

EFFECTO DEL ENALAPRILATO SOBRE LA DISFUNCION POSTISQUEMICA SISTOLICA Y DIASTOLICA ("MIOCARDIO ATONTADO") EN EL CORAZON AISLADO DE CONEJO

RICARDO J. GELPI*, CELINA MORALES, MANUEL RODRIGUEZ, ANIBAL BAGNARELLI, ALEJANDRO HITTA, OMAR SCAPIN

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

Resumen El objetivo principal del trabajo fue determinar en el corazón aislado de conejo el efecto del Enalaprilato administrado: a) antes de la isquemia y b) en el momento de la reperfusión, sobre la función sistólica y diastólica del "miocardio atontado", y también sobre la fase de "hiperfunción" que ocurre precozmente en la reperfusión. Un segundo objetivo fue determinar si el enalaprilato modifica la liberación de lactato, creatinfosfoquinasa (CPK) y lacticodehidrogenasa (LDH), que ocurre en el "miocardio atontado". Para esto utilizamos corazones de conejo perfundidos con la técnica de Langendorff, sometidos a isquemia global de 15 min y reperfusión durante 30 min y en los que la colocación de un globo de látex en el ventrículo izquierdo permitió medir la presión ventricular, y calcular la presión desarrollada, la máxima velocidad de ascenso y descenso de la presión ($+ dP/dt_{max}$ y $-dP/dt_{max}$, respectivamente), el cociente entre estas dos variables de velocidad ($+ P/-P$), y la constante de tiempo durante la caída de la presión ventricular (τ , tau). El Enalaprilato administrado tanto antes de la isquemia, como al comienzo de la reperfusión, atenuó la disfunción postisquémica sistólica, y la fase precoz de "hiperfunción". El efecto sobre la función diastólica fue diferente según se considere el componente activo o el pasivo: mientras que no modificó las alteraciones de la relajación, atenuó significativamente el aumento de la rigidez miocárdica. El Enalaprilato también disminuyó la cantidad de lactato en el efluente durante la reperfusión, pero no modificó la liberación de CPK y LDH.

Abstract *Effect of Enalaprilat on postischemic systolic and diastolic dysfunction (stunned myocardium) on the isolated rabbit heart.* The aim was to determine: 1) whether Enalaprilat (0.08 mg/kg/min) administration: a) before ischemia or b) at the beginning of reperfusion improved the postischemic systolic and diastolic dysfunction ("stunned myocardium") and attenuated the "hyperfunction" phase at the beginning of reperfusion; and 2) whether creatine kinase (CPK), and lactate dehydrogenase (LDH) activities, and lactate release are involved in the protective effects of Enalaprilato. An isolated isovolumic rabbit heart preparation was used as experimental model and subjected to 15 minutes of ischemia followed by 30 minutes of reperfusion, without (group 1), and with Enalaprilat before the ischemia (group 2) and at the beginning of reperfusion (group 3). Left ventricular developed pressure, and end diastolic pressure (diastolic stiffness) were measured and the time constant of isovolumic relaxation (t , Tau) and the ratio between $+ dP/dt_{max}$ and $- dP/dt_{max}$ were calculated. For the determinations of lactate release and CPK and LDH activities in the perfusate, samples were taken from the coronary effluent for spectrophotometrical measurements. In comparison to the stunned group (group 1) both Enalaprilat preischemia (group 2) and postischemia (group 3) exerted a significant protective effect on the postischemic recovery of contractile state and diastolic stiffness, and attenuated the "hypercontractile" phase in both groups. However Enalaprilat failed to improve myocardial relaxation. Lactate release was also attenuated, but the enzyme activities were not modified.

Key words: enalaprilat, "stunned myocardium", diastolic dysfunction, myocardium protection

En los últimos años los inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina (ECA) se han utilizado rutinariamente para el tratamiento de la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica crónica^{1,2}. Sin embar-

go, cuando se estudió el efecto de estos compuestos sobre la disfunción ventricular postisquémica aguda ("miocardio atontado") se encontraron resultados contradictorios. Scholkens y col.³, Cargnoni y col.^{4,5} y Li y col.⁶, utilizando corazones aislados con isquemia global aguda o crónica mostraron que el Ramipril, el Zofenopril, el Quinaprilat y el Enalapril protegen la función sistólica cuando son administrados antes de la isquemia. En algunos de los trabajos mencionados también se observó disminución de la rigidez miocárdica^{4,5}. Linz y col.⁷ mostraron con isquemia regional que el Ramiprilat, administrado casi al final de la isquemia, protege la función

Recibido: 23-IV-1997

Aceptado: 20-VIII-1997

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

Dirección postal: Dr. Ricardo J. Gelpi, Laboratorio de Fisiopatología Cardiovascular, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, UBA, Uriburu 950, 1114 Buenos Aires, Argentina.

sistólica durante la reperfusión. Przyklenk y col.^{8,9} también con isquemia regional administraron Enalaprilato al comienzo de la reperfusión y encontraron atenuación del daño sistólico. Por otra parte, Liang y col.¹⁰, Abe y col.¹¹ y Eberli y col.¹² utilizando perros anestesiados con tórax abierto e isquemia regional no encontraron mejoría de la función ventricular durante la reperfusión después de administrar Enalapril antes de la isquemia. Eng y col.¹³ utilizando también isquemia regional encontraron que la administración de Captopril antes de la isquemia atenuó las alteraciones diastólicas del "miocardio atontado", pero sin modificar las sistólicas. Se puede observar que en la mayoría de los trabajos publicados la administración del inhibidor de la ECA se realizó antes de la inducción de la isquemia, y solamente se examinaron alteraciones sistólicas. En los pocos trabajos en los que se examinó la función diastólica, se lo hizo parcialmente a través de índices indirectos o solamente a través de la rigidez miocárdica. Cuando se administró el inhibidor de la ECA al final del período isquémico o al comienzo de la reperfusión, se utilizaron modelos con isquemia regional, y además no analizaron la función diastólica.

En referencia al momento de la protección miocárdica en el fenómeno de isquemia-reperfusión, es importante tener en cuenta si el agente farmacológico otorga protección cuando es administrado antes de la isquemia o cuando se administra en el momento de la reperfusión. Esto amplía el efecto protector de estos compuestos, y por lo tanto las probables posibilidades terapéuticas.

El objetivo de presente trabajo fue determinar si la administración de enalaprilato antes de la isquemia o en el momento de la reperfusión, atenúa las alteraciones mecánicas sistólicas del miocardio atontado. También evaluamos la fase diastólica considerando sus dos componentes: el pasivo a través de la rigidez miocárdica y el activo a través de la relajación isovolúmica. Utilizamos un modelo de corazón aislado con isquemia global para mantener un estricto control de variables y evitar los inconvenientes de la isquemia regional. Un objetivo adicional fue determinar si las alteraciones funcionales se acompañan de cambios en los movimientos enzimáticos y en la producción del lactato.

Material y métodos

Modelo experimental:

Se utilizaron conejos con un peso de 1,5 a 2 kg, los que fueron anestesiados con tiopental sódico (35 mg/kg) y Ketamina (50 mg/kg). Rápidamente se abrió el tórax, se aisló la aorta, se colocó una cánula en dicha arteria y se la ligó con hilo de lino. A través de esta vía se introdujo solución de Ringer heparinizada para limpiar la sangre de todo el árbol coronario. Se cortaron las conexiones cardíacas liberando al corazón de grasa y tejido conectivo y sacándolo del animal. Estas manio-

bras se realizaron en un tiempo no mayor de 60 seg, para evitar el deterioro por isquemia. Una vez removido el corazón, se lo colocó por intermedio de la cánula en un sistema de perfusión según la técnica de Langendorff, para perfundirlo con Solución de Ringer. La composición del Ringer fue ClNa 118 mM, Cl₂Ca 2 mM, ClK 5,9 mM, SO₄Mg 1,2 mM, CO₃HNa 20 mM y dextrosa 11,1 mM, se termostató a 37°C y equilibró con una mezcla de 95% O₂ - 5% CO₂, para obtener un valor de pH de aproximadamente 7,30-7,40. Al corazón así perfundido se le permitió estabilizarse durante 15 minutos y la preparación se mantuvo estable por dos horas. Se suturaron 2 electrodos a la aurícula derecha, para estimular al corazón y así mantener la frecuencia cardíaca constante en un valor de aproximadamente 150 lat/min.

Análisis de datos

En el ventrículo izquierdo se colocó un balón de látex atado al final de un tubo rígido de polietileno y pasado por el anillo mitral a través de un ojal practicado en la orejuela izquierda. El final del tubo conectado a un transductor de presión Statham P23XL permitió medir la presión del ventrículo izquierdo. El globo de látex se llenó con solución acuosa hasta lograr una presión diastólica final (PDFVI) de 8-12 mmHg, y se mantuvo este volumen constante durante todo el experimento; si 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 un transductor de presión conectado a la línea de perfusión en un punto inmediatamente anterior a la cánula aórtica. La PPC, la presión ventricular izquierda (PVI) y su primera derivada (dP/dt) se registraron en tiempo real en una computadora PC 486 provista con plaqueta convertora analógica-digital.

Se midió la PDFVI y se calculó la presión desarrollada del ventrículo izquierdo (PD), que se obtuvo restando la PDFVI a la presión sistólica pico. La fase de relajación fue evaluada utilizando dos índices: la constante de tiempo de decaimiento de la presión ventricular durante la fase de relajación (τ , Tau)¹⁴ y el cociente entre la $+dP/dt_{max}$ y la $-dP/dt_{max}$ ($+P/-P$)¹⁵.

Durante el período isquémico los corazones se mantuvieron a 37° C por inmersión en una cámara termostatazada conteniendo solución de Ringer. El flujo coronario, controlado con una bomba peristáltica, se reguló para conseguir una PPC de 80 ± 6 mmHg.

Los datos se expresaron como media \pm error standard, y 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.

Protocolo experimental

Se realizaron tres grupos experimentales:

Grupo 1, (n = 9): se indujo una disfunción ventricular postisquémica sistólica y diastólica ("miocardio atontado") mediante un ciclo de 15 minutos de isquemia seguidos por 30 minutos de reperfusión. Se utilizó isquemia global, la cual fue inducida por disminuir abruptamente el flujo coronario total aportado por la bomba de perfusión.

Grupo 2, (n = 8): en este grupo de animales se repitió el protocolo del grupo 1, pero 15 minutos antes de la isquemia se les administró a través de la solución de Ringer Enalaprilato (0,08 mg/kg/min), el cual fue continuado hasta el final de la reperfusión.

Grupo 3, (n = 10): en este grupo de animales se repitió el protocolo del grupo 1, pero en el momento de la reperfusión se agregó Enalaprilato (0,08 mg/kg/min) a la solución de Ringer continuándose hasta el final de la reperfusión.

Determinaciones bioquímicas

El efluente coronario se recogió en tubos enfriados, los que se mantuvieron congelados hasta el momento del análisis que se realizó el mismo día de la recolección del efluente. Las muestras se tomaron cada 15 segundos durante los dos primeros minutos, y a los 5, 10 y 30 minutos de la reperfusión. Por técnicas espectrofotométricas y utilizando un analizador automático discreto multicanal Hitachi D911, se hicieron determinaciones de Lactato, Creatinfosfokinasa (CPK), y lactico-deshidrogenasa (LDH) utilizando reactivos Boehringer.

Resultados

En la Fig. 1 se observan registros típicos de presión ventricular y dP/dt en un experimento en donde se sometió el corazón aislado a 15 minutos de isquemia seguidos de 30 minutos de reperfusión. La Fig. 2 muestra las mismas variables en otro experimento con el mismo protocolo, pero con la administración de Enalaprilato al comienzo de la reperfusión. Los datos promedio de presión ventricular desarrollada y diastólica final de dichos protocolos obtenidos en los tres grupos experimentales estudiados, se observan en la Fig. 3. En el grupo control (grupo 1), inmediatamente después de la isquemia la presión ventricular desarrollada se recupera hasta un valor cercano al preisquémico alcanzando un valor del $70 \pm 6\%$ ($P < 0,05$) en el primer minuto con respecto al valor preisquémico, pero rápidamente decae al $44 \pm 7\%$ ($P < 0,05$) a los 5 minutos para estabilizarse en un valor de $60 \pm 5\%$ ($< 0,05$) a los 15 minutos y mantenerse así hasta los 30 minutos de reperfusión, con respecto al control. La administración de Enalaprilato, ya sea antes de la isquemia o al comienzo de la reperfusión atenuó la disfunción postisquémica

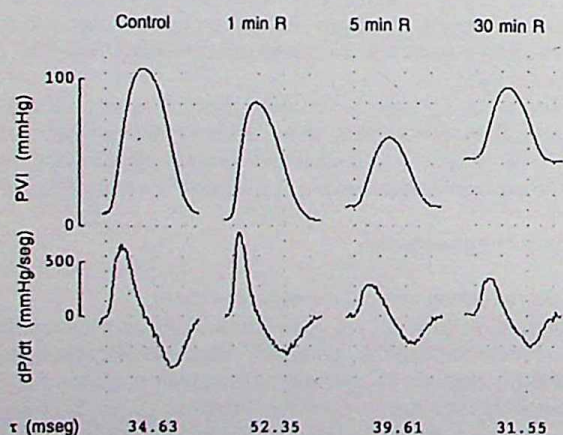


Fig. 1.- Registro típico de presión ventricular izquierda y su correspondiente derivada en situación control, y durante diferentes tiempos de reperfusión después de 15 minutos de isquemia. Obsérvese la fase de "hiperfunción" y la alteración de la relajación al comienzo de la reperfusión y la disminución de la función ventricular con aumento de la rigidez ventricular ("miocardio atontado") al final de la reperfusión. Los números debajo de los registros indican los valores de la constante de tiempo de relajación (τ).

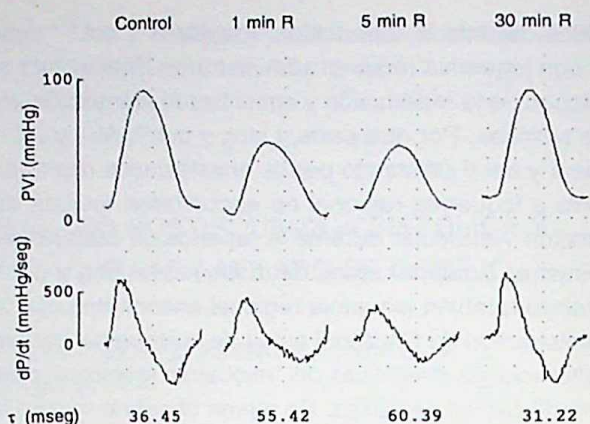


Fig. 2.- Registro típico de presión ventricular izquierda y su correspondiente derivada en situación control, y durante diferentes tiempos de reperfusión después de 15 minutos de isquemia, en un animal al cual se le administró Enalaprilato al comienzo de la reperfusión. Obsérvese la atenuación de la fase de "hiperfunción" y la recuperación ventricular al final de la reperfusión.

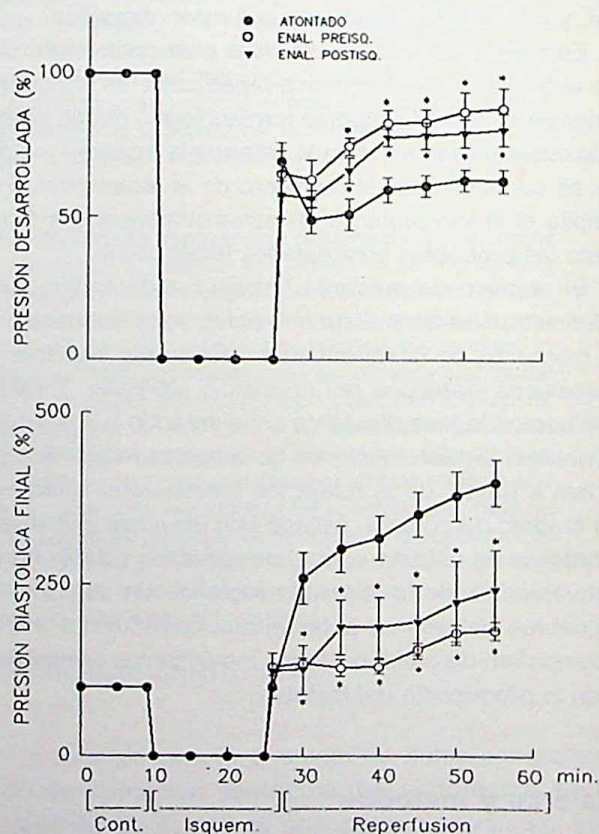


Fig. 3.- Muestra los valores de presión desarrollada del ventrículo izquierdo (panel superior) y de presión diastólica final (panel inferior) en situación control y durante 30 minutos de reperfusión, después de 15 minutos de isquemia y la administración de Enalaprilato antes de la isquemia o al comienzo de la reperfusión. Obsérvese que el Enalaprilato, independientemente del tiempo de administración atenuó la fase de hiperfunción y la disfunción postisquémica sistólica, como así también el aumento de la rigidez miocárdica. *: $P < 0,05$ con respecto al grupo "atontado".

estabilizándose el valor de la presión en un $82 \pm 5\%$ (NS) y $78 \pm 6\%$ (NS), respectivamente, con respecto al control a los 30 minutos de la reperfusión, siendo estos valores diferentes del grupo sin medicar. Obsérvese en la Fig. 3 que el Enalaprilato prácticamente anuló la fase transitoria inicial de recuperación. La presión diastólica final en el miocardio atontado sin intervención farmacológica aumentó durante la reperfusión hasta un valor de $370 \pm 35\%$ ($P < 0,05$) a los 30 minutos de reperfusión. Con la administración de Enalaprilato antes de la isquemia o en el momento de la reperfusión la presión diastólica final aumentó hasta un $178 \pm 22\%$ ($P < 0,05$) y un $202 \pm 27\%$ ($P < 0,05$), respectivamente a los 30 minutos de la reperfusión, siendo estos valores diferentes del grupo 1. Durante el período de isquemia no hubo modificación de la presión diastólica final.

La Fig. 4 muestra el comportamiento de dos índices de relajación miocárdica: la constante de tiempo de decaimiento de la presión, τ , y el cociente $+P/-P$. Se observa que en el "miocardio atontado" hay un enlentecimiento

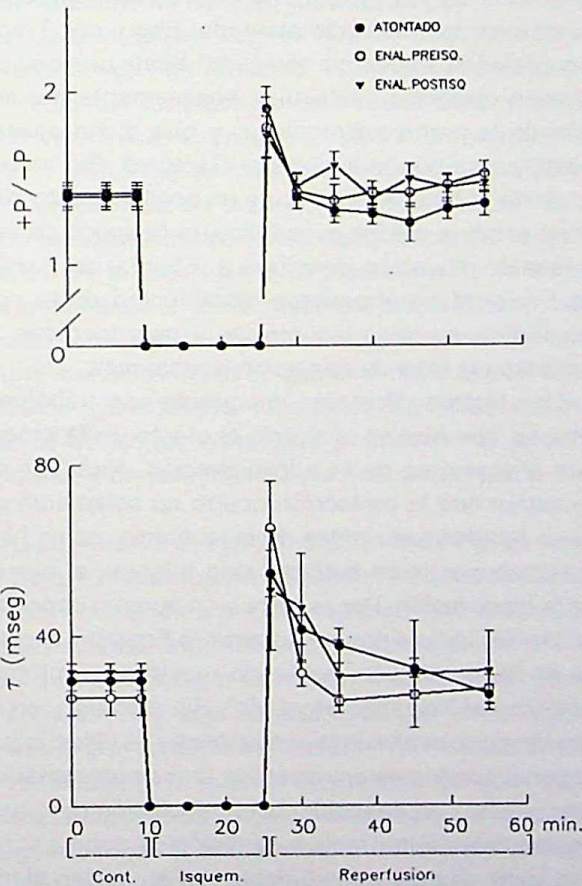


Fig. 4.- Muestra dos índices de relajación miocárdica: τ (panel superior) y el cociente $+P/-P$ (panel inferior), antes y después de la administración de Enalaprilato. Obsérvese que el inhibidor de la ECA no atenuó el enlentecimiento de la relajación miocárdica que ocurre en el "miocardio atontado".

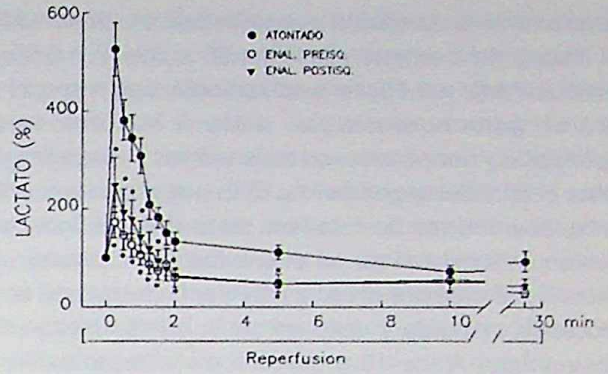


Fig. 5.- Muestra la liberación de Lactato durante la reperfusión, antes y después de la administración de Enalaprilato. Obsérvese que se produjo una disminución de la liberación de lactato sugiriendo una disminución de la glucólisis anaeróbica o de la disponibilidad de glucosa. *: $P < 0,05$ con respecto al grupo "atontado".

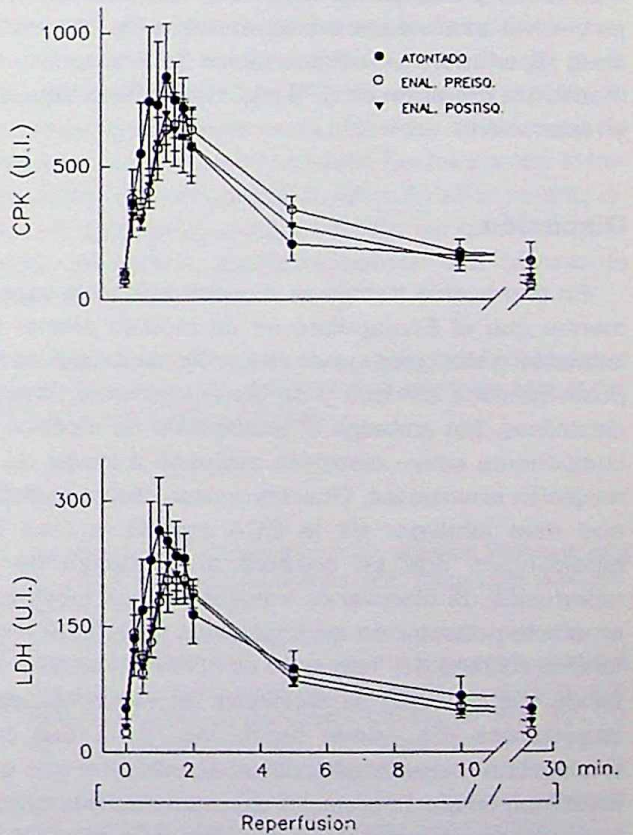


Fig. 6.- Muestra la liberación de creatinfosfoquinasa (CPK) (panel superior) y lacticodeshidrogenasa (LDH) (panel inferior) durante la reperfusión, antes y después de la administración de Enalaprilato. Obsérvese que la liberación de enzimas no se modificó en ninguno de los grupos, sugiriendo que el Enalaprilato no modificó el tamaño de los pequeños infartos que puedan haber producido los 15 minutos de isquemia.

transitorio de la relajación que se refleja en un aumento del Tau, y del cociente +P/-P del $60 \pm 6\%$ ($P < 0,05$) y del $80 \pm 7\%$ ($P < 0,05$) respectivamente, con respecto al control, para normalizarse a los 5 minutos de la reperfusión y permanecer en esos valores preisquémicos hasta el final del experimento. El Enalaprilato no modificó las alteraciones de esta fase de la diástole, independientemente del tiempo en el que fue administrado.

La Fig. 5 muestra el comportamiento del lactato en el miocardio atontado y después de la administración del Enalaprilato. A los 15 segundos de la reperfusión el lactato aumento $464 \pm 51\%$ ($P < 0,05$) en el efluente del grupo sin droga, con respecto al valor preisquémico, para disminuir rápidamente en función del tiempo. La administración de Enalaprilato, ya sea antes de la isquemia, o al comienzo de la reperfusión, atenuó significativamente la elevación del primer minuto, y mejoró la recuperación en función del tiempo del lactato.

La Fig. 6 muestra los valores de CPK y LDH durante la reperfusión en los tres grupos estudiados. Se observa que en el miocardio atontado durante la reperfusión inicial hubo un aumento transitorio de la liberación enzimática que se fue normalizando en función del tiempo y volvió a los valores preisquémicos a los 20 minutos de la reperfusión. La administración de Enalaprilato no modificó la liberación de CPK o LDH durante la isquemia y reperfusión.

Discusión

En el presente trabajo se muestra evidencia experimental que el Enalaprilato en un modelo animal de isquemia global protege al miocardio de la disfunción postisquémica sistólica y de las alteraciones pasivas diastólicas. Sin embargo el Enalaprilato no modificó el componente activo diastólico evaluado a través de la relajación isovolumica. Otra interesante observación fue que este inhibidor de la ECA atenuó la fase de hiperfunción que se observa al comienzo de la reperfusión. Si bien varios trabajos previos mostraron un efecto protector de los inhibidores de la ECA en la función sistólica del "miocardio atontado", el nuestro extiende ese concepto de protección en varios aspectos importantes. En primer lugar, los resultados con Enalaprilato son contradictorios, y aquellos trabajos que mostraron un efecto protector utilizaron modelos experimentales de isquemia regional^{8,9}. En estos modelos es difícil controlar la circulación colateral, y además, existe una contracción ventricular asincrónica, siendo conocido que estos dos factores pueden aumentar el estado contráctil del miocardio, ya sea por mayor flujo coronario o por una hipercontracción compensadora del territorio no isquémico¹⁶. Otra posibilidad es que el efecto beneficioso en el organismo intacto con isquemia regional sea

debido a una disminución en la precarga y poscarga. Este cambio en las condiciones de carga del corazón disminuye el consumo de oxígeno miocárdico y por lo tanto mejora la relación aporte-demanda de la isquemia. Al utilizar en nuestro estudio un modelo de corazón aislado con isquemia global y flujo coronario constante eliminamos esta posibilidad.

En segundo lugar hemos analizado los dos componentes de la fase diastólica: la relajación isovolumica y la rigidez ventricular. En el "miocardio atontado" existe durante la reperfusión una disociación entre estas dos fases de la diástole¹⁷. Dicha disociación se manifiesta según evaluemos la reperfusión precoz o tardía: mientras que en la primera existe alteración de ambas subfases diastólicas, en la reperfusión tardía persiste el aumento de la rigidez ventricular pero con relajación normal. La administración de Enalaprilato atenuó marcadamente el aumento de la rigidez ventricular, pero no modificó las alteraciones de la relajación. Mientras que mucha atención se ha puesto en las anomalías sistólicas del miocardio atontado, y su posible protección farmacológica por inhibidores de la ECA, muy poco es lo que se ha mostrado en la literatura acerca de la protección de las igualmente importantes alteraciones diastólicas del miocardio atontado. Eng y col.¹³ mostraron que en el "miocardio atontado" existe una mayor expansión diastólica ventricular, posiblemente por alteración de la matriz extracelular, y que dicha alteración diastólica se puede inhibir por Captopril. Sin embargo, en dicho trabajo no se discute un posible efecto beneficioso sobre la rigidez miocárdica, ni tampoco se evalúa la fase de relajación isovolumica. Eberli y col.¹² utilizando Enalapril no obtuvieron disminución de la rigidez miocárdica en ratas isquémicas y reperfundidas, y no evaluaron la fase de relajación isovolumica.

Una tercera diferencia importante con trabajos previos, es que hemos evaluado el efecto de la droga según el momento de la administración. Nuestros datos muestran que la protección ocurre no solamente cuando se la administra antes de la isquemia, como ha sido mostrado por otros autores, sino también al comienzo de la reperfusión. Por lo menos en nuestro conocimiento, un solo trabajo previo⁸ administró Enalapril al comienzo de la reperfusión, habiendo mostrado la protección sistólica del "miocardio atontado". Sin embargo, en dicho estudio no se evaluó la fase diastólica y se utilizó isquemia regional con los inconvenientes antes mencionados. Si bien, y como es conocido, la extrapolación de datos experimentales a la práctica cardiológica debe ser hecha con suma cautela, es indudable que su acción al minuto de haber sido administrada amplía el espectro de posibilidades terapéuticas, ya que su efecto antiisquémico ocurre no solamente antes de la oclusión del vaso coronario, sino que también se ejerce en el momento de la reperfusión.

En el presente trabajo hemos evaluado también ciertos aspectos metabólicos del "miocardio atontado" y su modificación por el Enalaprilato. En el modelo de isquemia y reperfusión utilizado por nosotros, la inducción de isquemia global durante 15 minutos, seguida por 30 de reperfusión, provoca una elevación de las enzimas y del lactato en el primer minuto de la reperfusión, que se normaliza posteriormente. Este pico metabólico ha sido atribuido a la acumulación intersticial de estas enzimas y del lactato durante la isquemia y su posterior liberación en el momento de la reperfusión, así como también a la liberación durante la reperfusión, y es probablemente debido a injuria por reperfusión⁵. Si bien 15 minutos de isquemia no son suficientes para inducir grandes áreas de necrosis, trabajos previos mostraron que son suficientes para inducir pequeñas áreas de infarto¹⁸. Como fue sugerido que los inhibidores de la ECA pueden disminuir el tamaño del infarto, existe la posibilidad que en nuestro estudio la mejoría de la función ventricular ocurra como consecuencia de un efecto beneficioso de este compuesto sobre las pequeñas zona de necrosis, más que por un efecto directo sobre la disfunción postisquémica. Sin embargo, el hecho de que la liberación de enzimas no se haya modificado por la administración de Enalaprilato sugiere que las pequeñas áreas de infarto no se han reducido, y por lo tanto el efecto beneficioso del Enalaprilato es directamente sobre la función ventricular. En nuestro estudio la liberación de lactato, a diferencia de las enzimas, mostró una disminución significativa en presencia de Enalaprilato, tanto cuando se lo administró antes de la isquemia como al comienzo de la reperfusión. Si bien estos datos sugieren una disminución de la glucólisis anaeróbica, la disminución en la liberación de lactato podría reflejar también una menor cantidad de glucosa disponible en el tejido debido a la isquemia¹⁹. De todas maneras, la menor liberación de lactato contribuye a disminuir la acidosis intracelular, y de esta manera a aumentar el estado contráctil.

Si bien nuestro protocolo experimental no fue diseñado para estudiar los mecanismos involucrados en la protección miocárdica por Enalaprilato, nuestros datos permiten realizar algunas especulaciones. Un primer mecanismo podría ser a través de la disminución de los pequeños infartos que se producen por el tiempo de isquemia y por lo tanto indirectamente mejorar la función ventricular²⁰, lo que es improbable ya que, como fue mencionado, no se modificó la liberación de enzimas. En segundo lugar el Enalaprilato podría, a través de la reducción de la formación de Angiotensina II, atenuar el aumento de calcio intracelular y por lo tanto a través de la disminución de la sobrecarga de calcio atenuar las alteraciones diastólicas, ya sea de la relajación isovolumétrica²¹ o de la rigidez ventricular⁴, lo que es pro-

bable en nuestro estudio ya que además de disminuir la rigidez miocárdica, también se observó disminución de la fase de "hiperfunción" que puede ser atenuada por Verapamil²². También la menor formación de Angiotensina II implicaría menor incidencia de los efectos nocivos de este compuesto en la isquemia, tales como mayor estado inotrópico o vasoconstricción²³. Otra posibilidad es la menor degradación de Bradikina; y por lo tanto la preservación de los efectos beneficiosos de este compuesto en la isquemia tales como vasodilatación, producción de factor relajante del endotelio y de prostaglandinas, y mayor captación de glucosa con consiguiente aumento de fosfato de alta energía²⁴. Por último debemos considerar el efecto antioxidante que a través de la presencia de radicales sulfidrilos poseen algunos de estos compuestos, aunque esto es improbable con el Enalaprilato ya que no posee los radicales mencionados²⁵.

En resumen, hemos mostrado en un modelo experimental animal con estricto control de variables e isquemia global, que la administración de Enalaprilato protege al miocardio atontado de la disfunción sistólica y diastólica. Este fenómeno de protección miocárdica se manifestó en forma independiente del momento de la administración de la droga. También se observó atenuación de la fase de "hiperfunción" y menor liberación de Lactato. Si bien la extrapolación de datos obtenidos en animales de experimentación a pacientes debe ser hecha con extrema cautela, el hecho de que la administración postisquémica de Enalaprilato posea también un efecto de protección miocárdica, podría representar una interesante propuesta terapéutica.

Agradecimientos: Agradecemos al Laboratorio Boehringer-Mannheim de Argentina la donación de reactivos para la determinación de lactato y enzimas.

Bibliografía

1. Gavras H. Angiotensin converting enzyme inhibition and its impact on cardiovascular disease. *Circulation* 1990; 81: 381-8.
2. Greenberg B, Quinones MA, Koilpillai C, Limacher M, Shindler D, Benedict C, et al. Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction: results of the SOLVD echocardiography substudy. *Circulation* 1995; 91: 2573-81.
3. Schölkens BA, Linz W, König W. Effects of the Angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, in isolated ischaemic rat heart are abolished by a bradykinin antagonist. *J Hypertension* 1988; 6 (Supl. 4): S25-8.
4. Cargnoni A, Ferrari R, Curello S, Ceconi C, Boraso A, Visiolo O. Protection of the ischemic myocardium by the Converting-Enzyme inhibitor Zofenopril: insight into its mechanism of action. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20: 694-704.
5. Cargnoni A, Boraso A, Scotti C, Ghirardelli N, Benigno M, Bernocchi P, et al. Effect of Angiotensin converting enzyme

- inhibition with Quinaprilat on the ischaemic and reperfused myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1994; 26: 69-86.
6. Li K, Chen X. Protective effects of Captopril and Enalapril on myocardial ischemia and reperfusion damage of rat. *J Mol Cell Cardiol* 1987; 19: 909-15.
 7. Linz W, Schölkens B. Influence of local converting enzyme inhibition on angiotensin and Bradykinin effects in ischemic rat hearts. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10 (Supl. 7): S75-S82.
 8. Przyklenk K, Kloner RA. Angiotensin converting enzyme inhibitors improve contractile function of stunned myocardium by different mechanisms of action. *Am Heart J* 1991; 121: 1319-30.
 9. Przyklenk K, Kloner RA. Acute effects of Hydralazine and Enalapril on contractile function of postischemic "stunned" myocardium. *Am J Cardiol* 1987; 60: 934-6.
 10. Liang CS, Gavras H, Black J, Sherman LG, Hood WB. Renin-Angiotensin system inhibition in acute myocardial infarction in dogs. Effects on systemic hemodynamics, myocardial blood flow, segmental myocardial function, and infarct size. *Circulation* 1982; 66: 1249-55.
 11. Abe Y, Kitada Y, Narimatsu A. Effects of a calcium-sensitizing positive inotropic agent MCI-154 and its combinade use with Enalapril on postischemic contractile dysfunction of dogs hearts. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26: 653-9.
 12. Eberli FR, Apstein CS, Ngoy S, Lorell BH. Exacerbation of left ventricular ischemic diastolic dysfunction by pressure-overload hypertrophy. Modification by specific inhibition of cardiac Angiotensin converting enzyme. *Circ Res* 1992; 70: 931-43.
 13. Eng C, Weil B, Sonnenblick EH. Effect of Captopril on postischemic myocardial expansion. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21: 560-6.
 14. Gelpi RJ, Mosca SM, Cingolani HE. The effect of Bay K 8644 on diastolic function in the dog heart. *J Moll Cell Cardiol* 1990; 22: 1285-96.
 15. Grassi de Gende AO, Pérez Alzueta AD, Cingolani HE. Effect of isoproterenol on the relation between maximal rate of contraction and maximal rate of relaxation. *Am J Physiol* 1997; 233: H404-9.
 16. 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.
 17. Mosca SM, Carriquiriborde M, Cingolani HE. Biphasic changes in relaxation following reperfusion after myocardial ischemia. *Moll Cell Biochem* 1996; 160/161: 123-8.
 18. Miura T, Limura O. Infarct size limitation by preconditioning: its phenomenological features and the key role of adenosine. *Cardiovasc Res*, 1993; 27: 36-42.
 19. Taegtmeier H, Roberts AFC., Raine AE. Energy metabolism in reperfused heart muscle: metabolic correlates to return of function. *J Am Coll Cardiol* 1995; 6: 864-70.
 20. Sharpe N, Smith H, Murphy J, Greaves S, Hart H, Gamble G. Early prevention of left ventricular dysfunction after myocardial infarction with angiotensin-converting enzyme inhibition. *Lancet*, 1991; 337: 872-6.
 21. Haber HL, Powers ER, Gimple LW, Wu CC, Subbiam K, Johnson WH, et al. Intracoronary Angiotensin-Converting enzyme inhibitor improves diastolic function in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 89: 2616-25.
 22. Yoshikawa T, Akaishi M, Ikeda F, Handa S, Nakamura Y. Postischemic hypercontraction is enhanced in ischaemically injured canine myocardium. *Cardiovasc Res.* 1992; 26: 337-41.
 23. Santos RAS, Brum JM, Brosnihan KB, Ferrario CM. The Renin-Angiotensin system during acute myocardial ischemia in dogs. *Hypertension* 1990; 15 (Supl I): 1121-1127.
 24. Zhu P, Zaugg CE, Simper D, Hornstein P, Allegrini PR, Buser PT. Bradykinin improves postischemic recovery in the rat heart: role of high energy phosphates, nitric oxide, and prostacyclin. *Cardiovasc Res* 1995; 29: 658-63.
 25. Westlin W, Mullane K. Does Captopril attenuate reperfusion-induced myocardial dysfunction by scavenging free radicals? *Circulation* 1988; 77 (Suppl. I): I30-9.

Pensar es un riesgo, pero corriendo riesgos las ideas circulan

Germán Arciniegas

Bolívar y la revolución, 1984