

HOMEOSTASIS DE CALCIO Y FUNCIÓN CARDIOVASCULAR: IMPLICACIONES ANESTÉSICAS

*Dr. Pastor Luna Ortiz, ** Dra. Xenia Serrano Valdés, ** Dr. Bernardo Fernández Rivera, ** Dr. Eduardo Rojas Pérez

RESUMEN

El calcio (Ca^{++}) juega un papel muy importante en el mantenimiento y regulación de la función cardiaca normal. La fuerza de contracción miocárdica se altera por cambios en la entrada de calcio a la célula, los niveles de calcio en los sitios de almacenamiento y sensibilidad de calcio por las proteínas contráctiles. La homeostasis del ion calcio es esencial para muchos procesos biológicos, los que incluyen: el automatismo cardiaco, el acoplamiento excitación-contracción en el miocardio y en el músculo liso y esquelético, sobre la coagulación de la sangre, la conducción neuronal, la transmisión sináptica, la secreción de hormonas y la división mitótica celular. El calcio es también un importante mensajero intracelular necesario para la función celular normal y es requerido por muchas enzimas para su actividad total, y para el mantenimiento del tono vascular. El calcio juega un papel central en un gran número de acciones fisiológicas que son esenciales para la vida. Por lo tanto es muy importante que el anestesiólogo conozca la fisiopatología del calcio. En esta revisión se discutirá, la fisiología, regulación, características clínicas, causas y tratamiento de los cambios en el calcio circulante. Además el efecto del calcio sobre muchos fármacos usados durante la anestesia como los anestésicos locales, intravenosos e inhalados, los relajantes musculares, el estado acidobase, la transfusión masiva de sangre y la circulación extracorpórea. Finalmente la participación del calcio en la lesión por isquemia/reperfusión y el corazón aturdiido. El anestesiólogo debe estar preparado para prevenir los cambios en la concentración del calcio en plasma y para reconocer y tratar los efectos adversos de la hipo e hipercalcemia, particularmente los efectos sobre el corazón.

Palabras clave: Homeostasis del Calcio, Función Cardiovascular, Anestesia.

ABSTRACT

Calcium plays a key role in the maintenance and regulation of normal cardiac function. Myocardial force of contraction may be altered by modifying Ca^{++} fluxes, levels of Ca^{++} at storage sites, or calcium sensitivity of contractile proteins.

Homeostasis of calcium ion is essential for many biological processes that include cardiac automaticity, excitation-contraction coupling in myocardial, smooth and skeletal muscle, blood coagulation, neuronal conduction, synaptic transmission, hormone secretion and mitotic division. Calcium is also a major intracellular messenger needed for normal cellular function and required by many enzymes for full activity and for the maintenance of vascular tone.

Calcium plays a central role in a large number of physiological actions that are essential for life. It is important therefore that the anesthesiologists understand calcium pathophysiology.

In this review, the physiology, regulation, clinical features, causes and treatment of alteration in circulating calcium will be discussed. In addition, the effects of calcium on many drugs used during anesthesia like intravenous local and inhalational anesthetic agents, neuromuscular blocking agents, acid-base status, massive blood transfusion and cardiopulmonary bypass. Finally, the role that calcium plays in ischemic/reperfusion injury and myocardial stunning. The anesthesiologists should aim to prevent further changes in the plasma calcium concentration and to recognize and treat adverse effects of hypo and hypercalcemia, particularly those on the heart.

Key Words: Calcium Homeostasis, Cardiovascular Function, Anesthesia.

INTRODUCCIÓN

El calcio (Ca^{++}) juega un papel muy importante en el mantenimiento y regulación de la función cardiaca normal.

La fuerza de contracción miocárdica se altera por los cambios en la entrada de calcio a la célula, los niveles de calcio en los sitios de almacenamiento, (retículo sarcoplásmico [RS]) y la sensibilidad al calcio por las proteínas contráctiles.¹

Las sales de calcio son usadas con mucha frecuencia por los anestesiólogos para tratar las disminuciones de la contractilidad miocárdica causadas por la anestesia, después de la circulación extracorpórea en cirugía cardiaca, para tratar la depresión cardiovascular debida a la transfusión de sangre citratada y en muchas otras situaciones durante la anestesia, por eso es importante revisar la homeostasis del calcio y la función cardiovascular.^{2,3}

La fisiología básica de la mecánica cardiaca es la interacción de los puentes cruzados, que se asocia con la actividad de la enzima adenosin trifosfatasa de las miofibrillas (ATPasa), en donde el calcio actúa como cofactor para esta enzima, por lo tanto se considera un regulador importante en la función contráctil ventricular.⁴ Varias publicaciones se han enfocado al efecto inotrópico del calcio en diferentes situaciones clínicas, y han reportado que la administración intravenosa de calcio aumenta el volumen latido (VL) y la derivada de presión sobre la derivada de tiempo dP/dt, con una disminución en la frecuencia cardiaca, estos cambios hemodinámicos son muy limitados en presencia de normocalcemia, pero son más pronunciados en la hipocalcemia.⁵

Existen datos conflictivos sobre el efecto hemodinámico del calcio en cirugía cardiaca, mientras que algunos autores reportan un moderado aumento en la contractilidad miocárdica, otros han encontrado que aumenta la presión arterial media (PAM) pero no el índice cardiaco.^{6,7}

El calcio tiene importantes funciones en la fisiología celular: participa en la contracción de la fibra muscular y en los sistemas de transporte en el interior del citoplasma, también actúa como segundo mensajero y cofactor en muchas reacciones enzimáticas. En situación normal, la concentración de calcio libre en el interior del citoplasma es muy baja, de tal manera, que cuando se necesita su acción, se producen pequeños incrementos transitorios, perfectamente regulados en función del equilibrio entre los sistemas de liberación y depuración. Sin embargo, cuando se alteran los mecanismos de homeostasis y se acumula en concentración excesiva en el citosol, puede llegar a tener efecto tóxico y de hecho está implicado como mediador en procesos patológicos como es el daño celular causado por isquemia-reperusión. Además, por su papel en la contracción de la fibra muscular participa en la producción de vasodilatación y vasoconstricción.

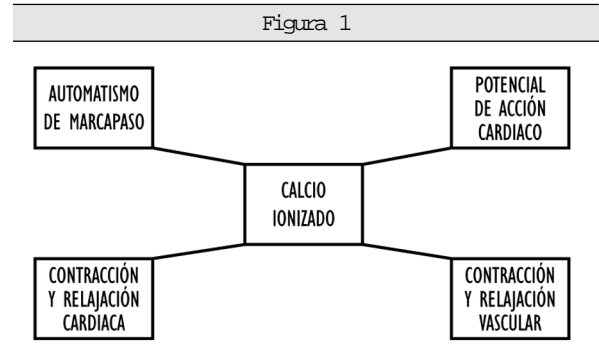
EL ION CALCIO

El calcio es importante en los humanos para su integridad estructural y bioquímica. El cuerpo de un adulto normal contiene aproximadamente 1000 a 1400 gramos de calcio de los cuales el 99% está en los huesos, el 1% en los tejidos blandos y el espacio extracelular. El calcio de los huesos da soporte y protección a los tejidos y sirve como depósito, aportando calcio para los requerimientos fisiológicos cuando su ingesta es insuficiente.

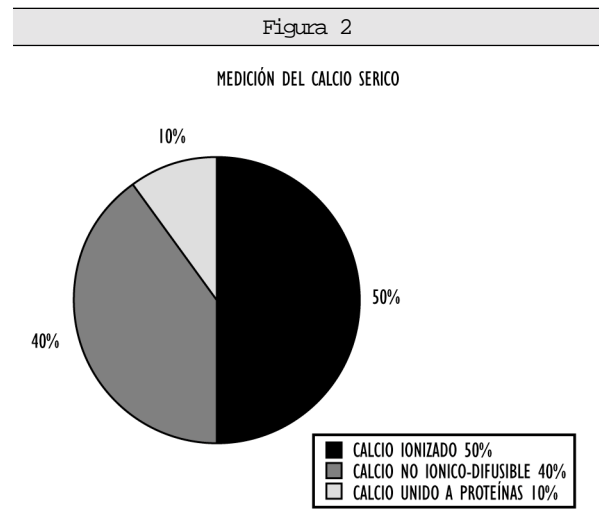
El movimiento del calcio hacia el interior de la célula y su liberación desde los depósitos intracelulares es vital para la respuesta celular. Es necesario para la contracción muscular (excitación-contracción), la división celular, la

motilidad celular, flujo axonal, actividad enzimática, la estructura de la membrana celular y la coagulación sanguínea.

El calcio tiene un papel primordial en el potencial de acción cardiaco, para la automaticidad del marcapaso cardiaco, la contracción, relajación cardiaca y vascular. (Figura 1)



La concentración de calcio normal total es entre 2.25-2.55 mmol.litro (9.0-10.2 mg.dl). El 50% se encuentra en forma ionizado, el 10% unido a las proteínas y el 40% es el calcio no iónico. (Figura 2)



CANALES DE CALCIO

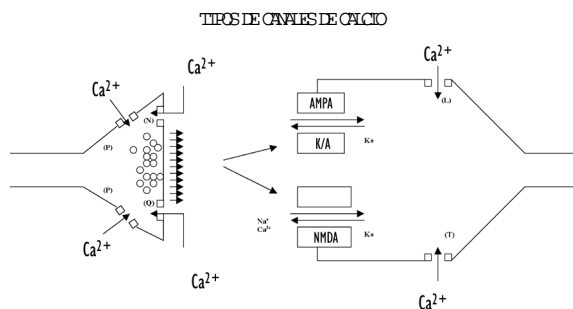
Para atravesar la membrana celular, que es una capa hidrofóbica lipídica, el calcio (Ca++) debe ser transportado a través de: a) poros hidrofílicos denominados canales iónicos, b) proteínas transportadoras y c) bombas iónicas, que son proteínas que facilitan el transporte iónico activo contra gradientes de concentración. Los dos primeros mecanismos son pasivos y no gastan energía, mientras que el transporte activo consume energía.

El calcio puede entrar en el citoplasma desde el exterior por los canales iónicos de la membrana celular, o bien ser liberado desde organelos o depósitos

intracelulares. Diferentes neurotransmisores y neuromoduladores inducen la lisis enzimática del fosfolípido de membrana para formar dos segundos mensajeros intracelulares: diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP_3). Este último promueve la liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico, mientras que el diacilglicerol activa la proteína cinasa C, que fosforila proteínas de canales de membrana aumentando la permeabilidad para el paso de iones de calcio.⁸

Existen diferentes tipos de canales de calcio en la membrana celular: canales de calcio dependientes de receptor activados por agonistas, y canales de calcio dependientes de voltaje que se abren como consecuencia de cambios en el potencial de membrana. (Figura 3)

Figura 3



Tipos de canales de calcio. Canales dependientes de voltaje (V, P, Q, L, T). Canales dependientes de receptor (K/A: Ampefárico y NMDA). Glu: glutamato.
NMDA= N-Metil-D-Aspartato AMPA= Ácido Amino-3-Hidroxi-5-metil-propiónico

CANALES DE CALCIO DEPENDIENTES DE RECEPTOR

Estos se clasifican dependiendo de su afinidad por agonistas. Se conocen los receptores NMDA, llamados así por su afinidad por N-Metil-D-Aspartato, y los receptores AMPA, con afinidad por ácido amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico.

CANALES DE CALCIO DEPENDIENTES DE VOLTAJE

Este tipo de canales aumentan la permeabilidad de la membrana a los iones de calcio en respuesta a la despolarización. Están presentes en diferentes tipos celulares y en función de datos electrofisiológicos y farmacológicos se han definido diferentes clases de canales de calcio dependientes de voltaje, tipo T, L, N, P, Q, R y se ha determinado la estructura genética y molecular de estos canales, demostrándose que están compuestos de al menos seis subunidades glucoproteicas (alfa1, alfa2, beta, delta y gama). La subunidad alfa1 es la que forma el poro para el

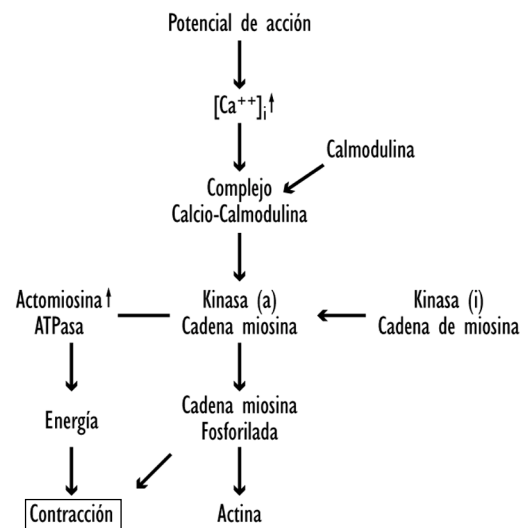
paso del calcio, teniendo las demás un efecto modulador de ésta.

CONTROL VASOACTIVO: FISIOLÓGIA DEL MUSCULO LISO VASCULAR

La contracción en el músculo liso vascular (MLV) depende de la formación de los puentes cruzados entre la actina y la miosina. Para comprender la relajación y contracción del músculo liso vascular es necesario conocer el mecanismo que determina la fosforilación y defosforilación de las cadenas de miosina. La fosforilación de las cadenas de miosina es el paso principal en la regulación de la contracción en el músculo liso vascular (Figura 4). La forma fosforilada de las cadenas de miosina interaccionan con la actina para formar los puentes cruzados y generar la contracción.

Figura 4

PAPEL DE CALCIO EN LA CONTRACCIÓN DEL MUSCULO LISO VASCULAR



La actividad de la cinasa de las cadenas de miosina esta regulada principalmente por el complejo calcio-calmodulina. La adaptación de la actividad de la fosfatasa de cadenas de miosina pueden ser uno de los mecanismos responsables de la sensibilización al calcio inducida por agonistas en el músculo liso vascular.

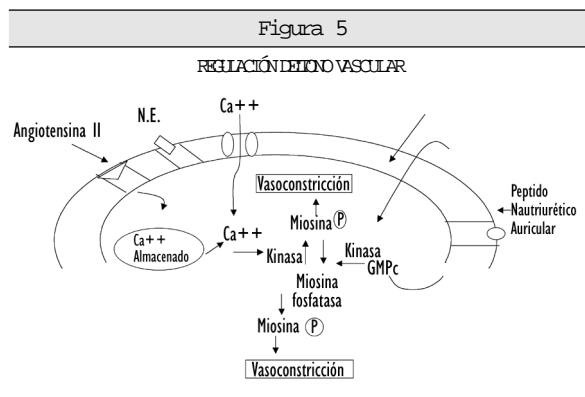
El calcio se combina con la calmodulina para formar el complejo calcio-calmodulina (Ca-calmodulina). Esto activa la cinasa de las cadenas de miosina convirtiéndola de la forma inactiva en activa. La actividad de Ca-calmodulina se determina por la concentración intracelular de calcio $[Ca^{++}]_i$. La concentración del calcio citosólico en reposo es 0.1 nm/L pero se aumenta 100 veces durante la contracción.

La concentración de calcio citosólico puede aumentar ya sea por entrada a través del sarcolema o

por liberación del retículo sarcoplásmico (RS). En general la contribución del calcio extracelular y del retículo sarcoplásmico para aumentar la concentración de calcio intracelular en el músculo liso vascular puede variar dependiendo del estímulo específico y del agonista que active la contracción en el músculo liso vascular. La entrada de calcio a través del sarcolema desde el medio extracelular puede ocurrir por:

- 1) Canales de calcio dependientes de voltaje.
- 2) Canales cationes no selectivos, también denominados canales activados por receptores.
- 3) Intercambio sodio-calcio.

La despolarización de la membrana de las células del músculo liso vascular produce entrada de calcio, que activa y abre los canales tipo L que persisten abiertos durante toda la fase 2 del potencial de acción cardiaco y vascular, produciendo la contracción. La densidad de los canales tipo L aumenta en diversas situaciones fisiológicas (con la edad) y patológicas (hipertensión arterial, cardiomiopatías) y tras la ingesta de sal. Por el contrario, su densidad disminuye con la administración de bloqueadores de los canales de calcio y durante la isquemia miocárdica. Y por el contrario la hiperpolarización disminuye la entrada de calcio inhibiendo la contracción y causa relajación. (Figura 5)



La sensibilidad al calcio se refiere al fenómeno por el cual se observa una respuesta contráctil alterada a la misma concentración intracelular de calcio $[Ca^{++}]_i$, varios mecanismos pueden contribuir incluyendo:

- 1) Fosforilación de la cabeza de las cadenas de miosina, (esta fosforilación inhibe a la enzima, disminuyendo su capacidad para fosforilar, y se previene la contracción).
- 2) Alteración de la actividad de la fosfatasa de las cadenas de miosina.
- 3) El nivel libre de calmodulina en el citoplasma celular y,

- 4) respuesta de la actina distal a las cadenas de miosina.

CANALES IONICOS Y TONO VASCULAR

El tono vascular y la actividad contráctil de las células del músculo liso vascular en la pared de las arterias y arteriolas, es el principal determinante de la resistencia al flujo de sangre a través de la circulación. Así el tono vascular juega un importante papel en la regulación de la presión arterial y en la distribución del flujo sanguíneo en los tejidos y órganos del cuerpo. La regulación de la actividad contráctil de las células del músculo liso vascular en la circulación sistémica depende de una compleja interrelación de estímulos vasoconstrictores y vasodilatadores de hormonas circulantes, neurotransmisores, factores derivados del endotelio y la presión arterial. Todas estas señales son integradas por la célula del músculo liso vascular para determinar la actividad del aparato contráctil de la célula muscular y por lo tanto el diámetro y resistencia hidráulica de los vasos sanguíneos. Los canales iónicos juegan un papel central en todo este proceso, todas las células musculares usan el calcio para iniciar la contracción, la entrada de calcio a través de los canales en la membrana y la liberación de calcio de los almacenes intracelulares son la fuente principal del calcio activador. Además, el movimiento de iones a través de los canales iónicos determina en gran parte el potencial de membrana. El potencial de membrana y la concentración del calcio citosólico, regula y modula la entrada^{9,10} y liberación^{11,12} de calcio a través de los canales iónicos y la sensibilidad de la maquinaria contráctil al calcio.¹³

Las células del músculo liso vascular tienen 4 diferentes tipos de canales de potasio (K^+),^{14,15} 2 tipos de canales de calcio dependientes de voltaje y 2 tipos de canales de cloro,^{16,17} canales operados por calcio almacenado^{18,19} y canales de cationes activados por estiramiento,^{20,21} todos estos canales pueden estar relacionados con la regulación del tono vascular.

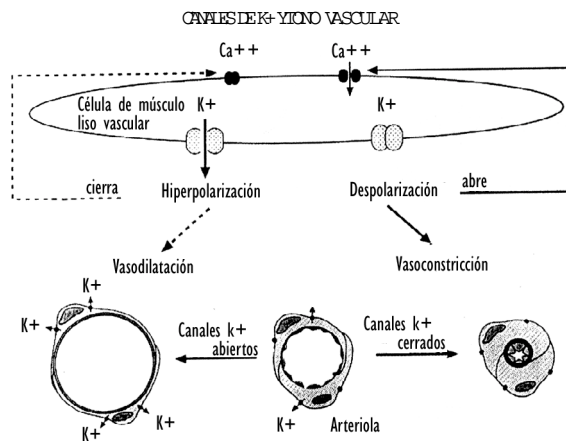
REGULACIÓN DEL TONO VASCULAR CANALES DE POTASIO

Los canales de potasio son los que dominan la vía conductiva en la célula del músculo vascular, su actividad contribuye en gran parte para determinar la regulación del potencial de membrana y el tono vascular. El gradiente electromecánico para los iones de potasio hace que al abrir los canales de potasio se difunda hacia fuera de la célula e hiperpolariza la membrana (vasodilata). El cierre de los canales de potasio tiene el efecto opuesto, despolariza la membrana (vasoconstricción). (Figura 6)

Se han identificado 4 clases diferentes de canales de potasio (K^+):

1. Sensibles a ATP (K_{ATP})
2. Activados por calcio (IK_{Ca}).
3. Activados por voltaje (IK_V).
4. Rectificadores de entrada (IK_{IR})²²

Figura 6



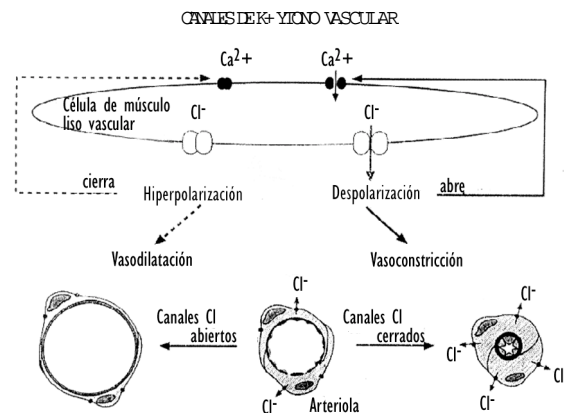
CANALES DE POTASIO SENSIBLES A ATP (K_{ATP})

Los canales de potasio sensibles a ATP fueron descritos por Noma en el miocito cardiaco en 1983,²³ estudios subsecuentes por otros investigadores identificaron canales similares en otros tipos de células, incluyendo las células del músculo liso vascular.^{24,25} Estos canales se cierran cuando aumenta la concentración intracelular de ATP, de ahí su nombre. Se ha demostrado que la Glibenclamida un bloqueador selectivo de los canales K_{ATP} , producen constricción arteriolar en la microcirculación de diferentes especies, incluyendo a los humanos.^{26,27} Otros estudios han demostrado que los agonistas de los canales de potasio sensibles a ATP como el cromakalim y el pinacidil dilatan las arteriolas.^{28,29} Además, la dilatación arterial producida por adenosina, prostaciclina e isoproterenol es mediada en parte por apertura de los canales de K_{ATP} .

CANALES DE CLORO (Cl^-) Y EL TONO VASCULAR

Los canales del cloro también han sido propuestos para regular el tono vascular, igual que con el potasio (K^+) el gradiente electro-mecánico del cloro al abrir los canales de cloro, produce salida de cloro de la célula del músculo vascular liso y debido a sus cargas negativas produce despolarización y vasoconstricción (Figura 7), al cerrar estos canales tiene el efecto contrario, hiperpolarización y vasodilatación. Existen dos tipos diferentes de canales de cloro: 1) canales de cloro activados por calcio (Cl_{Ca}) y los regulados por volumen (Cl_V).

Figura 7



CANALES DE CALCIO ACTIVADOS POR CALCIO ALMACENADO Y POR ESTIRAMIENTO

Para mantener el tono vascular, el calcio no solo entra a la célula del músculo liso vascular a través de los canales dependientes de voltaje, sino que también a través de canales activados por calcio almacenado, estos canales se activan cuando la concentración de calcio disminuye.

El calcio también puede entrar a la célula del músculo liso vascular a través de los canales operados por estiramiento, existen datos experimentales de que estos dos tipos de canales están relacionados en la regulación del tono miogénico en el músculo liso vascular.

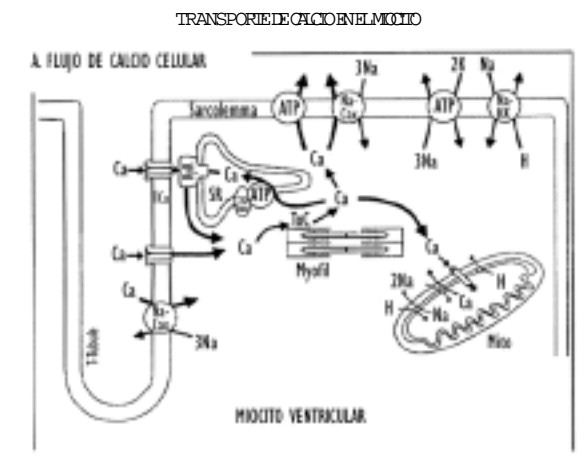
Los canales iónicos activados por estiramiento (CIAE), han sido identificados en una gran variedad de tejidos incluyendo las células endoteliales, y se ha comprobado que el grado de estiramiento está relacionado con la apertura de canales catiónicos transmembranales. Estos canales se describieron en células endoteliales vasculares siendo específicos para cationes como el sodio, potasio y calcio. Una de las primeras consecuencias de la estimulación de estos canales por estiramiento es un influjo de calcio, que lleva a una despolarización de la célula. Este influjo de calcio podría esperarse que estuviera involucrado con los efectos del óxido nítrico, estos canales son susceptibles de bloqueo específico con gadolinio (Gd^{+++}).

ACOPLAMIENTO EXCITACIÓN-CONTRACCIÓN CARDIACA

En el músculo cardiaco, el acoplamiento entre el potencial de acción y la contracción cardiaca, implica un aumento en la concentración de calcio intracelular [Ca^{++}]_i a nivel de las proteínas contráctiles, producido por la apertura de canales de Ca^{++} dependientes de voltaje y la liberación del Ca^{++} almacenado en el retículo

sarcoplásmico. La despolarización del potencial de membrana produce durante la fase 2 del potencial de acción cardíaco la activación (apertura) de los canales de Ca^{++} tipo L, lo que genera una corriente de entrada de calcio. La cantidad que penetra a través de la membrana celular cardíaca es solo un 10 a 15% de la cantidad necesaria para producir una contracción máxima, por lo que para generar una respuesta contráctil es necesaria la liberación del calcio almacenado en el retículo sarcoplásmico. La membrana celular cardíaca se invagina a nivel de las bandas Z en una red de finos túbulos que penetran en sentido perpendicular del eje de la célula hacia la profundidad de la misma: son los llamados túbulos T o transversos, a cuyo nivel se encuentran los canales de calcio tipo L. (Figura 8)

Figura 8

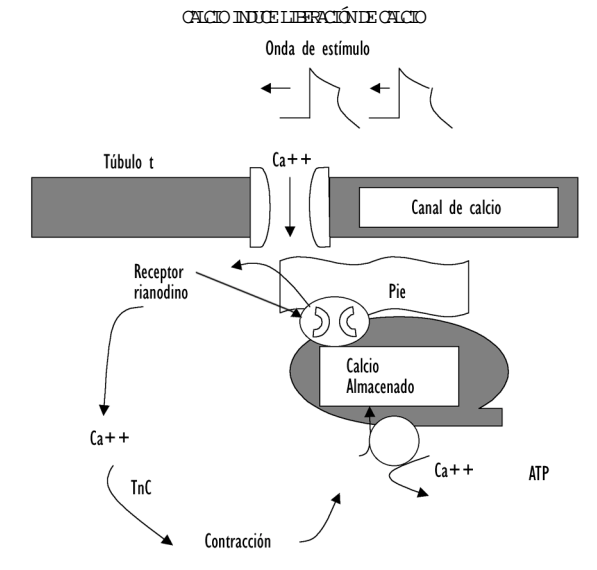


RETÍCULO SARCOPLÁSMICO

El retículo sarcoplásmico contiene en su membrana canales sensibles a rianodina, que liberan el calcio almacenado en su interior y una ATP-asa calcio dependiente (SERCA 2) que incorpora en su interior el calcio libre citosólico; una vez en el interior del retículo sarcoplásmico, el calcio se une a proteínas fijadoras de calcio, como la calceuestrina y la calreticulina a nivel de los pies del retículo sarcoplásmico donde se produce un aumento localizado de calcio que dispara la liberación de calcio almacenado, además las altas concentraciones de fosfolípidos fijadores de calcio, lo que va a permitir que se activen los receptores sensibles a rianodina y liberen al citoplasma el calcio almacenado. El resultado final es un aumento de la concentración de calcio intracelular a nivel de las proteínas contráctiles en cantidad suficiente para generar la contracción. A este proceso se le denomina "liberación de calcio inducida por calcio" (Figura 9). A su vez, la liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico produce una inactivación calcio dependiente de los canales tipo L, que impide la

entrada de más calcio desde el medio extracelular y anula el proceso, calcio libera calcio.

Figura 9



Tanto la contracción como la relajación del músculo cardíaco están regulados por cambios en la concentración de calcio a nivel de las proteínas contráctiles. Las principales proteínas del miocito cardíaco son. A) la miosina de los filamentos gruesos, b) la actina, la tropomiosina y la troponina de los filamentos finos. La troponina (Tn) es una proteína con tres subunidades: TnT se une a la tropomiosina, TnC se une de calcio y TnI que se une a la actina.

Al aumentar la concentración de calcio, se une a la troponina C y además, aumenta la actividad de ATP-asa de la miosina, y se establecen los puentes cruzados con la cabeza de la miosina para producir la contracción muscular.

La relajación del músculo cardíaco se produce cuando la concentración de calcio intracelular a nivel de las proteínas contráctiles disminuye como consecuencia de la actividad del intercambiador sodio-calcio (Na⁺/Ca⁺⁺) y de dos ATPasas, una localizada en la superficie del retículo sarcoplásmico (SERCA) y otra en la membrana celular (EMCA), ATPasa dependiente de la membrana celular.

Estas dos ATPasas, necesitan un intermediario fosforilado (P) y utilizan la hidrólisis del ATP para movilizar el calcio contra su gradiente de concentración. Cuando la concentración de calcio disminuye, el calcio se disocia de la troponina I y se restablece la capacidad de la troponina I para inhibir el acoplamiento entre actina y miosina, por lo que ambas proteínas vuelvan a estado de reposo y se produce la relajación cardíaca.

El retículo sarcoplásmico es el principal depósito de calcio y tiene un papel fundamental en la homeostasis

del calcio, ya que presenta en su membrana mecanismos que disminuyen (SERCA) y aumentan canales activados por inositol trifosfato (IP_3) y por rianodina (R y R) la concentración de calcio. Su capacidad de almacenaje está dada por la presencia de dos proteínas fijadoras de calcio, la calreticulina y la calcosustrina.

ATPasa DE CALCIO DEL RETÍCULO SARCOPLÁSMICO (SERCA)

La ATPasa de calcio del retículo sarcoplásmico transporta Ca^{++} desde el citosol hacia el interior del retículo sarcoplásmico, donde se almacena y queda disponible para liberarse y genera nuevas contracciones. Su activación requiere ATP y transporta dos calcio por cada molécula de ATP hidrolizada ($Ca^{++}: ATP = 2:1$) hacia el interior del retículo sarcoplásmico. Existen isoformas de esta enzima: la SERCA 1 en el músculo esquelético y la SERCA 2 en el músculo cardíaco, la actividad de la SERCA se regula por el fosfolamban puede ser activado o fosforilado por AMPc y GMPc.

CANALES DE CALCIO DEL RETÍCULO SARCOPLÁSMICO

Existen dos mecanismos fundamentales de liberación de Ca^{++} desde el retículo sarcoplásmico; la liberación de calcio inducida por calcio (CICR) y la producida por el IP_3 y el receptor rianodino.

RECEPTORES PARA IP_3

Se distribuyen tanto en la porción central como periférica del retículo sarcoplásmico, a través del cual sale el Ca^{++} almacenado. El IP_3 se genera por distintos agonistas, tales como acetilcolina, catecolaminas, angiotensina II, vasopresina, histamina, serotonina, endotelina, que actúan sobre sus receptores específicos de la membrana celular y que están acoplados a la fosfolipasa C.

RECEPTORES RIANODINA (R Y R)

Hasta la fecha se han identificado tres subtipos de receptores rianodina en la membrana del retículo sarcoplásmico (R y R1) (R y R2) (R y R3). Estos receptores actúan como canales de calcio que se activan por mediadores fisiológicos y se inhiben por altas concentraciones de rianodina, con efecto inotrópico negativo.

LIBERACIÓN ESPONTÁNEA DE CALCIO DESDE EL RETÍCULO SARCOPLÁSMICO (Ca^{++} Sparks)

En las células cardíacas y en las células del músculo liso vascular (CMLV) pueden producirse aumentos

transitorios y localizados de la concentración de calcio intracelular como consecuencia de la activación de los canales de rianodina del retículo sarcoplásmico, que se encuentran en íntimo contacto con la membrana celular. A estos aumentos se les llama calcio sparks. La célula cardíaca debe desarrollar una contracción rápida y potente, seguida de una relajación rápida. Para ello, se produce un aumento de la concentración de calcio a nivel de la superficie de los receptores rianodina, por la activación de los canales tipo L durante la fase 2 del potencial de acción cardíaco.

CALCIO E INSUFICIENCIA CARDÍACA

Recientemente existe mucho interés en las anomalías celulares de la homeostasis del calcio en el corazón humano insuficiente. Estudios del miocardio de pacientes con insuficiencia cardíaca han evidenciado anomalías en la utilización del calcio citosólico, la sensibilidad de los miofilamentos del calcio y la energía de los miocitos.

Muchas de las anomalías metabólicas han demostrado ser producto de alteraciones en el número o en la actividad de las enzimas del miocito en los canales transportadores que son importantes en acoplamiento excitación-contracción. Aunque sigue siendo objeto de extensa investigación es evidente que la disfunción cardíaca está íntimamente asociada con anomalías en la utilización del calcio en la célula cardíaca.

En la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea está ampliamente establecido que existe disfunción ventricular en el postoperatorio inmediato y casi siempre está presente la disminución del calcio iónico. Es controversial si la hipocalcemia extracelular es una de las causas de la disfunción miocárdica y si la administración de calcio podría mejorar esta condición.

A pesar de que el calcio ha demostrado en algunos estudios ser un vasopresor efectivo, su administración no ha mejorado la función ventricular después de la circulación extracorpórea.

Una de las causas de inestabilidad hemodinámica después de revascularización coronaria es el vasoespasmo coronario y ante esta situación, la administración de calcio podría ser peligrosa y el aumento del calcio intracelular es uno de los mecanismos implicados en el vasoespasmo coronario.

La controversia de si usar calcio después de la circulación extracorpórea continúa. Sin embargo, algunos anestesiólogos y cirujanos cardiovasculares consideran que los suplementos de calcio ayudan a incrementar la presión arterial en pacientes postbomba.

Existen datos que indican que el aturdimiento miocárdico (disfunción contráctil reversible del miocardio secundaria a isquemia) puede ser causado al menos en parte por una alteración en la homeostasis del calcio

intracelular, como una reducción de la sensibilidad al calcio de los miofilamentos. Algunos inotrópicos como el levosimendan aumentan la sensibilidad al calcio de los miofilamentos al unirse a la troponina C en forma calcio-dependiente, y pueden mejorar la insuficiencia cardíaca.

USO DE CALCIO EN ARRITMIAS

El calcio intravenoso puede disminuir la frecuencia cardíaca y ha sido utilizado en el tratamiento de las taquiarritmias. Debe emplearse con precaución en pacientes que reciben digoxina ya que puede precipitarse intoxicación digitalica y arritmias ventriculares relacionadas a la post-despolarización, este fenómeno de post-despolarización se describe como un importante mecanismo de arritmias en humanos.

La disminución en la concentración de calcio extracelular resulta en un aumento de la duración del potencial de acción, incrementándole la duración y disminuyendo la amplitud de la fase 2 del potencial de acción cardíaco. La hipocalcemia puede causar una disminución de la duración del QRS. El calcio intravenoso se ha utilizado para tratar la intoxicación por calcio-antagonistas, que se complican con bradiarritmias e hipotensión arterial.

CALCIO Y ANESTESIA

Durante la anestesia, varios factores pueden alterar los niveles de calcio ionizado en el plasma, potencializando los efectos adversos de la hipo o hipercalcemia en pacientes susceptibles. Estos factores son: desnutrición y albúmina baja, equilibrio ácido-base y electrolitos anormales, fármacos usados en el perioperatorio, transfusión de grandes volúmenes de sangre citratada, y el uso de la circulación extracorpórea para cirugía cardíaca. El anestesiólogo debe prevenir los cambios en la concentración del calcio en plasma y reconocer y tratar los efectos adversos de la hipo o hipercalcemia, particularmente los efectos sobre el corazón. Además, el mecanismo de acción de muchos anestésicos se deben en parte a bloqueo de entrada de calcio a la célula, o disminuyendo la sensibilidad de calcio por las miofibrillas.³⁰

EFFECTO CARDIOVASCULAR DE HIPERCALCEMIA

La hipercalcemia disminuye la fase plateau del potencial de acción cardíaco, esto se refleja en un segmento ST corto y en consecuencia un intervalo QT disminuido. Pero con hipercalcemia en exceso de más de 4.0 mmol por litro, se amplía la onda T, tendiendo a aumentar el intervalo QT. Por esta razón el segmento QT (distancia entre el comienzo del QRS y el comienzo de la onda T)

es una indicación más confiable de hipercalcemia y las arritmias pueden ser más frecuentes y serias. Se han reportado paros cardíacos fatales transoperatorios con niveles de calcio de 5.6 mmol por litro, a pesar de dar tratamiento. Las elevaciones agudas de la concentración de calcio pueden producir hipertensión arterial, posiblemente por vasoconstricción directa y es necesario tener mucho cuidado cuando se administra digital a un paciente hipercalcémico ya que se puede presentar toxicidad digitalica.

EFFECTO CARDIOVASCULAR DE LA HIPOCALCEMIA

La hipocalcemia puede producir hipotensión arterial (pérdida del tono vascular), insuficiencia cardíaca, (alteración de la contractilidad) y bradicardia. En el electrocardiograma puede verse prolongación del intervalo QT y ST con inversión de la onda T. La acción de la digital depende del calcio extracelular y la hipocalcemia puede producir insensibilidad a la digital.

BENZODIACEPINAS

Las benzodiacepinas son usadas ampliamente en medicación preanestésica, como sedación y amnésicos; también para la inducción de la anestesia. Las alteraciones hemodinámicas producidas por las benzodiacepinas son mediadas en parte por inhibición del sistema nervioso simpático³¹ y por inhibición de los canales de calcio dependientes de voltaje³² bloqueando la entrada de calcio a la célula del músculo liso vascular y por este mecanismo producen relajación del músculo liso vascular y disminuyen la sensibilidad de las miofibrillas al calcio.

AGENTES ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS

La inducción de la anestesia con agentes intravenosos se asocia con cambios en la función cardiovascular. Estudios in vitro han demostrado que el efecto se debe a una disminución en la disponibilidad del calcio intracelular.³³

AGENTES ANESTÉSICOS INHALADOS

Los agentes anestésicos inhalados se consideran antagonistas del calcio y está bien establecido que la depresión miocárdica³⁴ y la vasodilatación³⁵ producida por todos los anestésicos volátiles modernos, está relacionada, al menos en parte, a los cambios en la entrada de calcio a la célula. La depresión miocárdica producida por los anestésicos inhalados es potencializada por los bloqueadores del calcio y este efecto puede ser revertido por la administración de calcio.³⁶

Existen publicaciones de alteraciones de la conducción atrioventricular, bradicardia y asistolia en pacientes que están recibiendo verapamil y diltiazem durante la anestesia general, estos cambios son más pronunciados con halotano y enflurano que con isoflurano³⁷ y se observa con más frecuencia en pacientes con disfunción ventricular pre-existente y durante cirugía cardíaca.³⁸

La depresión de la fuerza de contracción isométrica provocada por el halotano en la preparación de músculo cardíaco, tiene una respuesta exagerada cuando el medio es deficiente en calcio,³⁹ esto sugiere que el efecto inotrópico negativo de los anestésicos inhalados se potencializa en presencia de hipocalcemia.

RELAJANTES MUSCULARES

El calcio juega un papel muy importante en la sinapsis y en la transmisión neuromuscular a través de cambios en el flujo de calcio transmembrana. El calcio tiene dos acciones opuestas en el proceso de la transmisión neuromuscular. En la presinapsis, disminuye el grado de despolarización, lo que puede antagonizar el bloqueo muscular no despolarizante.⁴⁰

En la postsinapsis, disminuye el grado de despolarización producido por acetilcolina, lo que puede potencializar un bloqueo neuromuscular no despolarizante.⁴¹ Por lo tanto, el efecto del calcio en la unión neuromuscular es impredecible. En términos generales, la respuesta a los relajantes musculares no despolarizantes parecen ser potencializados tanto en la hipo como en la hipercalcemia, pero se hace más difícil en presencia de debilidad muscular y atrofia. Existe una disminución en la duración de acción del atracurio en los pacientes con calcio elevado secundario a hiperparatiroidismo,⁴² lo que indica que hay que vigilar la función neuromuscular en los pacientes con alteraciones del calcio.

Cuando se administra succinilcolina IV, se ha encontrado que disminuye el calcio ionizado en los niños anestesiados con halotano, aunque el calcio total permanece sin cambios,⁴³ estos cambios pueden estar influenciados por los cambios en el pH, ya que existe una relación inversa entre el pH y el calcio ionizado. Otros autores han reportado disminución en el calcio total, posiblemente debido a migración de los iones de calcio hacia adentro de la célula muscular durante las fasciculaciones producidas por la succinilcolina.⁴⁴ Algunos antibióticos prolongan el efecto de los relajantes musculares y estos se puede revertir en parte con calcio intravenoso.

Cuando se administra magnesio durante la anestesia, se disminuye la secreción de acetilcolina y disminuye la sensibilidad de la placa neuromuscular lo que aumenta el efecto de los relajantes musculares, acción que se antagoniza por el calcio.

OPIACEOS

Los opiáceos inhiben la entrada de calcio a través de los canales de calcio dependientes de voltaje y esto generalmente se acepta como las bases celulares de la analgesia.⁴⁵ Sin embargo, estudios recientes han demostrado que los opiáceos también estimulan el flujo de calcio⁴⁶ y ha sido propuesto que el aumento de la concentración de calcio intracelular esté relacionado en los eventos bioquímicos de la analgesia.⁴⁷

ANESTÉSICOS LOCALES

El mecanismo por el cual la bupivacaína puede causar cardiotoxicidad, está relacionado con los cambios en la concentración del calcio intracelular,⁴⁸ el efecto cardiodepresor de la bupivacaína se debe a una reducción en la fuerza de contracción⁴⁹ y está determinada por la inhibición de las corrientes de calcio a través de los canales tipo L y es más potente en presencia de fármacos calcio-antagonistas, esto sugiere que la cardiotoxicidad de la bupivacaína puede estar aumentada en presencia de hipocalcemia.

EQUILIBRIO ACIDO-BASE

Está bien reconocido que los niveles de calcio ionizado se afectan por las alteraciones en el pH, la disminución de pH 7.4 a 6.9 produce un aumento del calcio ionizado de 0.2 a 0.4 mmol/litro, lo que es suficiente para aumentar la fuerza contráctil en 30%.⁵⁰ Los cambios en el equilibrio ácido-base tienden a afectar la concentración de calcio ionizado, sin cambios en el calcio total.

TRANSFUSIÓN MASIVA DE SANGRE

La transfusión de productos de la sangre que contienen citrato causan una disminución en la concentración del calcio en plasma, esto se puede reconocer en la clínica por una disminución súbita de la presión arterial y que puede ser más severa en pacientes con enfermedad cardíaca.⁵¹ La eliminación del citrato se puede aumentar corrigiendo la hipotermia, aumentando el flujo sanguíneo hepático y sistémico, y mejorando el gasto urinario, ya que aproximadamente el 20% del citrato se excreta por la orina.⁵²

CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

Durante la circulación extracorpórea se produce una hemodilución debido al cebado de la bomba que produce cambios bioquímicos, y en el contenido de proteínas, lo que disminuye la presión coloidosmótica y la acidosis altera el calcio ionizado.⁵³ La hipocalcemia es común en los pacientes que se les administra grandes volúmenes

de sangre citratada, con una disminución inmediata del calcio ionizado y esta reducción es mayor en pacientes que reciben sangre heparinizada,⁵⁴ grandes dosis de heparina pueden afectar directamente el calcio ionizado y la estabilidad cardiovascular,⁵⁵ los niveles de calcio ionizado se deben de medir y corregir si es necesario, debido a la relación que existe entre el calcio ionizado y la contractilidad miocárdica, la hipocalcemia disminuye la contractilidad cardíaca y la resistencia vascular periférica. El calcio y el magnesio se han reportado que disminuyen, no cambian o aumentan durante la circulación extracorpórea,^{56,57} y las diferencias en los resultados ocurren por los diferentes tipos de cebado de la circulación extracorpórea, el uso de cristaloideos y coloides y que algunos le agregan calcio en la circulación extracorpórea. Estudios recientes, durante la circulación extracorpórea, con cebado sin sangre y que no se le agrega calcio, se observa una hipocalcemia ligera o moderada al inicio que regresa a lo normal al final de la circulación extracorpórea.⁵⁸

Las enzimas que metabolizan el citrato de la sangre transfundida son dependientes de la temperatura y el citrato se excreta por el hígado y el riñón, el metabolismo del citrato se ve alterado durante la hipotemia y en los pacientes que tienen falla hepática o renal.

Existe el riesgo de dar calcio innecesario como de no tratar la hipocalcemia, el reemplazo de calcio ha demostrado que mejora la presión arterial y se recomienda en las arritmias hiperkalémicas, sobredosis de bloqueadores de calcio y en la hipocalcemia. Como la administración de calcio se asocia con un riesgo, está indicado medir el calcio ionizado antes de su administración.

PERIODO POSTOPERATORIO

Los mismos factores que alteran el calcio ionizado, se continúan en el postoperatorio, la hipocalcemia puede producir laringoespasmo al despertar de la anestesia, particularmente después de cirugía de cuello. Zalotoga⁵⁹ encontró que el laringoespasmo asociado a hipocalcemia, se puede resolver con la administración de calcio.

Después de cirugía cardíaca, el uso combinado de calcio y catecolaminas puede producir un efecto paradójico, ya que se encontró que el calcio reduce la acción vasopresora de la epinefrina en animales⁶⁰ y la acción inotrópica en humanos.⁶¹ Otros estudios han demostrado que el calcio inhibe la acción estimulante cardíaca de la dobutamina,⁶² inhibiendo o interfiriendo con la acción de la adenilciclasa, y no tiene efecto sobre los inhibidores de la fosfodiesterasa como la amrinona y milrinona por su diferente mecanismo de acción.

EFFECTO HEMODINÁMICO DE LA ADMINISTRACIÓN DE CALCIO

Los anestésicos inhalados disminuyen directamente la entrada de calcio a la célula inhibiendo los canales tipo L y afectando la liberación en el retículo sarcoplásmico.⁶³ Price y colaboradores, han demostrado que el halothane y el óxido nítrico producen depresión miocárdica^{64,65} y estos efectos se pueden revertir administrando calcio. En preparaciones experimentales el aumento del calcio intracelular, aumenta la contractilidad tanto en el músculo cardíaco como en el vascular.^{66,67} Sin embargo, la respuesta hemodinámica a la administración de calcio in vivo depende de la interrelación entre la frecuencia cardíaca (FC) precarga, contractilidad y postcarga. Además el aumento de la función cardíaca requiere de una adecuada relajación diastólica (lusitropismo) y de un aumento en la contracción sistólica (inotropismo).

La mayoría de los investigadores,⁶⁸ han reportado que no aumenta o un ligero aumento en el gasto cardíaco después de administrar calcio a animales con calcio normal. Steinhom y colaboradores,⁶⁹ observaron un aumento inicial del gasto cardíaco, con una disminución a medida que se administra el calcio. Drop y Scheidegger,⁷⁰ no encontraron cambios en el gasto cardíaco cuando se usaba en perros con calcio normal, sin embargo el gasto cardíaco mejoraba cuando se le daba a animales hipocalcémicos (calcio ionizado 0.43 mM). Hay estudios que reportan un aumento en la presión arterial sin cambios en la frecuencia cardíaca.^{71,72,73}

Existen datos conflictivos sobre el efecto hemodinámico del cloruro de calcio en la cirugía cardíaca, algunos han reportado un aumento moderado en la contractilidad miocárdica y que el cloruro de calcio aumenta la presión arterial, pero no el índice cardíaco.⁷⁴ Hysing y colaboradores en condiciones experimentales, en perros conscientes ellos encontraron que aumentando las concentraciones de calcio ionizado en sangre se produce un efecto mixto inotrópico positivo a nivel miocárdico y vascular periférico,⁷⁵ sin cambios en el gasto cardíaco y en el volumen latido. En 1883, Ringer mencionaba que el cloruro de calcio podía retardar la dilatación diastólica,⁷⁶ esta fue la primera sugerencia de que el calcio también alteraba la función miocárdica diastólica. En el músculo cardíaco aislado, la relación (fuerza/velocidad) de reposo no tenía cambios,⁷⁷ pero el tiempo de relajación aumentaba con concentraciones altas de calcio.⁷⁸ Observaciones en perros a tórax abierto indican que el aumento del calcio extracelular no altera la relajación ventricular y distensibilidad de las cavidades.⁷⁹ Iguales resultados fueron reportados por Pagel y colaboradores, ya que ellos encontraron que el cloruro de calcio no cambia la función diastólica en perros conscientes, pero si revierte la acción negativa lusitrópica del isoflurano y alothano.⁸⁰ Dazai ha

reportado que el suplemento con calcio oral durante una semana en pacientes con hipertensión arterial esencial mejora la función diastólica del ventrículo izquierdo y la distensibilidad arterial sistémica.⁸¹

INTERACCIONES DEL CALCIO INTERACCIÓN CALCIO-CATECOLAMINAS

Las catecolaminas mejoran la contracción miocárdica y del músculo liso aumentando la entrada de calcio a la célula. Así, se puede esperar que al administrar calcio combinado con catecolaminas se aumente la acción de estas, sin embargo existen evidencias que refutan esta hipótesis.^{61,62,82} Paradjicamente el calcio inhibe la acción vasopresora de la epinefrina en animales y la acción inotrópica en humanos.

INTERACCIÓN CALCIO-MAGNESIO

El magnesio tiene propiedades antagonistas de los canales de calcio y en altas dosis altera la contracción miocárdica,⁸³ antagonizando la acción inotrópica de la norepinefrina y deprimiendo la acción vasoconstrictora de los agonistas alfa. El efecto cardiovascular del magnesio y epinefrina usados en combinación en pacientes de cirugía cardíaca, se observó que el magnesio solo no cambia la presión arterial y el gasto cardíaco, la epinefrina sola aumenta el gasto cardíaco y la presión arterial. Después de la infusión de magnesio, la epinefrina no aumenta la presión arterial y no hay cambios en el gasto cardíaco, por lo que parece que el magnesio bloquea la respuesta adrenérgica alfa de la epinefrina y preserva las propiedades beta adrenérgicas.

EL CALCIO Y LA LESIÓN POR REPERFUSIÓN

El mecanismo de la lesión celular durante la isquemia y la reperfusión ha sido investigado intensamente, la mayoría de las hipótesis para la lesión se relacionan a las alteraciones en la homeostasis del calcio celular.⁸⁴ Los primeros estudios demostraron que el calcio se deposita en las áreas de lesión tisular y se sugirió que el calcio contribuye en la lesión celular. Cuando se quita calcio del líquido que baña las células cardíacas de experimentación, aumenta la permeabilidad de la membrana.

Cuando se repone el calcio en la solución existe una entrada acelerada de calcio al interior de la célula, con contractura y muerte celular. Este fenómeno se ha conocido como la "paradoja del calcio".⁸⁵ También se ha demostrado que el miocardio isquémico acumula calcio durante la reperfusión. Después de 40 minutos de isquemia (pinzamiento de la circunfleja) y 10 minutos de reperfusión, se aumenta el contenido de calcio 18 veces. Pero en la lesión miocárdica reversible de 10

minutos de isquemia y 20 minutos de reperfusión no se acumula el calcio.^{86,87}

Los mecanismos celulares de la lesión producida por la reperfusión post-isquémica se encuentran relacionados principalmente, con sobrecarga de calcio intrasarcoplásmico y con la producción excesiva de diversos radicales libres.^{88,89} La sobrecarga de calcio es un fenómeno que se inicia durante la isquemia y se exagera durante la reperfusión, esto es ocasionado por la exposición y estimulación de los receptores adrenérgicos, a concentraciones elevadas de aminas adrenérgicas, producidas como respuesta al evento isquémico. La actividad aumentada de *AMC* sería el gatillo para la activación de los canales lentos del calcio (tipo L). Esto produce la liberación de calcio de los depósitos intracelulares, ocasionado por el fenómeno de calcio induce liberación de calcio, por el retículo sarcoplásmico.

Por otro lado, diversos estudios han señalado que la sobrecarga de calcio, *per se*, puede ocasionar la liberación espontánea de calcio, que no depende de voltaje y que es conocida como "olas de calcio".⁹⁰

Otros mecanismos posibles son la lesión membranar por lipasas, que producen la movilización del calcio extracelular al intracelular, por el gradiente de concentración, de 10⁻³ M en el espacio extracelular y de 10⁻⁶ a 10⁻⁷ M en el intracelular durante la sístole y la diástole, respectivamente. En miocitos aislados, la capacidad de las células para recobrar la integridad de la membrana se relaciona con la magnitud de la sobrecarga de calcio.⁹¹ Los eventos clínicos, relacionados con la sobrecarga de este catión, son principalmente la disfunción miocárdica (miocardio aturdído) y la aparición de arritmias en el periodo de reperfusión.^{92,93}

Experimentalmente, diversos fármacos que disminuyen las concentraciones intrasarcoplásmicas de calcio, han mostrado disminuir los efectos deletéreos del calcio. Entre ellos se mencionan el calcio antagonista verapamil, y el ketorolaco con sus efectos quelantes del calcio. Estos han producido disminución de las enzimas marcadoras de daño tisular, reducción del tamaño del infarto y mejoría de la función contráctil.^{94,95}

El dantrolene, conocido inhibidor de la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico vía la inhibición competitiva de los sitios de activación del canal liberador de calcio (canal rianodina),^{96,97} ha demostrado su efectividad al disminuir las concentraciones intracitoplasmáticas de calcio en diversas miopatías, así como en la hipertemia maligna, la enfermedad de Brody y la rabdomiolisis inducida por el ejercicio.^{98,99}

CAUSAS DE ALTERACIÓN EN LA HOMEOSTASIS DEL CALCIO

Los principales reguladores del calcio plasmático son: la hormona paratiroidea, la vitamina D y la calcitonina.

Modificaciones en su secreción, en sus niveles plasmáticos o en la capacidad de respuesta de sus órganos blancos podrían llevar a alteraciones en el metabolismo de este ion. Se ha descrito además la existencia del factor hipertensivo paratiroideo (FHP), el cual se secreta en respuesta a los niveles de calcio plasmáticos y produce una elevación de calcio intracelular del músculo liso en el que incrementa la corriente de este ion a través de canales L y que estimula la actividad de la fosfodiesterasa.¹⁰⁰

PAPEL DEL CALCIO EN LA SECRECIÓN DE PRODUCTOS VASOACTIVOS

El calcio interviene en el proceso de exocitosis de vesículas intracelulares que contienen productos vasoactivos en las células endoteliales. Entre estos productos encontramos a la endotelina y a la angiotensina II, las cuales inducen un incremento en la contracción del músculo liso vascular.¹⁰¹

EL CALCIO Y LA SECRECIÓN DE INSULINA

La secreción de insulina depende de los niveles plasmáticos de glucosa, la cual es introducida a la célula beta de los islotes de Langerhans a través de los transportadores de glucosa del tipo GLUT 2 y GLUT 4. Al entrar la glucosa, se elevan los niveles de ATP y los canales de potasio regulados por ATP se cierran. El bloqueo de estos canales hace que el potasio se acumule en el interior de la célula y al continuar la entrada normal de sodio, el exceso de potasio lleva a que esta se despolarice alcanzando el voltaje de apertura de los canales de calcio. La entrada de calcio a su vez inicia el proceso de exocitosis de vesículas intracelulares que almacenan a la insulina. La mayor secreción de esta hormona llevaría a una hiperinsulinemia^{102,103} y esto es una de las posibles causas de la asociación entre la hipertensión y la diabetes. Por otra parte la elevación del calcio libre en los órganos blancos llevaría a la resistencia a la insulina ya que se sabe que este ion participa en los mecanismos de segundo mensajero de la hormona y al encontrarse alterado cambiaría la sensibilidad a la hormona por parte de los tejidos blancos.

REFERENCIAS

- Akera T: Pharmacological agents and myocardial calcium, in Langer GA (ed): Calcium and the Heart. New York, Raven Press Ltd, 1990, p 299.
- Koski G: Ca²⁺: Calcium salts are not contraindicated in weaning of patients from cardiopulmonary bypass after coronary artery surgery. *J Cardiothor Vasc Anesth* 1988; 2: 570-572.
- Olinger GN, Hottenrott C, Mulder DG, et al: Acute clinical hypocalcemic myocardial depression during rapid blood transfusion and postoperative hemodialysis: A preventable complication. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976; 72: 503-511.
- Parmley WW, Wikman-Coffelt J: Myocardial hypertrophy, failure and ischemia, in Parmley WW, Chatterjee K (eds): *Cardiology*, Vol. 1. Philadelphia, PA, Lippincott, 1994; chap 4, pp 1-26.
- Drop LJ, Gefin GA, O'Keefe DD, et al: Relation between ionized calcium concentration and ventricular pump performance in dog under hemodynamically controlled conditions. *Am J Cardiol* 1981; 47: 1041-1051.
- Shapira N, Schaff HV, White RD, Pluth JR. Hemodynamic effects of calcium chloride injection following cardiopulmonary bypass: Response to bolus injection and continuous infusion. *Ann Thorac Surg* 1984; 37: 133-140.
- Royster RL, Butterworth JF, Prielipp RC, et al: A randomized, blinded, placebo-controlled evaluation of calcium chloride and epinephrine for inotropic support after emergence from cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1992; 74: 3-14.
- Greenberg D. Calcium channels and calcium channels antagonists *Ann Neurol* 1987; 21: 317-330.
- Nelson MT, Patlak JB, Worley JF, Standen NB. Calcium channels, potassium channels and voltage dependence of arterial smooth muscle tone. *Am J Physiol Cell Physiol* 1990; 259: C3-C18.
- Hughes AD. Calcium channels in vascular smooth muscle cells. *J Vasc Res* 1994; 32: 253-370.
- Ganitkevich VW, Isenberg G. Membrane potential modulates inositol 1,4,5-trisphosphate-mediated Ca²⁺ transients in guinea-pig coronary myocytes. *J Physiol (Lond)* 1993; 470: 35-44.
- Kukuljan M, Rojas E, Catt KJ, Stojilkovic SS. Membrane potential regulates inositol 1,4,5-trisphosphate-controlled cytoplasmic Ca²⁺ oscillations in pituitary gonadotrophs. *J Biol Chem* 1994; 269: 4860-4865.
- Okada Y, Yanagisawa T, Taira N. ERK 38227 (levromekalim)-induced hyperpolarization reduces the sensitivity to Ca²⁺ of contractile elements in canine coronary artery. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1993; 347: 438-444.
- Nelson MT, Quayle JM. Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle. *Am J Physiol* 1995; 268: C799-C822.
- Jackson WF. Potassium channels and regulation of the microcirculation. *Microcirculation* 1998; 5: 85-90.
- Large WA, Wang W. Characteristics and physiological role of the Ca(2+)-activated Cl⁻ conductance in smooth muscle. *Am J Physiol* 1996; 271: C435-C454.
- Yamazaki J, Duan D, Janiak R, Kuenzli K, Horowitz B, Hume JR. Functional and molecular expression of volume-regulated chloride channels in canine vascular smooth muscle cells. *J Physiol (Lond)* 1998; 507: 729-736.
- Gibson A, McFadzean I, Wallace P, Wayman CP. Capacitative Ca²⁺ entry and the regulation of smooth muscle tone. *Trends Pharmacol Sci* 1998; 19: 266-269.
- Berridge MJ. Elementary and global aspects of calcium signaling. *J Physiol (Lond)* 1997; 499: 291-306.
- Davis MJ, Donovitz JA, Hood JD. Stretch-activated single-channel and whole cell currents in vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 1992; 262: C1083-C1088.
- Setoguchi M, Ohya Y, Abe I, Fujishima M. Stretch-activated whole-cell currents in smooth muscle cells from mesenteric resistance artery of guinea-pig. *J Physiol (Lond)* 1997; 501: 343-353.
- Jackson WF, Blair KL. Characterization and function of Ca²⁺-activated K⁺ channels in hamster cremaster arteriolar muscle cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1998; 274: H27-H34.
- Noma A. ATP-regulated K⁺ channels in cardiac muscle. *Nature*. 1983; 305: 147-148.
- Babenko AP, Aguilar-Bryan L, Bryan J. A view of sur/KIR6.X, KATP channels. *Annu Rev Physiol* 1998; 60: 667-687.
- Ashcroft FM, Gribble FM. Correlating structure and function in ATP-sensitive K⁺ channels (In Process Citation). *Trends Neurosci* 1998; 21: 288-294.
- Jackson WF, König A, Danbacher T, Busse R. Prostacyclin-induced vasodilation in the rabbit heart is mediated by ATP-sensitive

- potassium channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1993; 264: H238-H243.
27. Vanelli G, Chang HY, Gatensby A G, Hussain SNA. Contribution of potassium channels to active hyperemia of the canine diaphragm. *J Appl Physiol* 1994; 76: 1098-1105.
 28. Quayle JM, Nelson MT, Standen NB. ATP-sensitive and inwardly rectifying potassium channels in smooth muscle. *Physiol Rev* 1997; 77: 1165-1232.
 29. Jackson WF. Arteriolar tone is determined by activity of ATP-sensitive potassium channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1993; 265: H1797-H1803.
 30. Kanaya N, Murray P, Damron DS. The differential effects of midazolam and diazepam on intracellular Ca²⁺ transients and contraction in adult rat ventricular myocytes. *Anesth Analg* 2002; 95: 1637-1644.
 31. Marty J, Gauzit R, Lefevre P. Effects of diazepam and midazolam on baroreflex control of heart rate and on sympathetic activity in humans. *Anaesthesia and Analgesia* 1986; 65: 113-119.
 32. Rampe D, Triggle DJ. Benzodiazepine interactions at neuronal and smooth muscle Ca²⁺ channels. *European Journal of Pharmacology* 1987; 134: 189-197.
 33. Kanaya N, Murray PA, Dmron DS. Propofol and ketamine only inhibit intracellular Ca²⁺ transients and concentration in rat ventricular myocytes at supraclinical concentrations. *Anesthesiology* 1998; 88: 781-791.
 34. Price HL, Omishi ST. Effect of anesthetics on the heart. *Federation Proceedings* 1989; 39: 1575-1579.
 35. Altura EM, Altura ET, Garella A. Vascular smooth muscle and general anesthetics. *Federation Proceedings* 1980; 39: 1584-1591.
 36. Alper MH, Flacke W, Seifen E. Action of calcium and of anesthetic agents on the isolated mammalian heart. *Federation Proceedings* 1963; 22: 247.
 37. Atlee JL, Hamann SR, Brownlee SW. Conscious state comparisons of the effects of the inhalation anesthetics and diltiazem, nifedipine, or verapamil in specialized atrioventricular conduction times in spontaneously beating dog hearts. *Anesthesiology* 1988; 68: 519-528.
 38. Merin RG. Calcium channel blocking drugs and anesthetics: Is the drug interaction beneficial or detrimental. *Anesthesiology* 1987; 66: 111-113.
 39. Masch E, Vonguises P, Price HL. Interaction of Ca²⁺ and halothane in normal myocardium. *Annual A.S.A. Proceedings Abstract* 1971; 111-112.
 40. Katz B, Miledi R. The effect of calcium on acetylcholine release from motor nerve terminals. *Proceedings of the Royal Society of London Series B* 1965; 161: 496-502.
 41. Waud BE, Waud DR. Interaction of calcium and potassium with neuromuscular blocking agents. *British Journal of Anaesthesia* 1980; 52: 863-866.
 42. Al-Mohaya S, Naguib M, Abdelatif M. Abnormal responses to muscle relaxants in a patient with primary hyperparathyroidism. *Anesthesiology* 1986; 65: 554-556.
 43. Kancir CB, Petersen PH, Wandrup J. Plasma ionized calcium during paediatric anaesthesia: effects of pH and succinylcholine. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1987; 34: 391-394.
 44. Bonuke DL, Rosenberg M. Changes in total serum Ca²⁺, Na⁺ and K⁺ with administration of succinylcholine. *Anesthesiology* 1978; 49: 361-363.
 45. Smart D, Smith G, Lambert DG. (μ -opioid receptor stimulation of inositol (1,4,5) triphosphate formation via a pertussis toxin-sensitive G protein. *Journal of Neurochemistry* 1994; 62: 1009-1014.
 46. Smart D, Lambert DG. Desensitization of the (μ -opioid activation of phospholipase C in SH-SY5Y cells: the role of protein kinases C and A, and Ca²⁺-activated K⁺ currents. *British Journal of Pharmacology* 1995; 116: 2655-2660.
 47. Lipp J. Possible mechanisms of morphine analgesia. *Clinical Neuropharmacology* 1991; 14: 131-147.
 48. Rossner KL, Freese KJ. Bupivacaine inhibition of L-type calcium current in ventricular cardiomyocytes of hamster. *Anesthesiology* 1997; 87: 926-934.
 49. De la Coussaye JE, Bassoul B, Albat B. Experimental evidence in favour of role of intracellular actions of bupivacaine in myocardial depression. *Anaesthesia and Analgesia* 1992; 74: 698-702.
 50. Moore EW. Ionized calcium in normal serum, ultrafiltrates, and whole blood determined by ion exchange electrodes. *Journal of Clinical Investigation* 1970; 49: 318-334.
 51. Olinger GN, Hottenrott C, Mulder DG. Acute clinical hypocalcemic myocardial depression during rapid blood transfusion and postoperative haemodialysis. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1976; 72: 503-511.
 52. Ludbrook J, Wynn V. Citrate intoxication. *British Medical Journal* 1958; 2: 523.
 53. Abbott TR. Changes in serum calcium fractions and citrate concentrations during massive blood transfusions and cardiopulmonary bypass. *British Journal of Anaesthesia* 1983; 55: 753-760.
 54. Kampman K, Lamberti JJ, Lyons RT. Myocardial depression following acute decrease in serum ionized calcium. *Surgical Forum* 1977; 28: 252-254.
 55. Mann SW, Buckley BM, Roberts KD. Changes in plasma ionized calcium concentration during paediatric cardiopulmonary bypass surgery. *Annals of Clinical Biochemistry* 1988; 25: 226-227.
 56. DeHert SG, Ten Broecke PW, De Mulder PA. Effects of calcium on left ventricular function early after cardiopulmonary bypass. *JCAVA* 1997; 11: 864-869.
 57. Catinella FP, Cunningham JN, Strauss ED. Variations in total and ionized calcium during cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg* 1983; 24: 593-602.
 58. Robertie PG, Butterworth JF, Royster RL. Normal parathyroid hormone responses to hypocalcemia during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1991; 75: 43-48.
 59. Zaloga GP, Chernow B. Hypocalcemia in critical illness. *Journal of the American Medical Association* 1986; 256: 1924-1929.
 60. Zaloga GP, Willey SC, Malcolm DS. Hypercalcemia attenuates blood pressure response to epinephrine. *Journal of Pharmacological Experimental Therapy* 1988; 247: 949-952.
 61. Zaloga GP, Strickland RA, Butterworth JF. Calcium attenuates epinephrine's beta-adrenergic effects in postoperative heart surgery patients. *Circulation* 1990; 81: 196-200.
 62. Butterworth JF, Zaloga GP, Pielopp RC. Calcium inhibits the cardiac stimulating properties of dobutamine but not amrinone. *Chest* 1992; 101: 174-180.
 63. Prielipp R, Zaloga GP. Calcium action and general anesthesia. *Adv Anesthesia* 1991; 8: 241-278.
 64. Price HL. Myocardial depression by nitrous and its reversal by Ca⁺⁺. *Anesthesiology* 1976; 44: 211-215.
 65. Price HL. Calcium reverses myocardial depression caused by halothane. *Anesthesiology* 1974; 41: 576-579.
 66. Johns A, Leijten P, Yamamoto H. Calcium regulation in vascular smooth muscle contractility. *Am J Cardiol* 1987; 59: 18-23.
 67. DeFeo TT, Morgan KG. Calcium-force relationships as detected with aequorin in two different vascular smooth muscles of the ferret. *J Physiol* 1985; 369: 269-282.
 68. Stanley TH, Araral JI, Liu WS. Peripheral vascular versus direct cardiac effects of calcium. *Anesthesiology* 1976; 45: 46-58.
 69. Steinhorn DM, Sweeney MF, Layman LK. Pharmacodynamic response to ionized calcium during acute sepsis. *Crit Care Med* 1990; 18: 851-857.
 70. Drop LJ, Scheidegger D. Plasma ionized calcium concentration. *J Thorac Cardiovascular Surg* 1980; 79: 425-431.
 71. Scheidegger D, Drop LJ, Schellenberg JC. Role of the systemic vasculature in the hemodynamic response to changes in plasma ionized calcium. *Arch Surg* 1980; 115: 206-211.
 72. Clark RC, Gallo JA, Smith R. The systemic and pulmonary vascular effects of calcium in the post-op low cardiac output state. *Abstr. Anesth Analg* 1988; 67: 41.

73. Gallagher JD, Geller EA, Moore RA. Hemodynamic effects of calcium chloride in adults with regurgitant valve lesions. *Anesth Analg* 1984; 63: 723-728.
74. Johnston WE, Robertie PG, Butterworth F. Is calcium or ephedrine superior to placebo for emergence from cardiopulmonary bypass? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992; 6: 528-534.
75. Hysing ES, Chelly JE, Jacobson L. Cardiovascular effects of acute changes in extracellular ionized calcium concentration induced by citrate and CaCl₂ infusions in chronically instrumented dogs, conscious and during enflurane, halothane, and isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1990; 72: 100-104.
76. Ringer S. A third contribution regarding the influence of the inorganic constituents of the blood on the ventricular contraction. *J Physiol (London)* 1883; 4: 222-225.
77. Sonnenblick EH. Force-velocity relations in mammalian heart muscle. *Am J Physiol* 1962; 202: 931-937.
78. Parmley WW, Sonnenblick EH. Relation between mechanics of contraction and relaxation in mammalian cardiac muscle. *Am J Physiol* 1969; 216: 1084-1091.
79. Mosca SM, Borelli RR, Cingolani HE, Gelpi RJ. Effects of calcium on left ventricular diastolic function in anesthetized dogs. *Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam* 1991; 41: 325-336.
80. Pagel S, Kampine JP, Schmeling WT, Warrler DC. Reversal of volatile anesthetic-induced depression of myocardial contractility by extracellular calcium also enhances left ventricular diastolic function. *Anesthesiology* 1993; 78: 141-154.
81. Dazai Y, Kohara K, Iwata T. Cardiovascular effect of oral calcium supplementation: Echocardiographic study in patients with essential hypertension. *Angiology* 1996; 47: 273-280.
82. Prielipp RC, Hill T, Washburn D. Circulating calcium modulates adrenaline induced cyclic adenosine monophosphate production. *Cardiovasc Res* 1989; 23: 838-841.
83. Kafiludbi R, Kennedy RH, Seifen E. Effects of buffer magnesium on positive inotropic agents in guinea pig cardiac muscle. *Eur J Pharmacol* 1989; 165: 181-189.
84. Malcom DS, Holady JW, Chmow B et al. Calcium and calcium antagonists in shock and ischaemia. In: Chmow B ed *The Pharmacological Approach to the Critically Ill Patient*, 2nd Ed Baltimore: Williams & Wilkins, 1988; 889-900.
85. Zemmerman AN, Daems W, Hulsman WC et al. Morphological changes of heart muscle caused by successive perfusion with calcium-free and calcium-containing solutions (calcium paradox). *Cardiovascular Research* 1967; 1: 201.
86. Shen AC, Jennings RB. Myocardial calcium and magnesium in acute ischemic injury. *American Journal of Pathology* 1972; 67: 417-440.
87. Shen AC, Jennings RB. Kinetics of calcium accumulation in acute myocardial ischemic injury. *American Journal of Pathology* 1972; 67: 441-452.
88. Silverman HS. Mitochondria free calcium regulation in hypoxic and reoxygenation relation to cellular injury. *Basic Res Cardiol* 1993; 88: 483-494.
89. Nyler WG. The role of calcium in the ischemic myocardium. *Am J Pathol* 1989; 102: 262-270.
90. Cheng H, Lederer MR, Lederer WJ. Calcium sparks and (Ca²⁺)_i waves in cardiac myocytes. *Am J Physiol (Cell Physiol)* 1996; 270: C148-C159.
91. Thandroyen FT, Bellotti D, Katayama A. Subcellular electrolyte alterations during progressive hypoxia and following reoxygenation in isolated neonatal rat ventricular myocytes. *Circ Res* 1992; 71(1): 106-119.
92. Hines R. Preoperative and postoperative use of inotropics in cardiac surgery. *J Cardiothorac Anesth* 1990; 6(suppl 5, col 4): 29-33.
93. Luna P. Disfunción miocárdica perioperatoria en anestesia vascular. En Luna P: *anestesia Cardiovascular*. 2ª edición. México. McGraw Hill-Interamericana 1997; 375-383.
94. Nayler WG. Basic mechanism involved in the protection of the ischemic myocardium. The role of the calcium antagonist. *Drugs* 1991; 42: 21-27.
95. Chavez E, Tellez F, Pichardo J, Milan R, Cuellar A, Carvajal K, et al: On the protection by ketorolac of the reperfusion - induced heart damage. *Comp Biochem Physiol (C)* 1996; 115(1): 95-100.
96. Karam SM, Lojeski EW, Haynes DH, Bina S: Intravenous lecithin coated microcrystals of dantrolene are effective in the treatment of malignant hyperthermia; a investigation in rats, dogs and swine. *Anesth Analg* 1996; 82(4): 796-802.
97. Ramess J, Balnitkar SS: Identification of dantrolene binding sites in porcine skeletal muscle sarcoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 1995; 270(31): 1865-1872.
98. Lenzen C, Roewer N, Wappler F, Kochling A, Steinfaht M: Modulation of the ryanodine induced contractures in the human skeletal muscle pre treated with dantrolene. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39(3):343-346.
99. Benders AA, Veerkamp JH, Osterhof A, Jonge RJ, Bindels R: Ca²⁺ homeostasis in Brody's disease. A study in skeletal muscle and cultured muscle cells and the effects of dantrolene and verapamil. *J Clin Invest* 1994; 94(2):741-748.
100. Shan J, Benishin CG, Lewanczuk RZ, Pang PK. Mechanism of the vascular action of parathyroid hypertensive factor. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23: S1-8.
101. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-415.
102. Wollheim CB, Kikuchi M, Renold AE, Sharp GWG: The roles of intracellular and extracellular Ca⁺⁺ in glucose-stimulated byphasic insulin release by rat islets. *J Clin Invest* 1978; 62: 451-458.
103. Wollheim CB, Sharp WG: Regulation of insulin release by calcium. *Physiol Rev* 1981; 61: 914-965.