

**Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular
Facultad “Comandante Manuel Fajardo”**

Título:

***El Sulfato de Magnesio prepinzamiento aórtico
como preservador energético en cirugía
cardíaca.***

Autor:

Dr. José Santos Gracia
Especialista de 2do Grado en Anestesiología y Reanimación
Especialista de 2do Grado en Medicina Intensiva y Emergencias
Profesor Auxiliar e Investigador Auxiliar

Tutor:

Prof. Dr. Alberto Hernández Cañero
Doctor en Ciencias
Director del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

**Tesis para Optar por el Título de Doctor en Ciencias
Médicas**

**Ciudad de la Habana, Agosto del 2002
“Año de los Héroes Prisioneros del Imperio”**

“ El futuro de nuestra Patria tiene que ser, necesariamente, un futuro de hombres de ciencia, de hombres de pensamiento...”
Fidel Castro Ruz, Paraninfo del Museo de las Ciencias “Carlos J. Finlay”, Habana Vieja.
Mañana del 15 de Enero de 1960, Día de la Ciencia Cubana.

Le debo este trabajo ...

- **Al visionario, capaz de transformar la utopía en realidades.**
- **Al abismo existente entre nosotros y el “exterior” globalizado; me ha permitido colocarme en el justo sitio de mi deber como el Hombre que reclamaba el Ché.**
- **A mis hermanos de ideas por su continua batalla en estos momentos singulares en que el enemigo interno no desaparece sino se mimetiza.**
- **En fin, a Cuba.**

Mi agradecimiento:

Al Maestro Cañero en su pleno concepto martiano; por su especial manera de enseñar ética y vivir acorde con sus decires.

A Taín, Omar, Olivera y “mi tropa” del CIMEQ que siempre confiaron.

A Karel, los Llerenas, Horacio, Amparo, Cacha, Amalia Peix, Lidia, por su entrega irrestricta, ejemplo, apoyo o todo a la vez.

A Idania y su eternamente joven grupo “SAD”, causas y también “az(h)ares” de mi incurable afición por la Informática.

A mis compañeros del Instituto con quiénes “veinte años” sí ha sido mucho.

A mi familia... huelgan comentarios.

RESUMEN

Introducción: Hay evidencia de un déficit crónico de magnesio en la población mundial atribuido a ingestión deficitaria. En los cardiopatas, la utilización de drogas depletoras agrava este déficit y contribuye a la aparición de arritmias malignas. El magnesio ha sido recomendado en el tratamiento del Infarto Agudo del Miocardio por preservar la energía de la célula cardíaca isquémica o reperfundida desde la era “pretrombolítica” y en todas las variantes de arritmias. Sin embargo, su utilización en cardiocirugía ha sido amplia pero empírica y controvertida. Se propone al Sulfato de Magnesio (**MgSO₄**) por sus referidas acciones como “protector energético de la célula cardíaca” en la cardiocirugía de pacientes particularmente vulnerables a la isquemia miocárdica (Revascularización Miocárdica -RM- y Sustitución Valvular Aórtica -SVA-). **Objetivos:** Evaluar los efectos del MgSO₄, después de la inducción anestésica y previo al pinzamiento aórtico en la aparición de arritmias malignas; sobre los requerimientos de drogas cardio y vasoactivas en el período post circulación extracorpórea y la posible relación costo-economía del estudio. **Material y Método:** Realizado en 4 etapas comprendidas entre Julio del 1998 a Diciembre del 2001 en el Instituto de Cardiología (ICCCV) y en el Centro de Investigaciones Clínico-Quirúrgicas CIMEQ (tercera etapa). Estudio previo consentimiento, en dos grupos (Control o no Mg y Estudio o Mg) prospectivo, controlado, aleatorizado a simple ciegas, en sus dos primeras etapas y prospectivo observacional en las dos etapas finales. Se incluyeron sesenta; setenta y ocho y setenta pacientes en tres etapas (o cortes) y un análisis final que incluyó 279 pacientes. Fueron elegidos todos los pacientes consecutivos para cirugía electiva de RM o SVA bajo Circulación Extracorpórea (CEC) y excluibles aquéllos con Creatinina mayor de 124 mmol/l o “mala función ventricular”. Inmediatamente después de la inducción anestésica se comenzó infusión continua a 60 ml/h de MgSO₄ (4 gramos/16 mmoles) en 50 ml de solución salina. **Resultados:** Ninguna de las variables demográficas o de laboratorio fue significativa en todo el universo de estudio. La primera etapa se caracterizó por una reducción significativa de las drogas inotropas (6/30 pacientes -20%- grupo Mg vs 16/30 -53%-

grupo no Mg. $p < 0,04$) sin acción antiarrítmica demostrada. La segunda etapa fue prácticamente similar pero con una mayor tendencia al ritmo sinusal al despinzamiento aortico (PA) ($p > 0,05$) en el grupo estudio y menor de uso drogas de apoyo en el grupo estudio (MG 10/39 pacientes –26%- vs. C 19/39 -49%- $p < 0,04$). La inclusión de cardioplegia sanguínea en la tercera etapa para los pacientes del CIMEQ resultó en menor aparición de arritmias malignas (0/32 vs 8/38 $p < 0,007$) sin significación para el uso de inotropos (4/32 –12,5%- vs 10/38 –26%- $p > 0,05$). El universo de los 279 pacientes de nuevo demostró significación estadística en el uso de inotropos (19/55 –34%- pacientes el grupo Mg vs 114/224 –51%- grupo no Mg $p < 0,02$) y muy significativo en el uso de inodilatadores (0/55 Mg vs 26/224 no Mg $p < 0,007$) pero no en la aparición de arrimias. **Discusión y Recomendaciones:** Se demuestra un efecto potencialmente citoprotector del Magnesio, previo a la CEC, que preserva la energía del corazón durante el período de parada anóxica y que pudiera relacionarse con el menor flujo de Calcio iónico en la célula isquémica. La cardioplegia sanguínea con magnesio resultó aun superior al suprimir significativamente la FV post-despinzamiento aórtico. Sin ser objetivo primordial del estudio se demostró una excelente relación costo/beneficio por concepto de “**no requerimientos de apoyo**” para el cálculo de la **dobutamina** y la **amrinona** el ahorro potencial sería de \$1125 y \$1969.5 (USD) respectivamente. Se recomienda su utilización rutinaria para estos pacientes seleccionados y se hacen recomendaciones para la evaluación posterior del catión en otras áreas del paciente de alto riesgo.

ÍNDICE POR CAPÍTULOS

I. INTRODUCCIÓN.....	2
I.1 ANTECEDENTES.....	2
I.2 Aciertos de la terapéutica contemporánea y desigualdades en la aplicación mundial.....	3
I.3 Cuba: un escenario particular.....	4
I.4 Planteamiento del Problema	4
I. 4 a. ¿Por qué escogimos el Sulfato de Magnesio (MgSO ₄) como “protector de la energía miocárdica”?	5
I. 4 b. ¿Por qué la selección del universo?.	6
II. REVISIÓN TEMÁTICA.....	8
II. 1 Magnesio ¿catión olvidado u obligado?	8
II. 2 Fisiología del catión y consideraciones clínicas.....	9
II. 3 Magnesio y Sistema Respiratorio.....	13
II. 4 El Magnesio en Cuidados Intensivos.	14
II. 5 Magnesio y Corazón.....	15
II. 6 Otros efectos.....	17
III. HIPÓTESIS.....	18
IV. OBJETIVOS :	19
IV. 1 Generales:.....	19
IV. 2 Específicos:	19
V. MATERIAL Y MÉTODOS.....	20
Tipo de Investigación y Grupos de Estudio:.....	20
Criterios de inclusión:.....	20
Criterios de exclusión:.....	20
Método:	20
Procesamiento estadístico:.....	22
VI. RESULTADOS.....	23
VII. DISCUSIÓN.	26
VII. 1 Reflexiones e Interrogantes “a mitad del camino”.....	32
VII. 2 El MgSO ₄ adicionado a la cardioplegia sanguínea en Cirugía de Revascularización Miocárdica y de Sustitución Valvular Aórtica.....	33
VII. 3 Magnesio y economía, una precisión necesaria.....	35
VIII. CONCLUSIONES:	38
IX. CONSIDERACIONES FINALES.....	40
X. GRÁFICOS y TABLAS. Etapa 1.....	41
XI. CONTROL SEMÁNTICO	50
XII. ANEXOS.....	55
XIII. COMENTARIOS Y PUBLICACIONES.....	56
XIV. BIBLIOGRAFÍA.....	68

I. INTRODUCCIÓN

I.1 ANTECEDENTES

El artículo “**De motu cordis**”, escrito por William Harvey en 1628 y considerado la más importante publicación médica del pasado milenio, permitió el conocimiento de la fisiología del sistema cardiovascular (1).

En aquella época, la **expectativa de vida** del ser humano rondaba los 38 años y, sorprendentemente, al comienzo del pasado siglo era sólo dos años superior. No es de extrañar, por tanto, que las enfermedades cardíacas “adquiridas” (de múltiples causas y lideradas por la aterosclerosis) no ocuparan lugares cimeros como causas de muerte comunitaria (1,2).

Ya en pleno siglo XX, la **expectativa de vida (léanse vidas)** se duplicó hasta alcanzar los niveles actuales donde ronda, para países desarrollados, los 76 años de vida según consta en la base estadística mundial de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (3). Esta significativa reducción ha sido atribuida a mejoras sociales, económicas y terapéuticas de estos países que alegan “**estadísticas confiables**” (1).

Existen, sin embargo, profundos abismos que separan determinados grupos incluso en estos países de “**elevado desarrollo**” (4-6).

Para el resto del mundo, eufemísticamente llamado “**en desarrollo**” y “**subdesarrollados**”, las “**igualdades**” se reparten en sus primeras causas de muerte: las enfermedades transmisibles abonadas por la desidia, la violencia y la extraterritorialidad de los nuevos dueños de este mundo globalizado (7).

I.2 Aciertos de la terapéutica contemporánea y desigualdades en la aplicación mundial.

La cirugía ha demostrado inequívocamente que mejora la calidad de vida y reduce la mortalidad de causa cardíaca (1,7,8).

Desde finales de la década de los “sesenta” del pasado siglo, las cirugías de **“Revascularización Miocárdica (RM)”** y **“Sustitución Valvular Cardíaca (SV)”** han sido consideradas de elección en múltiples casos que, inexorablemente, no tendrían como sobrevivir (7,8).

No obstante, es una actividad cara, que requiere recursos y voluntad política para desarrollarse por lo que el avance acontece con marcadas diferencias regionales (7,8). Valga de ejemplo citar el desarrollo de esta cirugía en Alemania: de cinco centros disponibles en 1972 y menos de 500 casos anuales muestran, veinte años después: 82 centros; 90, 000 operaciones anuales y alrededor de 1200 cirugías cardíacas con circulación extracorpórea **(CEC)** por millón de habitantes (9). Los ingleses, no particularmente aficionados a los alemanes, se comparan en desventaja con aquellos; reconocen sus grandes diferencias en la atención del paciente cardio-quirúrgico y se quejan de “listas de espera” de hasta dos años en las cuales la mortalidad alcanza el 8% (9).

El panorama de nuestra América es profundamente disímil. Como tributo de respeto sería loable recordar la trágica muerte del pionero René Favaloro, acaecida hace poco menos de dos años en que, decepcionado por la imposibilidad de continuar su obra y en su país natal, protestó con la ofrenda de su valiosa vida (10).

I.3 Cuba: un escenario particular.

Cuba, país en desarrollo pero con perfiles epidemiológicos similares al mundo desarrollado, difiere de la realidad que presentan nuestros hermanos latinoamericanos. Un poderoso sistema socialista integra voluntad política, inteligencia, humanismo y laboriosidad; sin embargo, partiendo de una estructura nacional que permitía un decoroso desarrollo a finales de los ochenta del pasado siglo, el recrudecimiento de la agresión económica sufrida por el país detuvo el avance de esta cirugía compleja y redujo, a menos de la mitad, los pacientes atendidos (7,11).

Para revertir esta situación el Estado cubano diseñó una estrategia que garantizara:

- Una **mejor planificación y utilización de los recursos**, sin comprometer la calidad en la atención médica y,
- la reducción de la morbilidad y la mortalidad con **programas sostenibles** a largo plazo.

I.4 Planteamiento del Problema

El **Programa Ramal Número 3** dedicado a las **Enfermedades Crónicas no Transmisibles** en su Línea **“Enfermedades Cardiovasculares”** controla, a través del **CITMA**, los resultados de las investigaciones en esta dirección (12).

Conociendo estas premisas y atendiendo a la difícil función clínica del anesthesiólogo-reanimador, vigilante activo del período peri-operatorio, propusimos un protocolo de trabajo dirigido a **PRESERVAR la FUNCIÓN CARDÍACA** *requisito indispensable para la total recuperación del paciente quirúrgico.*

No existe una receta única de **“preservación/protección miocárdica”**. Se emplean métodos que varían no solo en el tiempo sino en la acción y selección del agente: beta-bloqueadores, alfa 2-agonistas, antioxidantes y electrolitos como las **sales de magnesio (MgSO₄ y MgCl₂)** han sido recomendadas (entre otros) y se discutirán en detalle cuando corresponda. Estos agentes se emplean en el período pre-operatorio (13,14); durante el Paro Anóxico del corazón (paro, pinzamiento o clampaje aórtico **-PA-**) y el período de CEC por vía sistémica o en aditivos a cardioplegias de múltiples fórmulas (15-17) y, posteriormente, en el período post-CEC (18,19) por solo citar algunos trabajos de aplicación y revisión.

La **“protección miocárdica inadecuada” (mala preservación o mala protección)** condiciona la aparición inmediata de arritmias malignas y el Síndrome de Bajo Gasto Cardíaco (SBGC) que, de no controlarse rápida y eficazmente, condiciona graves complicaciones a mediano plazo (20).

El paciente **“mal protegido”** es propenso a requerir apoyos con potentes drogas vaso y cardioactivas, de acción central y sistémica, que contribuyen potencialmente a dañar un corazón ya **“atontado”** (21). Esta cadena de sucesos provoca un **Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS)** que, de amplificarse, escala a los **Síndromes de Disfunción o Falla Multiorgánica (SD/FMO)** de elevada morbimortalidad en estos enfermos críticos (22-24).

I. 4 a. ¿Por qué escogimos el Sulfato de Magnesio (MgSO₄) como “protector de la energía miocárdica”?

La población contemporánea tiene un déficit crónico de Magnesio (17). Esta carencia se conoce por más de treinta años y ocurre, principalmente, por ingesta deficitaria debido a las plantas “purificadoras” para el agua de

consumo humano. En el paciente cardiópata, depletado por diuréticos y drogas de varias clases, este déficit es aún mayor por razones obvias y en especial, en Cuidados Intensivos (25-29).

Este importante catión (segundo intracelular) se reconoce como “**protector energético**” de la célula miocárdica **isquémica o reperfundida** (30,31).

Por dos décadas se ha ensayado en múltiples indicaciones: en el tratamiento de las taquiarritmias malignas (fibrilación –**FV**- y taquicardia ventricular -**TV**-) por intoxicación digitalica (32,33), ya sea en pacientes críticos pediátricos y adultos (26,27,29,34,35) o intervenidos quirúrgicamente (17,21,36); en pacientes con Infarto Agudo del Miocardio (**IAM**) desde la era “pretrombolítica” (37-41); en la Angina Inestable Aguda (**AIA**) (42); en la Insuficiencia Cardíaca Congestiva (**ICC**) (43-45); en la hipertensión arterial con tratamiento prolongado de diuréticos (46); para prevenir arritmias (47-51); en el “**shock cardiogénico**” después de cardiocirugía (52); como aditivo a cardioplegias en la preservación de órganos “subóptimos” para trasplante cardíaco (53) y en el post-operatorio de la cardiocirugía donde la hipomagnesemia es frecuente (54-56).

A pesar de las referencias anteriores y de estar disponible sin patente y a un costo irrisorio, poco se ha estudiado en el período intraoperatorio. La búsqueda en las llamadas 12 “biblias” de la Cardiología, disponibles por MD CONSULT y bajo la clave genérica de “MAGNESIO”, no aporta datos al respecto. Algunas muestran un notable atraso en la bibliografía acotada (por ejemplo: Goldman que presenta al clásico Texto de Medicina Cecil, año 2000).

I. 4 b. ¿Por qué la selección del universo?.

Seleccionamos los grupos de pacientes con mayor incidencia en nuestro universo de trabajo (poco más del 70%) y apoyados en la literatura especializada revisada, ya comentada en parte, decidimos evaluar las referidas cualidades cardioprotectoras del $MgSO_4$.

Esta línea de trabajo comenzó en pleno período de reorganización de la cirugía cardíaca en nuestro Centro (1996, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular –**ICCCV**-) y posteriormente se rediseñó en el Cardiocentro del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (**CIMEQ**) de Cuba.

La experiencia de esta investigación es única en ambos cardiocentros y no existen publicaciones afines en la literatura médica nacional.

En alrededor de seis años de investigación se han derivado artículos publicados (y Premios recibidos); charlas a especialistas; Trabajos de Terminación de Residencia (uno concluido y otro en curso); presentaciones en Congresos Internacionales y en Jornadas de Resultados de la Facultad Docente del área; y varias consultas e intercambios con investigadores internacionales que han avalado la investigación (57-59).

Como aplicación, es el protocolo de trabajo del Cardiocentro del CIMEQ ya en práctica por más de dos años.

El presente trabajo es el colofón de esta investigación y la sometemos, con una mezcla de humildad y orgullo, a vuestra acertada consideración.

II. REVISIÓN TEMÁTICA

II. 1 Magnesio ¿catión olvidado u obligado?

Sir Humphry Davy, brillante químico británico descubridor del Óxido Nitroso e “inversionista” del primer artefacto que utilizó el código binario, aisló el Magnesio (Símbolo Mg) en 1808 por un método electrolítico de su invención. Es un elemento metálico, blanco-plateado, relativamente inactivo, ubicado en el Grupo 2 (ó IIa) de la tabla periódica con el número atómico 12 y masa atómica relativa de 24,312. Pertenece a los metales alcalinos-térreos y su sal sulfatada ($\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$), es muy conocida como sal de Epsom a la que se le atribuyen cualidades medicinales desde el siglo XVII (60,61).

El Mg es el segundo catión más abundante (e importante) de los líquidos intracelulares y cuarto corporal (17,29). El adulto medio de 70 Kg de peso tiene unos 2000 mEq ó 1000 mmol de Mg en su cuerpo (1 g de MgSO_4 corresponde a 4 mmol, 8 mEq ó 98 mg de Mg elemental). Aproximadamente el 50% de dicho Mg se encuentra en los huesos; el 45 % existe en forma de catión intracelular y el 5 % está en el líquido extracelular (17,29). Las concentraciones intracelulares fluctúan entre 5 y 30 mEq/Kg según el tejido. La concentración plasmática es de 1,3 a 2,5 mEq/l (entre 0,76 y 0,96 mmol/l) repartido en dos terceras partes como catión libre y el resto ligado a las proteínas plasmáticas. Ambas concentraciones de Mg pueden variar independientemente. Está descrito que los cambios en un compartimiento pueden no acompañarse de un cambio significativo en el contiguo (62-65).

Existen variadas causas clínicas que provocan pérdidas o acumulación del catión (63).

En condiciones normales el 30 % aproximadamente del Mg del esqueleto se comporta como un "pool" o reserva intercambiable (64,65). En los niños la movilización de esta reserva se realiza de forma bastante rápida, no así en los adultos (34).

De la ingestión diaria de Mg en la dieta de un adulto promedio, aproximadamente un tercio se absorbe a nivel del intestino delgado proximal por medio de un proceso interactivo relacionado con el calcio (17,36). La excreción de este catión es principalmente por vía renal y aumenta, lógicamente, por la diuresis inducida por glucosa, cloruro de amonio, furosemida, tiazidas, ácido etacrínico, mercuriales orgánicos, inhibidores de la enzima convertora, betabloqueadores y otras drogas (66-68). Pequeñas cantidades se excretan además, por la leche y la saliva (69).

II. 2 Fisiología del catión y consideraciones clínicas.

La **hiper e hipomagnesemia** se acompañan de diversas perturbaciones estructurales y funcionales que se traducen como signos y síntomas a los cuáles haremos referencia de manera muy general. El rango "normal" del Mg, como ya señalamos, está entre 1,3 y 2,5 mEq/l (0,76-0,96 mmol/l). Los niveles por encima o por debajo definen químicamente la hipo o hipermagnesemia aunque no necesariamente se acompañen de manifestaciones clínicas floridas (29,63,64,70).

Ya señalamos el déficit crónico de Mg poblacional por el agua "desmineralizada" para el consumo (17). Esta condición es particularmente

agravada en aquellos pacientes que se reconocen, didácticamente, por un grupo de **Ds**:

- **Diarrea y pérdidas gastrointestinales.**
- **Diuréticos y pérdidas renales.**
- **Diabetes y causas endocrinas.**
- **Dieta carencial.**
- **Drogas.**
- **Drinking (ingestión excesiva de alcohol) (63-71).**

Potencialmente la **hipomagnesemia** incrementa el riesgo de arritmias cardíacas perioperatorias tema que discutiremos en detalle posteriormente.

Las bajas concentraciones extracelulares de Mg provocan mayor liberación de acetilcolina aumentando la excitabilidad hasta producir tetania (63). Estos efectos del Mg sobre el sistema nervioso central son comparables a los del Calcio (Ca); sin embargo, la hipomagnesemia causa mayor irritabilidad que la hipocalcemia provocando síntomas tan dramáticos como trastornos de la personalidad, desorientación, vértigo, comportamiento psicótico, alucinaciones, temblores bruscos y, en casos extremos, convulsiones (63,69).

La **hipermagnesemia** es a menudo iatrogénica y ocurre frecuentemente en pacientes con disfunción renal quienes recibieron cargas de Mg por vía oral o parenteral no controladas (63,66). El antídoto específico es el calcio por vía endovenosa que en cantidades mínimas antagoniza rápidamente, al menos temporalmente, los efectos adversos.

El Mg tiene efectos depresores sobre el músculo esquelético. Su exceso causa una disminución de liberación de acetilcolina, reduce la sensibilidad de la placa motora terminal y disminuye la amplitud del potencial de dicha placa (72).

El estado flácido -tipo anestesia- producido por la administración endovenosa aguda de altas dosis de $MgSO_4$ se debe probablemente al bloqueo neuromuscular periférico, sin pérdida significativa de sensación, ni de conciencia según demostró Somjen cuando, en 1966, intentó lograr anestesia endovenosa con $MgSO_4$ para lo cual **elevó a ¡15 mEq/l!** las concentraciones de Mg plasmático (73). Este dato es de particular interés porque en la práctica médica actual los rangos terapéuticos, aunque elevados, están muy por debajo de lo ya recogido en la literatura (21,29).

Como curiosidad las primeras anestias con **Mg intratecal** datan del principios del siglo XX (74), desde entonces, ya los efectos beneficiosos del catión eran reportados en variadas indicaciones y dosis (75).

Los **pacientes anestesiados con altos niveles séricos de Mg** presentan riesgo de hipotensión y potencialización de los relajantes no despolarizantes (72)

Algunos efectos cardiovasculares del exceso de Mg son similares a los del ión Potasio. **Las altas concentraciones de Mg aumentan el tiempo de conducción con alargamiento de los intervalos P-R y QRS; prolongan el intervalo Q-T y producen bloqueo aurículo-ventricular** (17,18,21,29,63,70). La administración del Mg disminuye la frecuencia de formación de los impulsos nodales sino-auricular y pueden abolir las contracciones ventriculares prematuras inducidas por digital (32,33,76)

pero concentraciones superiores a 15 mEq/l producen paro cardíaco en diástole (66). Periféricamente, el exceso de Mg causa vasodilatación por acción directa sobre los vasos sanguíneos y provoca hipotensión por bloqueo ganglionar (70).

El Mg y la **paciente obstétrica complicada** es un tema obligado en cualquier revisión del catión pero, por razones obvias, solo señalaremos algunos puntos prácticos para el especialista que podría enfrentar el complejo reto **madre-hijo, cardiopatía y cirugía de emergencia** en cualquiera de sus variantes. El MgSO₄ es el agente mas utilizado en Estados Unidos como tocolítico (77). Constituye una indicación de primer orden para la prevención y el tratamiento de la pre-eclampsia grave o la eclampsia (78) y, curiosamente, principalmente asociadas con **nefritis**. El Estudio Colaborativo para la Eclampsia demostró, basado en evidencias, la superioridad del Mg y ha recomendado al África generalizar la adopción de protocolos que incluyan al catión en el tratamiento de esta complicación, tercera causa de muerte en ese territorio (79).

A pesar de los beneficios indudables del catión, en estas pacientes eclámpicas independientemente de la latitud, debe valorarse que el uso de relajantes musculares como la **succinil colina** (SC) (en presencia de Mg) potencia el bloqueo neuromuscular (72). La SC es muy empleada.

Particular atención requiere el recién nacido de estas gestantes tratadas con MgSO₄ y que requieran aminoglucósidos: la interacción provoca sinergismo con debilidad muscular, depresión respiratoria y paro respiratorio (80).

Estudios recientes han descrito la asociación del $MgSO_4$ con la reducción de parálisis cerebral en niños con bajo peso cuyas madres recibieron el catión como tocolítico. El daño cerebral en estos neonatos se atribuye a hipoxia y el Mg, en forma de sal clorada, pudiera ser beneficioso (81).

Por último, señalar que la función cardiovascular del feto durante tocolísis prolongada con $MgSO_4$ se mantiene a expensas de elevar la función del ventrículo izquierdo (82).

II. 3 Magnesio y Sistema Respiratorio.

Haury recomendó el $MgSO_4$ en el **asma** hace más de 60 años, sin embargo, los artículos sobre esta aplicación están limitados por pequeñas series o anécdotas en las que las conclusiones son contradictorias. El mecanismo de acción es multifactorial y se involucra desde la inhibición directa de la contracción del músculo liso hasta la liberación atenuada de histamina por las células cebadas, entre otros (17,18,29).

La acción del Mg también pudiera explicarse por una acción **anticálcica** que permitiría el bloqueo de las respuestas bronconstrictoras atribuidas al ejercicio, la metacolina y de la propia histamina a la par que como mediador/potenciador de la acción de los beta-agonistas. Este último aspecto es muy contradictorio y se discutirá posteriormente cuando se retome el efecto de los beta-adrenérgicos a nivel del corazón (17,83,84).

La **hipomagnesemia** ha sido asociada a **pobre función muscular respiratoria** pero la corrección de este déficit no siempre restituye los valores previos (85).

El Mg reduce, en neutrófilos activados de asmáticos adultos, la producción de Especímenes Ricos en Oxígeno (ERO). Esta acción "**moduladora del**

proceso inflamatorio” pudiera explicar por qué son tan variados los efectos celulares del Mg considerado, mayormente, un catión de jerarquía a nivel de **“organelos”** y no tan dependiente del control hormonal (22,62).

Algunos estudios han probado la efectividad del Mg en ataques severos de asma, reduciendo la necesidad de ingreso hospitalario o produciendo dramática recuperación en casos aislados refractarios a todo tratamiento “convencional” (17). Otros no lo apoyan, pero el diseño no es homogéneo al incluir pacientes en estadios intermedios (84,85).

II. 4 El Magnesio en Cuidados Intensivos.

El estimado de hipomagnesemia en pacientes ingresados en unidades polivalentes de cuidados intensivos para adultos es de alrededor de un 65%, de un 30% en neonatos y de un 11% para otros pacientes ingresados no críticos. Las causas principales ya han sido discutidas anteriormente.

Se reconoce que la restitución del catión es difícil y errática por lo que existen diferentes protocolos de reposición (26,27,29,35,86).

Existe creciente interés en la literatura relacionando mortalidad e infección relativa al déficit progresivo de Mg (87); al trauma de cráneo tanto clínico como experimental (88,89) y a las características **“misteriosas”** de su metabolismo en el paciente crítico (29).

En su excelente revisión sobre la homeostasis del Magnesio, Elizabeth Murphy pone en duda la confiabilidad de la medición del catión y su verdadera utilidad práctica si, como ya referimos, este catión realiza sus funciones a nivel de **“organelos”** (espacio muy restringido para ser actualmente monitorizado) (62).

No obstante, entre los diferentes métodos para medir el Mg, se destaca el de “ión selectivo” (el más simple y empleado en nuestro país); pero tiene errores derivados de la interferencia provocada por el calcio. La resonancia magnética nuclear y la fluorescencia son métodos que recién se desarrollan actualmente (90,91).

Ninguno de los métodos anteriores, hasta donde conoce el autor, está disponible de “rutina” en nuestros cardiocentros.

II. 5 Magnesio y Corazón

Este catión “olvidado” (92) actúa como co-factor en más de 300 reacciones enzimáticas, incluyendo la síntesis de ácidos nucleicos y el metabolismo energético.

Su beneficiosa acción sobre el miocardio isquémico (infartado o post-reperusión) se fundamenta al proporcionar protección celular derivando Calcio de la mitocondria al retículo sarcoplásmico y compitiendo con la unión del Calcio a la Troponina C (17,62). Estas propiedades tienen efectos potenciales inmediatos que favorecen la conservación energética miocárdica (***léase: mejor función contráctil***) y previenen la aparición de arritmias malignas (***estabilizador de los potenciales epicárdicos generadores de ectopia eléctrica***) (17,29,57).

Ya señalamos que el Mg ha sido recomendado en el tratamiento del IAM desde la etapa “pre-trombolisis” por su ya mencionado efecto “preservador” de la energía en la célula cardíaca isquémica o reperfundida (37) y aún se recomienda (41). Sin embargo, las controversias del Leicester Intravenous Magnesium Interventional Trial, segunda versión (LIMIT 2) vs el ISIS-4 sembraron dudas de cuándo, cuánto y cómo sería conveniente su uso (19).

Se le atribuye poco poder estadístico al ISIS-4 y no fueron diseñados con el fin de analizar el comportamiento del Mg exclusivamente (40).

Thogersen y colaboradores analizaron la mortalidad en 117 pacientes infartados de 252 sospechosos a los cuáles aleatorizaron para recibir 50 mmoles de MgSO₄ en un término de 20 horas. Encontraron una reducción del 48% en cualquier tipo de arritmias (en particular los tripletes ventriculares) (38).

Con relación a la AIA, Redwood, Leatham y Kasky entre otros, en un estudio a doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo que incluyó a 62 pacientes admitidos de urgencia, reportaron reducción de los cambios isquémicos, menor excreción de catecolaminas y cifras menores de CPK-MB en el grupo tratado con magnesio (42).

De interés por más de 20 años ha sido el empleo del Mg en todo tipo de **arritmias no necesariamente de causa isquémica.**

French reportó en 1984 un paciente con intoxicación masiva por digital -potencialmente fatal- en la que Lidocaina y Fenitoina fallaron en evitar la recurrencia de FV pero que respondió dramáticamente a la administración de 2 gramos de MgSO₄ en un minuto (33).

Gullets señaló que el MgSO₄ fue, al menos, tan eficaz como el Verapamilo en 57 pacientes con arritmias supraventriculares (taquicardia supraventricular, fibrilación y flutter auricular). Ambas terapéuticas mostraron alrededor de un 60% de éxito. Las dosis empleadas de MgSO₄ fueron de 5 mmoles/L (1,2 gr) y de Verapamilo de 5 en 5 mg, sin embargo, el Verapamilo fue retirado en 6 pacientes por efectos indeseables como insuficiencia cardíaca e hipotensión arterial (49).

Otros investigadores reclaman más atención al Mg asociado a la solución “polarizante” con glucosa, insulina y potasio (50).

La “torsades de pointes”, una de las indicaciones clásicas del Mg ha sido objeto de estudio reciente (76).

Con relación a la cardiocirugía moderna, serán comentados algunos trabajos en comparación con nuestros resultados, sin embargo, es necesario adelantar que no existe consenso, en la literatura disponible, ni para recomendar un protocolo.

II. 6 Otros efectos...

El Mg pudiera resumirse como receptor hormonal en alguna medida; “portero” de los canales cálcicos; regulador del flujo de iones y adenilciclasas; participante en la contracción muscular, la actividad neuronal, la excitabilidad cardíaca y el tono vasomotor; liberador de neurotransmisores y antagonista parcial de los receptores de NMDA.

Estas propiedades han sido de interés en el tratamiento del infarto cerebral cortical por su invocada acción protectora sobre la circulación cerebral (93,94) y quedaría por demostrar si la acción sobre los receptores NMDA atenuaría la respuesta tardía al dolor (95,96).

III. HIPÓTESIS

Se postula que el $MgSO_4$, por sus referidas propiedades cardioprotectoras pudiera ser útil en pacientes particularmente vulnerables a la isquemia miocárdica, características comunes en “coronarios” y “aórticos” (**RM y SVAo**) programados para cirugía cardiaca electiva bajo CEC.

El empleo del magnesio, infundido continuamente previo al pinzamiento aórtico, pudiera prevenir la aparición de arritmias malignas y preservaría la capacidad contráctil miocárdica.

Paralelamente, se postula que el uso del catión pudiera tener una relación **costo-beneficio** favorable de comprobarse la hipótesis fundamental al reducir el uso de las drogas cardioactivas.

IV. OBJETIVOS :

IV. 1 Generales:

- 1- Determinar si la administración de $MgSO_4$ previene (o favorece) la aparición de **arritmias ventriculares intraoperatorias (AVIOP)** al despinzamiento aórtico.
- 2- Conocer si los pacientes tratados con Mg requirieron mayor uso de estimulación eléctrica (**marcapaso temporal**).
- 3- Determinar las necesidades (o no) del uso de drogas cardio o vaso activas.

IV. 2 Específicos:

- 1- Conocer la incidencia de arritmias, bloqueos y drogas cardio-vasoactivas empleadas.
- 2- Conocer si existe una relación **COSTO-BENEFICIO** favorable.

V. MATERIAL Y MÉTODOS.

Tipo de Investigación y Grupos de Estudio:

Prospectiva, observacional realizada en cuatro etapas, con dos grupos de pacientes divididos en grupo estudio (Mg) y grupo control (no Mg).

- Etapa 1: Julio del 1998 a Julio de 1999. Incluyó a 60 pacientes prospectivos, aleatorizados, a simple ciegas en el ICCCV.
- Etapa 2: Julio del 1999 a Diciembre del 2000. Incluyó a 78 pacientes controlados, observacional, a simple ciegas (ICCCV).
- Etapa 3: Enero – Diciembre del 2000. Incluyó a 70 pacientes prospectivos en un estudio observacional (ICCCV /CIMEQ).
- Etapa 4: Julio de 1998 hasta Diciembre del 2001. Prospectivo y observacional. Incluyó a 279 pacientes divididos en 55 pacientes del estudio (Mg) y 224 de control.

Criterios de inclusión:

Todos los pacientes electivos, para cirugía de RM y SVAo, con CEC programados en el ICCCV y en el CIMEQ (etapa 3).

Criterios de exclusión:

Aquellos pacientes con mala función ventricular (Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo **(FEVI)** menor de 40 %) o con cifras de creatinina mayor de 124 mmol/l.

Método:

El grupo estudio (Mg) recibió, en el período post-inducción anestésica y previo al PA, 4 gramos de MgSO₄ (entre 30 y 50 mg/kg) por vía endovenosa, en perfusor, a 50 ml/hora. El grupo control (no Mg) no recibió el catión.

El grupo de pacientes del ICCCV recibió **solución cristaloidea cardioplégica fría, anterógrada, tipo Stanford (libre de Magnesio, “cardioplegia potásica”)**. En el grupo CIMEQ se utilizó la **cardioplegia sanguínea anterógrada con Sulfato de Magnesio y reperfusión “caliente” predispinzamiento aórtico**.

Monitorización:

El tipo de cirugía cardíaca referida incluyó “de rutina”:

- Electrocardiografía con un electrodo explorador de superficie en posición CV5.
- Cateterización de la arteria radial para gases y presiones.
- Cateterización centrovenosa para medición de la Presión Venosa Central (**PVC**).
- Pulsioximetría (**SpO2**) y Pletismografía.
- Medición de Dióxido de Carbono en gases espirados (**ET CO₂**) (si estuviera disponible).

Mediciones de Laboratorio: la toma de gases, electrolitos y de coagulación se rigieron por el protocolo de trabajo del ICCCV/CIMEQ.

Recolección del Dato: El ritmo de salida del corazón se clasificó inmediatamente después del despinzamiento aórtico y se recogieron las arritmias malignas intraperatorias (Fibrilación Ventricular Recidivante -si requirió más de tres choques-; TV y Extrasistolia Ventricular frecuente) según registro vigente en la base de datos del Servicio de Anestesiología y Reanimación del ICCCV.

Se registraron los tiempos de CEC y PA.

Se registraron las cifras de temperatura nasofaríngea y rectal mínimas **(Temp NF y TR)**.

Se registró la necesidad de inotropos, vasoconstrictores, vasodilatadores e inodilatadores empleados para terminar la CEC ("salida de bomba").

Las cifras de Potasio sérico; el tiempo de la última cardioplejia; número de contrachocques y cantidad de joules utilizados; tiempo de llegada al ritmo sinusal después de "despinzar la aorta"; la presencia de signos de irritabilidad tardíos (arritmias supra y ventriculares, extrasístoles multifocales y R en T) y los trastornos del segmento ST se monitorizaron igualmente en la primera fase del trabajo (97).

En esta primera fase todos los datos se recogieron en una encuesta individual **(ver Anexo I)**. Posteriormente, se tomaron los datos de la base de datos computarizada y debidamente actualizada con los datos de interés del protocolo inicial. En el grupo CIMEQ los datos se recogieron individualmente y se procesaron en el paquete estadístico habitual de la base de datos del ICCCV.

Procesamiento estadístico:

Los resultados colectados se agruparon en gráficos y tablas aplicándose el **método de Pearson Chi cuadrado** del programa **"Statistica" (V .6)** cuando procedió.

VI. RESULTADOS.

En general, solo incluiremos los datos positivos de las cuatro etapas. Los gráficos incluidos fueron tomados de las referencias originales por lo que se respetó su orden.

- **Etapla 1.**

Sesenta pacientes fueron agrupados en dos series. Las variables demográficas: tiempos de CEC, PA, ultima cardioplegia, llegada al ritmo sinusal en dos (o más) minutos fueron no significativas.

GRÁFICOS/TABLAS. Etapla 1. gráfico V.

Todos los pacientes encuestados estaban en ritmo sinusal en el preoperatorio. El **ritmo predominante de activación al despinzamiento aórtico** fue la **FV** sin diferencias significativas (casi el 50% para ambos) (13/30 -43%- "salidas" en FV vs 18/30 -60%- en el control); el ritmo sinusal se presentó en 9/30 (30%) pacientes del grupo control vs 12/30 (40%). Ocurrieron más bloqueos auriculoventriculares en el grupo control (3/30 pacientes) que en el grupo estudio (0/30 pacientes) pero sin significación estadística.

Requirieron **inotropos 6/30 pacientes (20%)** en el grupo Mg vs **16/30 (53%)** del grupo control (**p <0,04**) y la **dobutamina** fue la droga de elección (97). **GRÁFICOS/TABLAS Etapla 1. TABLA IX. Uso de inotropos.**

- **Etapla 2**

Ninguna de las variables demográficas o de laboratorio fue significativa. La activación cardíaca (predominio del ritmo sinusal) fue similar en ambos grupos (MG 28/39 pacientes -72%- vs. C 26/39 -67%-).

Requirieron inotropos 10 pacientes de 39 del grupo Mg (26%) versus 19 de 39 pacientes en el grupo Control (49%) $p < 0,04$. **GRÁFICOS/TABLAS.**

Etapa 2. Uso de drogas vaso-cardioactivas.

El uso de vasodilatadores tampoco fue significativo.

- **Etapa 3.**

Las variables demográficas no fueron significativas.

El tiempo de administración de la última cardioplegia fue de 24 ± 4 minutos (p : ns). El tiempo de PA fue mayor en el grupo CIMEQ ($58,2 \pm 10$ min. vs. $47,5 \pm 12$ min. $p < 0,02$) pero los tiempos de CEC fueron no significativos (90 ± 20 min). **GRÁFICOS/TABLAS. Etapa 3. Gráfico. Tiempo de PA.**

Ningún paciente en el grupo CIMEQ activó en Fibrilación Ventricular (FV) en comparación con el grupo ICCCV en que ocurrió en 8 de 38 pacientes para un 21% ($p < 0,007$). **GRÁFICOS/TABLAS. Etapa 3. Gráfico. Ritmo predominante.**

El uso de apoyos cardioactivos entre ambos grupos fue no significativo (10/38 vs. 4/32 pacientes $p > 0,05$) tampoco el uso de Nitroglicerina (26/32 vs. 32/38 pacientes del CIMEQ vs ICCCV para una $p > 0,05$). **GRÁFICOS/TABLAS. Etapa 3. Gráfico. Drogas vaso/cardioactivas.**

- **Etapa 4.**

Con variables demográficas no significativas (**GRÁFICOS/TABLAS. Etapa 4. Tablas I-V**), el uso de inotropos (**GRÁFICOS/TABLAS. Etapa 4. Tabla VI. Uso de inotropos**) mostró resultados diferentes significativamente: **en**

el grupo no Mg, 114 pacientes de 224 vs 19/55 del grupo Mg (51% vs 34%) recibieron inotropos (p=0.029).

Los inodilatadores (*GRÁFICOS/TABLAS. Etapa 4. Tablas VII. Uso de Inodilatadores*) también fueron MUY significativos: no Mg 26/224 (11%) vs Mg (0%) 0/55 (p=0.007).

VII. DISCUSIÓN.

La selección de dos enfermedades cardioquirúrgicas de aparición frecuente en nuestro medio (70% de nuestros pacientes electivos) obedece a la similitud entre los antecedentes y el comportamiento hemodinámico de cada una en particular. La **cardiopatía isquémica y la estenosis aórtica “pura”** son un reto para el diagnóstico diferencial del médico no entrenado. El error en diferenciarlas puede dilatar la solución definitiva o tener un desenlace fatal.

El anestesiólogo, de profesión clínico y de acción intervencionista-intensivista, debe ser particularmente agudo en precisar el diagnóstico, en especial para cirugía **“no-cardíaca”**. De vez en vez se confunde a un paciente con estenosis aórtica y es tratado como un **“paciente isquémico”**.

Algunos puntos coincidentes entre ambas enfermedades complican aún más el diagnóstico: pacientes pletóricos; mayores de 50 años; presencia insidiosa de aterosclerosis; hipertensión arterial con su secuela de hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo y engrosamiento del septum y la conservación, hasta estadios avanzados, de la función sistólica. Ambos pacientes son muy **vulnerables a la isquemia miocárdica** y las similitudes en el tratamiento (betabloqueadores, nitratos, anticálcicos, diuréticos) los aproximan demográficamente. Estas fueron las razones para incluir ambas patologías en un grupo común.

Para garantizar una muestra comparable se excluyeron del estudio aquellos pacientes con mala función ventricular independientemente de si la causa primaria fue isquémica (“coronarios”) o por dilatación de cavidades

(valvulopatía aórtica avanzada principalmente de causa reumática). También fueron excluidos aquellos pacientes con elevación de la creatinina preoperatoria para evitar complicaciones atribuidas a niveles elevados de Mg. Sin embargo, la utilización del Mg ha sido indicación común en pacientes nefríticas con eclampsia como ya referimos (78).

En nuestro primer corte de la investigación (92,97) se analizaron 60 pacientes en grupos casi idénticos. Las variables demográficas: edad, tiempos de PA y de CEC y temperaturas nasofaríngeas y rectales mínimas fueron no significativas. Con estos datos homogéneos se descartaron la posible influencia de la mayor edad (enfermedad más avanzada); mayor tiempo de anoxia cardíaca (peor reserva); tiempo de CEC (mayor apoyo mecánico en un grupo dado) e iguales temperaturas mínimas alcanzadas (protocolo de conducción clínico-anestésico similar).

Es válido señalar que los grupos quirúrgicos trabajan indistintamente en un **“todos con todos”** por lo que se obvian las modificaciones derivadas de **“curva de aprendizaje”** o **“técnicas particulares”** de un grupo determinado.

Todos los pacientes encuestados estaban en ritmo sinusal en el preoperatorio. En estos pacientes, **el ritmo predominante de activación al despinzamiento aórtico** fue la **FV** sin diferencias significativas (casi el 50% para ambos) aunque la tendencia del grupo que recibió Mg fue ligeramente inferior (13/30 -43%- “salidas” en FV vs 18/30 -60%- en el control); el ritmo sinusal se presentó en 9/30 (30%) pacientes del grupo control vs 12/30 (40%) pacientes del estudio y, ¿paradójicamente?,

ocurrieron más bloqueos auriculoventriculares en el grupo control (3/30 pacientes) que en el grupo estudio (0/30 pacientes).

Ninguna de estas variables comparadas tuvo significación estadística.

Wistbacka en su trabajo muy similar al nuestro respecto a dosis -pero administró el SO_4Mg también **durante** la CEC- encontró diferencias significativas con mayor reversión al ritmo sinusal después del despinzamiento aórtico en el grupo estudio (98).

Es de señalar que la presencia de la FV como ritmo de salida en nuestro estudio inicial fue elevado (promedió casi un 50%) independientemente del uso del Mg. Desde entonces relacionamos estos resultados con el tipo de preservación miocárdica empleada (cardioplegia cristalóidea fría) y la tendencia a menor aparición de bloqueos AV de 3er grado con “mejor” protección miocárdica.

Con relación al potasio (K), bastión fundamental del medio intracelular, se comporta en muchos aspectos similar al Mg (99,100). La elevación de este catión puede sumarse a los efectos depresores del Mg sobre la contractilidad miocárdica y las vías de conducción, provocando efectos potencialmente devastadores para la función global del corazón (101,102). En esta primera serie, en que se relacionó el K con las variables de activación miocárdica (no fue posible dosificar Mg en ninguno de los estudios por no existir la disponibilidad para la medición como ya explicamos), no hubo diferencias de interés (Mg 4,4 vs C 4,5 mmol/l). Sin embargo, es conveniente alertar sobre conocidos efectos depresores en la sinergia de ambos cationes si se requiriera la reposición simultánea de ambos (50,102).

Por los efectos fisiológicos del Mg, el número de contrachocques empleados para revertir TV o FV ha sido controvertido. Nosotros no encontramos diferencias de interés (ni en número ni energía empleada) pero Hecker (99) encontró que **“...aquellos pacientes con niveles de Mg mayores de 0,94 mmol/l requirieron más choques eléctricos y pudieran tener efectos adversos cardíacos”**. Otros autores como Scheinman, Wistbacka y nuestra propia experiencia lo contradicen. (97,98,103).

Del análisis de esta primera serie encontramos dos hallazgos sorprendentes:

1- No se logró demostrar efecto alguno en la activación miocárdica post-despinzamiento aórtico y solo ocurrió una ligera tendencia a prevenir los bloqueos avanzados pero...

2- desde esta primera comunicación se constató **la reducción del apoyo farmacológico en el grupo tratado con Mg**. Requirieron **inotropos 6/30 pacientes (20%)** en el grupo Mg vs **16/30 (53%)** del grupo control (**p <0,04**) y la **dobutamina** fue la droga de elección (97).

Estos resultados parciales nos orientaron a evaluar el efecto **“más tardío”** del catión (más allá de la salida inmediata del PA) en la aparición de arritmias malignas y reevaluar si se mantenía significación estadística respecto a **menor** apoyo cardioactivo.

El **segundo corte** correspondió a 78 pacientes con variables demográficas también similares (104,105). La **activación cardíaca** fue similar en ambos grupos pero esta vez predominó el ritmo sinusal 28/39 pacientes (72%) en el grupo Mg vs. 26/39 (67%) del grupo control (p:ns).

Del análisis de los **inotropos/cardioactivos se reflejó que 10/39 pacientes del grupo Mg (26%) vs 19/39 (49%) pacientes en el grupo Control requirieron alguna droga potente ($p < 0,04$).**

El uso de vasodilatadores no fue significativo.

Sin ser objeto del estudio pudimos observar que la administración del Mg se acompañó de marcada estabilidad hemodinámica, fácil control y evidente simpácolisis por lo que coincidimos con los resultados de Puri (108).

Tampoco encontramos reducción de las llamadas arritmias malignas como pudiera esperarse de otras series publicadas a pesar de marcadas diferencias en el esquema de utilización (106,107,109,110,111).

Redwood señala que en pacientes sometidos a isquemia miocárdica normotérmica (dos minutos de clampaje aórtico) los **potenciales de acción epicárdicos** del grupo magnesio fueron mayores que para el grupo control. Este mecanismo explicaría, al menos en parte, la arritmogénesis del corazón isquémico (112).

Los niveles de Mg plasmático influyen en la aparición de arritmias. Ha sido reportado que el límite inferior de 0,7 mmoles/L pudiera ser representativo como predictor independiente en la aparición de las arritmias ventriculares de alto riesgo (complejos multifocales repetitivos, parejas, R en T) (113).

Zaman considera que los niveles de Mg menores de 0,7 mmoles/L y una onda P mayor de 155 ms son predictores independientes combinados en la aparición de la fibrilación auricular. Esta complicación prolongó la estadía hospitalaria en dos días (114).

Dorman, en un estudio muy reciente, que pretendía estudiar 100 **niños con defectos congénitos cardíacos**, interrumpió la serie después de randomizar 28 pacientes por las diferencias tan relevantes entre ambos grupos. Los que recibieron 30 mg/kg de Mg después de la CEC tuvieron 0/13 arritmias frente a 4/15 (27%) del grupo control (115).

Por razones de coherencia nos permitiremos discutir primero el gran universo para dedicar, finalmente, unas reflexiones al grupo en que se varió la solución cardioplégica adicionando sangre y magnesio.

Del análisis observacional de todo nuestro universo incluimos 279 pacientes, de ellos 55 recibieron Mg.

Las variables demográficas no mostraron significación estadística (Tabla I).

Tampoco las arritmias ventriculares intraoperatorias (tabla II); los bloqueos AV de 3er grado (tabla III); el uso de vasodilatadores (Nitroglicerina) (tabla IV) ni los vasoconstrictores (tabla V) fueron significativas.

La hipótesis de que el Mg protegiera de las arritmias malignas o evitara los bloqueos avanzados no pudo comprobarse.

Sin embargo, de nuevo el uso de inotropos (tabla VI) mostró resultados diferentes significativamente: **en el grupo no Mg, 114 pacientes de 224 vs 19/55 del grupo Mg (51% vs 34%) recibieron inotropos (p=0.029).**

Los inodilatadores (tabla VII) también fueron significativos: no Mg 26/224 (11%) vs Mg (0%) 0/55 (p=0.007).

De la literatura especializada encontramos que se confiere gran importancia al efecto potencialmente citoprotector del Mg expresado, indirectamente, por la reducción significativa de las drogas cardioactivas necesarias para “salir de bomba”. Este beneficio del Mg fue reportado por Hearse y

colaboradores desde hace más de dos décadas. Estos investigadores atribuyeron la **pérdida de la energía celular** disponible, mediada por ATP en el período post-reperfusión, a los trastornos en la **permeabilidad de la célula isquémica** que permiten **el escape del Mg intracelular**. El nivel de Mg extracelular, administrado por vía exógena, contribuiría a reducir el escape de Mg citosólico permitiendo mayor conservación de energía (109). *(Por la capital importancia de este artículo pionero se seguirá comentando posteriormente).*

England utilizó 2 gramos de magnesio post-CEC en 50 pacientes y hallaron que las arritmias postoperatorias fueron significativamente menores (16 vs. 34%) y **mejores gastos cardiacos** en aquellos pacientes en que los niveles de Mg fueron normales (110). *(Nótese que las cifras de “arritmias” se aproximan a las cifras del grupo Mg del “segundo corte” -28%-).*

Caspi, en un diseño con similitudes a nuestra primera serie, administró 16 mmoles (4 g) de SMg en la inducción anestésica y previo al declampaje aórtico en 50 pacientes con angina inestable programados para cirugía revascularizadora miocárdica. Continuó con 32 moles (8 gr) después del despinzamiento y aportó el catión hasta las 24 horas subsiguientes. Al comparar con los 48 pacientes del control reportó **mejores gastos cardíacos (4% de “apoyo” vs 25% en el grupo no tratado); menor frecuencia de arritmias y menos hipertensión arterial** (111) *(este artículo será rediscutido también mas adelante).*

Y para no dejar dudas de la “seguridad” del Mg, Storm recomendó su utilización, incluso, en el ¡**shock cardiogénico refractario post-CEC!** (52).

VII. 1 Reflexiones e Interrogantes “a mitad del camino”.

Se impone un alto para expresar algunas reflexiones:

- **no hay dudas en sostener que el $MgSO_4$ redujo significativamente el uso de drogas vasoactivas.**
- **sin embargo, no se logró reducir la aparición de arritmias malignas con el diseño terapéutico propuesto.**
- **¿Por qué no? ¿Habría que “reforzar” la acción del Mg? ¿en qué período? ¿de CEC? ¿y continuar en el período post-CEC? ¿también en el postoperatorio inmediato y a elevadas dosis?**
- **¿habría relación con la cardioplegia cristalóidea exenta de Mg empleada en el estudio?**

Con estas interrogantes nos propusimos adicionar el $MgSO_4$ a la cardioplegia sanguínea en cardiocirugía.

VII. 2 El $MgSO_4$ adicionado a la cardioplegia sanguínea en Cirugía de Revascularización Miocárdica y de Sustitución Valvular Aórtica.

Paralelamente se diseñó otro estudio con pacientes de similar diagnóstico, prospectivo, observacional, no aleatorizado, con grupos muestrales estratificados en que se incluyó al cardiocentro del CIMEQ.

Se evaluaron 70 pacientes adultos en el período Enero a Diciembre del 2000 divididos en dos grupos: CIMEQ (32 pacientes) e ICCCV (38 pacientes) (116).

Se respetaron los protocolos de trabajo para anestesia y la única variable nueva incluida fue la cardioplegia del grupo CIMEQ a base de $MgSO_4$ y sangre homóloga. Esta fórmula se infundió por vía anterógrada hasta detener el corazón (250 ml/min) y se repitió cada 20-30 minutos según necesidades. Al final se incluyó un arrastre con sangre “caliente” a 37

grados C. Es válido señalar que en ambos grupos fueron los mismos anestesiólogos (JSG o AOM) y el mismo cirujano (JTB).

El tiempo de administración de la última cardioplegia fue de 24 ± 4 minutos (p : ns). El tiempo de **PA** fue mayor en el grupo CIMEQ (**$58,2 \pm 10$ min. vs. $47,5 \pm 12$ min. $p < 0,02$**) pero los tiempos de **CEC** fueron no significativos (90 ± 20 min.)

El uso de apoyos cardioactivos entre ambos grupos fue no significativo ($4/32$ –12,5%- vs $10/38$ –26%- $p > 0,05$).

El uso de vasodilatadores fue no significativo (Nitroglicerina 26/32 vs 32/38 pacientes del ICCCV para una $p = 0.74$).

Es de destacar que del mayor tiempo de isquemia (PA) del CIMEQ era de esperar mayor tiempo de apoyo mecánico (CEC) lo que no ocurrió.

Esta favorable relación paro anóxico/circulación extracorpórea sustenta la hipótesis de que el corazón, mejor preservado, recupera la función contráctil tempranamente permitiendo un desacoplamiento precóz de la máquina de CEC.

Ningún paciente en el CIMEQ activó en FV en comparación con el ICCCV en que ocurrió en 8 de 38 pacientes para un 21% ($p < 0,007$).

El “concepto/rumor” de que la “**...activación en FV no es deletérea**”, se apoya en criterios de “expertos” pero no está basada en evidencias. Para no dar lugar a dudas, el tiempo de la última cardioplegia fue de $24,46$ minutos (p : ns) para ambos grupos, por lo que no influyó en un potencial “atontamiento” atribuido a una cardioplegia cercana al despinzamiento aórtico.

Con esta experiencia, el papel “protector miocárdico” del Mg parece consolidarse cuando se adiciona a la cardioplegia sanguínea periódica con perfusión normotérmica predespinzamiento. El empleo del catión, inmediatamente después de la inducción garantizó, al menos, igual función cardíaca para ambos grupos reflejado en requerimientos similares de drogas cardioactivas y previno, significativamente, la aparición de arritmias malignas.

Satur, en comentario personal, nos refería al trabajo de Hearse (¡y Braimbridge!), publicado en 1978 y tan “olvidado” en algunos centros como el propio Mg, donde la apreciación de estos investigadores sobre la recuperación de la contracción cardíaca post-cardioplegia con Mg fue EXCELENTE (109). Se lamenta que aún se denomina, genéricamente, a la cardioplegia: *¡“...cardioplegia potásica”!*

Retomando el artículo de Caspi (111) nos percatamos que la cardioplegia empleada fue “...caliente, sanguínea y con 16 mmol/l de Mg”, explicación plausible para sólo un 4% de inotropos.

De todas maneras no todo es olvido o estancamiento y el uso del Mg es recomendado en variadas fórmulas y técnicas empleadas para protección miocárdica en soluciones cardioplégicas que comprenden hasta la cirugía cardíaca del neonato (117-123) y las indicadas para preservar órganos “subóptimos” para trasplantes cardíacos (53).

VII. 3 Magnesio y economía, una precisión necesaria.

La morbimortalidad no puede evaluarse con parámetros aritméticos ni eruditas fórmulas de economicistas. La declaración de principios expresada en las palabras del Ché (“**Más vale la vida de un solo hombre que todas**

las riquezas del hombre más rico de la Tierra) es premisa arraigada en lo más profundo de la “**lex artis**” del médico revolucionario cubano y define su actuación sin límites materiales, ni presiones comerciales que influyan en decisiones no éticas (124).

Sin embargo, la investigación que presentamos tiene algunos valores en ambos sentidos:

- Utiliza un producto de la industria farmacéutica nacional de un costo de tratamiento muy reducido, accesible y con el único compromiso de servir al paciente.
- La probada reducción de las drogas cardioactivas conlleva a mejorar las condiciones del paciente y reducir el riesgo potencial del Síndrome de Disfunción o Fallo Múltiple de Órganos.
- Un sencillo cálculo transpolando datos de la serie final muestra que si la estrategia de protección miocárdica hubiera incluido el Mg, **de los 279 pacientes estudiados, se hubieran dejado de “apoyar” ¡36 pacientes!**.
- Si el inotropo elegido fuere la **Dobutamina** (resultó la más empleada en la serie inicial y *calculando sólo el bulbo de inicio*), el ahorro potencial hubiera sido de **\$1125 (MN o USD según disponibilidad). Ver Anexo II.**

(De calcular los 26 pacientes en el grupo no-Mg que recibieron INOCOR el costo se eleva a \$1969.5 (siempre en USD y sólo contabilizando el bulbo de inicio) (124-126).

- No fue objetivo del estudio analizar el “**costo**” en morbilidad de los pacientes con mala protección pero la definición de metas

parciales (**estadía en UCIQ; SRIS; BGC o los temibles SDMO/ FMO**) en estudios posteriores permitirán analizar detalladamente las estrategias que mejoren la asistencia médica intensiva en el paciente cardioquirúrgico y reduzcan el costo días-cama con aún mayor calidad de atención.

VIII. CONCLUSIONES:

1. El empleo del Sulfato de Magnesio fue seguro por su baja toxicidad a los niveles recomendados y fácil de usar. Probablemente ayudó a una mayor estabilidad hemodinámica de estos graves pacientes en el crítico período previo a la CEC.
2. **No aumentó el riesgo de mayor número de choques eléctricos o estimulación eléctrica “no programada”** como hubiera sido posible esperar o ha sido señalado.
3. La significación estadística referente **al menor uso de inotropos fue un dato repetitivo** en todos los cortes realizados.
4. Cuando se adicionó Mg a la cardioplegia sanguínea **aumentó significativamente la activación miocárdica en ritmo sinusal** e infuyó, también significativamente, en **reducir la relación paro anóxico/circulación extracorpórea**.
5. El uso de vasodilatadores no fue significativo.
6. Se demostró que el uso del catión logró una relación **costo-beneficio** favorable evidente solo contabilizando el bulbo inicial (¿intención de apoyar?).
7. La reducción de los inotropos en ambas series tiene innegables ventajas mas allá del crítico período de desacoplamiento de la CEC al evitar las complicaciones derivadas de la estimulación adrenérgica sostenida en el post-

operatorio inmediato generadora, en algunos pacientes susceptibles, de Disfunción o Falla Orgánica Múltiple, causa de elevada morbimortalidad en cualquier medio.

8. Se impone un análisis detallado del periodo post-operatorio, sus potenciales ventajas económicas y clínicas y su posible aplicación a otros pacientes graves.
9. **Con estos resultados consideramos que el Sulfato de Magnesio, seguro y económico, debiera incluirse de “rutina” en aquellos pacientes electivos para el tipo de cirugía estudiado (Revascularización Miocárdica o Sustitución Valvular Aórtica).**

IX. CONSIDERACIONES FINALES.

No hemos pretendido convertir a este “olvidado” pero imprescindible catión en receta ideal. Tampoco el diseño de los estudios presentados es impecable (*“... solo creo en las estadísticas que yo hago” Sir W. Churchill*) pero se basa en la factibilidad diaria en nuestro medio que, en ocasiones, nos exige un esfuerzo heroico donde se mezcla la experiencia y la inteligencia de un grupo altamente profesional con escasos recursos.

Mayores series, dosificaciones de sustratos energéticos y resultados a mediano plazo se requerirían; pero estimo que el modesto catión, ya sin patente y de muy fácil acceso, es de gran valor para estos pacientes.

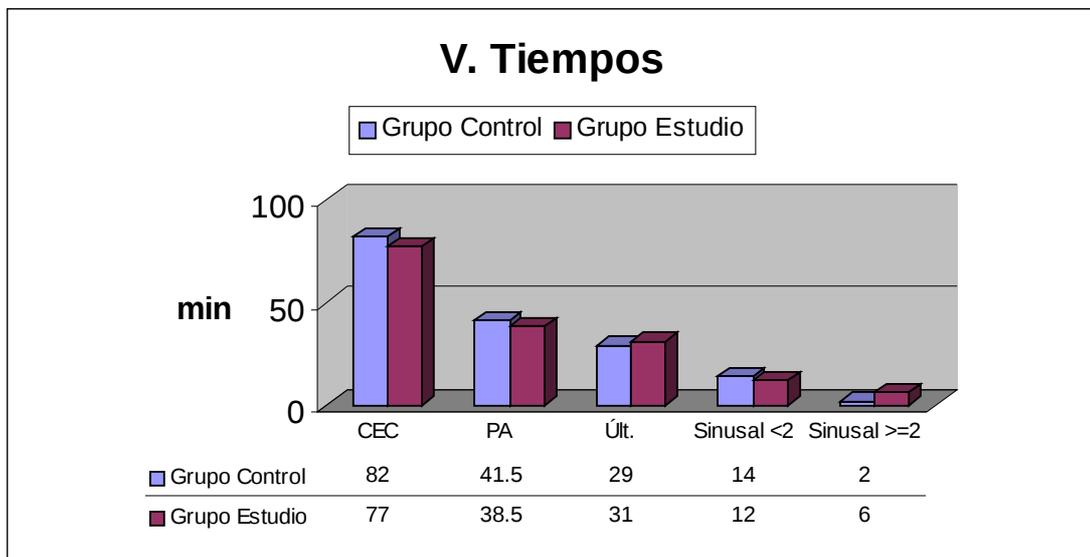
De nuestras series se infiere que las complicaciones inmediatas temibles de esta cirugía (síndrome de bajo gasto cardíaco y arritmias malignas) tienen una elevada presencia. Estrategias conjuntas deberán plantearse para mitigar esta realidad.

Sería alentador que otros grupos de pacientes en cirugía cardíaca (y también no-cardíaca) ajustando protocolos, pudieran beneficiarse de las bondades del Mg.

De hecho, las acciones potenciales del Mg como neuroprotector y sobre los receptores NMDA (atenuando el dolor tardío postoperatorio) amplían considerablemente el espectro terapéutico del magnesio y continúan atrayendo la atención sobre este misterioso ión, otrora devenido huérfano de los investigadores. Sobre estos aspectos ya se trabaja en nuestro colectivo.

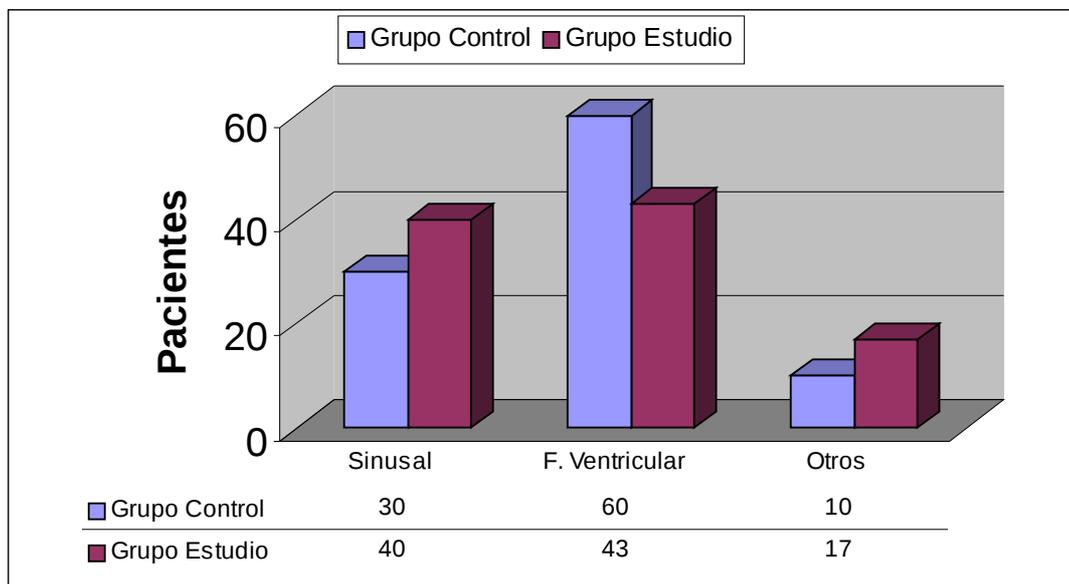
X. GRÁFICOS y TABLAS. Etapa 1.

Gráfico V: Tiempos de CEC, PA, última cardioplegia y ritmo sinusal.



X. GRÁFICOS y TABLAS. Etapa 1.

Gráfico VI: Ritmo de salida



X. GRÁFICOS y TABLAS. Etapa 1.

TABLA IX. INOTROPOS

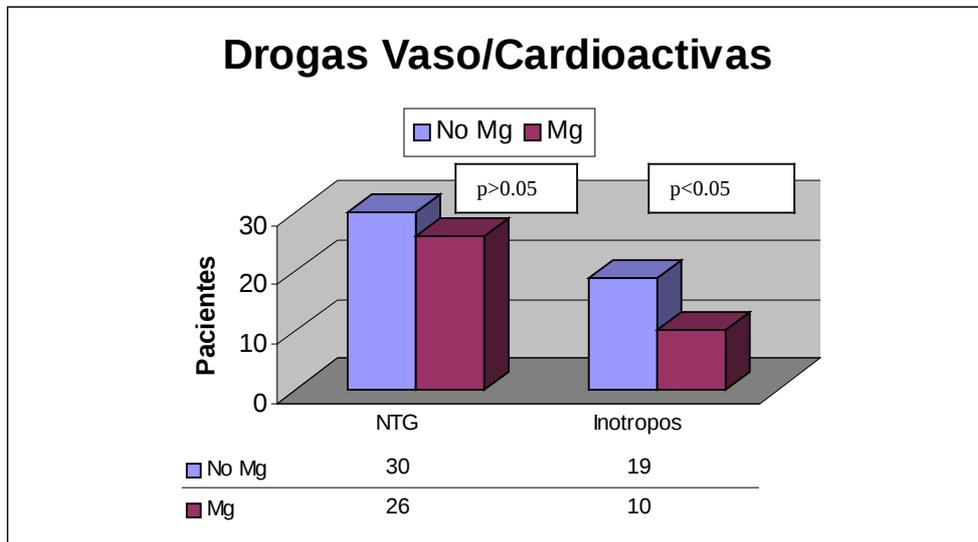
INOTROPOS	Grupo control		Grupo estudio	
	No	%	No	%
Dobutamina	6	20	5	17
Epinefrina	3	10	0	0
Dopamina	7	23	0	0
Isuprel	0	0	1	3

Fuente: Encuesta individual

P<0.04

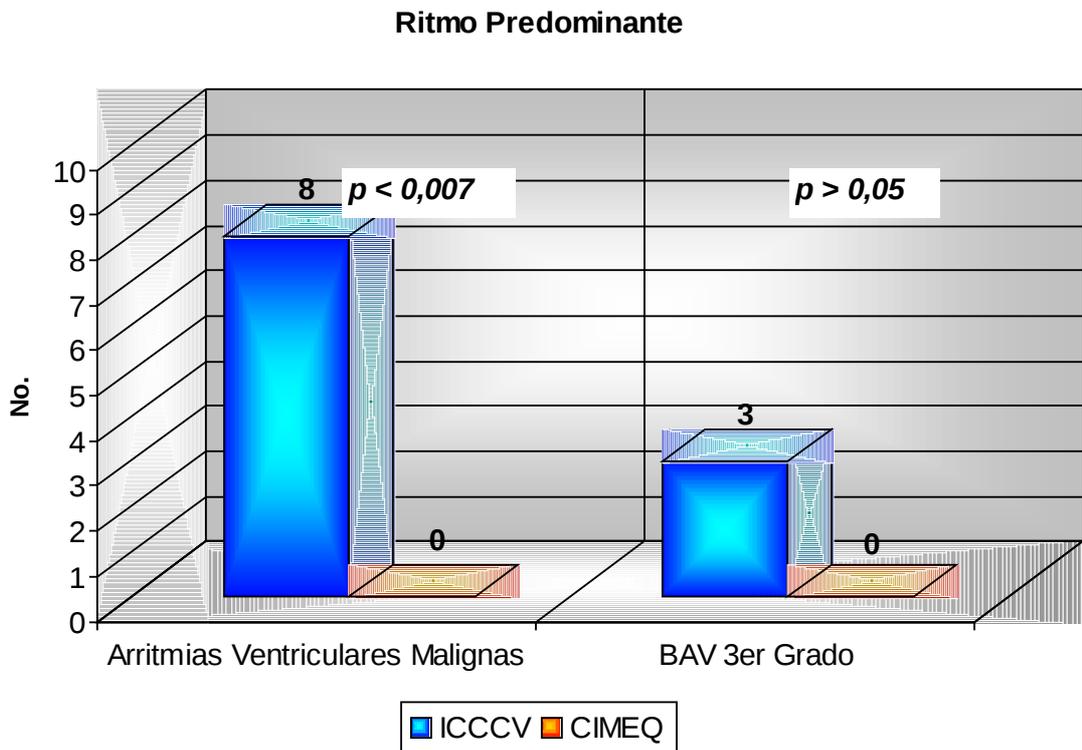
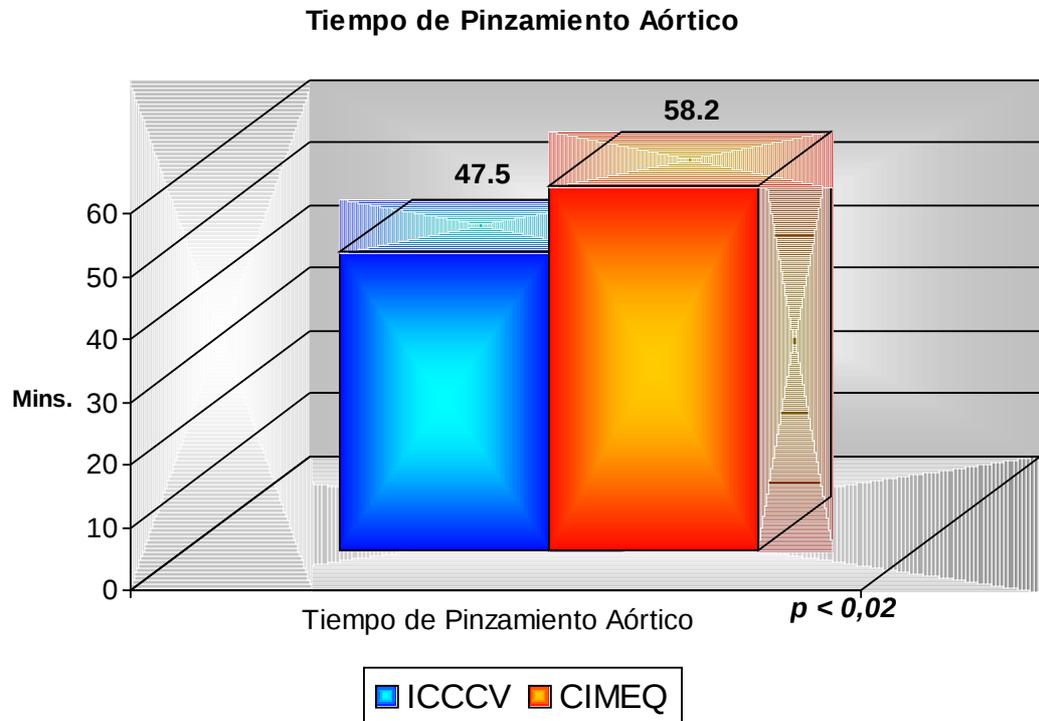
X. GRÁFICOS y TABLAS. Etapa 2.

Gráfico: Uso de drogas vasoactivas.



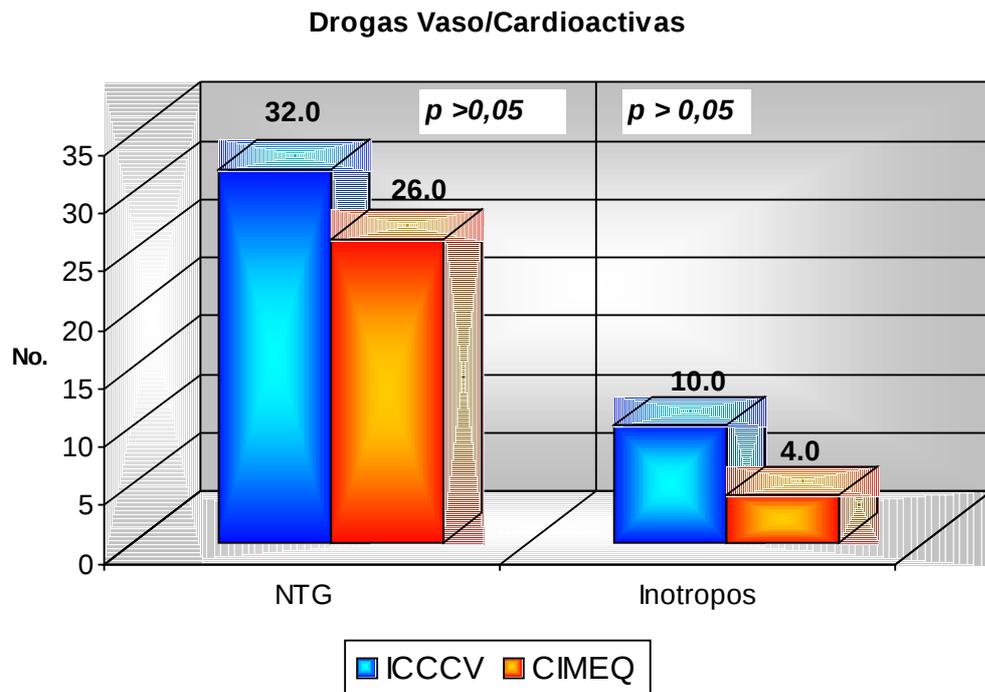
X. GRÁFICOS y TABLAS. Etapa 3.

Gráficos: Tiempo de PA y Ritmo predominante a la salida del PA



X. GRÁFICOS y TABLAS. Etapa 3.

Gráfico V: Drogas Vaso-Cardioactivas.



X. GRÁFICOS y TABLAS. Etapa 4.

TABLAS I-VII.

Tabla I: Variables demográficas de ambos grupos.

	No Mg.	Mg.	p
EDAD	54.29	54.27	0.993
PA	49.74	48.67	0.712
CEC	101.17	95.38	0.408
TEMPNF	32.59	32.76	0.580
TEMPRC	33.55	33.67	0.661

Fuente: base de datos UCIQ/ICCCV.

Tabla II: Arritmias Ventriculares Intraoperatorias.

	AVIOP (NO)	AVIOP (SI)
No Mg	185	34
Mg	47	7
Chi²:0.222		p=0.636

Fuente: base de datos UCIQ/ICCCV.

X. GRÁFICOS y TABLAS. Etapa 4.

TABLAS I-VII.

Tabla III: Bloqueo A-V de 3er. Grado.

	BAV3GIO (NO)	BAV3GIO (SI)
No Mg	204	20
Mg	50	5
<i>Chi²: 0.001</i>		<i>p=0.969</i>

Fuente: base de datos UCIQ/ICCCV.

Tabla IV: Uso de Vasodilatadores (NTG).

	NTG (NO)	NTG (SI)
No Mg	48	176
Mg	16	39
<i>Chi²: 1.466</i>		<i>p=0.225</i>

Fuente: base de datos UCIQ/ICCCV.

X. GRÁFICOS y TABLAS. Etapa 4.

TABLAS I-VII.

Tabla V: Uso de Vasoconstrictores.

	Vasocons (NO)	Vasocons (SI)
No Mg	180	44
Mg	50	5
<i>Chi² 3.395</i>		<i>P=0.065</i>

Fuente: base de datos UCIQ/ICCCV.

Tabla VI: Uso de Inotropos

	Inotropo (NO)	Inotropo (SI)
No Mg	110	114
Mg	36	19
<i>Chi²: 4.73</i>		<i>P=0.029</i>

Fuente: base de datos UCIQ/ICCCV.

Tabla VII: Uso de Inodilatadores

	Inodilat (NO)	Inodilat (SI)
No Mg	198	26
Mg	55	0
<i>Chi²: 7.039</i>		<i>p=0.007</i>

Fuente: base de datos UCIQ/ICCCV.

XI. CONTROL SEMÁNTICO

- **Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo cuantitativa (FEVI):** Expresión numérica de la función contráctil del ventrículo izquierdo (VI) obtenida de la ventriculografía contrastada, radioisotópica o por ecocardiograma transtorácico. Se clasificó como mala función aquella cifra inferior al 40%.
- **Función ventricular cualitativa:** Se determinó por idénticos métodos (ecocardiograma, ventriculografía radioisotópica o contrastada) pero se informó como: buena, regular o mala.
- **Revascularización Miocárdica (RM):** Intervención quirúrgica sobre las arterias coronarias ocluidas que consiste en colocar un injerto arterial o venoso desde la aorta ascendente al sitio inmediatamente después de la oclusión. Se realiza, generalmente, con el corazón detenido, frío y debidamente protegido con soluciones especiales. La asistencia total cardiopulmonar se realiza con la circulación extracorpórea. Este tipo de cirugía se denomina coloquialmente “a corazón abierto”.
- **Sustitución Valvular Aórtica (SVAo):** Consiste en reemplazar la válvula nativa aórtica lesionada por enfermedades congénitas o adquiridas con una prótesis mecánica o biológica. También requiere de soporte total extracorpóreo.
- **Circulación Extracorpórea (CEC):** También conocida coloquialmente como “by-pass cardio-pulmonar” o “tiempo en la máquina corazón-pulmón”. Se trata de sustituir totalmente, por un período de tiempo estrictamente controlado, la función del

corazón (parado/detenido) y del intercambio gaseoso pulmonar. Esta sustitución se realiza a temperaturas por debajo de la corporal normal (hipotermia ligera o moderada) para proteger los órganos del paciente, principalmente el cerebro.

- ***Paro Anóxico o “pinzamiento o clampaje” aórtico (PA):*** Ocurre con la detención por isquemia anóxica del corazón. Es éste el tiempo que consume el cirujano para corregir el defecto. Se utilizará indistintamente el término durante la discusión de los resultados.
- ***Cardioplegia o cardioplegia:*** Solución electrolítica (cristaloidea) o mezcla de cristaloides con sangre autóloga, fría o caliente, por vía anterógrada (aórtica) o retrógrada (seno coronario) que tiene como objetivo primordial preservar la función energética del corazón en PA. Se prepara “artesanalmente” en el propio salón de operaciones por el personal auxiliar aunque existen múltiples versiones comerciales, caras y de difícil adquisición.
- ***Protección Miocárdica:*** Conjunto de medidas que, desde el preoperatorio mediato hasta el período postoperatorio inmediato, están encaminadas a preservar las reservas miocárdicas e impedir una agresión irreversible al corazón.
- ***Ritmo Sinusal (RS):*** Ritmo normal cardíaco.
- ***Taquicardia Ventricular (TV):*** Arritmia maligna, generalmente de ritmo regular rápido sin actividad mecánica útil. Equivalente del paro cardíaco cuando se presenta sin pulso. El tratamiento de

elección, cuando se presenta en el acto quirúrgico, es el choque eléctrico inmediato. De no controlarse degenera en FV.

- **Fibrilación Ventricular (FV):** Arritmia maligna caracterizada por contracciones anárquicas e inútiles del corazón. Modalidad del paro cardíaco. Consume gran cantidad de energía y, si no se detiene de inmediato con un choque eléctrico –o varios-, conlleva irremediablemente a la muerte.
- **Bloqueos Aurículo-Ventriculares (BAV):** De diferentes grados. Ocurren por trastornos en la conducción del impulso eléctrico desde su origen auricular hasta los ventrículos. Los más graves requieren de apoyo eléctrico sincrónico temporal o permanente. El de tercer grado es el más avanzado y de peor tolerancia al no permitir conducción alguna A-V.
- **Marcapaso (MP):** Generador de impulsos eléctricos para una cámara cardíaca o las dos. Sensa, estimula o se inhibe según necesidades programadas. Restablece, por lo general, un ritmo útil hasta la recuperación del ritmo de base.
- **Drogas Cardioactivas y Vasoactivas:** Potentes medicamentos que estimulan directa o indirectamente al corazón. Imprescindibles para sostener la función miocárdica en períodos de “atontamiento” post-cardiotomía. Sin embargo, tienen efectos secundarios potencialmente letales al aumentar la irritabilidad miocárdica y dañar directamente al miocito. Al emplearse por un tiempo prolongado condicionan la aparición de complicaciones sistémicas que favorecen la disfunción y fallo múltiple de órganos.

Son prototipos de estas drogas la **Epinefrina, la Dopamina, la Dobutamina y la Norepinefrina** (anexo II).

- **Drogas Vasodilatadoras:** De uso común en coronarios y aórticos. Se emplean principalmente para vasodilatar el lecho coronario, reducir la post-carga y “reclutar” el lecho periférico a veces muy constreñido después de la CEC. El prototipo es la **Nitroglicerina** aunque hay otras disponibles.
- **Drogas Inodilatadoras:** Combinan acciones vasodilatadoras y de estimulación miocárdica. Se emplean principalmente cuando falla el “corazón derecho” por sus potenciales ventajas sobre la resistencia vascular pulmonar (vasodilatador del lecho capilar pulmonar) aunque también se usan cuando falla globalmente el miocardio. Se les atribuyen complicaciones relacionadas con la coagulación y provocan arritmias de difícil tratamiento. El **Amrinone (Inocor)** ha sido el más empleado en nuestro medio.
- **Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS):** Se considera a la CEC un “modelo ideal” de respuesta inflamatoria sistémica. Ocurre liberación de mediadores de la inflamación como verdaderas citokinas proinflamatorias (predictores de disfunción y fallo múltiple orgánico) y de reactantes de fase aguda (predictores tempranos de sepsis).
- **Síndrome de Bajo Gasto Cardíaco (SBGC):** Es la expresión semántica preferida de la Insuficiencia Ventricular Izquierda Aguda (o biventricular) en cardiocirugía. Las causas más frecuentes se atribuyen a mala protección miocárdica o a

defectos quirúrgicos residuales. El tratamiento varía desde el apoyo farmacológico hasta el soporte total de la función cardíaca con dispositivos complejos y caros. De no solucionarse a tiempo provoca severas complicaciones orgánicas y la muerte.

- ***Síndrome de Disfunción y/o Fallo Múltiple de Órganos (SFMO):*** Diferentes grados de una temible complicación de variadas e intrincadas causas. Es una expresión amplificada del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica. Si los órganos en fallo son tres o más la muerte ocurre en alrededor del 50 % de los pacientes.

XII. ANEXOS

XII. 1

Anexo I

Encuesta

Aceptación del Estudio Si ____ No ____
Nombre: _____ Edad ____ HC _____
Diagnóstico _____
Operación Realizada _____ APP _____.

ECG Basal :

Ritmo sinusal _____. Otro _____.
Arritmia: _____. Cúal: _____
Trastornos de conducción: _____ Cúal: _____.

Función Ventricular Cualitativa:

Buena: _____. Regular _____. Mala _____. FEVI: _____.

Transoperatorio:

Ritmo Sinusal _____.
Fibrilación auricular: _____. Bloqueo AV 1er grado _____.
Flutter auricular: _____. Mobitz I _____. Mobitz II _____.
Fibriloflutter: _____ BAV 3er grado: _____.
Taq. sinusal: _____.
BAV Variable: _____.
Taq. auricular: _____. Bloq Rama Izq: ____ Der _____.
Taq. de la unión: _____. MP _____. VVI _____. secuencial _____.
Taq. ventr: _____. Fib. ventr: _____. Flutter ventr: _____.
Temp. NF mínima alcanzada: _____ grados C.
Temp. R mínima alcanzada _____ grados C.
K al ritmo de salida: _____ mmol/l.
Inotropos _____. Cuál _____.
Inodilatadores _____. Cuál _____.
Vasodilatadores _____. Cuál _____.
Vasoconstrictores _____. Cuál _____.
No. de contrachocos: _____. Dosis máx (Joules)
Tiempo de CEC: _____ min. Tiempo de PA: _____ min.
Tiempo última Cardioplejia: _____ min.
Tiempo de ritmo sinusal después del ritmo de salida: _____ min.

XII. ANEXOS.

XII. 2

Anexo II

INDUSTRIA MÉDICA FARMACÉUTICA CUBANA (IMEFA).
Presentaciones comerciales disponibles en el Sistema Nacional de Salud. Origen, Presentación y Precio.

DROGA	PRESENTACIÓN	PRECIO (MN)
Epinefrina (IMEFA)	ámpula 1 ml 1 mg	\$0,05 MN
Nitroglicerina (IMEFA)	ámpula 5 ml/5 mg	\$0,05 MN
Dobutamina (IMEFA)	bulbo 10 ml/250 mg	\$31,25 MN
Dopamina (IMEFA)	ámpula 5 ml/200 mg	\$0,80 MN
Isoprenalina (IMEFA)	ámpula 1 ml/02 mg	\$0.65 MN
Isoprenalina (IMEFA)	ámpula 5 ml/1 mg	\$2,55 MN
Amrinone (Sanofi)	ámpula 20 ml/100 mg	\$75,75 MN [°]
Levarterenol (Abbott)	ámpula 4 ml/8 mg	\$0,65 MN [°]
Sulf. de Mg (IMEFA)	ámpula 10 ml/10% ^{°°}	\$0,15 MN

[°] No disponible en la industria farmacéutica cubana. Se importa. El precio es conveniado con la entidad comercializadora del MINSAP y los centros de atención.

^{°°} 1 gramo de SMg = 4 mmol/l

Todos los precios son para uso hospitalario.

Datos tomados del Formulario Nacional disponible en la Farmacia del Instituto de Cardiología.

|

XIII. COMENTARIOS Y PUBLICACIONES.

|

----- Original Message -----

From: [Dr. Jose Santos Gracia](#)

To: [santosg](#) **Sent:** Wednesday, June 05, 2002 12:52 AM

Subject: Emailing: SCVC - mag y proteccion.htm

Dear Dr. Matuschak ...I am very honored to have your reply...it doesn't matter the delay because I know how appreciate is TIME for everybody! thanks indeed for your kind attention ...my articles were submitted to the Second Virtual Congress of Cardiology (2001) ..please, see below.. by the way, I will follow the range you referred to me as soon as we'll get a reliable way to measure it (now we have a device based on ultramicroanalysis --I know nothing about techs!--) my best regards to you and eager to have your comments!
Jose

A Few Clinical and Anesthetical Considerations on Cardiac Surgery
Santos Gracia José, Olivera Martínez Armando, Morlans Hernández Karel,
Ojeda Mollinedo, Odalys, Cairo Romero Félix
t1102i.PDF t1102i.zip
<http://www.fac.org.ar/scvc/llave/abstract/t1102/t1102i.htm>

Magnesium Sulphate Before Aortic Cross-Clamping, ¿Useful For 'Myocardial Protection'?
Santos Gracia, José; Olivera Martínez, Armando; Morlans Hernández, Karel;
Valdés Valdés, Francisco
t1101i.PDF t1101i.zip
<http://www.fac.org.ar/scvc/llave/tlibres/t1101/t1101i.htm>

----- Original Message -----

From: [George M. Matuschak](#)

To: [Dr. Jose Santos Gracia](#)

Sent: Saturday, June 22, 2002 4:35 AM

Subject: Re: Greetings from Saint Louis (again!)

Dr. Gracia,

Let me apologize for this delay getting back to you regarding your kind request - I am honored that you have asked my opinion - I promise to have a response to you with the next 72 h. Has the article been submitted? if so, where?

I have also attached a better PDF version of our review. By the way - I have been talking with NovaBiomedical - they consider the reference range we had in the article for the Nova 8 analyzer (0.54-0.67 mmol/L) as being a little high compared to what they are seeing - it turns out that our data may have reflected more prototypic values (although for the same instrument) that subsequently underwent a bit more calibration, etc. in their commercial machine. I will publish a brief clarification/erratum on this point in *Intensive Care Medicine*.

Best wishes,

George M. Matuschak

I have attached a copy of our reprint.

"

Dear Dr. Satur:

I deeply enjoyed your article about Magnesium and Cardiac Surgery published at the J Clin Basic Cardiol (2002) ...it is extremely useful and, believe me, I will spend long time on it! ...myself, (a cardiac anesthetist and intensivist) have been dedicated to "myocardial protection" with different approaches but always based on Magnesium Sulfate ...I observed that inotropic support was reduced to half in the group "pretreated" with 16 mmol of Magnesium Sulfate before aortic cross clamping... would you kindly dedicate a few minutes to the attached article and mail me your opinion?

thanks indeed for your time and my best regards:

Jose Santos Gracia, MD

Instituto de Cardiologia y Cirugia Cardiovascular

Calle 17 # 702 esq. A, VEDADO, CP 10400, Habana, CUBA

phone: 537 552661-64

fax: 537 334435

e-mail: santosg@infomed.sld.cu

Dear Dr Satur: thanks you very much for your comments! indeed, I work in two places: one it still using a cristaloid cardioplegia without Mg²⁺ (Stanford "old style") and be for sure the myocardial function is worst {I am aware of Hearse's findings} ..anyway, when I compare the same cardioplegia to two almost identically demographic groups (Control without Mg²⁺ preclamping or Mg²⁺ group receiving 16 mmol) the results are significant regarding inotropism...in my second place of work where we add the cation to blood (cold) cardioplegia (and before declamping a "warm washout cardioplegia" is given) ...no need to explain that this later approach preserve the heart much better and (here is the difference) AF is reduced significantly as well as any other "malignant arrythmia" .. to improve myocardial function in my first working place was my main goal...I guess we got it! ..finally, the first centre is moving forward to Mg²⁺ blood cardioplegia ...do you think the article is worthy to be published elsewhere?? ..my best regards and very grateful for your time and opinions...J Santos Gracia

----- Original Message -----

From: "Christopher Satur" <chris_satur@yahoo.co.uk>

To: "Dr. Jose Santos Gracia" <santosg@infomed.sld.cu>

Sent: Friday, July 05, 2002 5:11 PM

Subject: Re: Greetings from Habana!

> Dear Dr Gracia
>
> Thankyou very much for your communication. I was
> pleased to hear that you enjoyed and found the paper
> useful.
>
> Regarding your question about pre-treatment with 16
> mmol Mg²⁺ before aortic x-clamp and a reduced
> requirement for inotropes: I believe this is an
> important question, however to answer it I will make
> an assumption. The assumption is that the cardioplegia
> that you are using contains potassium alone with no
> supplementary magnesium. If this is correct, I will
> point you to the early publications of Hearse et al.
> In these publications it was found that when potassium
> was used alone to arrest rat hearts the recovery of
> myocardial function was very poor, approximately 20-
> 40%. When however MgSO₄ was added to the cardioplegic
> solution in a concentration of 16 mmol/L, the recovery
> of function was almost 100%. Thus the essential
> constituent of St Thomas's Cardioplegia is 16 mmol/L
> Mg²⁺ in addition to the K⁺, 16 mmol/L. These studies
> have been found to hold true when Mg²⁺ was added to
> blood cardioplegia warm or cold.
>
> The reason for this benefit is that the Mg²⁺ reduces
> reperfusion injury and the accompanying calcium
> influx, thus maintaining ATP levels at near normal
> after a period of ischaemia. Thus myocardial
> protection is markedly improved.
>
> Furthermore you will find that the incidence of Atrial
> fibrillation is significantly improved, at least a 50%
> reduction. It is probable that this is through the
> mechanism of reducing the myocardial injury induced by
> the catecholamine surge witnessed during and after
> surgery.
>
> I hope this is helpful in answering your enquiries.
>
> I look forward ro a reply.
>
> Christopher M R Satur
> <http://uk.my.yahoo.com>

Dear Dr. Satur...I appreciate indeed your comments ...definitively, I will
show you my latest notes ASA I can "reorder" them properly...best regards
Jose Santos

----- Original Message -----

From: "Christopher Satur" <chris_satur@yahoo.co.uk>

To: "Dr. Jose Santos Gracia" <santosg@infomed.sld.cu>

Sent: Monday, July 08, 2002 3:36 PM

Subject: Re: Greetings from Habana!

> Dear Dr Gracia

>

> It was good to hear from you again.

>

> Regarding your question whether your findings of the
> differences between the two groups would be worth
> publishing. I think that there would be an important
> message to present, because there are many major
> centres, that do not use magnesium in their
> cardioplegia. I am sure that if you were either able
> to present detailed retrospective data, or collect
> detailed data prospectively one of the major journals
> would consider the manuscript for publication.

>

> I believe this because I think that the message that
> Mg is an essential ion in cardioplegia in addition to
> K has not been considered by many surgeons. In fact
> cardioplegia is still commonly referred to as
> "potassium cardioplegia", which emphasizes the failure
> in recognition of the importance of preventing
> reperfusion injury.

>

> Best Wishes

>

> Chris Satur

> <http://uk.my.yahoo.com>

**A Few Clinical and Anesthetical
Considerations on Cardiac Surgery**

Santos Gracia, José; Olivera Martínez, Armando;
Morlans Hernández, Karel;
Ojeda Mollinedo, Odalys; Cairo Romero, Félix

Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (ICCCV) y
Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ), La Habana, CUBA

Introduction: Malignant arrhythmias, low cardiac output syndrome and abnormal post-operative bleeding are dreadful complications in contemporary cardiac surgery. The anesthesiologist, by his active vigilance, plays a paramount role in the peri-operative conductions of these patients.

Objectives: We propose a suitable approach for cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPBP) and ischaemic arrest (IA) due to aortic cross clamp (ACC) that includes: 1. Energy preservation in the ischaemic myocardial cells using magnesium sulphate pre-ACC; 2. Blood cardioplegia with "warm" reperfusion pre declamping and 3. Preventive Epsilon Amino Caproic Acid (EACA).

Methods: Prospective, observational, not randomized with stratified sample groups study in two cardiac centers. 70 consecutive patients (January-December 2000) divided into CIMEQ group 32 patients and ICCCV with 38 patients. After induction a continuous infusion of magnesium sulfate at 60 ml per hour, 4 grams/ 16 moles in normal saline solution and an initial dose of 8 grams of EACA was given (plus EACA 4 gr. post-CPBP) A "base" cardioplegic solution was prepared with, Mannitol, KCl, Magnesium Sulphate, Dextrose 5%, Procainamide and homologous blood. Every 20 minutes cardioplegia was repeated and a "warm wash-out cardioplegia" nearly declamping was given.

Results: ACC was longer in CIMEQ (58,2 vs. 47,5 p< 0,02) but CPBP time was not significant. Ventricular fibrillation (VF) did not occur in CIMEQ vs. 8/38 (21%) ICCV p< 0,007. No differences were found regarding nitroglycerine use p>0,74. Postoperative "non-surgical" bleeding was not significant. The comparison EACA (\$6,96) vs Aprotinine (\$778,00) was very profitable.

Conclusion: CIMEQ group in spite of longer ACC had similar CPBP times and sinus rhythm in all studied patients. These benefits might be due to the magnesium blood cardioplegia (less ionic intracellular calcium overload). Associate to EACA successfully reduced the economic and morbidity costs in CIMEQ group.

**Sulfato de Magnesio Pre-Clampaje Aórtico,
¿Util como "Preservador Miocárdico"?**

Santos Gracia, José*;
Olivera Martínez, Armando**;
Morlans Hernández, Karel*;
Valdés Valdés, Francisco***

Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (ICCCV)*;
Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ)**
y Hospital Universitario "Calixto García"****. La Habana, CUBA

RESUMEN

Introducción: Hay evidencia de un déficit crónico de magnesio en la población mundial atribuido a ingestión deficitaria. En los cardiopatas, la utilización de drogas depletoras agrava este déficit y contribuye a la aparición de arritmias malignas. El magnesio ha sido recomendado en el tratamiento del Infarto Agudo del Miocardio por preservar la energía de la célula cardíaca isquémica o reperfundida. Sin embargo, su utilización en cardiocirugía ha sido amplia pero empírica y controvertida.

Objetivos: Evaluar los efectos del Sulfato de Magnesio (pre-clampaje aórtico) en la aparición de arritmias malignas y los requerimientos de drogas inotropas en el período post circulación extracorpórea.

Material y Método: Estudio previo consentimiento, prospectivo, controlado a simple ciegas, con 78 pacientes consecutivos para cirugía electiva de Sustitución Valvular Aórtica o Revascularización Coronaria bajo Circulación Extracorpórea (CEC) y cardioplegia fría cristaloidea (CFC) entre julio del 1999 a diciembre del 2000 divididos en dos grupos de 39 pacientes (MAGNESIO -MG- vs. Control -C-) Inmediatamente después de la inducción se comenzó infusión continua a 60 ml/h de Sulfato de magnesio 4 gramos/16 mmoles en 50 ml de solución salina.
Resultados: Ninguna de las variables demográficas o de laboratorio fue significativa. La activación cardíaca (predominio del ritmo sinusal) fue similar en ambos grupos (MG 72% vs. C 67%) Sin embargo, los requerimientos de drogas cardioactivas mostró una diferencia significativa a favor de la NO-UTILIZACIÓN de drogas de apoyo en el grupo estudio (MG 10/39 pacientes -20 %- vs. C 19/39 -53%- p < 0,04)

Discusión y Recomendaciones: Se demuestra un efecto potencialmente citoprotector del Magnesio que preserva la energía del corazón durante el período de parada anóxica y que pudiera relacionarse con el menor influjo de Calcio iónico en la célula isquémica. Se recomienda su utilización rutinaria para estos pacientes seleccionados.

INTRODUCCION

La depleción crónica de Magnesio (Mg) -segundo catión intracelular- es una realidad en la vida moderna y en particular, en los cardiopatas(1). Ocurre por causas múltiples: diuréticos, ingesta deficitaria, enfermedades asociadas, interacción de IECA y no siempre atrae la debida atención (el ión olvidado) (2-4). El Mg actúa como co-factor en más de 300 reacciones enzimáticas, incluyendo la síntesis de ácidos nucleicos y el metabolismo energético. Tiene una acción beneficiosa en el

miocardio isquémico (infartado o post-reperusión) al proporcionar protección celular derivando Calcio de la mitocondria al retículo sarcoplásmico y compitiendo con la unión del Calcio a la Troponina C. Documentadas acciones del magnesio lo definen como: receptor hormonal, "portero" de los canales cálcicos; regulador del flujo de iones y adenilciclasas; participante en la contracción muscular, la actividad neuronal, la excitabilidad cardíaca y el tono vasomotor; además, libera neurotransmisores y antagoniza los receptores de NMDA (4). Estas propiedades tienen un potencial efecto *inmediato* que favorece la conservación energética miocárdica y previene la aparición de arritmias malignas y, *mediato*, por su acción protectora sobre la circulación cerebral y la atenuación de la respuesta tardía al dolor.

El Mg ha sido recomendado en el tratamiento del Infarto Agudo del Miocardio desde la etapa "pre-trombolisis" por su ya mencionado efecto "preservador" de la energía en la célula cardíaca isquémica o reperfundida (5), aún se recomienda (6). Horner alertó sobre sus beneficios (7) pero la controversia LIMIT 2 vs. ISIS 4 sembraron dudas de cuándo, cuánto y cómo sería conveniente su uso (8)

De interés por más de 20 años ha sido el empleo del Mg en todo tipo de arritmias, en particular la "torsades de pointes" (9)

En cardiocirugía, las arritmias malignas y el síndrome de bajo gasto cardíaco son complicaciones temibles. El Mg ha sido empleado post-declampaje aórtico, en cardioplegias y en soluciones de reemplazo postoperatorio con los objetivos de reducir estas complicaciones pero no hay consenso en la literatura revisada en cuánto a un protocolo recomendado - ni siquiera por un mismo autor- (10-15)

Con estas premisas escogimos pacientes seleccionados para cirugía de Revascularización Coronaria (RC) y de Sustitución Valvular Aórtica (SVA) por sus similitudes fisiopatológicas, tratamiento afín y grado de vulnerabilidad a la isquemia miocárdica. Este universo constituye la mayoría de nuestros pacientes programados para cirugía electiva.

OBJETIVOS

Determinar la acción del SULFATO de MAGNESIO como "preservador energético" en cirugía cardíaca según su efecto en: la activación eléctrica del corazón post-paro anóxico (PA) y su influencia (o no) en el control de arritmias malignas o requerimientos de estimulación eléctrica "no programada" la necesidad de drogas vaso o cardioactivas para terminar la Circulación Extracorpórea (CEC)

MATERIAL

Y

METODO

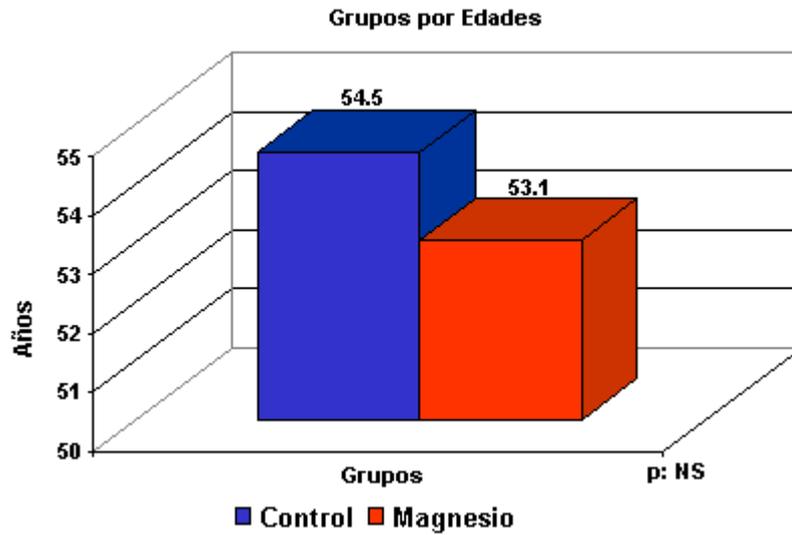
Estudio previo consentimiento, prospectivo, controlado a simple ciegas, con 78 pacientes consecutivos para cirugía electiva de Sustitución Valvular Aórtica o Revascularización Coronaria bajo CEC, Pinzamiento Aórtico (PA) y Cardioplegia Fría Cristaloides (CFC) entre julio del 1999 a diciembre del 2000 divididos aleatoriamente en dos grupos de 39 pacientes cada uno (Magnesio -MG- vs. Control -C-)

Inmediatamente después de la inducción anestésica se comenzó infusión continua a 60 ml/h de Sulfato de Magnesio 4 gramos/16 mmoles en 50 ml de solución salina fisiológica por vena profunda.

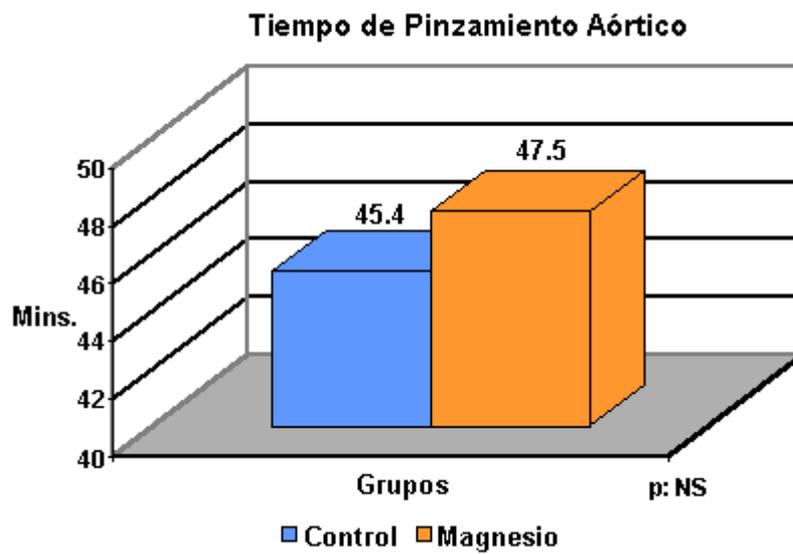
Criterios de Exclusión: Fracción de Eyección <40% o creatinina >124 mg%. La anestesia elegida fue la "anestesia balanceada" con benzodiazepinas, inhalatorios, opiodes y relajantes no despolarizantes.

RESULTADOS

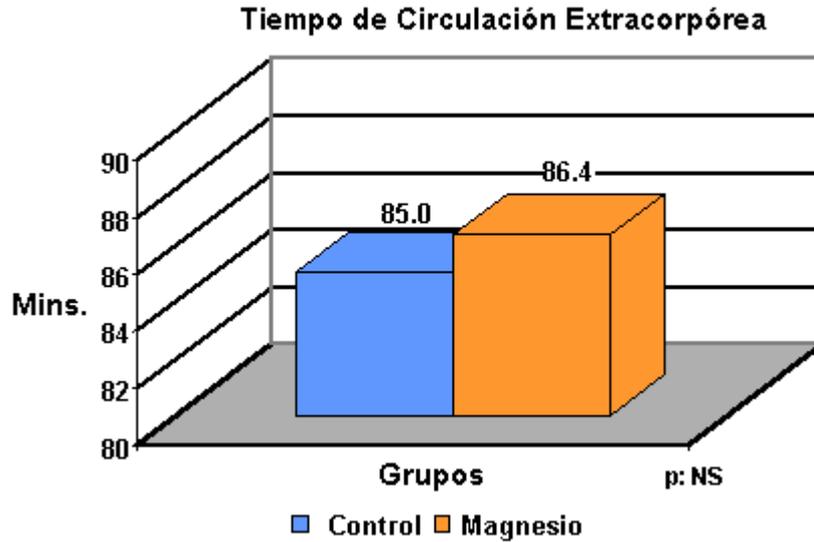
1. Las edades para ambos grupos fue de 54 años p:ns ([Fig. 1](#))



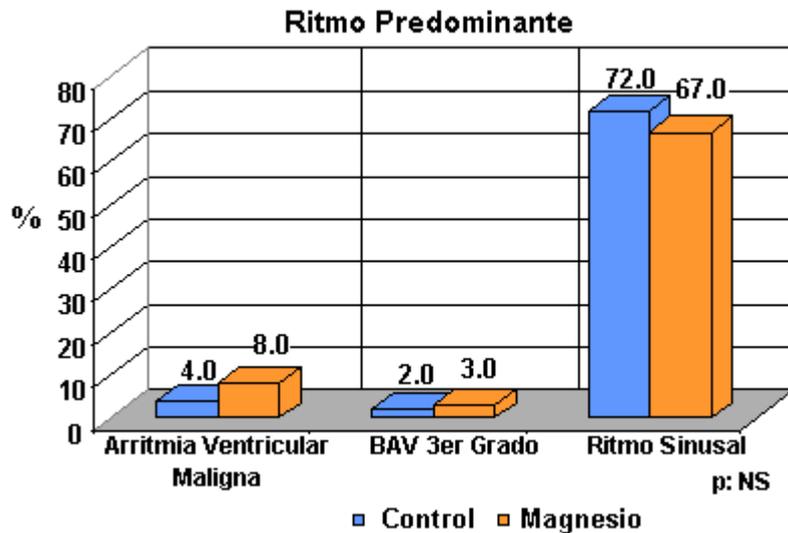
2. El PA fue de 46 minutos p:ns ([Fig. 2](#))



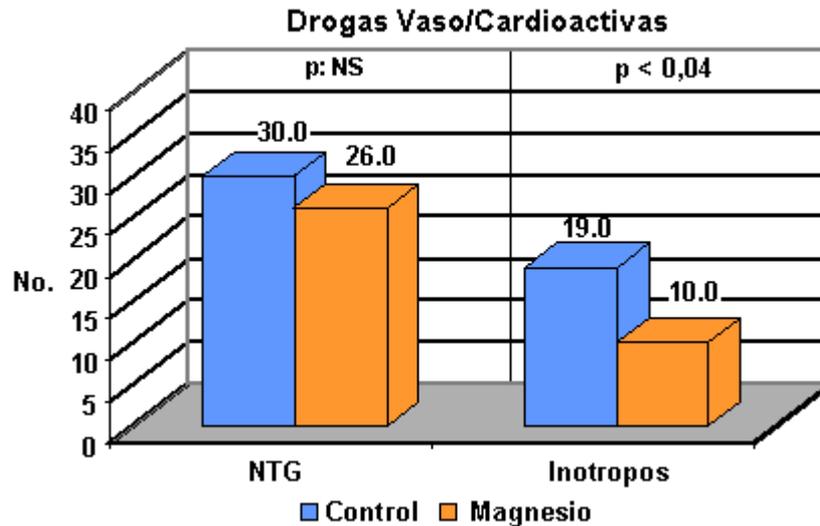
3. La CEC promedió 86 minutos p:ns ([Fig. 3](#))



4. La aparición de arritmias malignas o Bloqueos A-V fue no significativa
 5. La activación cardíaca (predominio del ritmo sinusal) fue similar en ambos grupos (Mg 28/39 pacientes -72%- vs. C 26/39 -67%-) ([Fig. 4](#))



6. El uso de vasodilatadores tampoco fue significativo.
 7. El uso de inotropos/cardioactivos entre ambos grupos fue muy significativo $p < 0,04$ (en números absolutos 10/39 -26%- del Grupo Mg vs. 19/39 -49%-del C) ([Fig. 5](#))



DISCUSION

Sin ser objetivo del estudio pudimos observar que la administración del Mg se acompañó de marcada estabilidad hemodinámica, fácil control y evidente simpaticolisis por lo que coincidimos con Puri (18).

Las variables estudiadas demográficas y de laboratorio no fueron significativas.

El objetivo de reducir las arritmias malignas no se obtuvo como pudiera esperarse de datos aportados por otros autores, pero las experiencias descritas son administrando el ión después de terminada la CEC (15,16). Tampoco encontramos evidencia de requerir mas choques eléctricos o mayor intensidad de corriente directa para revertir la FV como reporta Hecker (11)

Sin embargo, el efecto potencialmente citoprotector del Mg se demostró inequívocamente al lograr una significativa reducción de las drogas cardioactivas. Hearse y cols. atribuyen a la salida del Mg intracelular (trastornos en la permeabilidad de la célula isquémica) la pérdida de la energía celular disponible mediada por ATP en el período post-reperusión. El nivel de Mg extracelular contribuiría a reducir el escape de Mg del citosol permitiendo una mayor conservación de energía (17). Caspi y cols. reportan, en pacientes con Angina Inestable programados para cirugía de revascularización, una notable mejoría de la recuperación miocárdica y significativa reducción de las taquiarritmias post-operatorias (19) y Storm ha recomendado su utilización, incluso, en el shock cardiogénico refractario post-CEC (20).

En otra serie de nuestro grupo, en que empleamos cardioplegia sanguínea con adición de Mg, se logró reducir significativamente la activación en FV (por publicar). La reducción de los inotropes en nuestra serie tiene ventajas mas allá del crítico período de desacoplamiento de la CEC al evitar las complicaciones derivadas de la estimulación sostenida adrenérgica en el post-operatorio inmediato generadora, en algunos pacientes susceptibles, de Disfunción o Falla Orgánica Múltiple de elevada morbilidad en cualquier medio.

CONCLUSIONES

El Sulfato de Magnesio, seguro y económico, debiera incluirse de "rutina" en aquellos pacientes electivos sin contraindicación formal para cirugía de RC y SVA por sus efectos protectores energéticos miocárdicos demostrados en nuestro estudio y acordes con la escasa literatura al respecto. Otras acciones referidas del Mg sobre protección neurológica (21) y el control del dolor tardío post-operatorio(22) deberán atraer la atención sobre este ión, devenido huérfano de los investigadores.

From: "GD Angelini, Division of C.A.R.S." <G.D.Angelini@bristol.ac.uk>
To: "Dr. Jose Santos Gracia" <santosg@infomed.sld.cu>
Subject: Re: Greetings from Habana!
Date: 12 September 2002 07:07

Dear Dr Gracia

Thank you for your email. I read with interest your paper and effectively this confirms some of our findings. I think the use of magnesium in heart surgery is a very hot topic and personally I think there are lots of benefits for using it with the cardioplegia but also probably before as well as in the postoperative period. I think you are doing a good job and I certainly would encourage you to continue your interest in this area.

Best regards
G D Angelini

On Wed, 11 Sep 2002 18:50:37 -0400 "Dr. Jose Santos Gracia"
<santosg@infomed.sld.cu> wrote:

> Dear Dr. Angelini:
> I deeply enjoyed your article about Magnesium-Supplemented...and CABG, published at Ann Thorac Surg (2002) ...it is extremely useful and, believe me, I really enjoyed it! ...myself, (a cardiac anesthetist and intensivist) have been dedicated to "myocardial protection" with different approaches but always based on Magnesium Sulfate.
> ...in my first study, I observed that inotropic support was reduced to half in the group "pretreated" with 16 mmol of Magnesium Sulfate before aortic cross clamping...
> ...my second approach, (adding Mg SO₄ to BC) resulted that arrhythmias were significantly reduced...I sent my articles to the Second Virtual Congress of Cardiology held in Argentina... www.fac.org.ar/scvc
> ...would you kindly dedicate a few minutes to the attached article and mail me your opinion? (don't worry the summary is written in English)..
> ...thanks indeed for your time and my best regards:
> Jose Santos Gracia, MD
> Instituto de Cardiologia y Cirugia Cardiovascular
> Calle 17 # 702 esq. A, VEDADO, CP 10400, Habana, CUBA
> phone: 537 552661-64
> fax: 537 334435
> e-mail: santosg@infomed.sld.cu

GD Angelini
Bristol Heart Institute
University of Bristol
Division of Cardiothoracic, Anaesthetic and Radiological Sciences
(C.A.R.S.)
G.D.Angelini@bristol.ac.uk

XIV. BIBLIOGRAFÍA.

1. Poole-Wilson, P. Management of cardiovascular disease at the end of an innovative era. *BJC* 2000, 7 S2:53-4.
2. Gwatkin DR, Guillot M, Heuveline P. The burden of disease among the global poor. *Lancet* 1999;354: 586-9.
3. López, C. OMS/OPS, CUBA. www.who.int/whosis
4. McCord C, Freeman HP. Excess mortality in Harlem. *N Engl J Med* 1990;322:173-177.
5. Marmot M. Inequalities in Health. *NEJM* 2001;345:134-136.
6. Singh GK, Mohammad S. Increasing inequalities in all-cause and cardiovascular mortality among US adults aged 25–64 years by area socioeconomic status, 1969–1998 *Journal of Epidemiology* 2002;31:600-613.
7. Hernández Cañero, A. Comunicación Personal.
8. Treasure, T. Advances in cardiac surgery. *The Practitioner* 2001;245:422-32.
9. Westaby, S. Cardiac surgery – why can't we follow the German example?. *BJC* 2000;7:321-2.
10. Federación Argentina de Cardiología. www.fac.org
11. Taín Blázquez, J. Comunicación personal.
12. Sánchez Serrano, D. Programas Ramales. Vicedirección Investigativa Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.
13. Olivera Martínez, A; Santos Gracia, J: Consideraciones Clínico-Anestésicas en Cirugía Cardíaca. 18 Jornada Científica del CIMEQ. Marzo del 2001. Trabajo Premiado. *Revista Científica del CIMEQ* (en prensa).
14. Santos Gracia, J, Ortiz Montoro M. Clonidina y Anestesia. ¿Qué tan útil en cirugía cardíaca? *Rev Col Anest* 1996; 24:11-18.
15. McLean RN. Magnesium and its therapeutic uses: a review. *Am J Med* 1994; 96:63-70.
16. Gómez MN. Magnesium and cardiovascular disease. *Anesthesiology* 1998; 89: 222-40.
17. Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth* 1999; 83: 302-20.
18. James MFM. Editorial II. Magnesium: quo vadis? *Br J Anaesth* 1999;83:202-3.
19. Chernow B, Bamberger S, Stoiko M, Vadnais M, Mills S, Hoellerich V, et al. Hipomagnesemia in patients in post operative intensive care. *Chest* 1989; 95:391-7.
20. Butterworth, J. Perioperative myocardial failure. *IARS 2001, Review Course Lectures*: 6-10.
21. Satur CMR. Magnesium and its role in cardiac surgical practice: a review. *J Clin Basic Cardiol* 2002; 5: 67-73.
22. Weglicki WB, Phillips TM. Pathobiology of magnesium deficiency: a cytokine/neurogenic inflammation hypothesis. *Am J Physiol* 1992;32:R734-737.

23. Morlans Hernández K, Santos Gracia J, Gonzalez-Prendes Alvarez CM, Rodríguez Salgueiro F, Sainz Cabrera H. Falla Orgánica Múltiple. Acercamiento al tema. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardio* 1999;13:61-71.
24. Santos Gracia, J y cols. Estudio de la proteína C reactiva como marcador-predicador de complicaciones postoperatorias en cirugía cardíaca. Proyecto de investigación. Instituto de Cardiología. Aprobado y en marcha.
25. Burch GE, Giles TD. The importance of magnesium deficiency in cardiovascular disease. *Am Heart J* 1977;94:649-657.
26. Reinhart RA, Desbiens NA. Hypomagnesemia in patients entering the ICU. *Crit Care Med* 1985;13:506-7.
27. Ryzen E, Wagers PW, Singer FR, Rude RK. Magnesium deficiency in a medical ICU population. *Crit Care Med* 1985;13:19-21.
28. Chernow B, Bamberger S, Stoiko M, Vadnais M, Mills S, Hoellrich V, Warshaw AL. Hypomagnesemia in patients in postoperative intensive care. *Chest* 1989;95:391-7.
29. Noronha JL, Matushach GM. Magnesium in critical illness: metabolism, assessment, and treatment. *Intensive Care Med* 2002; 28:667-679.
30. Keren A, Dorian P, Davy JM, Opie LH. Effects of magnesium on ischemic and reperfusion arrhythmias in the rat heart and electrophysiologic effects of hypermagnesemia in the anesthetized dog. *Cardiovasc Drugs Ther* 1988;2:637-45.
31. Tosaki A, Szerdahelyi P, Engelman RM, Das DK. Effects of extracellular magnesium manipulation on reperfusion induced arrhythmias and myocardial ion shifts in isolated ischemic reperfused rat hearts. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 267:1045-53.
32. Sodeman WA. Diagnosis and treatment of digitalis toxicity. *N Engl. J Med* 1965; 273: 35-37.
33. French JH, Thomas RG, Siskind AP Brodsky M, Iseri LT. Magnesium therapy in massive digoxin intoxication: *Ann Emerg Med* 1984;13:562-6.ç
34. Broner CW, Stidham GL, Westenkirchner DF, Tolley EA. Hipermagnesemia and hipocalcemia as predictors of high mortality in critically ill pediatric patients. *Crit Care Med* 1990;18:921-8.
35. Ryzen E. Magnesium homeostasis in critically ill patients. *Magnesium* 1989;320:537-8.
36. Gambling DR, Birmingham CL, Jenkins LC. Magnesium and the anaesthetist. *Can J Anaesth* 1988;35: 644-54.
37. Shechter M, Hod H, Chouraqui P, Kaplinsky E, Rabinowics B. Magnesium therapy in acute myocardial infarction when patients are not candidates for thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1995;75:321-3.
38. Thogersen AM, Johnson O, Wester PO. Effects of intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction on acute arrhythmias and long term outcome. *Int J Cardiol* 1995;49:143-51.
39. Horner SM. Efficacy of intravenous magnesium in acute myocardial infarction in reducing arrhythmias and mortality. Meta-analysis of

- magnesium in acute myocardial infarction. *Circulation* 1992;86: 774-9.
40. Baxter C, Sumeray M, Walker J. Infarct size and magnesium; insights into LIMIT 2 and ISIS-4 from experimental studies. *Lancet* 1996;348:285-90.
 41. Kharb S, Singh V.J Magnesium deficiency potentiates free radical production associated with myocardial infarction. *Assoc Physicians India* 2000;48:484-5.
 42. Redwood SR, Bashir J, Huang J, Leatham EW, Kaski JC, Camm AJ. Effect of magnesium sulphate in patients with unstable angina. A double blind, randomized, placebo-controlled study. *European Heart Journal* 1997;18:1269-1277.
 43. Ralston MA, Murnane MR, Unverferth DV, Leier CV. Serum and tissue magnesium concentrations in patients with heart failure and serious ventricular arrhythmias. *Ann Intern Med* 1990;113:841-6.
 44. Gottlieb SS, Fisher ML, Pressel MD, Patten RD, Weinberg M, Greenberg N. Effects of intravenous magnesium sulfate on arrhythmias in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 1993;125:1645-50.
 45. Clarke SW, Dunlap SH, Jensen L, Blauwet MB, Koch G, et al. Effect of acute magnesium administration on the frequency of ventricular arrhythmia in patients with heart failure. *Circulation* 1994; 89: 660-6.
 46. Siegel D, Hulley SB, Black DM, Cheitlin MD, Sebastian A, Seeley DG, et al. Diuretics, serum and intracellular electrolyte levels and ventricular arrhythmias in hypertensive men. *JAMA* 1992; 267:1083-9.
 47. Dyckner T. Serum magnesium in acute myocardial infarction; relation to arrhythmias. *Acta Med Scand* 1980; 207: 59-66.
 48. Tsuji H, Venditti FJ, Evans JC, Larson MG, Levy D. The associations of levels of serum potassium and magnesium with ventricular premature complexes. *Am J Cardiol.* 1994;74:232-5.
 49. Gullefs L, Birkeland K, Molstad P, Hoyer MM, Vanberg P, Kjekshus J. The effect of magnesium versus verapamil on supraventricular arrhythmias: *Clin Cardiol* 1993;16:429-34
 50. Ingemansson MP, Smideberg B, Olsson SB. Intravenous Mg SO₄ alone and in combination with glucose, insulin and potassium (GIK) prolong the atrial cycle length in chronic atrial fibrillation. *Europace* 2000;2:106-14.
 51. Thogersen AM, Johnson O, Wester PO. Effects of intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction on acute arrhythmias and long-term outcome. *Int J Cardiol* 1995;49:143-51.
- Storm W, Zimmerman J. Magnesium deficiency and cardiogenic shock after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1997;64:572-7.
52. Celsior® Cardioplegic Solution in Orthotopic Cardiac Transplantation. A Comparative Study with Buckberg Solution. Crespo, F.M.; Rodríguez Delgadillo, M.A.; Paladini, G.; Juffé Stein, A. Tema libre en el Primer Congreso Virtual de Cardiología. Noviembre de 1999.
 53. Satur CMR, Anderson JR, Jennings A, Newton K, Martin PG, Nair U, Walker DR. Magnesium flux caused by coronary artery bypass

- operation: three patterns of deficiency. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1674-8.
54. Satur CMR, Stubington SR, Jennings A, Newton K, Martin PG, Gebiteken C, Walker DR Magnesium flux during and after open heart operation in children. *Ann Thorac Surg* 1995;59:921-7.
 55. Satur CMR Magnesium and cardiac surgery. *Ann R Coll Surg Engl* 1997;79: 349-54.
 56. Satur CMR. Dpto. Cirugía Cardiorácica, North Staffordshire Royal Infirmary, Stroke-On-Trent, Gran Bretaña. Comunicación personal.
 57. Matuschak GM. Dpto. de Medicina Crítica. Saint John's Mercy Medical Center. Saint Louis, MO, USA. Comunicación personal.
 58. Barbagallo M. Universidad de Palermo. Italia. Comunicación Personal.
 59. "Magnesium," Microsoft® Encarta® 98 Encyclopedia. © 1993-1997 Microsoft Corporation.
 60. Trifonov DN, Trifonov VD. ¿Cómo fueron descubiertos los elementos químicos?. Editorial MIR-Moscú. Primera reimpresión. Pág. 129. 1990.
 61. Murphy E. Mysteries of Magnesium Homeostasis. *Circulation Research* 2000;86:245-254.
 62. Goldman: Cecil Textbook of Medicine Disorders of Magnesium Metabolism. 2002; (223):1137-39. 21st ed. MD Consult "en línea".
- Elin RJ. Assessment of magnesium status. *Clin Chem* 1987;33:1965-70.
63. Wallach S, Demich A. Radiomagnesium turnover studies in hipomagnesemic states. *Ann NY Acad Sci* 1969;162:963-972.
- Randall RE, Cohen MD, Spray CC, Rossmeid EC. Hypermagnesemia in renal failure: etiology and toxic manifestations. *Ann Intern Med* 1964;61:73-88.
- Freis ED. The cardiotoxicity of thiazide diuretics: review of the evidence. *J Hypertens Suppl* 1990;8:S23-32.
- Alfrey AC, Miller NL. Bone magnesium pool in uremia. *J Clin Invest* 1973;52:3019-27.
- Shils ME. Experimental human magnesium depletion. *Medicine* 1969;48:61-65.
- Krasner BS. Cardiac effects of magnesium with special reference to anaesthesia. A review. *Can Anaesthe Soc J* 1979;26:181-5.
- Seelig MS. Electrocardiographic patterns of magnesium depletion appearing in alcoholic heart disease. *Ann N Y Sci* .1969; 162:906-17.
- Ghoneim MM, Long JP. The interaction between magnesium and other neuromuscular blocking agents. *Anaesthesiology* 1970;32:23-27.
64. Somjen G, Hilmy M, Stephen CR. Failure to anaesthetize human subjects by intravenous administration of magnesium sulfate. *J Pharmacol. Exp Ther* 1966; 154: 652-659.
 65. Meltzer SJ. Di hemmenden und anaesthesierenden Eigenschaften der Magnesiumsalze. *Berliner Klinische Wochenschrift* 1906;3:73-6), (Conferencia dictada por el autor en Diciembre de 1905, Academia de Medicina de Nueva York). Cita enviada por cortesía de Doberenz DT, Consultante de Cuidados Intensivos, Hospital Charing Cross, Inglaterra.

66. Gwathemy JT. Anesthesia. New York: D Appleton and Company,1914:770-2 en el capítulo titulado 'A list of Anesthetics'. (idem al anterior).
67. Roden DM. A practical approach to torsade de pointes. Clin Cardiol 1997;20:285-90.
- Lewis DF, Bergstedt S, Edwards MS. Successful Magnesium sulfate tocolysis: is "weaning" the drug necessary? Am J Obstet Gynecol 1997;177:742-7
- Sawney H, Aggarwal N, Biswas R, Vasishta K, Gopalan S. Maternal mortality asociated with eclampsia and severe preclampsia of pregnancy. J Obstet Gynaecol Res 2000;26:351-6.
- Manyemba J. Magnesium sulphate for eclampsia: putting the evidence into clinical practice. Cent Afr J Med 2000;46:166-9
- L'Hommedieu CS, Huber PA, Rasch DK. Potentation of magnesium induced neuromuscular weakness by gentamicin. Crit Care Med 1983;11:55-6.
- Oorschot DE. Cerebral palsy and experimental hypoxia-induced perinatal brain injury: is magnesium protective? Magnes Res 2000;13:265-73.
- Kamitomo M, Sameshima H, Ikenoue T, Nishibatake M. Fetal cardiovascular function during prolonged magnesium sulfate tocolysis. J Perinat Med 2000;28:377-82.
- Schenk P, Vonbank K, Schnack B, Haber P, Lehr S, Smetana R. Intravenous magnesium sulfate for bronchial hyperreactivity: randomized, controlled, double-blind study. Clin Pharmacol Ther 2001;69:365-71.
- Porter RS, Nester, Braitman LE, Geary U, Dalsey WC. Intravenous magnesium is ineffective in adult asthma, a randomized trial. Eur J Emerg Med 2001;8:9-15.
- Johnson D, Gallagher C, Cavanaugh M, Yip R, Mayers I. The lack of effects of routine magnesium administration on respiratory function in mechanically ventilated patients. Chest 1993;104:536-41.
68. Toffaletti J (1995) Physiology and regulation: ionized calcium, magnesium and lactate measurements in critical care settings. Am J Clin Pathol 104;S1:S88-S94.
69. Salem M, Kasinski N, Munoz R, Chernow B. Progressive magnesium deficiency increases mortality from endotoxin challenge: protective effects of acute magnesium replacement. Crit Care Med 1995;23:108-118.
70. Heath DL, Vink R. Neuroprotective effects of MgSO₄ and MgCl₂ in closed head injury: a comparative phosphorous NMR study. J Neurotrauma 1998;15:183-189.
71. Kinoshita Y, Ueyuama T, Senba E, Terada T, Nakai K, Itakura T. Expression of c-fos, heat shock protein 70, neurotrophins, and cyclooxygenase-2 mRNA in response to focal cerebral ischemia/reperfusion in rats and their modification by magnesium sulfate. J Neurotrauma 2001;18:435-445.
72. Huijgen HJ, Sanders R, Cecco SA, Rehak NN, Sanders GT, Elin RJ. Serum ionized magnesium: comparison of results obtained with three ion-selective analyzers. Clin Chem Lab Med 1999;37:465-470.

73. Barrera R, Fleischer M, Miletic J, Groeger J. Ionized magnesium supplementation in critically ill patients: comparing ionized and total magnesium. *J Crit Care* 2000;15:36-40.
74. Santos Gracia J. El Sulfato de Magnesio Preclampaje Aórtico ¿Cación "Olvidado u Obligado"? Tercer Congreso Virtual de Medicina Intensiva. (Portugal, 2001) <http://www.uninet.edu/CICM2001/program.html>
75. Marinov MB, Harbaugh KS, Hoopes PJ, Pikus HJ, Harbaugh RE. Neuroprotective effects of preischemia intraarterial magnesium sulfate in reversible focal cerebral ischemia. *J Neurosurg* 1996; 85: 117-24
76. Lampl Y, Gilad R, Geva D, Eshel Y, Sadeh M. Intravenous administration of magnesium sulfate in acute stroke: a randomized double-blind study. *Clin Neuropharmacol* 2001;24:11-5.
77. Ko SH, Lim HR, Kim DC, Han YC, Choe H, Song HS. Magnesium sulfate does not reduce postoperative analgesic requirements. *Anesthesiology* 2001;95:640-6.
78. Wilder-Smith CH, Knopfli R, Wilder-Smith OH. Perioperative magnesium infusion and postoperative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 1023-7.
79. Valdés Valdés FR, Santos Gracia J, López Héctor J. Sulfato de Magnesio Previo al Despinzamiento Aórtico en Cirugía Cardíaca y su Efecto en la Reactivación Miocárdica. Trabajo de Terminación de Residencia en Anestesiología y Reanimación. (La Habana, 1999).
80. Wistbacka J, Kostinen J, Karlquist K, Lepojärvi M, Kanhela R, Laurila J, Nissinen J, Pokela R, Solmela E, Ruovonen A, Nuntinen L. Magnesium substitution in elective coronary artery surgery: a double blind clinical study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995;9:140-6.
81. Hecker B, Lake C, Kran I. et al. Influence of magnesium ion on human ventricular defibrillation after aortocoronary bypass surgery. *Am J Cardiol* 1985; 55: 61-4.
82. Harris MNE, Crowther A, Jupp RA, Apps C. Magnesium and Coronary Revascularization. *Br J Anaesth* 1988; 60: 779-83.
83. Aglio LS, Stanford GG, Maddi R, Boyd JL, Nussbaum S, Chernow B. Hypomagnesaemia is common following cardiac surgery *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1991;3:201-8.
84. Jensen BM, Alstrup P, Klitgaard NA. Magnesium substitution and postoperative arrhythmias in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Scand Cardiovasc J* 1997;31:265-9.
85. Scheinman V, Sullivan R, Hyatt K. Magnesium metabolism in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1969;34:1235-41.
86. Santos Gracia J; Olivera Martínez A; Morlans Hernández K Valdés Valdés F. Magnesium Sulphate Before Aortic Cross-Clamping, ¿Useful For 'Myocardial Protection'? Segundo Congreso Virtual de Cardiología (Argentina, 2001) <http://www.fac.org.ar/scvc/llave/tlibres/tl101/tl101i.htm>
87. Santos Gracia J. El Sulfato de Magnesio Preclampaje Aórtico. ¿El Huérfano devenido Príncipe?. Primer Congreso Virtual Mexicano de Anestesiología. (México, 2001) <http://www.congresovirtual.com.mx>

88. Parikka H, Toivonen L, Pellinene T, Verkkala K, Jarvinen A, Nieminen M. The influence of intravenous magnesium sulphate on the occurrence of atrial fibrillation after coronary artery bypass operation. *Eur Heart J* 1993;14:25–8.
89. Parikka H, Toivonen L, Verkkala K, Jarvinen A, Nieminen MS. Ventricular Arrhythmia Suppression by Magnesium Treatment after Coronary Artery Bypass Surgery. *Int. J. Angiol.* 1999;8:165-170.
90. Puri GD, Marudhachalam KS, Cari P, Suri RK. The effect of Magnesium Sulphate on Hemodynamics and Its Efficacy in Attenuating the Response to Endotracheal Intubation in Patients with Coronary Artery Disease. *Anesth Analg* 1998;87:808-11.
91. Hearse D, Stewart D, Braimbridge M. Myocardial protection during ischaemic arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;75:877-85.
92. England MR, Gordon G, Salem M, Chernow B. Magnesium administration and dysrhythmias after cardiac surgery. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *JAMA* 1993;269:2369-70.
93. Caspi J, Rudis E, Bar I, Sadafi T, Saute M. Effects of Magnesium on myocardial function after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 1995;59:942-7.
94. Redwood SR, Taggart PI, Sutton PM, Bygrave A, Bashir Y, Purkayastha DD, Camm AJ, Treasure T. Effect of magnesium on the monophasic action potential during early ischemia in the in vivo human heart. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1765-9.
95. Parra L, Fita G, Gomar C, Rovira I, Marin JL. Plasma magnesium in patients submitted to cardiac surgery and its influence on perioperative morbidity. *J Cardiovasc Surg* 2001;42:37-42.
96. Zaman AG, Almagir F, Richens T, Williams R, Rothman MT, Mills PG. The role of signal averaged P wave duration and serum magnesium as a combined predictor of atrial fibrillation after elective coronary artery bypass surgery. *Heart* 1997;77:527-31.
97. Dorman H, Sade RM, Brúñete JS, Wiles HB, Pinsoky ML, Reeves ST, Bond BR, Spinale FG. Magnesium supplementation in the prevention of arrhythmias in pediatric patients undergoing surgery for congenital heart defects. *Am Heart J* 2000;139:522-8.
98. Santos Gracia J, Olivera Martínez A, Morlans Hernández K, Ojeda Mollinedo, O, Cairo Romero F. A Few Clinical and Anesthetical Considerations on Cardiac Surgery Segundo Congreso Virtual de Cardiología. (Argentina, 2001) [tl102i.PDF tl102i.zip http://www.fac.org.ar/scvc/llave/abstract/tl102/tl102i.htm](http://www.fac.org.ar/scvc/llave/abstract/tl102/tl102i.htm)
99. Takaba T, Inoue K. Past and present in myocardial protection. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2000;6:3-8.
100. Liu Z, Valencia O, Treasure T, Murday AJ. Cold blood cardioplegia or intermittent cross-clamping in coronary artery bypass grafting? *Ann Thorac Surg* 1998;66:462-5.
101. Chambers DJ, Hearse DJ. Developments in cardioprotection: "polarized" arrest as an alternative to "depolarized" arrest. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1960-6.
102. Gaillard D, Bical O, Paumier D, Trivin F. A review of myocardial normothermia: its theoretical basis and the potential clinical benefits in cardiac surgery. *Cardiovasc Surg* 2000;8:198-203.

103. Rao V, Borger MA, Weisel RD, Ivanov J, Christakis GT, Cohen G, Yau TM. Insulin cardioplegia for elective coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:1176-84.
104. Hirose M, Hirose Y, Gamou M, Harigae M, Fujiwara C. The efficiency of intermittent antegrade warm blood cardioplegia. *Masui* 1999;48:48-52.
105. Kronon MT, Allen BS, Hernan J, Halldorsson AO, Rahman S, Buckberg GD, Wang T, Ilbawi MN. Superiority of magnesium cardioplegia in neonatal myocardial protection. *Ann Thorac Surg* 1999;68:2285-91; discussion 2291-2.
106. Cárdenas Rodríguez JM y colectivo de autores. Alcance y Aplicación de la Economía de la Salud. Serie: Desarrollo de la Representación de la OPS/OMS en Cuba. Nro. 24-2001.
107. Collazo Herrera M. CIDEM-MINSAP. Comunicación personal.
108. Ameneiro C. Facultad de Economía. Universidad de la Habana. Comunicación personal.
109. Santiago Errasti, A. Comunicación personal