

Anestésicos Halogenados y Protección Miocárdica

Dr. Mario Villarejo-Díaz
Profesor de Farmacología y Anestesia
Facultad de Medicina, UNAM.

Anestesia en México 2013;25(3):33-39

RESUMEN

Todos los anestésicos inhalatorios tienen efectos depresores cardíacos que disminuyen la demanda de oxígeno miocárdico y con ello pueden mejorar el balance de oxígeno miocárdico durante la isquemia. La evidencia experimental ha demostrado que mediante efectos indirectos los agentes anestésicos volátiles brindan protección cardíaca.

También los anestésicos inhalatorios ofrecen protección mediante una acción directa contra la isquemia y el daño miocárdico. La implementación de estos efectos durante la anestesia clínica puede proporcionar una acción preventiva o terapéutica contra la disfunción cardíaca isquémica durante el periodo perioperatorio.

Un meta análisis reciente demostró que desflurano y sevoflurano reducen la mortalidad postoperatoria y la incidencia de infarto al miocardio después de cirugía cardíaca, con ventajas significativas en términos de liberación de troponina miocárdica postoperatoria, necesidad de soporte inotrópico, tiempo de ventilación mecánica, así también como en la reducción en el tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y promedio de estancia hospitalaria.

La más reciente guía del Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón recomienda el uso de agentes anestésicos halogenados durante la cirugía no cardíaca para el mantenimiento de la anestesia general en pacientes con riesgo de infarto al miocardio

Palabras clave: Anestésicos, inhalación, Desflurano, Isoflurano, Sevoflurano.

ABSTRACT

All volatile anesthetics have cardiac depressant that decrease myocardial oxygen demand and may thus improve the myocardial oxygen balance during ischemia. Recent experimental evidence has clearly demonstrated that, in addition to these indirect effects, volatile anesthetic agents also directly protect from ischemic myocardial damage.

Implementation of these effects during clinical anesthesia can additional tool for treatment or prevention of ischemic cardiac dysfunction during the perioperative period.

A recent meta-analysis showed that desflurane and sevoflurane reduce postoperative mortality and the incidence of myocardial infarction following cardiac surgery, with significant advantages in terms of postoperative cardiac troponin release, need for inotropic support, and time on mechanical ventilation, as well as in time spent in the intensive care unit and overall hospital stay.

The most recent American college of Cardiology/American heart Association Guidelines recommend the use of volatile anesthetic agents during non-cardiac surgery for maintenance of general anesthesia in patients at risk for myocardial infarction (MI).

Key words: Anesthetics, inhalation, Desflurane, Isoflurane, Sevoflurane.

Objetivos

Las metas de esta presentación son demostrar que:

1. El acondicionamiento isquémico (PCI) en animales y el pre acondicionamiento anestésico (PCA) en humanos, ofrecen cardioprotección contra los eventos isquémicos del corazón.
2. El PCA por anestésicos halogenados es una acción farmacológica independiente de las acciones anestésicas de estos agentes.
3. El PCA es una forma de acondicionamiento farmacológico (PCF) de los anestésicos halogenados contra la isquemia y la disfunción miocárdica.
4. La evidencia clínica disponible sugiere la inclusión de un anestésico halogenado en el plan anestésico del paciente con enfermedad coronaria y en aquellos con riesgo de infarto al miocardio (IM).
5. Desflurano o Sevoflurano constituyen una buena elección en pacientes con enfermedad coronaria sometidos a cirugía no cardíaca y en aquellos con riesgo de isquemia miocárdica en el perioperatorio.
6. Desflurano y Sevoflurano brindan protección miocárdica significativa contra la isquemia y mejoran la función miocárdica en el posoperatorio de pacientes sometidos a cirugía de arterias coronarias y en el bypass cardiopulmonar.
7. Los anestésicos intravenosos, principalmente Propofol, no ofrecen protección cardíaca significativa en humanos.

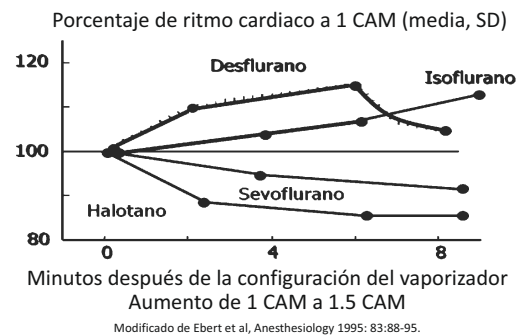
Introducción

Desde hace varios años se acepta que todos los potentes anestésicos inhalatorios tienen efectos depresores sobre el corazón. Sin embargo, la disminución en la demanda del consumo de oxígeno que producen estos agentes, puede mejorar el balance de oxígeno miocárdico durante la isquemia. (Esta es la base que fundamenta en parte, el mecanismo indirecto que dio origen más tarde al concepto de protección miocárdica) Por otro lado, durante el mantenimiento de la anestesia (en estado estable) a 1 CAM y en ausencia de estimulación quirúrgica, los anestésicos halogenados muestran efectos muy similares a nivel cardiovascular, particularmente sobre la frecuencia cardíaca y la presión arterial.

A concentraciones equipotentes de 1 CAM y sin

estimulación quirúrgica, todos los anestésicos halogenados (desflurano, isoflurano y sevoflurano) disminuyen la presión arterial, principalmente a través de disminuir la resistencia vascular sistémica, mientras mantienen el gasto cardíaco. Sin embargo, el halotano disminuye la presión arterial mediante la disminución del gasto cardíaco. (Esta es la causa por la cual todos los anestésicos halogenados producen hipotensión arterial, pero a diferencia de los éteres halogenados como el desflurano, isoflurano y sevoflurano que causan vasodilatación, el halotano produce hipotensión a través de disminuir el volumen de sangre expulsado por el ventrículo izquierdo) Por otro lado, los niveles profundos de anestesia (superiores a 1 CAM) y la anestesia prolongada pueden aumentar la frecuencia cardíaca. La figura 1 muestra los efectos a nivel cardiocirculatorio de los anestésicos halogenados a 1 y 1.5 CAM.

Figura 1. Umbral cardiocirculatorio de los anestésicos halogenados



La estimulación quirúrgica aumenta la frecuencia cardíaca y la presión arterial con todos los anestésicos halogenados. Debido a que la CAM por definición, solamente impide o bloquea la respuesta a la incisión de la piel en el 50% de la población, durante la anestesia general balanceada se emplean agentes coadyuvantes como los analgésicos opioides o se aumenta la concentración (CAM) del anestésico. (Esta es la razón por la cual la mayor parte de los anestesiólogos utilizan analgésicos potentes como el Fentanyl durante la cirugía con la finalidad de disminuir la concentración de los anestésicos halogenados, concepto que también se define como “anestesia multimodal”).

La CAM-BAR expresa la concentración del anestésico que impide o bloquea (hasta un 98%) las respuestas cardiocirculatorias a la estimulación quirúrgica. La CAM y la CAM-BAR disminuyen con la adición de N2O y la administración de fentanyl (por ejemplo 3 µg/kg/IV).

(Durante la anestesia con desflurano es importante recomendar a los anestesiólogos que la dosis de fentanyl debe ser cuando menos 3 µg/kg/IV. 10 minutos antes del inicio de la cirugía, esta dosis en adultos y en niños mayores de cinco años impedirá en la mayoría de los casos que el paciente presente hipertensión o taquicardia en respuesta a la cirugía)

La CAM-Awake o CAM-despierto define la concentración del anestésico que proporciona amnesia (equivalente al 33% de la CAM), y esta concentración marca el inicio de la analgesia. (Esta concentración de CAM-despierto es la concentración mínima que debe ser utilizada para obtener el beneficio de la amnesia y analgesia, concentraciones menores que la CAM-despierto carecen de utilidad terapéutica)

La CAM para todos los anestésicos disminuye con la administración de potentes analgésicos opioides (fentanyl, remifentanyl, etc.). El óxido nitroso, la clonidina y otros fármacos depresores del SNC, también disminuyen la CAM. Otras condiciones fisiológicas (edad, embarazo) también producen modificaciones de la CAM. El cuadro 1 muestra la CAM, la CAM despierto, la CAM-BAR y la concentración del anestésico que debe seleccionarse en el dial del vaporizador equivalente a la CAM-BAR.

Cuadro 1. Cam, Cam despierto y Cam bar de anestésicos halogenados.

Pacientes con edad de 30 a 55 años

Agente anestésico	CAM O ₂	60%-70% N ₂ O	CAM _{DESPIERTO}	CAM _{BAR}	%DIAL = CAM _{BAR}
Desflurano	6.00%	2.83%	2.42%	1.30 CAM	7.8%
Sevoflurano	2.1%	0.66%	0.61%	2.24 CAM	4.40%
Isoflurano	1.15%	0.50%	0.39%	1.30 CAM	1.5%
Halotano	0.77%	0.29%	0.41%	1.45 CAM	1.11%

Modificado de Eger EI II, et. al. Context-Sensitive Decrement Times for Inhaled Anesthetics. Anesth. Analg 2005; 101:688-96

Aunque la protección cardiaca es una evidencia clínicamente aceptada para todos los anestésicos halogenados, a la fecha, no se ha definido con exactitud la concentración anestésica mínima (CAM) con la cual los anestésicos halogenados proporcionan protección miocárdica (CAM-PMC). (Como se verá más adelante la protección miocárdica que brindan los anestésicos halogenados se presenta con diversas concentraciones de estos agentes, desde concentraciones del CAM-despierto o más bajas hasta concentraciones superiores al CAM-BAR).

Antecedentes de PCI y PCA

En 1986 Murry y colaboradores¹ demostraron que la oclusión breve de 5 minutos, de la arteria coronaria circunfleja izquierda previa (40 minutos antes) a la oclusión, reduce en un 75% el infarto al miocardio. Este fenómeno lo llamó “precondicionamiento isquémico” (PCI). Sin embargo, el PCI en humanos no es factible porque un episodio isquémico puede reducir la reserva cardiaca y exacerbar la sintomatología.

En 1988, Warltier y colaboradores² demostraron que el pretratamiento con halotano o isoflurano mejora la función ventricular sistólica en perros después de 15 minutos de oclusión de la arteria coronaria descendente anterior izquierda.

En 1997, Cason y colaboradores³ informan que la administración previa de isoflurano disminuye el tamaño del infarto en conejos e introducen el concepto de “precondicionamiento anestésico” (PCA). Desde entonces una gran cantidad de estudios en animales y en humanos han confirmado que la administración de anestésicos halogenados antes de la isquemia protege significativamente contra la isquemia subsecuente y la lesión por reperfusión, con una mejor recuperación de la función contráctil después de la isquemia, así, como una reducción del tamaño del infarto.

También los analgésicos opioides pueden conferir protección de forma independiente y complementar las acciones protectoras de los anestésicos halogenados. El precondicionamiento con remifentanyl y probablemente con fentanyl, confiere cardioprotección por sus acciones sobre los receptores de opioides delta y kappa. La morfina muestra acciones sobre los canales de **KATP** mitocondriales y sobre los receptores de opioides que incrementan el PCA que produce el isoflurano.

Sin embargo, los anestésicos intravenosos, sobretudo el propofol, el etomidato y la ketamina no brindan protección cardiaca en forma significativa en animales ni en humanos. (Este aspecto es muy importante de resaltar como la ventaja más significativa que tienen los anestésicos halogenados sobre los anestésicos intravenosos particularmente la anestesia intravenosa con propofol “TIVA”)

Por otro lado, el reporte de Reiz y colaboradores⁴ en 1983, en donde se informa que el isoflurano es un poderoso vasodilatador coronario que podría causar “robo coronario” en pacientes con enfermedad coronaria, ha

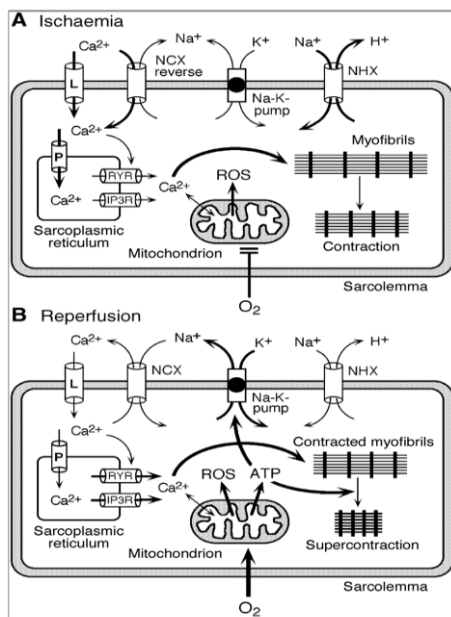
quedado en el olvido, particularmente porque se demostró que en ese estudio, no se controló estrictamente la función hemodinámica y que probablemente la reducción del flujo coronario fue resultado de hipotensión. Además, Reiz y colaboradores no utilizaron en sus pacientes analgésicos opioides (un procedimiento estándar en cirugía cardíaca).

Mecanismos de la isquemia miocárdica

El curso de los efectos en el tiempo de la isquemia en el tejido cardíaco es bien conocido. Durante la isquemia miocárdica hay una marcada reducción de la función contráctil resultado de la disminución de la producción de ATP a los pocos segundos después del inicio de la isquemia. El flujo de iones de potasio es responsable de las alteraciones del segmento ST. En minutos, se desarrolla una acidosis intracelular asociada con un incremento del calcio y el inicio del edema celular. Más tarde, las lesiones celulares se vuelven irreversibles. La ultra estructura de la célula se altera y las macromoléculas (creatinkinasa-mioglobina y troponinas) son liberadas.

El aumento en la concentración de calcio citosólico y mitocondrial juega un papel central en el daño a las células y sus membranas. La figura 2 muestra los cambios y consecuencias del flujo de cationes durante la isquemia y la reperfusión.⁵

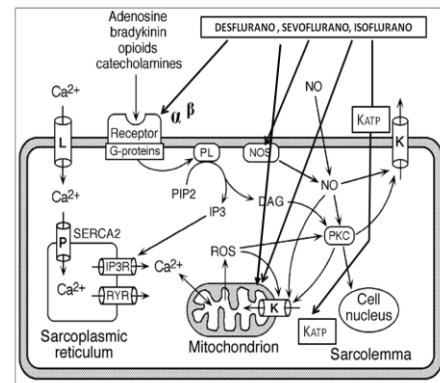
Fig.2. Cambios y consecuencias del flujo de cationes durante la isquemia y la reperfusión



Mecanismo de acción del PCI y PCA

Los anestésicos halogenados protegen al corazón y tal vez a otros órganos vitales mediante varios mecanismos que son comunes en el PCI y el PCA, e incluyen varias vías endógenas de transducción de señales cuya vía final común es el control del calcio citosólico y mitocondrial a través de los canales de KATP presentes en el sarcolema y las mitocondrias.⁵

Fig. 3 Principales vías y señales del PCI y PCA



En la cascada de eventos que concurren en el PCA participan los siguientes mediadores: las proteínas inhibitoras ligadoras del nucleótido de guanina, la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO), los receptores tipo 1 de adenosina (A1), la proteincinasa C (PKC), la sintetasa del óxido nítrico, la inhibición de mediadores inflamatorios como la Interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNFα), así como la ciclooxigenasa 2 (COX-2).

El estímulo isquémico causa la liberación de mediadores de estrés como adenosina, bradicinina, norepinefrina y opioides. Los mecanismos del PCI envuelven varios tipos de detonadores gatillo y mediadores, tal como se observa en la Fig. 3. En el PCA, Los anestésicos halogenados actúan modulando las proteínas G, estimulando la proteincinasa (PKC) y otras cinasas intracelulares o de manera directa induciendo las mitocondrias para generar especies reactivas de oxígeno (ERO) que incrementan la actividad d los canales de KATP a través de más de una vía. Los anestésicos halogenados también pueden abrir en forma directa los canales de KATP. Es probable que los canales de potasio sensibles al trifosfato de adenosina (KATP) tanto del sarcolema como de las mitocondrias actúen como efectores finales.⁵

Los anestésicos halogenados, particularmente desflurano y en menor grado isoflurano pueden estimular los receptores adrenérgicos y generar la liberación de catecolaminas (acción simpaticomimética) y con ello contribuir a los efectos benéficos del PCA. De hecho, el desflurano a través de su acción simpaticomimética, puede producir mayor protección contra la hipoxia al causar mayor liberación de catecolaminas en el tejido cardiaco que otros anestésicos halogenados.⁽⁵⁾⁽⁶⁾ Esto puede explicar las diferencias en los resultados clínicos entre desflurano vs sevoflurano y particularmente entre anestésicos halogenados vs anestésicos intravenosos (propofol) ya que estos agentes no tienen acciones simpaticomiméticas. Como se ha demostrado (ver más adelante), los pacientes que reciben anestesia con desflurano requieren de menor soporte de inotrópicos, menor tiempo de ventilación mecánica y tiempos más cortos en la UCI que aquellos que reciben anestesia con sevoflurano o propofol.⁶⁻⁹ (La acción simpaticomimética del desflurano parece ser la base farmacológica que explica las diferencias entre este agente y sevoflurano y especialmente contra propofol. La liberación de catecolaminas puede explicar la menor necesidad de inotrópicos y soporte ventilatorio en los pacientes que recibieron desflurano durante el bypass cardiopulmonar)

Durante el PCA los anestésicos halogenados, también causan disminución de los neutrófilos y de la agregación plaquetaria en la pared vascular (precondicionamiento endotelial?) y de esta manera contribuyen al mecanismo cardioprotector.⁵ El umbral de protección cardiaca representa entonces, la suma de la actividad de varios mediadores. La participación multimodal de todos estos mediadores tanto en el PCI como en el PCA constituye la base fundamental de la protección cardiaca.

Evidencia experimental y clínica

En el PCI la aplicación breve de un periodo de isquemia subletal condiciona una respuesta adaptativa que conduce a una mejor y mayor protección contra un periodo posterior de isquemia letal.

A diferencia del PCI el PCA no requiere de un periodo previo de isquemia. El PCA depende de la concentración del agente anestésico y del tiempo de aplicación del agente anestésico administrado.

Como se mencionó anteriormente, el PCA es generado

por una “cascada multimodal” de eventos en donde participan mecanismos farmacológicos no relacionados con las acciones anestésicas de los agentes halogenados, por lo que también se le llama precondicionamiento farmacológico (PCF).⁶

Dos ventanas o fases de protección han sido descritas: Una ventana o fase temprana o precondicionamiento clásico (PC) que persiste durante una o dos horas y una ventana o fase tardía o precondicionamiento tardío (PT) que aparece después de 24 hrs y persiste hasta 72 hrs. A pesar que el precondicionamiento temprano y tardío comparte muchas características, probablemente envuelven diferentes vías de señalización que aun no han sido aclaradas. Los canales de potasio dependientes de ATP en las membranas mitocondriales, las especies reactivas de oxígeno la cascada de apoptosis celular, el óxido nítrico y la sobrecarga de calcio intracelular parecen jugar un papel central en el precondicionamiento. Los anestésicos volátiles, in vivo, disminuyen los neutrófilos y la adhesión plaquetaria en la pared vascular (precondicionamiento endotelial). In vitro, también causan una reducción de la muerte celular (apoptosis) inducida por citocinas, ambos fenómenos pueden explicar en parte la protección del PCA. El precondicionamiento endotelial mediante anestésicos halogenados puede proteger todos los órganos, no sólo el corazón, y pueden hacerlo durante un tiempo prolongado (hasta un mes).

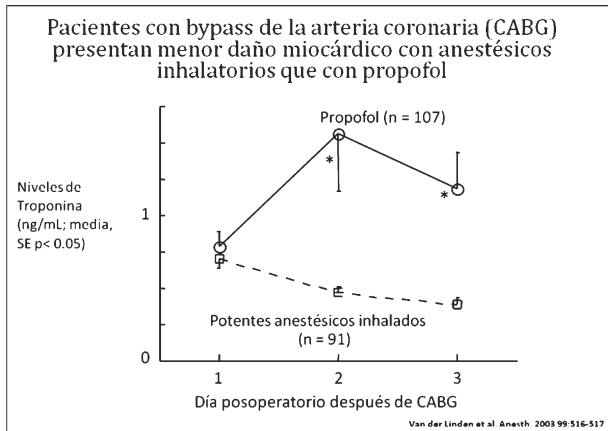
Por otro lado, los anestésicos halogenados mediante el PCA producen activación de los canales de KATP, y pueden proteger el corazón al producir vasodilatación coronaria e incrementar la circulación colateral. El isoflurano confiere protección independiente de la circulación colateral, lo que contrasta con el estudio de Reiz y col. (ver antecedentes del PCA) en concentraciones que exceden la CAM.

La evidencia experimental en varias especies de animales (ratas, conejos, perros, etc.) y en tejidos aislados, así como en estudios en humanos ha demostrado el beneficio de los efectos de cardioprotección mediante el PCI o el PCA.^{5,6}

Los protocolos de PCA han sido conducidos en pacientes sometidos a cirugía cardiaca, principalmente en bypass de arterias coronarias. Como la isquemia miocárdica es una parte integral de este tipo de cirugía, ello permite hacer una secuencia del fenómeno

precondicionamiento/isquemia/reperfusión en protocolos randomizados de estudios clínicos. Tal como se muestra en la figura 4.

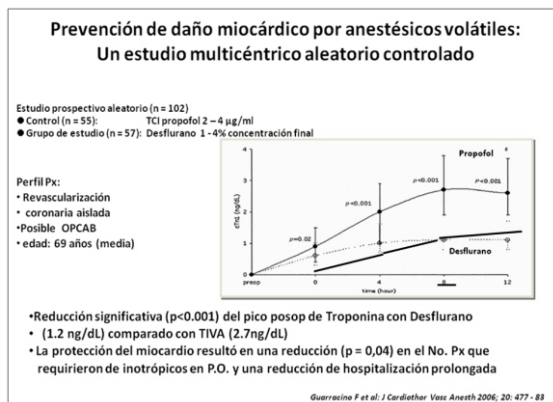
Figura 4. Nivel de daño miocárdico: Anestésicos halogenados contra propofol



Los nuevos anestésicos halogenados desflurano y sevoflurano, que muestran una captación y eliminación más rápidas gracias a su bajo coeficiente de solubilidad sangre/gas, pueden representar una buena elección para reducir el daño miocárdico cuando se anticipa daño iatrogénico durante la cirugía.⁶⁻⁸

La Figura 5 muestra los resultados de un estudio multicéntrico aleatorio controlado en pacientes sometidos a cirugía de arterias coronarias bajo anestesia comparativa desflurano contra propofol.

Fig. 5 Prevención de daño miocárdico por anestésicos halogenados



Desflurano y sevoflurano preservan mejor la función miocárdica después de bypass cardiopulmonar, con menor evidencia de daño miocárdico y una mejor función miocárdica en el posoperatorio comparado con un régimen de anestesia intravenosa (TIVA).^{7,8}

Existe una clara evidencia de que los anestésicos halogenados a diferencia de los anestésicos intravenosos (propofol, ketamina, etomidato), son capaces de proteger al miocardio contra los daños de la isquemia reversible e irreversible.^{5,6}

Varios estudios multicéntricos han demostrado que los pacientes anestesiados con desflurano o sevoflurano, muestran una reducción en la mortalidad posoperatoria y una menor incidencia de infarto al miocardio después de cirugía cardiaca, con ventajas significativas en el posoperatorio en términos de necesidad de soporte con inotrópicos, tiempo de ventilación mecánica, tiempo de estancia en la UCI y promedio de estancia hospitalaria.^{8,9}

También, se ha demostrado con desflurano y sevoflurano que los pacientes muestran una mejor función miocárdica y protección contra la isquemia, como lo demuestran la disminución del péptido natriurético cerebral (marcador de disfunción miocárdica) y los valores más bajos de troponina I, la cual es un indicador de necrosis miocárdica.^{9,10}

Conclusiones

La protección miocárdica que brinda el PCA es una evidencia clínicamente demostrada y aceptada.

Desflurano y sevoflurano proporcionan protección cardiaca significativa contra la isquemia, daño por reperfusión y disfunción miocárdica durante la cirugía de arterias coronarias y el bypass cardiopulmonar.^{9,10}

Los analgésicos opioides como el fentanyl y el remifentanyl complementan el PCA y continúan siendo un estándar en cirugía cardiaca.

La anestesia intravenosa con propofol (TIVA) no ofrece protección cardiaca significativa.

La más reciente guía del **Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón**¹¹ recomienda el uso de un agente anestésico halogenado durante la cirugía no cardiaca para el mantenimiento de la anestesia general en pacientes con riesgo de infarto al miocardio.

Referencias

1. Murry CE, et al: Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986; 74:1124-1136.
2. Warltier DC, et al: Recovery of contractile function of stunned myocardium in chronically instrumented dogs is enhanced by halothane or isoflurano. *Anesthesiology*. 1988; 69:552-565.
3. Cason BA, et al: Anesthetic-induced preconditioning: previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits. *Anesthesiology*. 1997; 87:1182-1190.
4. Reiz S, et al: Isoflurane a powerful coronary vasodilator in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology*. 1983;59:91-97.
5. Zaugg M, et al: Myocardial injury and its prevention in the perioperative setting *Br. J Anesthesia*. 2004;93:21-33
6. De Hert S G, et al: Cardioprotection with volatile anesthetic: Mechanisms and clinical implications. *Anesth Analg*. 2005;100:1584-1593.
7. De Hert S G, et al: Choice of primary anesthetic regimen can influence care unit length of stay coronary surgery with cardio pulmonary bypass. *Anesthesiology*. 2004;101:9-20.
8. Guarrancino F, et al: Myocardial damage prevented by volatile anesthetic: A multicenter randomized controlled study. *J Cardiothoracic Anesth*. 2006; 20:477-483.
9. Tritapepe L, et al: Cardiac protection by volatile anesthetics: a multicentre randomized controlled study in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Eur J Anesthesiology*. 2007; 24:323-331.
10. Landoni G, et al: Cardiac protection by volatile anesthetics. A review *Minerva Anestesiologica*. 2008;74:1-5.
11. Fleisher I A, et al: Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1707-1732.