

OPTIMIZAREA CONCENTRAȚIEI IONILOR CA⁺ ȘI MG⁺⁺ ÎN SOLUȚIA CARDIOPLEGICĂ CU SCOPUL ÎMBUNĂȚIRII PROTECȚIEI MIOCARDULUI ÎN OPERAȚIILE PE INIMA DESCHISĂ LA COPIII MICI – REVISTA LITERATURII

OPTIMIZATION OF CONCENTRATIONS OF CA⁺ AND MG⁺⁺ FOR MYOCARDIAL PROTECTION FOR NEONATES AND INFANTS – AN OVERVIEW

Vârlan Eugen ¹, Iu. Guzman ¹, P.Bors ², A. Marginean ²

1-medic perfuziolog

2-chirurg cardiac

IMSP Spitalul Clinic Republican

Rezumat

În timpul clampării aortei (Ao) cu circulația extracorporeală (CEC), inima este izolată de perfuzia restului corp uman. Chirurgul este dator de a asigura protecția adecvată a miocardului, și în același timp să dispună de câmpul operator ideal pentru corecția chirurgicală cât mai bună posibilă. Este importantă optimizarea concentrațiilor ionilor Ca⁺ și Mg⁺⁺ pentru prevenirea disfuncției postoperatorii a cordului. Acest reviu concretizează principiile protecției miocardului și ultimele succese ale tehnicilor de protecție a miocardului în timpul CEC-ului la copiii mici.

Summary

During aortic clamp with extracorporeal circulation (ECC), the heart is isolated from the rest of the human body perfusion. The surgeon is obliged to ensure the adequate protection of the heart muscle, and at the same time to have clean operating field for surgical correction as best possible. Optimisation of concentrations of Ca⁺ and Mg⁺⁺ is important for prevention of postoperative cardiac insufficiency. This review embodies the principles of the protection of the heart muscle and recent successes of the chemical techniques of heart muscle perfusion during the ECC in small children.

Introducere

Scopul protecției miocardului este minimalizarea necesității energetice, reducerea consențențelor pierderilor energetice în timpul clampării aortei, și asigurarea resurselor energetice. Reducerea necesităților energetice este efectuată prin răcirea uniformă și oprirea rapidă în diastole, obținută de efectul potasiului din cardioplegie. Pierderile energetice pot fi minimalizate prin stabilizarea membranelor celulare, oxigenarea adecvată a soluției cardioplegice, tamponarea acidozei cu hiperosmolaritatea nepronunțată a soluției cardioplegice.

Hipotermia

Pentru fiecare zece grade a reducerii temperaturii, indicele metabolismului este redus aproape cu 50%. Răcirea miocardică poate fi însoțită cu răcirea sistemică, irigarea salină, gheața, aranjată în jurul inimii, sau hipotermia perfuzională (infuzia sângelui rece sau soluțiilor cardioplegice direct în arteriile sau venele coronariene). Răcirea sistemică poate fi folosită pentru adâncirea răcirii miocardice – este un moment deosebit de important în prevenirea reîncălzirii miocardului, care are loc după infuzia inițială a perfuzatului rece. Când inima este răcită, indicele metabolic scade jos. Rata reacțiilor, în care se utilizează fosfații superenergetici (cum este pompa sodiu – potasiu, care necesită ATP pentru realizare) scade de 4-6 ori la fiecare 10 grade de răcire. Inima ce se află în hipotermie este cu procese metabolice scăzute, dar nu este cu metabolism oprit.

Acesta este rezultatul răcirii nepermanente și nestabile, așa cum este demonstrat în lucrările lui Chiu și col. [1].

Clampajul aortic cu oprirea inimii

Este unul dintre cele mai efective căi de a micșora metabolismul. Cum poate fi văzut din tabelul 2, consumul oxigenului inimii asistole la temperatura 37°C este mai joasă decât la inima umplută și bătândă sau în fibrilație la temperatura 22°C [2]. Soluțiile cu hiperpotasemie sînt cel mai des utilizate pentru protecția miocardului.

Tabelul 1

Consumul oxigenului (ml/ minut pe 100 mg a Ventricolului Stîng in diferite condiții și diferite temperaturi a miocardului.

Temperatura	Inima goală bătîndă	Fibrilația	Clampul Ao
37°C	7	5,5	1
32°C	5	4	0,75
28°C	4	3	0,5
22°C	3	2	0,3

Clamparea Aortei asigură un metabolism scăzut. Necătînd că metabolismul poate fi diminuat adînc și alterat în timpul clampării Ao, ultimul continuă în inima oprită și este necesar pentru asigurarea condițiilor favorabile metabolice în această perioadă, care sînt obținute prin spălarea cu infuzia soluției cardioplegice în arterele coronare. Cerințele față de soluția cardioplegică sînt prezentate sînt următoarele:

- Provoacă stop cardiac prompt.
- Asigură mediul metabolic favorabil.
- Previne acumularea interstițială și intracelulară a metaboliților.
- Previne pierderea metaboliților celulari.
- Asigură echilibrul acido-bazic adecvat.
- Asigură substratul metabolic (oxigen plus glucoză)
- Nu este toxic
- Asigură stabilizarea membranelor cardiomiocitelor.

Cardioplegia cu sânge sau cristaloidă?

Metodele cardioplegice la copiii cu vicii congenitale au făcut succese mari în ultimii zece ani. Necătând la aceasta, rezultatul operațiilor rămâne mai jos de limita permisă pentru această grupă de pacienți. Protecția miocardului la noul-născuți rămâne suboptimală, rezultând în letalitatea chirurgicală crescută la acești copii în comparație cu rezultatele la copiii mai mari sau adulți [2-5]. În principiu, sînt folosite îmbunătățirile din experiența protecției miocardului la maturi. Totuși, înțelegerea de diferență cardinală în structura, funcția și metabolismul inimii copilului noul-născut și extrapolarea banală a experienței protecției miocardului de la adulți la noul-născuți este o greșeală fundamentală [2,3,5]. Necătând la prevalența hipoxiei sau altelor deosebiri fiziologice la noul-născuți, câteva studii experimentale includeau inimi stresate în loturile de investigații ale soluțiilor cardioplegice la copii. Din contra, în practica clinică este demonstrat clar, că viciile congenitale duc la hipoxia sau la supraîncărcarea cu volum și presiune, de aceea inimi normale, nestresate nu se întîlnesc, în deosebi la contingentul de noul-născuți. Incluziunea inimilor stresate în orice lot de investigații a soluțiilor cardioplegice este foarte importantă, pentru că inimile stresate sînt mai sensibile la ischemie și la schimbarea metodelor de protecție a miocardului [2-5]. Acești pacienți dau o informație mai mare despre pacienții care sînt mai predispuși la disfuncții ventriculare postoperatorii. Din această cauză studiile pe adulți deseori folosesc stresul ischemic acut pentru a investiga strategii cardioplegice, deși această metodă nu imită sută la sută condițiile clinice de angină cronică sau șoc cardiogenic.[5]. Și totuși, din cauza faptului că inima copilului nu suferă ischemie preoperatorii severă, stresul trebuie să fie schimbat pe astfel de înlocuitor clinic cum ar fi hipoxia. B.S.Allen cu colegii au investigat diferite strategii cardioplegice în ambele cazuri de normal (nestresat) și hipoxic (stresat) la inimi de noul-născuți, folosind in vivo animale sănătoase. [5]. Receptura de cardioplegie cu sânge cald și sânge rece sînt demonstrate în tabelele 2 și 3 și autorii făceau modificări în fiecare component al soluției pentru a-l investiga pe fiecare.

Tabelul 2

Soluția cardioplegică folosită pentru inducerea caldă și reperfuzia cu sânge

Adaos cardioplegic	Volum adaugat (ml)	Componentul modificat	Concentrația repartizată*
KCL(2 mEq/ml)	10	K+	8-10mEq/L
Tham(0,3 mmol/L)	225	pH	pH7,5-7,7
CPD	225	Ca+2	0,2-0,4mmol/L
MgCl2(2mEq/ml)	24	Mg+2	8-12mEq/L
Aspartat/glutamate	250	Substrat	13mmol/L
Dextrosa 50%	40	Glucoza	<400mg/dL
Dextrosa 5%	200	Osmolaritatea	380-400mOsm

Tabelul 3

Soluția cardioplegică rece cu sânge

Adaos cardioplegic	Volum adaugat (ml)	Componentul modificat	Concentrația repartizată*
KCL(2 mEq/ml)	5	K+	8-10mEq/L
Tham(0,3 mmol/L)	200	pH	pH7,6-7,8
CPD	50	Ca+2	0,5-0,6mmol/L
MgCl2(2mEq/ml)	18	Mg+2	4-6mg/L
Dextrosa 5%	200	Osmolaritatea	340-360mOsm

Legenda: Tham-Trometathamine ; CPD- citrate phosphate-dextrosa;
*Cînd este în proporția 4:1 cu sânge

Necătând că soluția cardioplegică cu sânge predomină la adulții, care sînt operați pe cord deschis, soluția cardioplegică cristaloidă este încă vast folosită la copii și mulți autori au demonstrat o mică sau lipsa de diferență a rezultatelor după folosirea cardioplegiei cu sânge sau cristaloidă [2,5]. Asemenea Bradley S.Allen et col. au demonstrat că ambele soluții cardioplegice - cea cu sânge și cea cristaloidă (« PLEGISOL », ABBOT LABORATORIES, CHICAGO, ILINOIS) protejează excelent inimile noul-născuților nestresate preoperator cu păstrarea funcției complete a miocardului [5]. Necătând la aceasta, expoziția purceilor neonatali sub stres hipoxic radical schimbă aceste rezultate. Soluțiile cardioplegice cu sânge nu numai protejează inima de afectarea viitoare, dar și ușurează repararea afectării cauzate de hipoxia și reoxigenare, și ca rezultat, prezervează complet funcția miocardului și a vaselor. Și invers, soluția cristaloidă nu a fost capabilă să protejeze adecvat inimile hipoxice, rezultând cu disfuncția miocardului și a vaselor. Cardioplegia cu sânge are mai multe avantaje față de soluția cristaloidă, care pot lămuri aceste descoperiri [5]. Inima oprita cu sânge, este în mediu oxigenat și de aceea nu se pierde în rezerve energetice în acel scurt timp de activitate electromecanică, ce precedează asistola [5]. În contrast, câțiva investigatori au raportat diminuarea semnificativă a rezervelor de ATP și altor fosfați energetici în momentul cîtorva bătăi ale inimii în intervalul dintre clamparea aortei și asistola indusă de soluția cristaloidă. Când soluția cardioplegică cu sânge este folosită caldă, ea poate resuscita miocardul afectat și prin această dată posibilitatea de a tolera mai bine o ischemie viitoare [5].

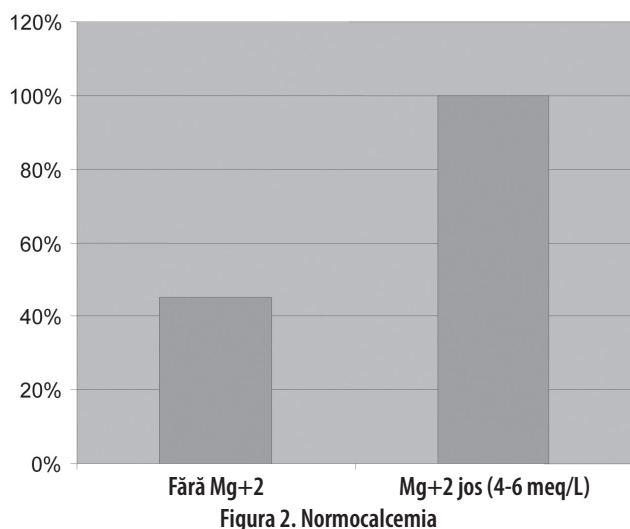
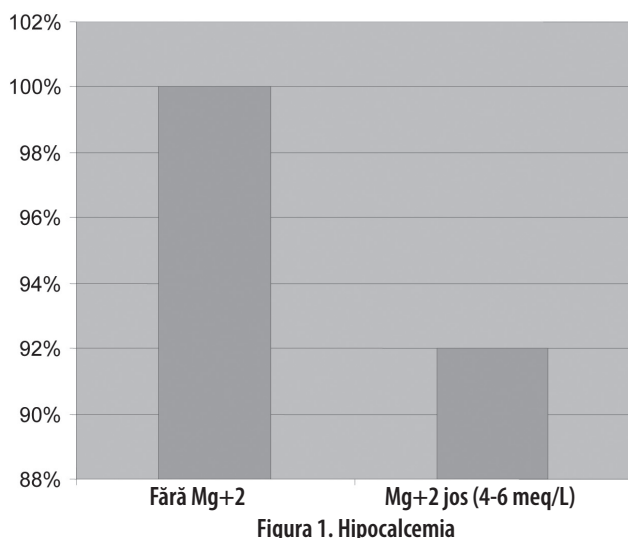
Cardioplegia cu sânge asigură oxigen și alimentare în timpul infuziilor multiple de a susține metabolismul celular și a restabili rezervele energetice [5]. Mai tîrziu, de aceea, că inima hipoxică poate fi mai sensibilă la reperfuzie, folosirea ei poate limita afectările reperfuzionale.

Calciu și magneziu

Considerația importantă strîns legată de protecția miocardului este concentrația ionilor de calciu, de aceea că hipercalcemia este una dintre cele mai dese cauze a afectării celulare în momentul ischemiei și reperfuziei [2,3,6,7,11,12]. Inima de noul-născut poate fi mai sensibilă la afectarea celulară provocată de ionii de calciu, fiindcă reticulumul sarcoplasmatic a celulei miocardice la noul-născut are capacitatea diminuată de a sechestra Ca și din această cauză caracteristicile schimbate a transportului lui [2-5]. Deși soluțiile cardioplegice hipocalcemice asigură protecția miocardului la adulți, concentrația ionilor de Ca la soluția cardioplegică pentru neonatali rămâne a fi discutabilă [2,3,5-8]. La inimi sănătoase Bolling et col. găsise prezervarea completă a miocardului și a vaselor cu ambele solu-

ții cardioplegice cu sânge – normocalcemice sau hipocalcemice [7]. Însă stresul (hipoxia) ce afectează inima noul-născutului cardinal schimbă rezultatele. Soluțiile cardioplegice cu sânge, hipocalcemice, permit repararea afectării cauzate de hipoxie și reoxigenare, și ca rezultat, asigură o protecție net superioară al miocardului și a funcției celulelor endoteliale și a vaselor. Dimpotrivă, a fost menționată afectarea celulară crescută în timpul protecției miocardului efectuată cu soluții cardioplegice cu sânge normocalcemice manifestată prin depresia funcțiilor miocardului și celulelor endoteliale (desenul 1-2) după CEC.

Figura 1-2. Procentul de recuperare a funcției sistolice față de cea inițială la purceii noul-născuți hipoxici după clamparea aortei la sfârșitul circulației extracorporeale. Notă: este prezervarea completă a funcției sistolice independent de prezența ionilor de magneziu în inimile protejate cu soluția cardioplegică hipocalcemică. Inimile protejate cu soluția cardioplegică normocalcemică fără ionii de magneziu prezintă scăderea marcată a funcției sistolice, exprimate prin elasticitatea sistolică finală comparată cu datele inițiale. Din contra, îmbogățirea soluției cardioplegice normocalcemice cu ioni de magneziu exclude capacitățile negative ale concentrației crescute a Ca și, ca rezultat, întoarcerea deplină a funcției sistolice (Date statistice veridice).



Aceste descoperiri nu sânt de mirare, deoarece sensibilitatea crescută la calciu a fost observată și la adulți după un stres ischemic suportat de inimă [5]. În practica clinică foarte des este remarcat că sânt fluxuri trecătoare în soluția

cardioplegică a concentrației Ca ionizat cauzate de schimbări în pH, hemodiluție, temperatură, potasiu, și, probabil, cea mai importantă cauză este nivelul de calciu ionizat în circuitul cardio-pulmonar. De aceea, miocardul ischemizat al noul-născutului este sub pericolul de schimbarea nivelului Ca ionizat în sus sau în jos în soluția cardioplegică decât s-a prevăzut de la bun început, ce poate duce la creșterea riscului de afectare legat de calciu. Orice creștere neprevăzută de Ca are o mai mare importanță pentru inima copilului noul-născut, deoarece miocitele premature sânt incapabile de a menține în limitele necesităților nivelul de Ca [2,5,7]. Totuși, necătând la datele despre afectarea cu calciu, mulți chirurghi pediatrici continuă să folosească soluții cardioplegice normocalcemice. Adausul de Mg, care inhibă intrarea Ca în celulă poate rezolva această dilemă, prevenind afectarea prin folosirea soluțiilor cardioplegice normocalcemice. Mg se pierde în timpul ischemiei, ceea ce duce la creșterea numărului de aritmii postoperatorii și afectarea posibilă prin reacții celulare Mg dependente. A fost demonstrat că metoda transportării Mg extracelular, prin îmbogățirea soluției cardioplegice cu Mg se diminuează cantitatea aritmiilor postoperatorii prin îmbunătățirea protecției miocardului, obținută prin diverse mecanisme [8,10-12]. Cel mai principal mecanism este, posibil, capacitatea ionilor de Mg de a modula concentrația Ca ionizat intracelular prin inhibarea intrării Ca în celulă, și mai mult decât atât, posibilitatea lor de a elibera ionii de Ca din binding sites pe membrana sarcolimară [8-10]. Aceasta previne supraîncărcarea mitohondriilor cu Ca, care poate duce la deconectarea fosforilării oxidative cu diminuarea producției ATP. Intrarea Ca după ischemie este de asemenea limitată, deoarece Mg previne intrarea abuzivă a Na în celulă, care în timpul reperfuziei se schimbă cu Ca. Mg suplimentar, poate de asemenea ușura asistola la nivelul jos de potasiu [15]. Aceasta este foarte important, deoarece concentrații mărite de potasiu pot afecta direct celulele endoteliale, și mai mult decât asta, a mări intrarea în celulele endoteliale și miocardiale a Ca. În lipsa adaosului ionilor de Mg soluția cardioplegică hipocalcemică protejează deplin funcția miocardului la inimile stresate (hipoxice) neonatale și, totuși, adaosul ionilor de Mg a fost găsit ca benefic dacă inima a fost protejată de soluția cardioplegică normocalcemică [10]. În loc de afectarea celulară semnificativă, adaosul ionilor de Mg protejează inima de afectarea postoperatorie, și în rezultat, protecția sigură a miocardului și endoteliului vascular (desenul 6). Așa că, Mg exclude capacitățile nocive a concentrației înalte a Ca în soluții cardioplegice normocalcemice la inimile stresate (hipoxice). Într-adevăr informația arătată mai sus seamănă să fie relația specifică între Ca și Mg, ce poate duce la concluzia, că Mg nu este necesar la soluții cardioplegice hipocalcemice [8-10]. Când adaosul ionilor de Mg poate îmbunătăți protecția miocardului efectuată de soluția cardioplegică cu sânge hipocalcemică, rămâne fără răspuns, de ce funcția sistolică la inimile hipoxice se întoarce complet la cea inițială, când este protejată de soluția cardioplegică cu sânge hipocalcemică însuși. Pentru a răspunde la această întrebare inimile neonatale au fost supuse riscurilor cu mult mai severe (hipoxia și ischemia). În această condiție, nici soluția cardioplegică cu sânge hipocalcemică fără ioni de Mg, nici soluția cardioplegică cu sânge normocalcemică, nu au fost capabile de a asigura protecția adecvată a inimii [10]. În contrast, adaosul ionilor de Mg în soluția cardioplegică hipocalcemică îmbunătățește protecția miocardului și permite restabilirea completă a funcțiilor metabolice și miocardiale (Desenul 3-4).

Figura 3-4. Funcția ventricolului stâng după CEC măsurată prin elasticitatea sistolică finală și exprimată ca % recuperării la datele bazale inițiale la purceii neonatali la stresul sever (hipoxia și ischemia). Notă. Inimile protejate cu soluția cardioplegică hipocalcemică nu mai prezintă scăderea vădită a funcției sistolice. În contrast, este prezervarea completă a funcției sistolice când Mg este adăugat la soluția cardioplegică hipocalcemică. Și totuși, adăusul de Mg nu a fost capabil de a exclude efectele nocive ale soluției cardioplegice normocalcemice la inimi stresate sever, rezultând scăderea funcției sistolice (date statistic veridice).

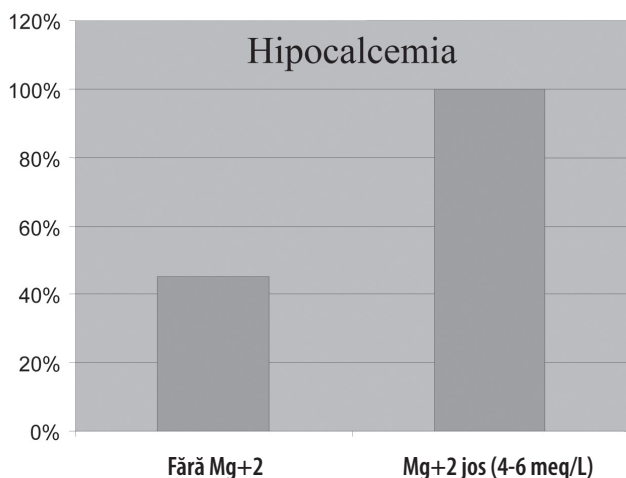


Figura 3. % Reîntoarcerii Elasticității Sistolice Finale

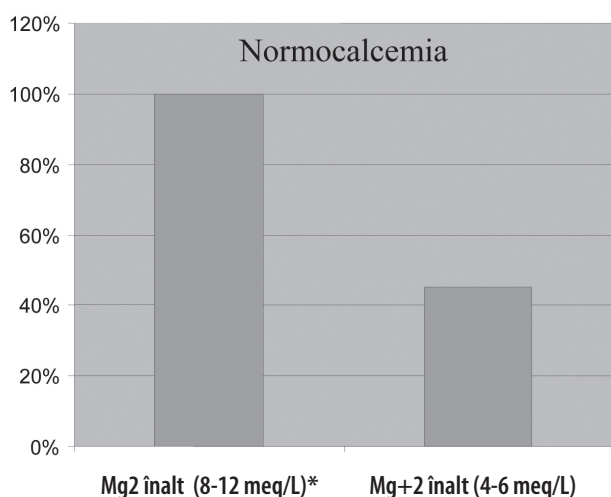


Figura 4. % Reîntoarcerii Elasticității Sistolice Finale

Acest efect benefic apare în ambele cazuri (nivelul jos de Mg 4-6 mEq sau mai înalt 8-12 mEq/L) și este similar rezultatelor obținute cu blocatorii canalelor de Ca la adulți.[5,10]. Totuși, blocatorii canalelor de Ca au un efect prolongat și pot depresa funcția postoperatorie a miocardului și deaceia sânt mai puțin atractivi. Pentru că, Ca și Mg au o relație strânsă, efecte similare pot fi obținute în absența ionilor de Mg cu condiția scăderii concentrației de Ca în soluția cardioplegică. Și totuși, aceasta poate fi un potențial periculos deaceia că restabilirea miocardului poate fi redusă când Ca cardioplegic este mai jos de 100 mmol/l și aceasta este de nedorit din cauza că paradoxul de Ca poate să apară dacă nivelul de Ca este mai jos de 50 mmol [5,8,10]. Doza optimală de Mg, posibil depinde de concentrația Ca tot atât de mult ca și efectul benefic al Mg și hipocalcemia, care sânt atât complementare cât și interdependente.

Concluzii

Protecția excelentă a inimii stresate sever este rezultatul care poate fi obținut prin optimizarea concentrațiilor ionilor Ca⁺ și Mg⁺⁺ în soluție cardioplegică sanguină. Metoda de protecție miocardică ideală este în cautare permanentă.

Bibliografie

- Chiu R. et col. The importance of monitoring , intramyocardial temperature during hypothermic myocardial protection. *Ann Thorac.Surg.* 28: 317-325,1979.
- Buckberg GD. Bradley S.Allen : Myocardial protection management during adult cardiac operations, in Baue AE ,Geha A.S. Hammond G.L. et al. (eds): *Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery* (ed6) , Stamford CT, Appleton & Lange , 1995, pp 1653-1687.
- Hammon J.W Jr. Myocardial Protection in the immature heart. *Ann. Thorac. Surgery* 1995; 60: 839-842.
- Romero et col. Limited left ventricular response to volume overload in the neonatal period: A comparative study with adult animal. *Pediatr. Res.* 13: 910-915,1979.
- Bradley S.Allen et col. Pediatric Myocardial Protection : An Overview. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery* , Vol 13, No (January),2001:pp56-72.
- Pearl J.et col. Normocalcemic blood or crystalloid cardioplegia provides better neonatal myocardial protection than does low – calcium cardioplegia. *J.Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1993,105:201-206.
- Bolling K. et col. Myocardial protection in normal and hypoxically stressed neonatal hearts: The superiority of hypocalcemic versus normocalcemic blood cardioplegia.*J.Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1996, 112:1193-1201.
- Kronon M et col. The relationship between calcium and magnesium in pediatric myocardial protection. *J.Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1997,114:1010-1019.
- Sha Kerinia T. et col. Magnesium in cardioplegia : Is it necessary ? *Can.J.Surg.*39 :397-400,1996.
- Kronon et col. Superiority of magnesium cardioplegia in neonatal myocardial protection. *Ann.Thorac. Surg.* 1999, 68 : 2285-2295 .