

Daño por isquemia-reperfusión durante el trasplante cardíaco experimental. Evaluación del papel citoprotector de la trimetazidina

Evaristo Castedo^a, Javier Segovia^a, Cristina Escudero^c, Begoña Olmedilla^d, Fernando Granado^d, Carmen Blas^e, José M. Guardiola^e, Isabel Millán^f, Luis A. Pulpón^b y Juan Ugarte^a

^aServicio de Cirugía Cardiovascular. Clínica Puerta de Hierro. Madrid. España.

^bServicio de Cardiología. Clínica Puerta de Hierro. Madrid. España.

^cServicio de Cirugía Experimental. Clínica Puerta de Hierro. Madrid. España.

^dServicio de Nutrición. Clínica Puerta de Hierro. Madrid. España.

^eServicio de Bioquímica. Clínica Puerta de Hierro. Madrid. España.

^fServicio de Bioestadística. Clínica Puerta de Hierro. Madrid. España.

Introducción y objetivos. El objetivo de este trabajo fue analizar el daño por isquemia-reperfusión mediado por radicales libres que se produce durante el trasplante cardíaco y evaluar el posible efecto citoprotector de la trimetazidina (TMZ).

Material y método. Se realizaron 21 trasplantes cardíacos ortotópicos en cerdos. Dividimos los experimentos en 2 grupos: A (n = 11), en el que se realizó una protección miocárdica estándar, y B (n = 10), en el que se administró TMZ en la cardioplejía empleada para parar el corazón donante (TMZ, 10⁻⁵ mol/l), como pretratamiento intravenoso del receptor (TMZ, 2,5 mg/kg) y como parte de la cardioplejía infundida en el receptor antes de despinzar la aorta (TMZ, 10⁻⁵ mol/l). Se tomaron muestras de sangre del seno coronario del receptor en 3 momentos: basal, isquemia y reperfusión. Se determinó la concentración de malondialdehído como marcador de peroxidación lipídica y de varios antioxidantes: glutatión peroxidasa, glutatión reductasa, superóxido dismutasa, α -tocoferol, retinol y estado de antioxidantes totales.

Resultados. Durante la isquemia-reperfusión aumentó la producción de malondialdehído y la actividad de los antioxidantes enzimáticos, mientras que el retinol disminuyó. El incremento de malondialdehído y de la actividad de la glutatión peroxidasa entre el momento basal y la reperfusión fue significativamente mayor en el grupo A.

Conclusiones. Durante el trasplante se incrementó progresivamente el nivel de peroxidación lipídica y se activaron los sistemas antioxidantes intracelulares. La TMZ ejerció un efecto citoprotector y limitó el daño por isquemia-reperfusión generado por los radicales libres, además de modificar el patrón de reacción de parte de los sistemas de defensa.

Palabras clave: *Trasplante. Daño por reperfusión. Radicales libres. Trimetazidina.*

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 895-7

Correspondencia: Dr. E. Castedo.
Departamento de Cirugía Cardiovascular. Clínica Puerta de Hierro.
San Martín de Porres, 4. 28035 Madrid. España.
Correo electrónico: evaristocm@terra.es

Recibido el 23 de diciembre de 2004.
Aceptado para su publicación el 7 de abril de 2005.

Ischemia-Reperfusion Injury During Experimental Heart Transplantation. Evaluation of Trimetazidine's Cytoprotective Effect

Introduction and objectives. The objectives of this study were to analyze the ischemia-reperfusion injury due to free radicals that occurs during heart transplantation and to determine the potential cytoprotective effect of trimetazidine.

Material and method. A total of 21 orthotopic heart transplantations were performed in pigs. We divided the experimental animals into 2 groups: in group A (n=11), standard myocardial protection was used; in group B (n=10), trimetazidine was added to the cardioplegic solution used to protect the donor heart and to the solution administered to the recipient prior to release of the aortic clamp (trimetazidine, 10⁻⁵ mol/L), and recipients were pre-treated with trimetazidine, 2.5 mg/kg. Blood samples were taken from the recipient's coronary sinus at three times: at baseline, during ischemia, and during reperfusion. We measured the levels of malondialdehyde, a marker of lipid peroxidation, and of several antioxidants: glutathione peroxidase, glutathione reductase, superoxide dismutase, α -tocopherol, and retinol. The total antioxidant status was also determined.

Results. Malondialdehyde production and enzymatic antioxidant activity rose during ischemia and reperfusion, while the retinol level decreased. The increases in malondialdehyde level and glutathione peroxidase activity that occurred between baseline and reperfusion were significantly higher in group A.

Conclusions. The degree of lipid peroxidation and the level of activity of intracellular antioxidant mechanisms increased progressively throughout transplantation. Trimetazidine had a cytoprotective effect. It ameliorated free radical-induced reperfusion injury and modified the response pattern of several defense mechanisms.

Key words: *Transplantation. Reperfusion injury. Free radicals. Trimetazidine.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

TC: trasplante cardíaco.
 DIR: daño por isquemia-reperusión.
 MDA: malondialdehído.
 ROS: radicales libres derivados del oxígeno.
 TMZ: trimetazidina.

INTRODUCCIÓN

El trasplante cardíaco (TC) ha revolucionado la historia natural de los pacientes con insuficiencia cardíaca terminal y ha posibilitado una supervivencia del 54% a los 10 años¹. No obstante, es un procedimiento no exento de complicaciones que condicionan una importante tasa de mortalidad. Mientras que la supervivencia a largo plazo y la calidad de vida de los pacientes trasplantados ha mejorado significativamente debido al avance en la inmunodepresión y al mejor manejo de donantes y receptores, sin embargo, la técnica quirúrgica, la estrategia de protección miocárdica y la tasa de mortalidad operatoria y hospitalaria no han cambiado de forma sustancial en los últimos 25 años. En España, un 24% de los pacientes trasplantados fallece en el primer año postrasplante y, de éstos, un 50% lo hace en el primer mes¹. La causa más frecuente de mortalidad en el período hospitalario es el fallo primario del injerto, síndrome que se asocia con multitud de variables clínicas² pero cuyos mecanismos fisiopatológicos permanecen sin aclarar.

Aunque se están aplicando modificaciones quirúrgicas a la técnica clásica, como la técnica bicava o el trasplante total, no parece que, aparte de disminuir el grado de insuficiencia de las válvulas auriculoventriculares y la incidencia de arritmias auriculares, estas técnicas reduzcan la incidencia de fallo primario del injerto y la mortalidad precoz postrasplante³. Otra posibilidad abierta a la investigación es tratar de optimizar la técnica de preservación miocárdica con el fin de atenuar el daño por isquemia-reperusión (DIR) mediado por radicales libres derivados del oxígeno (ROS), que se sabe que está involucrado en la aparición del fallo primario del injerto⁴⁻¹¹. En el ámbito experimental, se ha observado que el empleo de antioxidantes disminuye el daño producido por ROS y mejora la función y la supervivencia del injerto^{4,6,8-11}. No obstante, hasta el momento, ninguno de esos agentes ha generado beneficio clínico alguno en el TC humano.

La trimetazidina (TMZ) ha demostrado experimentalmente tener un efecto citoprotector basado en la disminución de la producción de ROS y el daño inducido por éstos, lo cual confiere a las células mayor resistencia frente a la hipoxia y capacidad de recuperación funcional en la reperusión¹²⁻¹⁶. Clínicamente, se ha

observado que limita el DIR en el corazón tras un infarto agudo de miocardio en combinación con terapia convencional¹⁷, angioplastia primaria¹⁸ o trombólisis¹⁹, así como tras cirugía de revascularización coronaria^{20,21}. En modelos experimentales de trasplante renal^{8,9} y pulmonar¹⁰, la inclusión de TMZ en la cardioplejía o su administración en el receptor se ha asociado con un menor nivel de citotoxicidad inducido por ROS y con una mejor función del injerto postrapoperatoria. El objetivo del presente trabajo es evaluar si la TMZ ejerce alguna acción citoprotectora frente al DIR en el TC.

MATERIAL Y MÉTODO

Población de estudio y definición de grupos

Para la realización de este estudio empleamos 42 cerdos hembra de 2 meses de edad, cruce de las razas *Landrace x Large-White*, con un peso comprendido entre 18 y 25 kg. Los animales fueron suministrados por una granja industrial en la que eran criados para el consumo humano y donde fueron vacunados contra las enfermedades de Aujeszky y parvovirus porcina, así como desparasitados con oxibendazol contra vermes redondos. Al llegar a nuestro hospital fueron estabulados, observados durante una semana y alimentados *ad libitum* con harina de cebada (Lanzadera 90 Plus. Purina). En 21 animales realizamos un TC ortotópico y empleamos a los otros 21 como donantes. Dividimos los experimentos en 2 grupos y asignamos a los animales aleatoriamente a uno u otro grupo:

– Grupo A: constituido por 11 TC que se realizaron de manera similar a como se efectúan en humanos en nuestro hospital, tanto en lo que se refiere a técnica quirúrgica como a la estrategia de protección miocárdica. Para parar el corazón donante antes de su extracción empleamos 1l de cardioplejía con una elevada concentración de potasio. Una vez suturado el injerto y antes de despinzar la aorta, se infundió de forma anterógrada por la raíz aórtica una solución de 250 ml de suero fisiológico.

– Grupo B: constituido por los 10 TC restantes, en los que empleamos una estrategia de protección miocárdica diferente basada en la utilización de TMZ. Dicho fármaco fue administrado, tanto en el donante como en el receptor, de la siguiente forma:

1. En el *donante*, añadiéndolo al litro de cardioplejía que empleamos para parar el corazón antes de su extracción (TMZ, 10⁻⁵ mol/l).

2. En el *receptor*, como pretratamiento intravenoso 10 min antes de pinzar la aorta (TMZ, 2,5 mg/kg).

3. En el *receptor*, añadiéndolo a los 250 ml de suero fisiológico que se infundieron de forma anterógrada por la raíz aórtica una vez que el injerto fue suturado e

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9181210>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9181210>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)