

# Halogenados en circulación extracorpórea. Efectos más allá de la anestesia

*Halogenated in extracorporeal circulation. Effects beyond anesthesia*

DR. LLEFER V. SANCHEZ V.<sup>1</sup>, DR. RAMÓN POL PICHARDO<sup>1</sup>, PRAXEDES FELIZ<sup>2</sup>.

1. Anestesiólogo Cardiovascular. Dpto. Cirugía Cardiovascular. Centro de Diagnóstico Medicina Avanzada y Telemedicina (CEDIMAT). Santo Domingo R.D.

2. Perfusionista. Dpto. Cirugía Cardiovascular. CEDIMAT. Santo Domingo R.D.

## RESUMEN

La administración de Sevoflurano durante el transoperatorio en pacientes cardiopatas, intervenidos de cirugía de revascularización miocárdica con circulación extracorpórea ha mostrado un efecto cardioprotector; ya que, en condiciones de control hemodinámico, en nuestro estudio redujo los niveles de los biomarcadores de lesión miocárdica, troponina I.

Teniendo en cuenta que esta protección miocárdica producida por los anestésicos halogenados en cirugía cardíaca ya es un hecho comprobado y que su beneficio es cada vez mayor cuando se administra durante todo el período de la cirugía, inclusive durante la circulación extracorpórea, esta técnica ha venido obteniendo un espacio de mayor relevancia en todos los centros de cirugía cardíaca. Por lo que, mejora no solo la estabilidad del paciente en el intraoperatorio, sino también contribuye, a corto y largo plazo, con la reducción de la morbimortalidad posoperatoria.

**Palabras clave:** Precondicionamiento cardíaco, sevoflurano, circulación extracorpórea.

The administration of intra and postoperative Sevoflurane in cardiac patients, undergoing surgery for myocardial revascularization with extracorporeal circulation has shown a cardioprotective effect; since, under conditions of hemodynamic control, in our study, it reduces the levels of biomarkers of myocardial injury, troponin I. Taking into account that this myocardial protection produced by halogenated anesthetics in cardiac surgery is already a proven fact and that its benefit is increasing when its administered during the entire period of surgery, including during extracorporeal circulation, this technique has been obtaining a most relevant space in all cardiac surgery centers. Therefore, it improves not only the stability of the patient in the intraoperative period, but also contributes, in short and long term, to the reduction of postoperative morbidity and mortality.

**Keywords:** Cardiac preconditioning, sevoflurane, extracorporeal circulation.

## INTRODUCCIÓN

Las ciencias médicas están en constante evolución y desarrollo, los halogenados en circulación extracorpórea (CEC) no es ajena a estas tendencias de progreso, luego de ser una práctica olvidada durante mucho tiempo y desplazada por las técnicas de anestesia endovenosa total (TIVA), en los últimos años ha habido un resurgimiento en su uso y entendimiento por parte del perfusionista; ya que, innumerables investigaciones han demostrado y confirmado las propiedades cardioprotectoras que ejercen los agentes inhalados al ser utilizados durante el periodo de circulación extracorpórea.<sup>1-3</sup>

La razón por lo que los inhalatorios han recuperado su sitio protagónico en los profesionales de la perfusión, para el mantenimiento de la anestesia durante el periodo de bomba, ha sido el advenimiento de nuevos agentes halogenados de acción breve; como el sevoflurano, el reciente furor por el uso de técnicas quirúrgicas en normotermia, así como la innovación en nuevos equipos de monitorización (tanto en neuroprotección, como en la profundidad anestésica).<sup>4</sup>

Anteriormente se afirmaba que los anestésicos inhalatorios tenían efectos indirectos sobre el miocardio en lo concerniente al acondicionamiento cardiaco. Actualmente se ha confirmado que el uso de halogenados ofrece un efecto cardioprotector directo, y que envuelve la manipulación de diversos caminos intracelulares que promueven la protección en contra de la necrosis miocárdica y lesión isquémica de reperfusión. Este mecanismo se produce por la activación por parte de los anestésicos de los canales de  $K_{ATP}$  dependientes lo que produce la inhibición de las células responsables de activar la adhesión y trasmigración de leucocitos, lo que mejora la reactividad vascular, preservando la capacidad de vasodilatación por activación de los canales de  $K_{ATP}$ ; reduciendo el calcio intracelular en el músculo liso vascular y posteriormente la liberación de óxido nítrico, lo que va a mejorar el aporte de oxígeno y en cierto modo la protección durante la isquemia.<sup>5,6</sup>

## MÉTODO

Se realizó un estudio prospectivo, doble ciego, de manera aleatoria, con el objetivo de determinar la eficiencia del sevoflurano como protector miocárdico vaporizado durante el periodo de circulación extracorpórea en pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria en el Centro de Diagnóstico Medicina Avanzada y Telemedicina (CEDIMAT).

Los candidatos deben de estar programados para cirugía electiva, con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo superior al 50%. Para tales fines se eligió una muestra de 100 pacientes, los cuales fueron distribuidos en 2 grupos de forma aleatoria. El grupo A, correspondientes a los sujetos que se les administró sevoflurano en concentraciones variables de 1,5-3% durante el periodo de circulación extracorpórea (n=50); y el grupo B, a los que se les proveyó anestésicos generales endovenosos (TIVA), para el mantenimiento de la anestesia (n=50). Los agentes anestésicos de este grupo fueron: fentanyl 100 µg/hr, midazolam 5 mg/hr, y propofol 50 mg/hr.

En ambos grupos la relajación neuromuscular se estableció con el relajante neuromuscular no despolarizante, vecuronio a dosis de 5 mg/hr.

Los objetivos de nuestra investigación fueron: determinar la eficacia de sevoflurano como protector miocárdico posterior a la circulación extracorpórea; así como, comprobar o refutar la estabilidad hemodinámica posoperatoria, evaluar su influencia en la reducción del periodo de intubación y el acortamiento de la estadía en la unidad de cuidados intensivos. Después de algunas aclaraciones durante la consulta preanestésica con relación a los objetivos generales del estudio, los pacientes firmaron los Términos del Consentimiento Informado.

La medicación preanestésica consistió en bromazepan (lexotan). a una dosis de 0,1-0,2 mg/kg por vía oral 60 minutos antes de la operación, hasta alcanzar la dosis máxima de 6 mg. Los pacientes fueron monitorizados en el quirófano con electrocardiografía de 5 derivaciones registrándose de manera continua las derivaciones II y V, la presión arterial invasiva a través de la arteria radial, la medición del gasto cardiaco a través del catéter de arteria pulmonar (Swan-Ganz), pulsioximetría, capnografía, temperatura faríngea y la vigilancia de la profundidad anestésica mediante la entropía. Los distintos hipnóticos se ajustaron para mantener un valor entre 40-60 Hz, asegurando así los valores de hipnosis y evitando la sobredosificación. La inducción de la anestesia fue efectuada con fentanyl 200 µg, midazolam 5 mg, y la relajación muscular se obtuvo con rocuronio 50 mg.

A continuación fue aplicada la ventilación manual bajo mascarilla e intubación traqueal con un tubo de diámetro

adecuado, instaurando a continuación la ventilación mecánica controlada por volumen, con un ventilador General Electric DATEX OHMEDA®, se ajustó un volumen corriente de 8 ml/kg, frecuencia respiratoria de 10 r/min, relación I:E=1:2, FiO<sub>2</sub>=60%, y PEEP=4 cm de H<sub>2</sub>O. Después de la anticoagulación con 400 U/kg de heparina, la CEC fue iniciada utilizando una bomba de rodillo, con un oxigenador de membranas y el cebado del circuito se realizó con: Ringer Lactato: 700 ml, 10 000 UI de heparina, 250 ml de gelafundin al 4%, 1 g de cefazolina, 60 mEq de bicarbonato de sodio, y 12,5 g de manitol al 20%.

El flujo de perfusión osciló entre 1,8 y 2,4 L/m<sup>2</sup> de superficie corporal, se mantuvo una presión arterial media entre 60 y 70 mmHg., se utilizó la técnica de hipotermia moderada (34°C) y el control gasométrico seriado. Las técnicas quirúrgicas que realizadas por parte del cirujano fueron las decididas por su práctica clínica habitual, no existieron maniobras de preconditionamiento quirúrgico en ninguna de ellas. Durante este intervalo, la hipnosis se mantuvo según el grupo a estudiar. Para la protección miocárdica se empleó cardioplejia sanguínea 4:1, con sangre autóloga del paciente.

Los componentes agregados de la solución de inducción son: NORMOSOL®-R 1 l, potasio hasta obtener una concentración de 90 mEq/l y bicarbonato de sodio 90 mEq/l, manitol 3 g, sulfato de magnesio 10 g, y lidocaína 140 mg. Y la cardioplejia de mantenimiento, administrada cada 20 min; estuvo constituida por 1 l de NORMOSOL®-R, potasio 27 mEq/l, 50 mEq/l de bicarbonato de sodio, manitol 2 g, sulfato de magnesio 5 g y lidocaína 100 mg.

La cardioplejia de inducción y mantenimiento se administró a 4°C de temperatura, con un volumen de 15 ml/kg de peso a una presión de perfusión de 150 mmHg para la cardioplejia anterógrada y entre 30-40 mmHg de presión para la retrograda, en contraparte la de mantenimiento, se administró a un volumen 7,5 ml/kg de peso. Entre 5-10 min antes del despinzamiento aórtico, se inicia administración de solución de reperfusión (*Hot Shot*); la que está compuesta por sangre a 37°C, lidocaína 100 mg, sulfato de magnesio 1 g, 40 mEq de bicarbonato de sodio, y 10 g de manitol.

Al final del periodo de CEC, se inician infusión de inotrópicos (dobutamina) con concentraciones iniciales de 5 µg/kg/min; y se varían los requerimientos según la hemodinamia presentada por el paciente hasta alcanzar la

estabilidad. Estas dosis se mantuvieron durante el traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos y hasta el momento de la indicación de la extubación traqueal; la cual fue iniciada cuando los pacientes estaban con ventilación espontánea, hemodinámicamente estables, conscientes y con respuesta a los comandos verbales. Las constantes hemodinámicas que se registraron para evaluar la recuperación postoperatoria son: frecuencia cardíaca, presencia de arritmias, tensión arterial media, gasto cardíaco a través del catéter de arteria pulmonar y presión telediastólica de ventrículo derecho e izquierdo.

## RESULTADOS

Del total de casos estudiados, el 48% correspondieron a mujeres y 52% a hombres. Las variables sociodemográficas y de intervenciones en la muestra arrojaron los siguientes datos: la edad promedio de los integrantes del grupo A fue de 68,3 años; mientras que para el grupo B fue de 78,4 años.

La fracción de eyección establecida por el ecocardiograma no presentó diferencias en los resultados pre y posquirúrgicos; para los del bloque A el valor fue de 61,6%, en contraste con los del B que concluyeron con 59,6%. El tiempo de circulación extracorpórea para el conjunto A fue de 107,26 minutos, y para el B de 96,3 min, con un tiempo de isquemia para el A que rondó los 82,45 min, y los del grupo B los 75,3 minutos. Los tiempos anestésicos finalizaron con 265,5 minutos para el A y 254,6 minutos para el B.

En lo concerniente a los tiempos de extubación, los resultados arrojados por el grupo A fueron de 6,30 horas; en comparación con los del B que requirieron un intervalo de 48,2 horas. La estabilidad hemodinámica fue mediada por las demandas de inotrópico (dobutamina) por parte de los sujetos dentro de la investigación, en donde se evidenció una disminución de un 36,2% para los de la categoría A en paralelo con los del B.

Al analizar los niveles de troponina I a lo largo del seguimiento observamos que, partiendo de valores basales, ambos grupos reportaron un aumento de las troponinas I a las 24 horas. Los integrantes del grupo A reportaron unos valores de troponina I de 0,54 ng/ml en contraste con los del equipo B que finalizaron con un promedio de 2,27 ng/ml. El límite normal de cuantificación de troponina I en nuestro hospital es de hasta 0,04 ng/ml. En el grupo Sevoflurano, la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos fue de 2,33 días, en contraposición con los del conjunto B que fue de 3,5 días.

## DISCUSIÓN

Cada año se realizan millones de intervenciones de cirugías coronarias en pacientes con alta morbilidad y mortalidad a nivel mundial. En el año 2011 se realizó una reunión de expertos con la intención de definir cuáles eran los fármacos o estrategias terapéuticas capaces de modificar la morbi-mortalidad perioperatoria del paciente con patología coronaria. Entre ellos los fármacos anestésicos halogenados fueron incluidos. Esto se debe a que a estos agentes les han atribuido propiedades que confieren, indiscutiblemente, protección miocárdica.

Los agentes halogenados son unos anestésicos adecuados farmacológicamente para hacer anestesia en pacientes con riesgo de isquemia, como se ha comentado previamente, poseen otras propiedades que los deberían hacer “superiores” a los agentes intravenosos; los fenómenos de acondicionamiento farmacológico: preconditionamiento y poscondicionamiento anestésicos. Son muchos los estudios en anestesia y cuidados críticos que han demostrado una disminución del daño orgánico; sobre todo miocárdico, en pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria utilizando un agente anestésico halogenado en lugar de Propofol.<sup>7,10,11</sup>

En nuestro estudio, los halogenados en cirugía cardiovascular han demostrado la capacidad de reducir la lesión miocárdica; con un descenso en los niveles de troponina I, la necesidad de fármacos inotrópicos se redujeron en un 36,2 % y la duración de la estancia en la UCI se acortó a 2,32 días a través de mecanismos de preconditionamiento cardíaco.

Esta investigación demuestra, que las estrategias ejecutadas tanto por parte del anestesiólogo; así como por el perfusionista en el quirófano, durante todo el tiempo quirúrgico, tienen repercusión tanto intraoperatoria como en el posoperatorio; con un efecto, que fue significativo, cuando el anestésico volátil (Sevoflurano), se administraba durante todo el procedimiento quirúrgico, a diferencia de su administración parcial en el mismo periodo, lo que brindó mayor protección y estabilidad hemodinámica.

De esta forma afirmamos que el anestesiólogo debe estar al tanto de la técnica a emplear y coordinar sus actuaciones con las del personal de circulación extracorpórea, para evitar que por una mala comunicación se realicen acciones que obliguen a medidas inútiles o perjudiciales para el paciente.

## CONCLUSIÓN

La administración de agentes inhalados durante todo el transoperatorio en pacientes cardiopatas, intervenidos de cirugía de revascularización miocárdica con circulación extracorpórea ha mostrado un efecto cardioprotector porque, en condiciones de control hemodinámico, redujo los niveles de los biomarcadores de lesión miocárdica, troponina I.

Por lo que quizás en un futuro sea posible establecer más investigaciones sobre los mecanismos moleculares y bioquímicos por los cuales el Sevoflurano realiza su efecto cardioprotector y diseñar terapias génicas o farmacológicas que ayuden a incrementar la protección miocárdica, basada en los efectos de los halogenados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Afilalo J, Rasti M, Ohayon SM, Shimony A, Eisenberg MJ. Off-pump vs. on-pump coronary artery bypass surgery: an updated meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Eur Heart J.* 2012; 33:1257-67.
2. Andre AC, Del Rossi A. Hemodynamic management of patients in the first hours after cardiac surgery. *Crit Care Med.* 2015; 33: 2082-93.
3. Baker RC, Armstrong MA, Allen SJ, McBride WT. Role of the kidney in perioperative inflammatory responses. *Br J Anaesth.* 2012; 88:330-334.
4. Balakumar P, Rohilla A, Singh M: Pre-conditioning and postconditioning to limit ischemiareperfusion myocardial injury: what could be the next footstep? *Pharmacol Res.* 2016; 57: 403412.
5. Beck-Schimmer B, Breitenstein S, Urech S, De Conno E, Wittlinger M, Puhani M, Jochum W, Spahn DR, Graf R, Clavien PA. A randomized Controlled Trial on Pharmacological Preconditioning in liver surgery using a volatile anesthetic. *Ann Surg.* 20014;248(6):909-918.
6. Bignami E, Greco T, Barile L, Silvetti S, Nicolotti D, Fochi O, Cama E, Costagliola R, Landoni G, Biondi-Zoccai G, Zangrillo A. The effect of isoflurane on survival and myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013; 27: 50- 58.
7. Bonventre JV. Kidney ischemic preconditioning. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012; 11: 43- 48.
8. Brown JR, Hernandez FJ, Klemperer JD, Clough RA, DiPierro FV, Hofmaster PA, Ross CS, O'Connor GT. Cardiac troponin T levels in on- and off-pump coronary bypass surgery. *Heart Surg Forum.* 20017;10(1):E42-6.
9. Butterworth J, Mackey D, Wasnick J. Anestesiología clínica de Morgan y Mikhail. 5a ed. México: Manual Moderno; 2014.
10. Cai J, Xu R, Yu X, Fang Y, Ding X. Volatile anesthetics in preventing acute kidney injury after cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 6 (14): 65-74.
11. Landoni G, Greco T, Biondi-Zoccai G, Nigro Neto C, Febres D, Pintaudi M, Pasin L, Cabrini L, Finco G, Zangrillo A. Anesthetic drugs and survival: a Bayesian network meta-analysis of randomized trials in cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2013; 111 (6):886-896.