

## Arritmias de reperfusión en pacientes valvulares operados con cirugía extracorpórea y pretratados con captopril

José A. Ruiz-Ros\*, José A. Martínez\*\*, Isabel Tovar\*\*\*, Francisco Nicolás\*\*\*\*, Manuel Villegas\*, José A. Nuño de la Rosa\*\*\*\*, Manuel Fuentes\*\* y Juan A. Ruipérez\*

Servicios de \*Cardiología, \*\*Cirugía Cardiovascular, \*\*\*Laboratorio y \*\*\*\*Medicina Nuclear. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

*cirugía cardiovascular/ arritmias/ reperfusión miocárdica/ radicales libres/ circulación extracorporea*

**Introducción y objetivos.** Tras el proceso de isquemia-reperfusión de la cirugía cardíaca extracorpórea aparecen, entre otros fenómenos, arritmias de reperfusión cuyo mecanismo no está totalmente definido, pero que puede estar relacionado con la génesis de radicales libres en los inicios de la reperfusión que, teóricamente, podría prevenirse con fármacos antioxidantes, entre los que ha sido estudiado con buenos resultados, in vitro y en animales in vivo, el captopril. Nuestro objetivo es valorar la influencia del pretratamiento con captopril sobre la prevención de arritmias de reperfusión en pacientes operados con cirugía de sustitución valvular.

**Métodos.** Estudiamos a 30 pacientes aleatorizados a 2 grupos iguales; uno tratado con captopril (CTP) desde 24 h antes de la operación y otro control (CON) sin tratamiento. Los criterios de exclusión fueron: fracción de eyección menor de 40%, evidencia angiográfica de lesiones coronarias, infarto de miocardio previo o infarto de miocardio peroperatorio. La dosis de captopril fue de 12,5 mg orales cada 8 h, desde 24 h antes. Por Holter, analizamos las arritmias ventriculares (extrasístoles, salvas, taquicardia y fibrilación) en la primera hora de reperfusión, valorándose también la necesidad de desfibrilación eléctrica para recuperar el ritmo basal y el número de choques necesarios. Estos hechos fueron correlacionados con parámetros analíticos de seno coronario (creatinfosfocinasa, actividad de la enzima convertidora de angiotensina y adenosín monofosfato cíclico), antes del clampaje aórtico y después del recalentamiento cardíaco.

**Resultados.** No observamos diferencias significativas en el número de arritmias ventriculares registradas en la primera hora de reperfusión en ambos grupos. El 60% de casos del grupo CTP tuvieron desfibrilación espontánea, hecho que sólo ocurrió en el 40% de los no tratados, aunque sin alcanzar significación; en los que necesitaron choques eléctricos,

el número de éstos fue menor ( $p < 0,05$ ) en el grupo CTP que en el CON ( $0,46 \pm 0,63$  frente a  $1,33 \pm 1,63$ ). No observamos correlación significativa entre las arritmias y los datos analíticos de seno coronario, excepto entre los episodios de fibrilación ventricular y el incremento de adenosín monofosfato cíclico surgido tras la reperfusión ( $p < 0,01$ ).

**Conclusiones.** Estos datos indican que el pretratamiento con captopril, antes de la cirugía cardíaca, no tiene acción significativa en la prevención de arritmias ventriculares durante la reperfusión, aunque se observa mayor posibilidad de desfibrilación espontánea y menor número de choques eléctricos necesarios para la desfibrilación en los casos pretratados con captopril.

### REPERFUSION ARRHYTHMIAS IN VALVULAR PATIENTS UNDERGOING EXTRACORPOREAL CARDIAC SURGERY AND PRETREATED WITH CAPTOPRIL

**Introduction and objectives.** After the ischemia-reperfusion process in extracorporeal cardiac surgery there are, among several phenomena, some reperfusion arrhythmias which are influenced by a varied series of mechanisms. These arrhythmias have been related to the release of oxygen-derived free radicals during the first moments of reperfusion. Thus, a previous administration of free-radical scavengers might be beneficial, among which captopril has been included with good results in human studies in vitro and in animals in vivo. The aim of this study was to evaluate the influence of pretreatment with captopril on the prevention of reperfusion arrhythmias in patients undergoing valvular cardiac surgery.

**Methods.** 30 patients were randomly allocated to pretreatment with either captopril (CTP group,  $n = 15$ ) or without captopril (CON group,  $n = 15$ ). Exclusion criteria (left ventricular ejection fraction

Correspondencia: Dr. J.A. Ruiz Ros. Escultor Roque López, 1, 8.º D. 30008 Murcia.

Recibido el 16 de octubre de 1996.

Aceptado para su publicación el 3 de abril de 1997.

< 40%, evidence of angiographic coronary disease, prior myocardial infarction and peroperative myocardial infarction). The dose of captopril administered was 12.5 mg every 8 hours orally, from 24 hours before surgery. A Holter register was used to analyze the ventricular arrhythmias (extrasystoles, salvos, tachycardia and fibrillation) during the first hour of reperfusion. The need for cardioversion was examined and the number of shocks needed. These events were related to changes in blood analyses from coronary sinus samples to determine creatine phosphokinase, activity of the angiotensin converting enzyme and cyclic adenosine monophosphate, before aortic clamping and after the heart was rewarmed.

**Results.** No significant differences were found in the number of ventricular arrhythmias. 60% of the patients with captopril and only 40% of the patients without it (non significant) had spontaneous defibrillation without electric shock; in those cases in which it was necessary, the number of shocks was less in the captopril group ( $p < 0.05$ ). Excepting the significant correlation ( $p < 0.01$ ) that we have found between ventricular fibrillation and the cyclic adenosine monophosphate increase, there is no significant correlation between the other arrhythmias and the analytical data studied.

**Conclusions.** These data suggest that captopril, given before cardiac surgery, has little or no protector effect on reperfusion ventricular arrhythmias in extracorporeal cardiac surgery, though in patients treated with captopril there is a greater possibility of spontaneous defibrillation and fewer shocks necessary for defibrillation, without negative effects.

(*Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 491-497)

## INTRODUCCIÓN

La restauración del flujo coronario, tras un período de isquemia miocárdica, es un requisito necesario para la recuperación funcional del miocardio; sin embargo, la reperfusion puede producir efectos adversos sobre la célula cardíaca<sup>1-3</sup> y causar problemas como las arritmias de reperfusion, disfunción mecánica casi siempre transitoria («miocardio aturrido») y lesión celular<sup>4</sup> de grado variable, que puede ser evidenciado por microscopia electrónica<sup>5,6</sup>. Estos efectos pueden ser observados después de la cirugía cardíaca con cardioplejía hipotérmica, donde se produce una isquemia transitoria seguida de reperfusion y recalentamiento miocárdico; también son posibles en otros modelos de isquemia-reperfusion como tras la trombólisis del infarto agudo de miocardio y después de la angioplastia coronaria<sup>5-8</sup>.

Así, la aparición de arritmias ventriculares durante los primeros momentos de la reperfusion es frecuente y se ve influida por una variada serie de mecanismos, entre los que podemos incluir la duración del período de isquemia<sup>3,9,10</sup>, la severidad de los cambios metabólicos producidos por la isquemia<sup>3,11</sup>, las oscilaciones en las concentraciones de calcio citosólico<sup>2</sup>, el flujo de catecolaminas producidas durante la isquemia<sup>12</sup>, e incluso la velocidad de la propia reperfusion podría favorecer el desarrollo de esas arritmias<sup>2</sup> y, quizás, uno de los más aludidos es la liberación de radicales libres (RL) de oxígeno (superóxido O<sub>2</sub>, peróxido de hidrógeno H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e hidroxilo OH) en los primeros momentos de la reperfusion<sup>5,9</sup>. Este último fenómeno debería ser controlado por el sistema enzimático fisiológico antioxidante (superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa) que sufre un descenso de actividad tras la isquemia y la cardioplejía de la cirugía cardíaca<sup>1,4,5,7,9</sup>. Por esta razón, se ha propuesto que la administración de agentes antioxidantes, antes de la reperfusion, podría ser beneficiosa, habiéndose estudiado con tal fin y con variada eficacia, sustancias como la taurina, catalasa, superóxido dismutasa, adenosina, vitaminas A y E, desferroxamina, alopurinol<sup>6,10,13-16</sup> y también el captopril, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), ampliamente usado con varias indicaciones en cardiopatas, que tiene un grupo sulfhidrilo (SH) en su molécula; dicho fármaco ha sido estudiado tanto in vitro<sup>17-19</sup> como en animales in vivo<sup>20-22</sup> y se ha detectado que tiene un útil efecto como agente oxidante anti-RL.

El objetivo de este trabajo es valorar si el pretratamiento con captopril, en pacientes con patología valvular operados mediante cirugía extracorpórea con pinzamiento aórtico e isquemia miocárdica global, es beneficioso en la prevención de las arritmias ventriculares que aparecen durante la primera hora de la reperfusion, como ha sido comprobado en estudios con animales<sup>20,21</sup> o, si por el contrario, el captopril puede tener efecto negativo en la aparición de esas arritmias, de forma que pudiera ser desaconsejable su mantenimiento en las horas previas a la cirugía.

## MÉTODOS

### Pacientes

Se incluyeron, de forma aleatorizada, 30 pacientes operados con cirugía extracorpórea para sustitución valvular, sin enfermedad coronaria concomitante. Se establecieron los siguientes criterios de exclusión: fracción de eyección ventricular izquierda menor del 40%, evidencia angiográfica de patología coronaria o antecedente de infarto de miocardio y existencia de infarto de miocardio peroperatorio (sospechado por cambios típicos en el electrocardiograma postoperatorio y elevación anormal de la creatinofosfocinasa [CPK]).

## Protocolo del estudio

De forma aleatorizada, los pacientes fueron divididos en dos grupos, uno con pacientes a los que se les trató preoperatoriamente con captopril (grupo CTP, n = 15) y otro, con pacientes que no lo recibieron, que sirvió de control (grupo CON, n = 15). A todos, se les había administrado 48 h antes una dosis aislada de 12,5 mg de captopril oral, para valorar la tolerancia, y estaba prevista su exclusión en caso de tener presión arterial sistólica inferior a 90 mmHg. Tres días antes de la operación, se les realizó una ventriculografía isotópica con hematíes marcados in vivo con pirofosfato y <sup>99m</sup>Tc, para calcular la fracción de eyección ventricular izquierda. La dosis de captopril administrada fue de 12,5 mg cada 8 h por vía oral desde 24 h antes de la operación, administrando también 12,5 mg la misma mañana de la cirugía. El tratamiento concomitante fue similar en todos los casos (digoxina, diuréticos y, en algunos pacientes, anticoagulación oral).

Los agentes anestésicos y la cardioplejía se administraron de forma similar a todos los pacientes, efectuándose el *bypass* cardiopulmonar según la técnica habitual con hipotermia moderada a 28 °C administrando, después de clampar la aorta, 500 ml de solución cardiopléjica a 4 °C (suero fisiológico 500 ml, procaína 0,5 g, ClK 20 mEq y bicarbonato sódico 1 molar 6 ml) por la raíz aórtica, seguida después, a los 20 min de la parada a 4 °C, de cardioplejía sanguínea fría oxigenada por la misma raíz aórtica, manteniendo hemodilución al 30%, con control de temperatura por una sonda colocada en el esófago.

Antes del clampaje aórtico, se extrajeron muestras sanguíneas del seno coronario, para determinar la actividad de la CPK por método enzimático, actividad de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) por el método de cromatografía líquida de alta presión (HPLC)<sup>23</sup>, y adenosín monofosfato cíclico (AMPC), por radioinmunoanálisis (Immunotech SA, Marsella, Francia). Tras finalizar la cirugía valvular, la aorta fue desclampada, cuando la temperatura esofágica alcanzó los 34 °C, y el corazón fue desfibrilado (con choques de 40-60 J).

Se valoró la necesidad o no de choques eléctricos y, en su caso, el número necesario para la recuperación del ritmo basal. Posteriormente, tras el recalentamiento del corazón y cuando la temperatura corporal era de 36 °C, se volvieron a extraer muestras sanguíneas de seno coronario, para CPK, ECA y AMPC, tomándose ese período como «tiempo de reperusión» (en ningún caso inferior a 15 min). Simultáneamente a las extracciones de sangre del seno coronario, se tomaron también muestras de sangre arterial periférica para determinar AMPC, con objeto de valorar la diferencia arteria-seno coronario que pudiera indicar, pese a ser el AMPC un elemento intracelular, una producción en el corazón y eliminación a seno coronario por posible rotura de la membrana celular.

**TABLA 1**  
**Características basales**

Variable	Grupo CTP (n = 15)	Grupo CON (n = 15)	P
Edad (años)	61,4 ± 10,5	55,1 ± 11,8	NS
Sexo (varón/mujer)	8/7	8/7	
Prótesis valvular			
M/Ao/M + Ao	4/8/3	4/9/2	
FE (%)	57,2 ± 8,7	59,3 ± 8,8	NS
Tiempo de clampaje aórtico (min)	56,9 ± 24,7	55,4 ± 22,7	NS
Tiempo de reperusión (min)	21,1 ± 6,3	25,4 ± 11,7	NS

Valores como media ± DE: Ao: aórtica; CON: control; CTP: captopril; FE: fracción eyección del ventrículo izquierdo; M: mitral; min: minutos; NS: no significativo; T: tiempo.

## Análisis de arritmias

Antes de iniciar la operación, cada paciente fue monitorizado con ECG tipo Holter (Hewlett-Packard Holter Record Monitoring System con análisis en computadora Hewlett-Packard Vectra). Las arritmias ventriculares registradas durante la primera hora desde la desfibrilación fueron analizadas según los criterios de la Convención de Lambeth<sup>24</sup> (extrasístole ventricular: complejo prematuro ventricular; salva: racha de 2 o 3 extrasístoles ventriculares; taquicardia ventricular: racha de 4 o más extrasístoles, y fibrilación ventricular: señales sin complejos posibles de identificar).

## Análisis estadístico

Los datos son expresados como media ± DE. Se aplicó la prueba de la t de Student de datos apareados para comparar las variaciones de un mismo grupo y la de datos no apareados para la comparación entre ambos grupos. Tras verificarlos con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, la comparación de los datos de arritmias se hizo con la prueba no paramétrica de Mann-Whitney. En la comparación de datos cualitativos se usó el método de la  $\chi^2$ , mientras que la correlación no paramétrica de Spearman se aplicó para la correlación de las arritmias con los datos generales y analíticos. Se consideró significativa una p < 0,05.

## RESULTADOS

### Características basales

La edad, sexo, fracción de eyección preoperatoria y los tiempos empleados, de clampaje aórtico y de reperusión, fueron similares en ambos grupos (tabla 1); todos los pacientes estaban en ritmo sinusal.

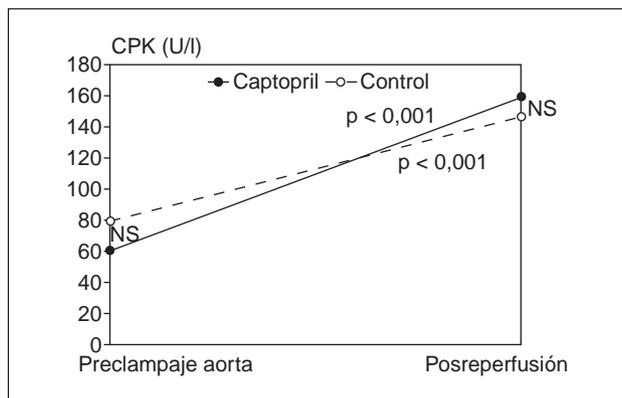


Fig. 1. Variaciones, preclampaje aórtico y posreperfusion, de los valores de creatinfosfocinasa (CPK) en ambos grupos (captopril en la línea continua; control en la línea discontinua); NS: no significativo.

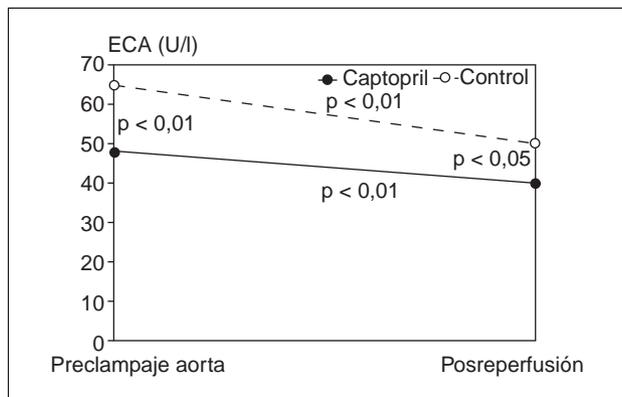


Fig. 2. Valores, preclampaje y posreperfusion, de actividad de la enzima conversiva de la angiotensina (ECA) en ambos grupos (captopril en la línea continua; control en la línea discontinua).

**Datos analíticos**

En ambos grupos se produjo una elevación significativa ( $p < 0,001$ ) de CPK (grupo CTP:  $60,5 \pm 27,6$  frente a  $159,3 \pm 58,4$  U/l; grupo CON:  $79,2 \pm 37$  frente a  $146,2 \pm 73,1$  U/l) (fig. 1), sin diferencias significativas entre ambos grupos. No vimos diferencias significativas en los incrementos de CPK experimentados por ambos grupos en todo el proceso (CTP:  $98,8 \pm 63,8$ ; CON:  $67 \pm 57,5$  U/l).

La actividad ECA preclampaje fue menor en los pacientes del grupo CTP ( $48,1 \pm 14,6$  frente a  $64,9 \pm 19,9$  U/l;  $p < 0,01$ ) descendiendo significativamente ( $p < 0,01$ ) en ambos grupos tras la reperfusion (CTP:  $39,1 \pm 14,7$  frente a CON:  $49,4 \pm 15,5$  U/l;  $p < 0,05$ ) (fig. 2). No se observaron diferencias significativas en los descensos de la ECA obtenidos en ambos grupos (CTP:  $8,9 \pm 11,3$ ; CON:  $15,5 \pm 20,5$  U/l).

No hubo diferencias significativas del AMPc preclampaje de seno coronario en ambos grupos (CTP:  $25,2 \pm 13,4$ ; CON:  $19,8 \pm 8,1$  nM), aumentando signi-

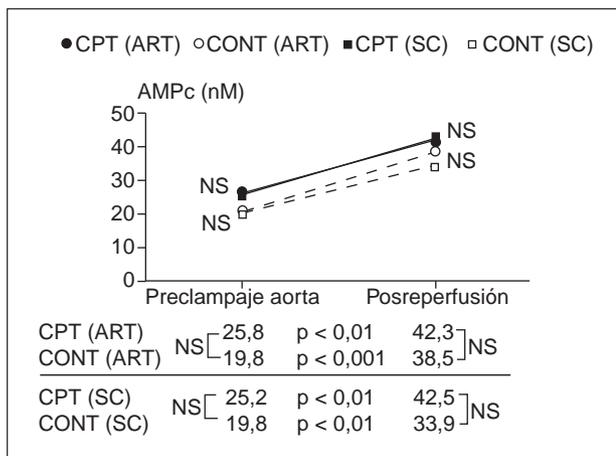


Fig. 3. Valores, preclampaje y posreperfusion, de adenosín monofosfato cíclico (AMPc) en el grupo tratado con captopril (CPT) (líneas continuas) y control (CON) (líneas discontinuas). Las muestras de sangre han sido extraídas de la arteria (ART) (círculos) y del seno coronario (SC) (cuadrados).

ficativamente ( $p < 0,01$ ) tras la reperfusion (CTP:  $42,5 \pm 25,5$ ; CON:  $33,9 \pm 19,6$  nM) sin diferencias significativas entre los grupos, ni en los propios incrementos sufridos en ambos grupos (CTP:  $17,2 \pm 19,5$ ; CON:  $14 \pm 17,4$  nM). Lo mismo ocurre con el AMPc arterial, que aumenta tanto en el grupo CTP (preclampaje:  $25,8 \pm 14,5$ ; posreperfusion:  $42,3 \pm 28,9$  nM;  $p < 0,01$ ) como en el grupo CON ( $19,8 \pm 8,2$  frente a  $38,5 \pm 19,2$  nM;  $p < 0,001$ ), no existiendo tampoco diferencias entre ambos grupos (fig. 3), ni en la magnitud de los incrementos experimentados (CTP:  $16,4 \pm 21,3$ ; CON:  $18,7 \pm 14,9$  nM). Los valores de AMPc obtenidos en el seno coronario fueron similares a los de arteria, teniendo globalmente muy buena correlación ( $r = 0,90$ ;  $p < 0,001$ ), lo que sugiere que no existen diferencias arteria-seno coronario, o lo que es igual, que no se produce eliminación cardíaca de AMPc en el seno coronario.

**Arritmias de reperfusion**

No observamos diferencias significativas en el número de arritmias ventriculares (extrasístoles, salvas, taquicardia y fibrilación) registradas durante la primera hora de reperfusion (tabla 2) en los pacientes, con y sin pretratamiento con captopril; destaca el número de episodios de fibrilación ventricular posreperfusion que es bastante menor en el grupo tratado con captopril, pero sin alcanzar significación estadística ( $p = 0,11$ ). En la misma tabla, observamos que sólo el 40% de los pacientes del grupo control tenían desfibrilación espontánea después del recalentamiento cardíaco, hecho que ocurre en el 60% de los casos del grupo tratado con captopril, aunque no se alcanza significación por  $\chi^2$ . Sí se observan diferencias significativas ( $p < 0,05$ )

**TABLA 2**  
**Arritmias de reperfusión (primera hora)**

Arritmia	Grupo CTP	Grupo CON	p
EV	26,8 ± 19,8	28,5 ± 23,1	0,41
Salvas	8,2 ± 4,6	8,9 ± 4,5	0,38
TV	2,0 ± 3,1	2,7 ± 5,5	0,26
FV	0,14 ± 0,36	1,07 ± 2,2	0,11
Desfibrilación			
Espontánea (%)	9 (60)	6 (40)	0,46*
Eléctrica (%)	6 (40)	9 (60)	
Choques (número)	0,46 ± 0,63	1,33 ± 1,63	0,044

Valores en media ± DE; CON: control; CTP: captopril; EV: extrasístole ventricular; Salva: racha de 2 o 3 EV consecutivos; FV: episodios de fibrilación ventricular; TV: episodios de taquicardia ventricular; \* $\chi^2 = 0,53$ .

en el número de choques eléctricos que necesitaron, siendo menor en el grupo CTP que en el otro grupo (0,46 ± 0,63 frente a 1,33 ± 1,63).

De forma global, en los 30 casos, cuando correlacionamos cada arritmia y el número de choques necesitados para la desfibrilación con datos generales (edad, fracción de eyección y tiempo de clampaje aórtico) y con los datos analíticos estudiados (CPK pos-reperfusión e incremento de CPK; ECA preclampaje, posreperfusión y magnitud de su descenso; AMPc de seno coronario preclampaje, posreperfusión y cantidad aumentada entre ambas situaciones) sólo observamos una correlación significativa entre los episodios de fibrilación ventricular aparecidos y la magnitud del incremento de AMPc experimentada, no existiendo significación en ningún otro caso (tabla 3).

También, cuando comparamos las características de los pacientes que tuvieron una desfibrilación espontánea con las de aquellos que necesitaron choques eléctricos (tabla 4), comprobamos que no existían diferencias en la edad, tiempo de clampaje aórtico, fracción de eyección, ni en los valores, preclampaje y posreperfusión, de ECA ni de AMPc de seno coronario.

## DISCUSIÓN

El efecto beneficioso del captopril durante el proceso de isquemia-reperfusión, descrito tanto en estudios in vitro<sup>17-19</sup> como en animales in vivo<sup>20-22</sup> ha sido relacionado más con su grupo tiólico SH que con su acción como inhibidor de la ECA<sup>17,19,21,22</sup>. Estos grupos tiólicos tienen un importante papel como sistema antioxidante en humanos, relacionado con el glutatión reducido (GSH) que se encuentra en equilibrio dinámico con todos los grupos sulfidrílicos (SH) celulares, y con la glutatión peroxidasa, que es una importante enzima antioxidante fisiológica que existe en concentraciones significativas en el citosol cardíaco<sup>3,22</sup>. Más aún, se ha detectado un incremento en el contenido miocárdico de tioles en corazones pretratados con

**TABLA 3**  
**R de Spearman de arritmias con datos generales y analíticos**

Parámetros	EV	Salvas	TV	FV	Choques (n)
Edad	-0,23	-0,02	-0,15	0,11	-0,07
Tiempo de clampaje	-0,02	-0,13	-0,11	0,08	-0,13
FE	0,09	-0,01	0,1	0,11	0,02
CPK-post.	0,04	-0,18	-0,01	-0,01	-0,28
Δ CPK	0,04	-0,13	0,02	-0,19	-0,31
ECA-pre.	-0,04	-0,15	-0,06	0,02	0,26
ECA-post.	-0,15	-0,07	-0,17	-0,07	0,02
Δ ECA	-0,07	0,18	-0,07	-0,09	-0,29
AMPc pre.	0,28	0,12	0,24	-0,16	-0,27
AMPc post.	0,07	0,22	0,29	0,25	-0,01
Δ AMPc	-0,06	0,24	0,23	0,53 (*)	0,23

AMPc: adenosín monofosfato cíclico; CPK: creatinfosfoquinasa. ECA: actividad de la enzima convertidora de la angiotensina; n: número; PRE: preclampaje aórtico; post: posreperfusión; Δ: variación; \*p < 0,01. Otras abreviaturas como en las tablas 1 y 2.

**TABLA 4**  
**Desfibrilación (espontánea frente a eléctrica)**

Variable	Espontánea	Cardioversión	p
Edad (años)	58,7 ± 12,9	57,8 ± 14,4	NS
Tiempo de clampaje Ao (min)	54,1 ± 26,7	56,6 ± 21,6	NS
FE (%)	56,5 ± 7,8	57,7 ± 8,7	NS
ECA pre.	52,6 ± 19,2	63,2 ± 20,0	NS
ECA post.	43,2 ± 18,6	45,4 ± 2,8	NS
AMPc pre.	24,1 ± 10,6	20,8 ± 11,6	NS
AMPc post.	41,8 ± 19,0	36,0 ± 28,0	NS

Valores como media ± DE; Ao: aórtico. Otras abreviaturas como en tablas 1 y 3.

captopril<sup>22</sup>. Sin embargo, otros autores<sup>25,26</sup> también han observado una acción antioxidante en enalapril, otro inhibidor de la ECA pero sin grupo SH, y otros estudios<sup>27,28</sup> han indicado que la acción antirradical de captopril puede ser inespecífica y sin acción sobre la producción del radical superóxido.

Los resultados obtenidos en este estudio, en el que no hemos observado una reducción significativa del número de arritmias ventriculares surgidas durante la primera hora de reperfusión en los pacientes pretratados con captopril, y pese a que sí existe una diferencia evidente, aunque no significativa, en el mayor número de pacientes del grupo tratado con captopril que tienen desfibrilación espontánea, sin necesidad de choques eléctricos para recuperar el ritmo normal tras el recalentamiento cardíaco, nos sugieren que el efecto del captopril en la reducción de estas arritmias ventriculares durante la reperfusión en cirugía de pacientes

valvulares es escaso o nulo. Sin embargo, nuestros resultados muestran una tendencia favorable, aunque desde luego estadísticamente no significativa, ya evidenciada en estudios<sup>20-22</sup> llevados a cabo en animales in vivo que comprueban menor cantidad de arritmias de reperfusión, sobre todo menos incidencia de nuevos episodios de fibrilación ventricular, más facilidad para la recuperación del ritmo normal y menos choques necesitados para la desfibrilación.

En la **tabla 3** se observa que no existe correlación entre el número de arritmias detectadas y la duración de la isquemia, en contra de la opinión de otros autores<sup>10,12</sup>. Como ha sido indicado en otros trabajos<sup>11,29,30</sup>, sí parece existir una relación entre la concentración de AMPc producido durante la isquemia y la severidad de las arritmias de reperfusión, encontrando en este trabajo una correlación significativa entre el número de episodios de fibrilación ventricular en la primera hora posreperfusión y la magnitud del incremento de AMPc detectado en seno coronario; según dichos autores, es probable que esto se deba a la liberación de catecolaminas endógenas durante la isquemia y a la influencia del AMPc sobre las oscilaciones del calcio citosólico. El AMPc es un agente de gran importancia porque activa una serie de enzimas proteincinasas que aceleran la glucogenólisis intracelular, siendo además el mayor mensajero intracelular que media en la actividad de las catecolaminas e influye sobre la bomba del calcio en el retículo sarcoplásmico miocárdico, por lo que desempeña un papel importante en la génesis de arritmias cardíacas<sup>2,31</sup>. Sin embargo, al ser un elemento intracelular, puede ser difícil de interpretar la importancia de sus valores extracelulares que, como vemos en la **figura 3**, son similares tanto en seno coronario como en la circulación sistémica y, por tanto, poco indicativos de la posible formación miocárdica durante la isquemia; quizá su determinación debería ser realizada, como en otros estudios<sup>11,32</sup>, directamente de muestra de tejido miocárdico.

La posible protección de captopril contra las arritmias de reperfusión, también comprobada durante la trombólisis en pacientes con infarto agudo de miocardio<sup>33</sup>, pero que nuestros resultados no confirman, podría estar mediada por varias acciones provocadas por el fármaco, como la liberación de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) miocárdicas<sup>26,32</sup> que favorece un menor flujo de catecolaminas durante la reperfusión<sup>20,33</sup>, también la donación del grupo tiólico al miocardio aumentando la defensa ante los RL generados en los primeros momentos de reperfusión<sup>22</sup> e incluso, un posible incremento de la actividad vagal eferente, comprobada en pacientes con insuficiencia cardíaca<sup>34,35</sup>, que tendría un efecto protector contra las arritmias ventriculares.

La escasa significación de nuestros resultados puede ser atribuida a la dificultad, apuntada por otros autores<sup>32</sup>, de la eficacia de la dosis empleada; sin embargo, hemos observado una evidente reducción de la

actividad de la ECA (**fig. 2**) en la muestra preclampaje respecto al grupo no pretratado con captopril, lo que indica la efectividad del fármaco como inhibidor de la ECA. Por otro lado, no hemos tenido los problemas que podrían haber surgido con dosis mayores, como hipotensión arterial; así mismo, parece lógico pensar, como hacen otros autores<sup>1,15,22</sup>, que los fármacos que se administren con el propósito de limitar los efectos de la reperfusión deben administrarse antes de la isquemia y de iniciada la reperfusión, para evitar el efecto nocivo de los RL que se generan en los primeros momentos de la reperfusión; por tanto, el régimen seguido de administrarlo desde 24 h antes es razonable.

Aunque hay suficiente evidencia en humanos de la producción de RL durante la cirugía cardíaca extracorpórea<sup>6,7,9,36,37</sup>, es difícil realmente evaluar la lesión que pueden causar en el corazón<sup>1,3,14,32,36,37</sup> y existen amplias dudas sobre su papel en el proceso isquemia-reperfusión. Entre ellas, si estos elementos tienen un origen cardíaco o son producidos en otros órganos afectados por el *bypass* cardiopulmonar, como los pulmones o el hígado<sup>7,16,38</sup>; así mismo, si se producen al inicio de la reperfusión o si, como se ha comprobado en algunos estudios<sup>7,38</sup>, pueden ser ya detectados desde el inicio del clampaje aórtico e incluso antes. Por otro lado, algunos autores<sup>2,14</sup> suponen, que en algunas instancias, la liberación de RL puede ser un epifenómeno y una consecuencia, más que la causa, de lesión miocárdica producida por los procesos metabólicos e inflamatorios acaecidos durante el período de isquemia<sup>2,14</sup>; sin embargo, sí ha sido indicada la implicación de los RL en la génesis de las arritmias de reperfusión<sup>10,39</sup>.

## CONCLUSIONES

Nuestra experiencia clínica con captopril, administrado preoperatoriamente con el objetivo de disminuir las arritmias de reperfusión que aparecen en pacientes con valvulopatías operados con cirugía extracorpórea, no aporta datos positivos significativos en el sentido de una menor incidencia de arritmias ventriculares, aunque sí se sugiere mayor facilidad para la recuperación del ritmo basal tras el desclampaje aórtico y la necesidad de menos choques eléctricos para la desfibrilación. Ello nos hace pensar que el captopril tiene escaso efecto protector sobre los fenómenos que intervienen en la aparición de las arritmias de reperfusión, como la génesis de RL del oxígeno observada en estudios in vitro y en animales in vivo; sin embargo, queda comprobado que este fármaco, de uso frecuente en pacientes con valvulopatías, no tiene efectos negativos que puedan inducir mayor número o severidad de arritmias en la reperfusión, por lo que no parece necesaria su supresión preoperatoria como ocurre con otros fármacos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bolli R, Jeroudi MO, Patel BS, Aruoma OI, Halliwell B, Lai EK et al. Marked reduction of free radical generation and contractile dysfunction by antioxidant therapy begun at the time of reperfusion. *Circ Res* 1989; 65: 607-622.
2. Opie LH. Reperfusion injury and its pharmacologic modification. *Circulation* 1989; 80: 1.049-1.062.
3. Ferrari R, Alfieri O, Curello S, Ceconi C, Cargnoni A, Marzollo P et al. Occurrence of oxidative stress during reperfusion of the human heart. *Circulation* 1990; 81: 201-211.
4. Ambrosio G, Chiariello M. Myocardial reperfusion injury: mechanisms and management. A review. *Am J Med* 1991; 91 (Supl C): 86.
5. Ferreira R, Llesuy S, Milei J, Scordo D, Hourquebie H, Molteni L et al. Assessment of myocardial oxidative stress in patients after myocardial revascularization. *Am Heart J* 1988; 115: 307-312.
6. Milei J, Ferreira R, Llesuy S, Forcada P, Covarrubias J, Boveris A. Reduction of reperfusion injury with preoperative rapid intravenous infusion of taurine during myocardial revascularization. *Am Heart J* 1992; 123: 339-345.
7. Prasad K, Kalra J, Bharadwaj B, Chaudhary AK. Increased oxygen free radical activity in patients on cardiopulmonary bypass undergoing aortocoronary bypass surgery. *Am Heart J* 1992; 123: 37-45.
8. Lafont A, Marwick TH, Chisolm GM, Van Lente F, Vaska KJ, Whitlow PL. Decreased free radical scavengers with reperfusion after coronary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1996; 131: 219-223.
9. Weisel RD, Mickle DAG, Finkle CD, Tumiati LC, Madonik MM, Ivanov J et al. Myocardial free-radical injury after cardioplegia. *Circulation* 1989; 80 (Supl 3): 14-18.
10. Bernier M, Hearse DJ, Manning AS. Reperfusion-induced arrhythmias and oxygen-derived free radicals. Studies with «anti-free radical» interventions and a free radical-generating system in the isolated perfused rat heart. *Circ Res* 1986; 58: 331-340.
11. Saman S, Coetzee WA, Opie LH. Inhibition by simulated ischemia or hypoxia of delayed after depolarizations provoked by cyclic AMP: Significance for ischemic and reperfusion arrhythmias. *J Mol Cell Cardiol* 1988; 20: 91-95.
12. Dimassi N, Bril A, Autissier N, Bralet J, Rochette L. Relations between reperfusion arrhythmias and myocardial norepinephrine and accumulation of calcium in the heart. *Cardioscience* 1992; 3: 7-12.
13. Randhawa MP, Lasley RD, Mentzer RM. Salutory effects of exogenous adenosine administration on in vivo myocardial stunning. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 63-74.
14. Hearse DJ. Prospects for antioxidant therapy in cardiovascular medicine. *Am J Med* 1991; 91 (Supl 3C): 118-121.
15. Dworkin GH, Abd-Elfattah AS, Yeh T, Wechsler AS. Efficacy of recombinant-derived human superoxide dismutase on porcine left ventricular contractility after normothermic global myocardial ischemia and hypothermic cardioplegic arrest. *Circulation* 1990; 82 (Supl 4): 359-366.
16. Coghlan JG, Flitter WD, Clutton SM, Panda R, Daly R, Wright G et al. Allopurinol pretreatment improves postoperative recovery and reduces lipid peroxidation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 248-256.
17. Bagchi D, Prasad R, Das DK. Direct scavenging of free radicals by Captopril, an angiotensin converting enzyme inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 158: 52-57.
18. Chopra M, Scott N, McMurray J, McLay J, Bridges A, Smith WE et al. Captopril: a free radical scavenger. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27: 396-399.
19. McMurray J, Chopra M, Smith WE, Dargie HJ, Belch J. Free radical scavenging: a potentially beneficial action of Captopril? *Eur Heart J* 1990; 11 (Supl): 287.
20. Gilst WHV, Graeff PAD, Wesseling H, Langen CDJD. Reduction of reperfusion arrhythmias in the ischemic isolated rat heart by angiotensin converting enzyme inhibitors: a comparison of Captopril, Enalapril and HOE 498. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8: 722-728.
21. Westlin W, Mullane K. Does Captopril attenuate reperfusion-induced myocardial dysfunction by scavenging free radicals? *Circulation* 1988; 77 (Supl 1): 30-39.
22. Menasché P, Grousset C, Peynet J, Mouas C, Bloch G, Piwnica A. Pretreatment with Captopril improves myocardial recovery after cardioplegic arrest. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19: 402-407.
23. Chiknas SG. A liquid chromatography-assisted assay for Angiotensin-converting enzyme (peptidyl dipeptidase) in serum. *Clin Chem* 1979; 25: 1.259-1.262.
24. Walker MJ, Curtis MJ, Hearse DJ, Campbell RW, Janse MJ, Yellon DM et al. The Lambeth Conventions: Guidelines for the study of arrhythmias in ischaemia, infarction and reperfusion. *Cardiovasc Res* 1988; 22: 447-455.
25. Sharma MK, Buettner GR, Kerber RE. Angiotensin converting enzyme inhibitors reduce free radical generation during post-ischemic reperfusion of canine myocardium: a real-time study by electron spin resonance spectroscopy [resumen]. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 410A.
26. Li K, Chen X. Protective effects of Captopril and Enalapril on myocardial ischemia and reperfusion damage of rat. *J Moll Cell Cardiol* 1987; 19: 909-915.
27. Mehta JL, Nicolini FA, Lawson DL. Sulfhydryl group in Angiotensin converting enzyme inhibitors and superoxide radical formation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16: 847-849.
28. Kukreja RC, Kontos HA, Hess ML. Captopril and Enalapril do not scavenge the superoxide anion. *Am J Cardiol* 1990; 65: 241-271.
29. Opie LH, Nathan D, Lubbe WF. Biochemical aspect of arrhythmogenesis and ventricular fibrillation. *Am J Cardiol* 1979; 43: 131-138.
30. Podzuweit T, Dalby AJ, Cherry GW, Opie LH. Cyclic AMP levels in ischaemic and nonischaemic myocardium following coronary artery ligation: relation to ventricular fibrillation. *J Mol Cell Cardiol* 1978; 10: 81-94.
31. Katz AM. *Physiology of the heart*. Nueva York: Raven Press, 1992; 295-300.
32. McMurray J, Chopra M. Influence of ACE inhibitors on free radical and reperfusion injury: Pharmacological curiosity or therapeutic hope? *Br J Pharmacol* 1991; 31: 373-379.
33. Kingma JH, Van Gilst WH, Peels CH, Dambrink JHE, Verheugt FWA, Wielenga RP. Acute intervention with captopril during thrombolysis in patients with first anterior myocardial infarction. Results from the Captopril and Thrombolysis study (CATS). *Eur Heart J* 1994; 15: 898-907.
34. Wisenbaugh T, Essop R, Rothlisberger C, Sareli P. Effects of a single oral dose of Captopril on left ventricular performance in severe mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 1992; 69: 348-353.
35. Flapan AD, Nolan J, Neilson JMM, Ewing DJ. Effect of Captopril on cardiac parasympathetic activity in chronic cardiac failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992; 69: 532-535.
36. Ferrari R, Ceconi C, Curello S, Cargnoni A, Alfieri O, Pardini A et al. Oxygen free radicals and myocardial damage: protective role of thiol-containing agents. *Am J Med* 1991; 91 (Supl 3C): 95-105.
37. Lazzarino G, Raatikainen P, Nuutinen M, Nissinen J, Tavazzi B, Di Piero D et al. Myocardial release of malondialdehyde and purine compounds during coronary bypass surgery. *Circulation* 1994; 90: 291-297.
38. Pesonen EJ, Korpela R, Peltola K, Leijala M, Sairanen H, Raivio KO et al. Regional generation of free oxygen radicals during cardiopulmonary bypass in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 768-773.
39. García-Dorado D, Sanz E. Daño miocárdico por perfusión: ¿un problema mecánico? *Rev Esp Cardiol* 1992; 45: 83-87.