

LA ACTIVACION DE LOS RECEPTORES A₁ DE ADENOSINA ATENUA EL ATONTAMIENTO DE MIOCARDIO EN EL CONEJO

MARTÍN DONATO[#], CELINA MORALES, VERONICA D'ANNUNZIO, OMAR SCAPIN, RICARDO J. GELPI*

Laboratorio de Fisiopatología Cardiovascular, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires y Fundación Grupo de Estudios Multicéntricos en Argentina (GEMA), Buenos Aires

Resumen Los corazones expuestos a un período prolongado de isquemia (≥ 30 minutos) presentan un menor tamaño de infarto cuando son reperfundidos en presencia de adenosina. Sin embargo, cuando el período de isquemia es menor, estas áreas de infarto son poco significativas, quedando en forma transitoria un cuadro de disfunción ventricular postisquémica. El objetivo del presente trabajo fue determinar el efecto de la adenosina, (administrada solamente en la reperfusión) sobre las alteraciones sistólicas y diastólicas presentes en la disfunción ventricular postisquémica así como también determinar si en dicho efecto están involucrados los receptores A₁. Corazones aislados e isovolúmicos de conejo, fueron sometidos a isquemia global de 15 minutos y reperfusión de 30 minutos. Durante la reperfusión se evaluó la función ventricular. En el grupo control, la presión desarrollada (PDVI) se recuperó hasta un $56 \pm 2\%$ a los 30 minutos de la reperfusión, mientras que con la administración de adenosina alcanza un $75 \pm 3\%$ ($P < 0.05$ vs. control). Sin embargo, cuando se administró la adenosina junto con el bloqueante selectivo del receptor A₁ (DPCPX) la PDVI alcanzó un $50 \pm 2\%$ ($P < 0.05$ vs. control). La presión diastólica final (PDFVI) (rigidez diastólica) en el grupo control, aumentó un $293 \pm 4\%$, a los 30 minutos de la reperfusión, mientras que con la administración de adenosina, la PDFVI alcanzó un $15 \pm 8\%$ ($P < 0.05$ vs. control). La reperfusión en presencia de adenosina más DPCPX no logró atenuar el aumento de la rigidez diastólica, alcanzando un $493 \pm 9\%$ ($P < 0.05$ vs. control). La adenosina atenuó las alteraciones sistólicas y la rigidez diastólica de la disfunción postisquémica. Este efecto protector fue abolido por el bloqueante de los receptores A₁, sugiriendo un rol de estos receptores en la protección inducida por adenosina.

Palabras clave: injuria por reperfusión, miocardio atontado, adenosina, función ventricular

Abstract *The activation of A₁ adenosine receptors attenuates myocardial stunning in the rabbit.* Hearts exposed to a prolonged period of ischemia (≥ 30 minutes) present smaller infarct size when reperfused in the presence of adenosine. However, when the period of ischemia is shorter, the infarct areas are not very significant, but a postischemic ventricular dysfunction persists. The objective of this study was to determine the effect of adenosine, (administered only during reperfusion) on systolic and diastolic alterations present in postischemic ventricular dysfunction, as well as to determine whether A₁ receptors participate in this effect. Isolated isovolumic rabbit hearts were subjected to 15 minutes of global ischemia followed by 30 minutes of reperfusion. Before ischemia and during reperfusion ventricular function was evaluated. In the control group, the left ventricular developed pressure (LVDP) reached $56 \pm 2\%$ of recovery at 30 minutes of reperfusion. The administration of adenosine improved LVDP $75 \pm 3\%$ ($P < 0.05$ vs. control). However, when adenosine was given in presence of an A₁ receptor selective antagonist (DPCPX), LVDP reached $50 \pm 2\%$ ($P < 0.05$ vs. control). In the control group, left ventricular end diastolic pressure (LVEDP) (diastolic stiffness), increased $293 \pm 4\%$, at 30 minutes of reperfusion. Only a $15 \pm 8\%$ ($P < 0.05$ vs. control) increase in LVEDP was observed with adenosine. Reperfusion with adenosine plus DPCPX did not attenuate an increase of $493 \pm 9\%$ ($P < 0.05$ vs. control) in diastolic stiffness. Adenosine administered from the beginning of reperfusion attenuated both systolic alterations and diastolic stiffness in postischemic dysfunction. This effect was abolished by DPCPX, suggesting an important role for the A₁ receptors in adenosine protection.

Key words: reperfusion injury, myocardial stunning, adenosine, ventricular function

Recibido: 26-XII-2000

Aceptado: 13-VI-2001

[#] Becario de ANPCyT (Agencia de Promoción Científica y Tecnológica)

* Miembro de la Carrera del Investigador del CONICET (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas)

Dirección postal: Dr. Ricardo J. Gelpi, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Uriburu 950 - Piso 2, 1114 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54 11) 4962-4945

e-mail: rgelpi@fmed.uba.ar

El miocardio "atontado" puede ser definido como una disfunción ventricular postisquémica reversible sistólica y diastólica, y con reserva contráctil conservada¹. Esta disfunción puede ser evidenciada tanto en el ámbito experimental como clínico¹. En relación con esto, algunos trabajos experimentales²⁻⁴ demostraron que la disfunción ventricular puede ser atenuada realizando intervenciones farmacológicas antes del período de isquemia. Sin embargo, es de suma relevancia, para una potencial aplicación terapéutica, encontrar esta protección y conocer los mecanismos involucrados cuando se aplican procedimientos durante la reperfusión temprana.

La adenosina ha sido relacionada con un efecto protector sobre el daño producido por la isquemia y la posterior reperfusión en el corazón⁴. Así, Zhao y col.⁵ demostraron, en corazones de conejo crónicamente instrumentados, que la adenosina reduce el tamaño de infarto a través de la activación de los receptores A₁, y que este efecto protector es ejercido principalmente durante la isquemia. De la misma manera, Olafsson y col.⁶, y Homeister y col.⁷ mostraron que la administración intracoronaria de adenosina durante la reperfusión temprana, en corazones de perros crónicamente instrumentados, disminuye el tamaño de infarto. Utilizando una especie con escasa circulación colateral, como el conejo, y un modelo de corazón aislado, Janier y col.⁸ encontraron mejoría en la función ventricular sistólica y diastólica cuando la adenosina fue dada durante todo el experimento, es decir, desde antes de la isquemia y hasta el final de la reperfusión, pero esta protección estuvo atenuada cuando la droga estuvo presente solamente en la reperfusión.

Por último, algunos autores⁹⁻¹⁰ mostraron que la adenosina, administrada sólo en la reperfusión, disminuye el tamaño de infarto y mejora la función sistólica por un incremento del flujo coronario, actuando sobre los receptores A₂ vasculares.

Sin embargo, estas investigaciones⁵⁻¹⁰ utilizaron tiempos prolongados de isquemia, con infartos que comprometen gran porcentaje de la pared ventricular. Por otro lado, no han evaluado las alteraciones diastólicas de la disfunción postisquémica y existen discrepancias acerca de cual es el mecanismo de protección.

Sólo unos pocos estudios,¹¹⁻¹⁴ utilizaron tiempos más cortos de isquemia (≤ 15 minutos), pero los resultados obtenidos son contradictorios y además no han estudiado los mecanismos involucrados.

Trabajos clínicos han intentado detectar el efecto protector de la adenosina. Estos estudios fueron realizados en pacientes sometidos a terapia de reperfusión con trombolíticos¹⁵, angioplastia¹⁶, y además durante cirugía de revascularización¹⁷. Sin embargo, los resultados no son concluyentes.

De esta manera, el objetivo del presente trabajo fue detectar si el efecto protector de la adenosina sobre la

disfunción ventricular postisquémica sistólica y diastólica incluye la participación de los receptores A₁, como posibles mediadores de este efecto.

Hemos utilizado isquemia global lo que nos independiza de las complicaciones del uso de la isquemia regional, tales como la contracción ventricular asincrónica y la circulación colateral¹⁸. Otra ventaja de este modelo es la similitud del corazón de conejo con el corazón humano, en lo que respecta a la ausencia de la enzima xantina oxidasa¹⁹ y a la escasa circulación colateral,²⁰ dos variables que pueden modificar la evolución de la enfermedad isquémica.

Material y métodos

Modelo experimental:

Se utilizaron conejos con un peso de 1.8 a 2.0 Kg, que se anestesiaron con tiopental sódico (35 mg/Kg) y ketamina (75 mg/Kg). Se abrió el tórax rápidamente y se aisló la arteria aorta, para luego colocar una cánula en la mencionada arteria. Una vez removido el corazón, se lo colocó en un sistema de perfusión según la técnica modificada de Langendorff.

El corazón fue perfundido con solución de Ringer, compuesta de la siguiente manera: ClNa 118 mM, Cl₂Ca 2 mM, ClK 5.9 mM, SO₄ Mg 1.2 mM, CO₃HNa 20 mM y dextrosa 11.1 mM, la misma fue termostatzada a 36.5 \pm 0.03 ° C y equilibrada con una mezcla de 95% O₂ – 5% CO₂, para obtener un pH de 7.45 \pm 0.02. Se suturaron dos electrodos para estimular al corazón y así poder mantener la frecuencia cardíaca constante en un valor de 175 lat/min. El corazón se dejó estabilizar durante 20 minutos.

En el ventrículo izquierdo se colocó un balón de látex atado a uno de los extremos de un tubo rígido de polietileno, pasándolo por el anillo mitral a través de un ojal practicado en la orejuela izquierda. El otro extremo del tubo se conectó a un transductor de presión Deltram II (Utah Medical System), el cual nos permitió registrar la presión intraventricular izquierda. El globo de látex se llenó con solución acuosa hasta lograr una presión diastólica final del ventrículo izquierdo (PDFVI) de 8-12 mmHg, y se mantuvo este volumen constante durante todo el experimento. Considerando que la rigidez ventricular diastólica se expresa a través de la relación dP/dV, entonces, en el corazón isovolúmico la presión diastólica final es índice de rigidez ventricular.

También se registró la presión de perfusión coronaria (PPC) a través de otro transductor de presión conectado a la línea de perfusión. El flujo coronario, controlado con una bomba peristáltica, se reguló para conseguir una PPC de 74 \pm 2 mmHg. Debido a que la resistencia vascular está definida por la relación entre la presión y el flujo, en un corazón perfundido a flujo coronario constante, la presión de perfusión coronaria indica la resistencia vascular coronaria.

La presión intraventricular izquierda y la PPC se registraron en una computadora PC con plaqueta conversora analógica-digital que permite registros en tiempo real. Se calculó la presión desarrollada del ventrículo izquierdo (PDVI), que se obtuvo restando la PDFVI a la presión ventricular sistólica pico. La fase de relajación fue evaluada utilizando la constante de tiempo de decaimiento de la presión ventricular durante la fase de relajación (τ , Tau)²¹. Durante el período isquémico los corazones se mantuvieron en normotermia mediante inmersión en una cámara termostatzada conteniendo solución acuosa.

Protocolo experimental:

Se realizaron cinco grupos experimentales (Fig. 1).

Grupo 1 (n=6): Este grupo se realizó con el objeto de verificar que la dosis de adenosina seleccionada (0.3 mg/kg/min) es suficiente para activar los receptores purinérgicos. Para esto se evaluó la respuesta inotrópica positiva a un bolo de isoproterenol (0.057 µg/kg) en ausencia y en presencia de adenosina.

Grupo 2 (n=4): Se realizó un segundo grupo con el objeto de verificar que la dosis seleccionada de DPCPX (200 nM) es suficiente para bloquear los receptores purinérgicos. Para verificar esto se evaluó la respuesta inotrópica positiva a un bolo de isoproterenol (0.057 µg/kg) en ausencia y en presencia de adenosina junto con DPCPX.

Grupo 3 (n=14): se indujo una disfunción ventricular postisquémica sistólica y diastólica ("miocardio atontado") mediante un periodo de 15 minutos de isquemia seguido por 30 minutos de reperfusión. Se utilizó isquemia global, la cual fue inducida disminuyendo abruptamente el flujo coronario total aportado por la bomba de perfusión.

Grupo 4 (n=14): en este grupo de animales se repitió el protocolo del grupo 1, pero se agregó adenosina (0.3 mg/kg/min)⁴ a la solución de Ringer, desde el inicio de la reperfusión continuándose hasta el final de la misma.

Grupo 5 (n=10): se repitió el protocolo del grupo 1, pero se agregó adenosina (0.3 mg/kg/min) y DPCPX (200 nM), un bloqueante selectivo de los receptores A₁, desde el inicio de la reperfusión continuándose hasta el final de la misma.

Análisis estadístico: Los resultados fueron expresados como la media ± error standard (ES) y los datos se analizaron por análisis de varianza seguido por la prueba de Bonferroni para comparaciones múltiples. Se consideró una diferencia significativa cuando el valor de p fue menor de 0.05.

Resultados

En la Tabla 1 se observa la respuesta inotrópica positiva a un bolo de isoproterenol (0.057 µg/kg) en ausencia y

TABLA 1.— Efecto de un bolo de isoproterenol en presencia y en ausencia de adenosina (G1) y durante la administración de DPCPX (G2), sobre la presión desarrollada del ventrículo izquierdo (PDVI). *: p<0.05 vs control. G1: Grupo 1; G2: Grupo 2

Grupo 1			
G1	Control	Isoproterenol	Isoproterenol + adenosina
PDVI (%)	100	133±5*	112±6
Grupo 2			
G2	Control	Isoproterenol	Isoproterenol + adenosina + DPCPX
PDVI (%)	100	129±10*	134±9*

en presencia de adenosina, y durante la administración de DPCPX (200 nM). Se puede observar que la respuesta inotrópica positiva al agonista β, evaluada a través de la presión desarrollada, se encuentra disminuida cuando el isoproterenol es administrado en presencia del nucleósido. Dado que la adenosina atenúa la actividad de la enzima adenilciclasa, y que por el contrario el isoproterenol tiene la capacidad de estimularla, estos datos demuestran que la dosis de adenosina seleccionada es suficiente para activar al receptor A₁. De la misma manera, la falta de atenuación a la respuesta inotrópica positiva provocada por un nuevo bolo de isoproterenol, esta vez en presencia de adenosina y DPCPX, sugiere que la dosis del bloqueante A₁ seleccionada es suficiente para impedir la activación del receptor de adenosina.

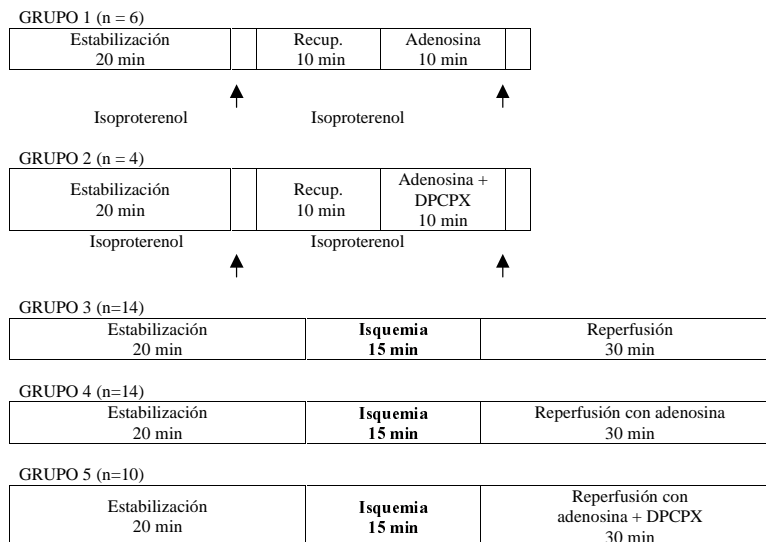


Fig. 1.- Diseño esquemático de los protocolos experimentales. Recup.: Recuperación

Los datos promedios de la presión desarrollada del ventrículo izquierdo (PDVI), se observan en la Fig. 2. En el grupo control, sin intervención farmacológica, la presión desarrollada se recupera durante la reperfusión hasta un $59 \pm 0.1\%$ a los 15 minutos, alcanzando un $56 \pm 2\%$ a los 30 minutos de la reperfusión. Con la administración de adenosina al comienzo de la reperfusión el valor de la presión desarrollada a los 15 y 30 minutos de la reperfusión fue de $76 \pm 7\%$ ($p < 0.05$ vs. grupo control) y $75 \pm 3\%$ ($p < 0.05$ vs. grupo control), con respecto a su valor control. Sin embargo, cuando se administró la adenosina junto con el bloqueante selectivo del receptor A_1 (DPCPX) la presión desarrollada alcanzó un $49 \pm 9\%$ ($p < 0.05$ vs. grupo control), y un $50 \pm 2\%$ ($p < 0.05$ vs. grupo control) a los 15 y 30 minutos del mencionado período, respectivamente. Como se observa, la adenosina administrada desde el inicio de la reperfusión atenuó la disfunción postisquémica sistólica, y dicha protección fue abolida con la administración de DPCPX.

En la Fig. 3 se puede observar el comportamiento de la presión diastólica final (panel superior) y de la presión de perfusión coronaria (panel inferior). Se observa que, en el grupo control, la PDFVI aumentó un $293 \pm 4\%$, a los 30 minutos del mencionado período. Con la administración de adenosina desde el comienzo de la reperfusión, la presión diastólica final no aumentó significativamente, alcanzando un $15 \pm 8\%$ ($p < 0.05$ vs. grupo control) a los 30 minutos. La reperfusión en presencia de adenosina más DPCPX no logró atenuar el aumento de la rigidez diastólica, alcanzando a los 30 minutos del mencionado período un $493 \pm 9\%$ ($p < 0.05$ vs grupo control y grupo con adenosina). La PPC, en el grupo control, inmediatamente después del período de isquemia, comienza a

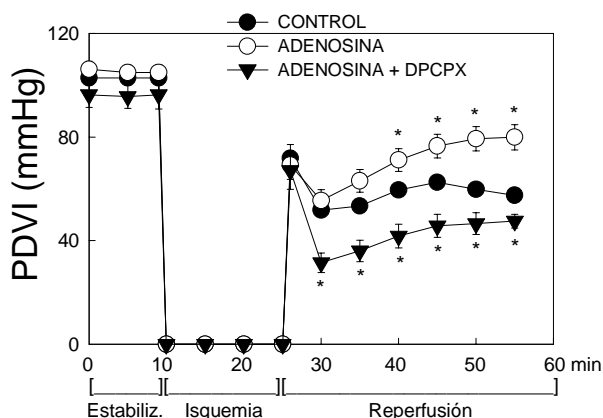


Fig. 2.— Se representan los valores de presión desarrollada del ventrículo izquierdo (PDVI), en los tres grupos estudiados, en situación control y durante 30 minutos de reperfusión, después de 15 minutos de isquemia; obsérvese que la adenosina atenuó las alteraciones sistólicas de la disfunción postisquémica. Este efecto fue abolido con la administración de DPCPX. *: $p < 0,05$ vs control

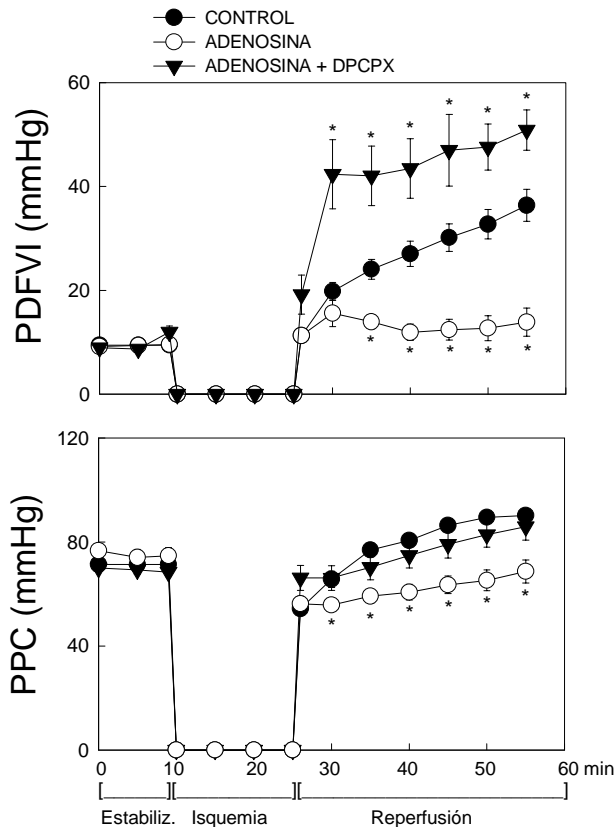


Fig. 3.— Se muestran los valores de presión diastólica final del ventrículo izquierdo (PDFVI) (panel superior) y de la presión de perfusión coronaria (PPC) (panel inferior), en los tres grupos estudiados, en situación control y durante 30 minutos de reperfusión, después de 15 minutos de isquemia, se observa que la adenosina atenuó el aumento de la rigidez diastólica, y de la presión de perfusión coronaria. *: $p < 0.05$ vs control.

elevarse progresivamente hasta alcanzar un $127.4 \pm 3\%$ a los 30 minutos del período de reperfusión. En el grupo que recibió el nucleósido desde el inicio de la reperfusión, se observa la caída de la presión de perfusión coronaria, hasta un $75 \pm 4\%$, al minuto del mencionado período y, luego de 30 minutos de reperfusión alcanzó un $91 \pm 6\%$. El grupo tratado con el bloqueante A_1 mostró un comportamiento similar al miocardio atontado alcanzando un $124 \pm 6\%$, hacia los 30 minutos de la reperfusión.

El análisis de la relajación isovolúmica mostró que en el grupo con disfunción postisquémica hay un enlentecimiento transitorio de la velocidad de relajación al principio de la reperfusión que se refleja en un aumento de los valores de la constante de tiempo de caída de la presión (τ) desde 27 ± 1 mseg en situación control hasta 52 ± 7 mseg, al minuto de la reperfusión, para normalizarse progresivamente durante el transcurso del mencionado período. La administración de adenosina

ya sea sola o en combinación con DPCPX no modificó las alteraciones de esta fase de la diástole.

Discusión

En el presente trabajo se muestra evidencia experimental de que la administración de adenosina exógena, desde el inicio de la reperfusión, en un modelo de corazón aislado con isquemia global, protege al miocardio de las alteraciones sistólicas y del aumento de la rigidez diastólica presentes en la disfunción postisquémica. Esta protección fue atenuada cuando la adenosina se administró conjuntamente con un bloqueante de los receptores A_1 de adenosina, sugiriendo la participación de los mencionados receptores en esta protección. Sin embargo, la adenosina no mejoró las alteraciones del componente activo diastólico evaluado a través de la relajación isovolumétrica. La administración del bloqueante selectivo de los receptores A_1 , además de eliminar el efecto protector de la adenosina, deprimió el estado contráctil por debajo de los valores del grupo control. Esto está de acuerdo con los hallazgos previos de Zhao y col.,⁵ quienes demostraron la importancia de la adenosina endógena en la modulación del daño producido por la isquemia. Además, un trabajo reciente de Peart y col.¹³ en el que se administró solamente DPCPX en la reperfusión en un modelo de corazón aislado de ratón muestra resultados similares a los nuestros. Sin embargo, estos autores evaluaron sólo los efectos de la adenosina endógena, sin administración exógena de la droga y en una especie diferente.

Si bien varios estudios previos⁵⁻⁸ pusieron en evidencia el efecto protector de la adenosina sobre el daño isquémico cuando es administrada en la reperfusión, el nuestro extiende ese concepto de protección en varios aspectos importantes.

En primer lugar, la mayoría de los trabajos⁵⁻⁷ utilizan modelos de isquemia regional, en donde el estado contráctil puede ser influenciado por la presencia de circulación colateral y por la contracción ventricular asincrónica²². Además, si la isquemia regional es provocada en organismos intactos, la función sistólica es modificada también por variaciones en la pre y la poscarga. Por lo tanto, la administración de adenosina, puede provocar una mejoría de los parámetros eyectivos, debido a una disminución de la poscarga en lugar de un efecto directo sobre el miocardio. Otra variable a considerar en estos modelos es que los cambios en las condiciones de carga del corazón disminuyen el consumo de oxígeno y por lo tanto mejoran la relación aporte-demanda durante la isquemia. Al utilizar, en nuestro estudio, un modelo de corazón aislado e isovolumétrico, con isquemia global y flujo coronario constante eliminamos la influencia de los factores mencionados.

En segundo lugar, analizamos los dos componentes de la fase diastólica: la relajación isovolumétrica y la rigidez ventricular. Es conocido que en la disfunción postisquémica existe durante la reperfusión una alteración de las dos fases de la diástole²³ que se manifiesta según evaluemos la reperfusión precoz o tardía: mientras que en la reperfusión precoz existe un enlentecimiento transitorio de la relajación que se normaliza en función del tiempo, en la reperfusión tardía se observa un marcado aumento de la rigidez ventricular pero con relajación normal. Es interesante observar que la adenosina atenuó el aumento de la rigidez ventricular diastólica, pero no modificó las alteraciones tempranas de la relajación isovolumétrica. En nuestro conocimiento un solo trabajo⁸ mostró mejoría del estado contráctil y atenuación del aumento de la rigidez diastólica durante la reperfusión, en un modelo de corazón aislado e isovolumétrico, administrando la adenosina antes, durante y después del período de isquemia. Sin embargo, la protección encontrada, cuando la intervención se realizó solamente en la reperfusión, fue menor. Además, utilizaron un tiempo prolongado de isquemia (30 minutos) por lo que es válido pensar que la adenosina actuó disminuyendo el tamaño de infarto, y de esta manera indirectamente mejoró la función ventricular.

Una tercera diferencia con trabajos previos⁵⁻¹⁰ es el tiempo de isquemia utilizado. Algunos autores usaron tiempos prolongados (≥ 30 minutos), donde existen áreas de infarto que comprometen gran porcentaje de la pared ventricular. Nosotros, hemos utilizado un modelo experimental con 15 minutos de isquemia global, en donde el tamaño de infarto es poco significativo. En nuestro conocimiento solo dos trabajos¹¹⁻¹² utilizaron tiempos cortos de isquemia, y administraron, en la reperfusión, adenosina exógena y un agonista selectivo A_1 , respectivamente. Sin embargo, estos estudios, que no encontraron protección, utilizaron una especie diferente como el perro, y un modelo de isquemia regional, que como ya ha sido mencionado dificulta la evaluación de la función ventricular. En un trabajo previo de nuestro laboratorio,¹⁴ mostramos el efecto protector de la adenosina administrada en la reperfusión, pero no estudiamos los mecanismos involucrados. Son varios los mecanismos que se pueden postular para explicar el efecto protector de la adenosina durante la reperfusión. En primer lugar, algunos autores⁹⁻¹⁰ sugieren la posibilidad de que la adenosina mejore la función sistólica por un incremento del flujo coronario, actuando sobre los receptores A_2 vasculares, ("fenómeno de Gregg"). Este no sería el caso en nuestro modelo experimental, debido a que nosotros trabajamos con flujo coronario constante y por otro lado cuando bloqueamos el receptor A_1 de adenosina durante la reperfusión el efecto protector desapareció, por lo tanto este receptor jugaría un rol clave en el mecanismo intrínseco de la protección mediada por adenosina. En

segundo lugar, es conocido que la reperfusión provoca un significativo deterioro de la respuesta vasodilatadora en el lecho previamente isquémico, con liberación de endotelinas, una de las más potentes sustancias vasoconstrictoras, que tendrían un importante rol en la reducción del flujo sanguíneo²⁴. Velasco y col.²⁵ describieron que la adenosina puede disminuir durante la reperfusión temprana, la liberación de endotelinas contribuyendo a mejorar la función ventricular. Por último, es conocido que el preconditionamiento isquémico involucra una serie de acontecimientos intracelulares preisquémicos que, se inician con la activación del receptor A_1 y que tienen como uno de sus efectores finales a los canales de K^+ ATP sensibles de la mitocondria²⁶. Si bien la participación de este mecanismo específico durante la reperfusión no ha sido estudiada, nuestros datos sugieren que por lo menos el paso inicial de esta forma de protección está presente cuando la adenosina es administrada tempranamente en la reperfusión.

En resumen, hemos mostrado en un modelo experimental con estricto control de variables e isquemia global, que la administración de adenosina, durante la reperfusión, protege al miocardio de las alteraciones postisquémicas sistólicas y del aumento de la rigidez diastólica, sin modificar la relajación isovolúmica. Esta protección, que incluye el estado contráctil y la rigidez diastólica, está directamente relacionada con la activación de los receptores A_1 purinérgicos. Si bien la extrapolación de datos obtenidos en animales de experimentación a pacientes debe ser realizado con extrema cautela, el hecho de que la administración de la adenosina posterior al período de isquemia tenga un efecto protector, podría representar una interesante propuesta terapéutica. Sin embargo, se deben considerar sus efectos hipotensores debidos a la activación del receptor A_2 , la fugacidad de la acción de este compuesto y la aparición de tolerancia cuando es administrado en forma crónica²⁷.

Bibliografía

- Bolli R. Mechanism of myocardial "stunning". *Circulation* 1990; 82: 723-38.
- Duncker D, Soei LK, Verdouw P. Pharmacologic modulation of myocardial stunning. In: Heyndrickx GR, Vatner SF, Wijns W (eds). *Stunning, Hibernation and Preconditioning: Clinical pathophysiology of myocardial ischemia*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997; p 229-52.
- Gelpi RJ, Morales C, Rodríguez M, Bagnarelli A, Hita A, Scapin O. Effect of enalaprilat on postischemic systolic and diastolic dysfunction ("stunned myocardium") on the isolated rabbit heart. *Medicina (Buenos Aires)* 1998; 58: 22-8.
- Ogawa T, Miura T, Kazuaki S, Iimura OJ. Activation of adenosine receptors before ischemia enhances tolerance against myocardial stunning in the rabbit heart. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 225-33.
- Zhao Z, Katsuhiko N, McGee S, Ping T, Vinten - Johansen J. A₁ receptor mediated myocardial infarct size reduction by endogenous adenosine is exerted primarily during ischemia. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 270-9.
- Olafsson B, Forman M, Puett D, et al. Reduction of reperfusion injury in the canine preparation by intracoronary adenosine: importance of endothelium and the no-reflow phenomenon. *Circulation* 1987; 76: 1135-45.
- Homeister J, Hoff P, Fletcher D, Lucchesi B. Combined adenosine and lidocaine administration limits myocardial reperfusion injury. *Circulation* 1990; 82: 595-608.
- Janier M, Vanoverschelde JL, Bergman S. Adenosine protects ischemic and reperfused myocardium by receptor-mediated mechanism. *Am J Physiol* 1993; 264: H163-70.
- Stahl L, Aversano T, Becker L. Selective enhancement of function of stunned myocardium by increased flow. *Circulation* 1986; 74: 843-51.
- Schlack W, Schäfer M, Uebing A, Schäfer S, Borchard U, Thämer V. Adenosine A₂ receptor activation at reperfusion reduces infarct size and improves myocardial wall function in dog heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22: 89-96.
- Sekili S, Jeroudi M, Tang X, Zughaib M, Zhong-Sun J, Bolli R. Effect of adenosine in myocardial "Stunning" in the dog. *Circ Res* 1995; 76: 82-94.
- Jeroudi M, Xian-Liang T, Abd-Elfattah A. Effect of adenosine A1 receptor activation on myocardial stunning in intact dogs. *Circulation* 1994; 90: 2574.
- Peart J, Headrick J. Intrinsic A₁ adenosine receptor activation during ischemia or reperfusion improves recovery in mouse hearts. *Am J Physiol* 2000; 279: H2166-H2175.
- Donato M, Morales C, Bagnarelli A, Scapin O, Gelpi R J. Adenosina exógena y disfunción postisquémica en el corazón aislado de conejo. *Medicina (Buenos Aires)* 1999; 59: 339-47.
- Mahaffey K, Puma J, Barbagelata A, et al. Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine (AMISTAD) Trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1711-20.
- Marzilli M, Orsini E, Marraccini P, Testa R. Beneficial effects of intracoronary adenosine as an adjunct to primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 2154-9.
- Cohen G, Feder-Elituv, Iazetta J, et al. Phase 2 studies of adenosine cardioplegia. *Circulation* 1998; 98: II225-33.
- Verdouw P, Van den Doel M, Zeeuw S, Duncker D. Animal models in the study of myocardial ischaemia and ischaemic syndromes. *Cardiovasc Res* 1998; 39: 121-35.
- Downey JM, Miura T, Eddy LJ, et al. Xanthine oxidase is not a source of free radicals in the ischemic rabbit hearts. *J Mol Cell Cardiol* 1987; 19:1053-60.
- Shaper W. Development and role of coronary collaterals. *Trends Cardiovasc Med* 1991; 1: 256-61.
- Raff GL, Glantz S. Volume loading slows left ventricular isovolumetric relaxation rate: Evidence of load-dependent relaxation in the intact dog heart. *Circ Res* 1981; 48: 813-24.
- Brunvand H, Rynning SE, Hexeberg E, Westby J, Grong K. Non uniform recovery of segment shortening during reperfusion following regional myocardial ischaemia despite uniform recovery of ATP. *Cardiovasc Res* 1995; 30: 138-46.
- Mosca SM, Carriquirborde M, Cingolani HE. Biphasic changes in relaxation following reperfusion after myocardial ischemia. *Mol Cell Biochem* 1996; 160/161: 123-8.
- Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S. A novel potent

- vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-5.
25. Velasco CE, Jackson EK, Morrow J, Vitola JV, Inagami T, Forman M. Intravenous adenosine suppresses cardiac release of endothelin after myocardial ischaemia and reperfusion. *Cardiovasc Res* 1993; 24: 121-28.
26. Garlid KD, Paucek P, Yarov-Yarovoy V, et al. Cardio-protective effect of diazoxide and its interaction with mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channels: Possible mechanism of cardioprotection. *Circ. Res* 1997; 81: 1072-82.
27. Cohen MV, Yang XM, Downey JM. Conscious rabbits become tolerant to multiple episodes of ischemic preconditioning. *Circ Res* 1994; 74: 998-1004.

The reasons why all the places where I have lived long before England have now become 'abroad' –which is the ultimate test of belonging to a country– are difficult for me to analyse. There is, for instance, language. Since 1940 I have been writing in English, thinking in English, and reading mostly English literature. Language serves not only to express thought, but to mould it; the adoption of a new language, particularly by a writer, means a gradual and unconscious transformation of his patterns of thinking, his style and his tastes, his attitudes and reactions. In short, he acquires not only a new medium of communication but a new cultural background. For several years, while I thought in English, I continued to talk French, German and Hungarian in my sleep. Now even this occurs only rarely; the layers are becoming integrated.

The process of changing languages is a fascinating one, and as I have gone through it twice (first from Hungarian to German, then from German to English) I hope to give one day detailed account of the psychological problems that it involves. One curious aspect of it, from the writer's point of view, is what one may call 'the rediscovery of the cliché'. Every cliché, even the broken heart and the eternal ocean, was once an original find; and when you begin writing and thinking in a new language, you are apt to invent all by yourself images and metaphors which you think are highly original without realising that they are hoary clichés.

Resulta difícil explicar cuáles sean las razones por las que todos aquellos países en que viví por períodos prolongados antes de hacerlo en Inglaterra constituyen para mí "el extranjero", sentimiento que es la prueba definitiva de que uno pertenece a un país. Consideremos, por ejemplo, el idioma. Desde 1940 escribo en inglés, pienso en inglés y leo principalmente literatura inglesa. La lengua no sirve sólo para expresar el pensamiento, sino también para moldearlo; adoptar una nueva lengua, particularmente si quien lo hace es un escritor, entraña una gradual e inconsciente transformación de la estructura del pensar de la persona que la adopta, de su estilo, de sus gustos, de sus actitudes y reacciones. En suma, se adquiere no sólo un nuevo medio de comunicación, sino, además, un nuevo sustrato cultural. Durante varios años, mientras pensaba en inglés, continuaba hablando en francés, alemán y húngaro en sueños. Ahora esto ocurre muy rara vez; los distintos estratos psíquicos se han integrado.

El proceso psicológico de cambiar de idioma es fascinante; y como yo hube de experimentarlo dos veces (la primera vez abandoné el húngaro por el alemán, y la segunda el alemán por el inglés) espero algún día escribir prolijamente sobre los problemas psicológicos que entraña tal proceso. Desde el punto de vista del escritor, un curioso aspecto del proceso es lo que podría denominarse "el descubrimiento del clisé". Todo clisé o fórmula literaria, aun "el corazón desgarrado" o "el océano eterno", fue alguna vez un hallazgo original; y cuando uno comienza a escribir y a pensar en un nuevo idioma podría uno creer que inventa imágenes y metáforas altamente originales, sin comprender que son fórmulas ya gastadas.

Arthur Koestler (1905-1983)

The invisible writing. New York: Stein and Day, 1984, p 518
(*La escritura invisible.* Barcelona: Debate, 1999, p 363)