

## CARDIOPROTECCIÓN POR DEXMEDETOMIDINA EN LA ISQUEMIA Y REPERFUSIÓN MIOCÁRDICA

Mauricio Ibacache<sup>1</sup>, Zully Pedrozo<sup>2</sup>, Gina Sánchez<sup>3</sup>, Sergio Lavandero<sup>2</sup>

<sup>1</sup> División de Anestesiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

<sup>2</sup> Centro de Estudios Moleculares de la Célula y Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

<sup>3</sup> Centro de Estudios Moleculares de la Célula y Programa de Fisiopatología ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

**Introducción:** La incidencia de isquemia e infarto miocárdico en pacientes de riesgo cardiovascular sometidos a cirugía no-cardíaca es 40% y 5%, respectivamente. El uso de fármacos cardioprotectores perioperatorios es recomendado para disminuir la incidencia de problemas cardiovasculares. Dexmedetomidina es un agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico, con potenciales propiedades cardioprotectoras mediadas por la modulación del sistema nervioso autónomo. Se ha demostrado que la dexmedetomidina tendría un efecto cardioprotector en la isquemia global de corazones aislados de rata, mediante estímulo de receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos postsinápticos. Sin embargo, se desconoce si produce preconditionamiento miocárdico activando vías transduccionales asociadas a sobrevida celular.

**Objetivo General:** Estudiar un probable mecanismo molecular de preconditionamiento cardíaco inducido por dexmedetomidina durante episodios de isquemia y reperfusión miocárdica.

### Material y Métodos:

1) Investigar si dexmedetomidina reduce el tamaño de infarto en modelo animal ex vivo de isquemia y reperfusión miocárdica regional. En modelo Langendorff de corazón de ratas Sprague-Dawley (250-300 g), se realizó isquemia de 30 minutos y reperfusión de 2 horas del territorio de la arteria descendente anterior. Determinación del tamaño de infarto por método trifeníl-tetrazolium. El n por grupo se calculó con un poder del 80% para una reducción del 50% del tamaño del infarto. Grupo Control (n = 8): previo a la isquemia y reperfusión recibirá solución fisiológica en solución de perfusión por 25 minutos. Grupo Dexmedetomidina (n = 8): previo a la isquemia y reperfusión recibirá dexmedetomidina 10 nM en solución de perfusión por 25 min. Grupo Yohimbina (n = 8): previo a la isquemia y reperfusión recibirá yo-

himbina 1  $\mu$ M en solución de perfusión por 25 min. Grupo Dexmedetomidina-Yohimbina (n = 8): previo a la isquemia y reperfusión recibirá dexmedetomidina 10 nM y yohimbina 1  $\mu$ M en solución de perfusión por 25 min.

- 2) Estudiar si la dexmedetomidina mejora la función ventricular en modelo ex vivo de isquemia y reperfusión miocárdica regional. En los mismos experimentos anteriores (4 grupos) se determinarán parámetros hemodinámicos mediante uso de balón intraventricular conectado a un transductor de presiones.
- 3) Determinar preconditionamiento mediante activación de quinasas asociadas a sobrevida por dexmedetomidina. En modelo Langendorff de corazón de ratas Sprague-Dawley (250-300 gr)

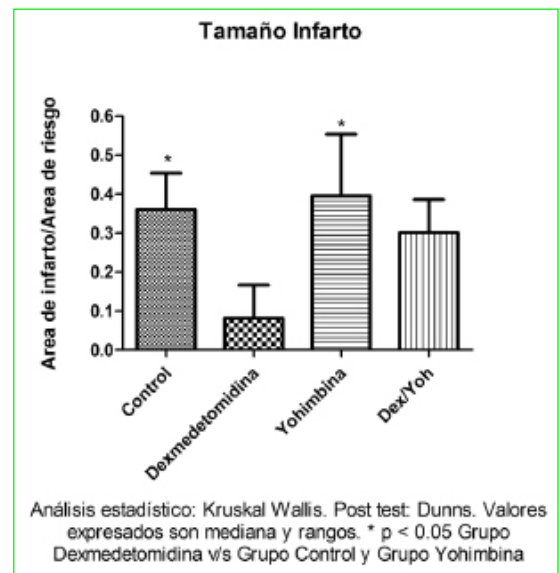


Figura 1.

se determinará fosforilación de ERK1/2, AKT y eNOS, mediante Western blot de muestras congeladas de corazones correspondientes a tres grupos de estudio. Grupo Control (n = 8): recibirá solución fisiológica en solución de perfusión por 25 minutos. Grupo Dexmedetomidina (n=8): recibirá dexmedetomidina 10 nM en solución de perfusión por 25 minutos. Grupo Dexmedetomidina-Yohimbina (n=8): recibirá dexmedetomidina 10 nM y yohimbina 1  $\mu$ M en solución de perfusión por 25 min.

**Resultados:** Tamaño de infarto grupo Control 36%, Grupo Dexmedetomidina 8%, Grupo Yohimbina 39%, Grupo Yohimbina Dex 30% (Figura 1). Estadísticamente, dexmedetomidina es mejor que el grupo control y yohimbina pero no comparado con grupo yohimbina dexmedetomidina. Las presiones

desarrolladas por el Grupo Dexmedetomidina son mejores a las 2 horas de reperfusión comparadas con las de los otros tres grupos ( $p < 0,05$ ). La dexmedetomidina activa significativamente ERK 1/2, AKT y eNOS comparado con el grupo control, pero no con el Grupo Yohimbina/Dexmedetomidina. **Conclusiones:** Dexmedetomidina es cardioprotectora mediante la fosforilación de proeínas asociadas a sobrevivencia celular. Sin embargo, esta fosforilación no es bloqueada por yohimbina. Esta protección podría estar mediada a través de otra vía independiente de los receptores  $\alpha$ 2-adrenérgicos.

Este trabajo es financiado en parte por Proyecto Fonis SA091236 (MI), FONDECYT-1080447 (GS) y FONDAP-Fondecyt 15010006 (SL).