avkiran M. Rational basis for use of sodium-hydrogen exchange inhibitors in myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1999;83:10G-7G.
131. Buerke M, Rupperecht H, Joamich D, Terres W, Seyfarth M, Schultsheiss H, et al. Sodium-hydrogen exchange inhibition: Novel strategy to prevent myocardial injury following ischemia and reperfusion. *Am J Cardiol* 1999;83:19G-22G.
132. Soei LK, Sassen LMA, Fan DS, Van Veen T, Krams R, Verdouw PD. Myofibrillar Ca²⁺ sensitization predominantly enhances function and mechanical efficiency of stunned myocardium. *Circulation* 1994;90:959-69.