



Área de Farmacología
Facultad de Medicina
Universidad de Málaga

TESIS DOCTORAL

EFEECTO ORGANOPROTECTOR DEL SEVOFLURANO EN CIRUGÍA CARDIACA



Marta Ramírez Aliaga

9 de Noviembre de 2015

Directores:

**José Luis Guerrero Orriach
Inmaculada Bellido Estevez**





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Marta Ramírez Aliaga

 <http://orcid.org/0000-0002-6890-7851>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Inmaculada Bellido Estévez, Profesora Titular de Farmacología y Terapéutica Clínica del Área de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga y **José Luis Guerrero Orriach** Médico Adjunto y Facultativo Especialista de Área (FEA) del Servicio de Anestesia, Reanimación y Medicina del Dolor del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga.

Certifican que:

Dña. Marta Ramírez Aliaga ha realizado los trabajos correspondientes a su Tesis Doctoral titulada “**EFFECTO ORGANOPROTECTOR DEL SEVOFLURANO EN CIRUGÍA CARDIACA**”, y su preparación para su lectura y defensa bajo nuestra dirección, planificación y supervisión.

Lo que firmamos en Málaga a 9 de Noviembre de 2015.

Dr. José Luis Guerrero Orriach Profa. Dra. Inmaculada Bellido Estevez



*A Mario, María y Fika,
os quiero*

*"Si he logrado ver más lejos, ha sido porque he subido
a hombros de gigantes".
Isaac Newton, 1643- 1727*



AGRADECIMIENTOS

Quiero mostrar mi más sincera gratitud a las personas que han hecho posible la realización de esta tesis doctoral.

En primer lugar, quiero agradecer a mis directores de tesis su ayuda y dedicación. A Inmaculada Bellido gracias por su esfuerzo y su admirable capacidad de trabajo. A José Guerrero gracias por la confianza que depositó en mi desde mis primeros años de residencia, gracias porque he llegado hasta aquí subida en sus "hombros de gigante".

A todos mis compañeros del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga por su inestimable ayuda y apoyo y, porque de una forma u otra, han hecho posible la realización de este proyecto.

A mis amigos de siempre, gracias por su paciencia, comprensión y buenos consejos; y a los que empezaron como compañeros y ahora son amigos.

Por las muchas casualidades en nuestras vidas y todas las que nos quedan por vivir juntos, a Mario.

A mis tías, a mi madrina y a mi padrino que con cada gesto destilan su cariño y pasión por nosotras.

A mi hermana, por su gran corazón, siempre mi ejemplo profesional y personal.

A mi madre, el pilar más importante de mi vida, por la que cada día que pasa siento una admiración infinita.

A los que ya no están, que me enseñaron a ser quien soy y siguen cuidándome desde arriba.

Marta Ramírez Aliaga



RESUMEN

Introducción:

Se ha comprobado que comparado con Propofol, la administración de Sevoflurano en el intraoperatorio de los pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica, disminuye el daño miocárdico a través de los mecanismos de acondicionamiento miocárdico (precondicionamiento farmacológico). Además pueden inducir protección cuando se administran después de la isquemia, durante el periodo de reperfusión (postcondicionamiento farmacológico), así como protección de otros órganos como el riñón. La mayor duración de la exposición intraoperatoria al Sevoflurano se correlaciona con un mayor grado de organoprotección para los pacientes. Hasta hoy muy pocos estudios han evaluado la aplicación de uno u otro fármaco hipnótico en el postoperatorio inmediato, como estrategia terapéutica beneficiosa en el postoperatorio en pacientes de cirugía de revascularización miocárdica. Hipotetizamos que frente a la anestesia con Propofol, la anestesia con Sevoflurano de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca y la prolongación de la misma durante el postoperatorio inmediato conseguirá, además de una mayor protección cardíaca, un mayor grado de nefroprotección, así como una disminución en los días de estancia en UCI.

Objetivos:

Por ello nos planteamos como objetivos: Evaluar los efectos de la administración de Sevoflurano en el intra y postoperatorio de los pacientes intervenidos de cirugía de revascularización miocárdica sin circulación extracorpórea, frente a Propofol en el grado de lesión/preservación miocárdica, y su repercusión en la función renal de estos pacientes. Determinar si el efecto beneficioso de Sevoflurano en el periodo intraoperatorio aislado o en el intra y postoperatorio, modifica la necesidad de uso de agentes inotrópicos y la estancia en la unidad de cuidados intensivos de los pacientes respecto a los tratados sólo con Propofol.

Material y métodos:

Durante un periodo de 18 meses, se ha enrolado 60 pacientes de forma consecutiva intervenidos de cirugía de revascularización miocárdica sin CEC, realizando un estudio prospectivo, observacional, aleatorizado, controlado, ciego para el analizador, con 3 brazos de estudio en función del tratamiento:

- Tratamiento 1: Anestesia y sedación postoperatoria basada en Propofol (PP).
- Tratamiento 2: Anestesia y sedación postoperatoria basada en Sevoflurano (SS).
- Tratamiento 3: Anestesia con Sevoflurano y sedación postoperatoria con Propofol (SP).

Se ha realizado un control y seguimiento de los pacientes para determinar el grado de preservación orgánica, en cuanto a función hemodinámica, parámetros analíticos con biomarcadores de daño miocárdico y función renal en 6 momentos distintos (previo a la esternotomía, al ingreso a la Unidad de Críticos, y a las 6 horas, 12 horas, 24 horas y 48 horas del inicio de la intervención).

Resultados:

Al analizar los niveles de troponina I a lo largo del seguimiento observamos un aumento estadísticamente significativo a las 24 horas en los grupos en los que se usaba Propofol, así los niveles de troponina I en el grupo SS ($0,5 \pm 0,4$ ng/ml) fueron significativamente menores que los niveles del biomarcador observados en el grupo SP ($1,61 \pm 1,30$ ng/mL, una razón de 1:3,22) y en el grupo PP ($2,27 \pm 1,5$ ng/ml, una razón de 1:1,40 respecto a SP y una razón de 1:4,54 respecto a SS) ($p < 0,05$). El péptido NT-proBNP mostró un incremento significativo entre los grupos a las 24 y 48 horas del postoperatorio, con niveles significativamente más bajos en el grupo SS (501 ± 280 pg/ml) en comparación tanto con SP (1270 ± 498 pg/ml, una razón de 1:2,53 respecto a SP) como con PP (1775 ± 527 pg/ml, una razón de 1:1,39 respecto a SP y una razón de 1:3,54 respecto a SS) ($p < 0,05$). Detectamos también diferencias en el uso de

fármacos inotrópicos, con un significativo menor uso de los fármacos inotrópicos a las 24 y 48 horas del postoperatorio en el grupo SS en comparación con SP y PP ($p < 0,05$). No hubo cambios significativos en los parámetros hemodinámicos a lo largo de los diferentes momentos de control del seguimiento. En relación con el efecto nefroprotector de los agentes anestésicos estudiados, no se encontraron diferencias en la producción de orina entre los tres grupos (SS $2,03 \pm 0,5$ ml/kg/h; PP $2,1 \pm 0,42$ ml/kg/h; SP $2,3 \pm 0,8$ ml/kg/h). En cuanto a los niveles séricos de creatinina, si bien las diferencias entre los grupos no fueron significativas, observamos que a las 48 horas postcirugía, los niveles de creatinina fueron mayores en el grupo PP ($0,86 \pm 0,07$ mg/dl) respecto a los grupos tratados con sevoflurano (SS y SP). Es más, en ambos grupos, SS y SP, los niveles de creatinina fueron inferiores, incluso, a los valores basales precirugía (grupo SS $0,75 \pm 0,5$ mg/dl, y grupo SP $0,78 \pm 0,24$ mg/dl). También se objetivó una disminución del tiempo de estancia en UCI con el uso de Sevoflurano intraoperatorio y mantenido como sedación postoperatoria.

Discusión:

El condicionamiento con halogenados parece estar basado en una señal dependiente de la dosis: el grado de protección está relacionada con la concentración de fármaco administrada y la duración de la propia administración. El Sevoflurano y posiblemente otros agentes anestésicos volátiles muestran prometedoras propiedades organoprotectoras después de cirugía cardíaca. Esto abre un nuevo campo de investigación y posibles terapias destinadas a la disminución de la lesión orgánica secundaria después de la lesión primaria.

Conclusiones:

La administración de Sevoflurano intra y postoperatorio en pacientes cardiopatas, intervenidos de cirugía de revascularización miocárdica sin circulación extracorpórea ha mostrado un efecto cardioprotector porque, en condiciones de control hemodinámico, redujo los niveles de los biomarcadores de lesión miocárdica, troponina I y el péptido NT-proBNP, y disminuyó la necesidad de uso de agentes inotrópicos frente a Propofol intra y postoperatorio. También ha presentado un efecto nefroprotector en comparación con el Propofol a las 48 horas de seguimiento al neutralizar el incremento postquirúrgico de los niveles de creatinina y urea séricas secundarias al efecto combinado de la patología, proceso quirúrgico y efecto de los agentes anestésicos en estos pacientes frente a Propofol intra y postoperatorio. El efecto organoprotector de Sevoflurano se hizo más manifiesto cuando el anestésico inhalatorio se utilizó también en la sedación postoperatoria. Además la administración de Sevoflurano intra y postoperatoria en estos pacientes, redujo el tiempo total de estancia en la unidad de cuidados críticos. La anestesia y sedación postquirúrgica con Sevoflurano es por tanto una opción terapéutica más eficaz y segura que la realizada con Propofol para este tipo de pacientes.

ÍNDICE

ÍNDICE	
1. Introducción	15
1.1. Cardiopatía isquémica. Definición y tratamiento quirúrgico	17
1.2. Cirugía de revascularización miocárdica con y sin circulación extracorpórea	19
1.3. Anestesia en cirugía cardíaca	22
1.3.1. Propofol en cirugía cardíaca	22
1.3.2. Anestésicos inhalatorios en cirugía cardíaca: Sevoflurano	23
1.4. Organoprotección: Cardioprotección y Nefroprotección	25
1.4.1. Cardioprotección	25
1.4.2. Nefroprotección	26
1.4.3. Precondicionamiento vs. Postcondicionamiento miocárdico	28
1.4.3.1. Precondicionamiento	28
1.4.3.2. Postcondicionamiento	30
1.4.3.3. Mecanismos de protección celular durante el precondicionamiento y postcondicionamiento	31
1.5. Sedación en pacientes críticos. Postoperatorio en cirugía de revascularización coronaria	35
1.6. Biomarcadores de función cardíaca y renal	38
1.6.1. Biomarcadores de función cardíaca	38
1.6.2. Biomarcadores de función renal	43
1.7. Hipótesis de trabajo	45
2. Objetivos	47
3. Material y métodos	51
3.1. Diseño del estudio	53
3.2. Población objeto de estudio. Selección de pacientes	53
3.3. Protocolo de estudio. Datos recogidos. Plan de trabajo	55
3.3.1. Protocolo de trabajo	55
3.3.2. Anestesia y procedimiento quirúrgico	56
3.3.3. Control y seguimiento de los pacientes	57
3.3.3.1. Manejo hemodinámico	57
3.3.3.2. Manejo de la función renal	58
3.3.3.3. Analítica y pruebas	59
3.3.4. Análisis estadístico	60
3.3.5. Anexos de material y métodos	62
4. Resultados	77
4.1. Características generales demográficas y datos anestésico-quirúrgicos	79
4.2. Régimen anestésico y su efecto cardioprotector	80
4.3. Régimen anestésico y su efecto nefroprotector	83
4.4. Estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos	84
5. Discusión	85
5.1. Limitaciones del estudio	92
5.2. Posibilidades de futuro	92
6. Conclusiones	93
7. Diccionario de siglas	97
8. Bibliografía	101
9. Publicaciones	113



INTRODUCCIÓN



1. INTRODUCCIÓN

El potencial efecto beneficioso e implicaciones clínicas con el uso de diferentes grupos farmacológicos abre un nuevo campo en la medicina perioperatoria y en cuidados críticos, la organoprotección.

El órgano mejor estudiado hasta la actualidad con respecto a esta protección es el corazón debido a la accesibilidad y fácil monitorización hemodinámica así como cuantificación analítica fiable de daño miocárdico. Además, la traducción y aplicación de las observaciones experimentales puede suponer un obstáculo en la práctica clínica ya que la isquemia tiene que estar presente de manera previsible y reproducible.

Y es por ello, que la cirugía de revascularización miocárdica cumple un modelo adecuado, teniendo en cuenta que la isquemia es una parte integral de este tipo de cirugía permitiendo una secuencia preconditionamiento, isquemia y reperfusión en un protocolo clínico. (De Hert SG, 2008)

La administración intraoperatoria de los anestésicos halogenados en cirugía cardíaca es un tema controvertido y su uso no es algo reciente. Desde la introducción del halotano en la práctica clínica de la cirugía cardíaca, se han utilizado ampliamente debatiéndose su uso con la anestesia total intravenosa con dosis elevadas de opioides, por la justificación de que era una técnica de gran estabilidad cardiovascular y segura. (Wartier DC et al, 1988)

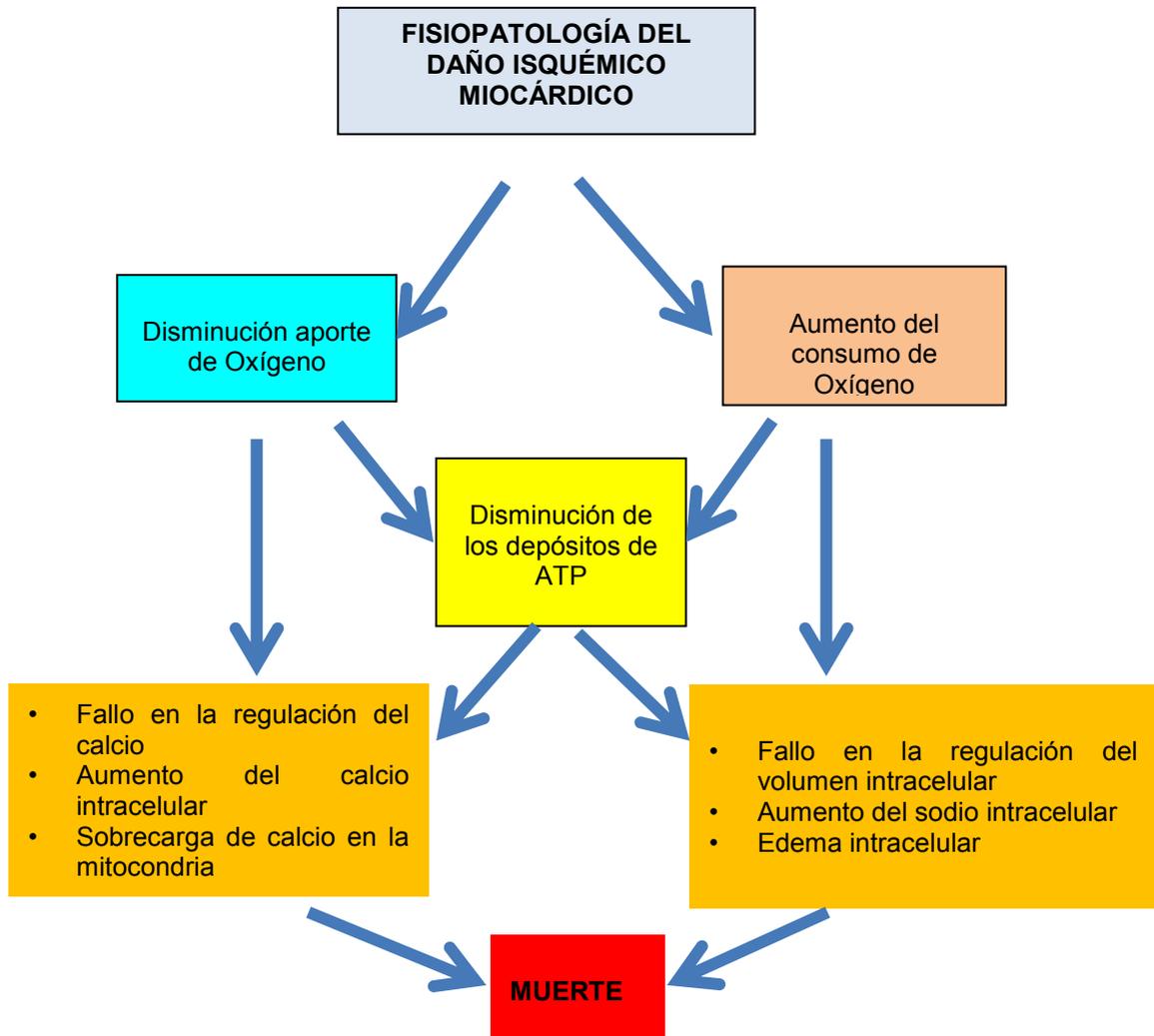
En los últimos años, numerosos estudios han demostrado que los anestésicos inhalatorios ejercen un efecto protector contra la disfunción por isquemia miocárdica.

Las evidencias experimentales han indicado que no sólo explica efectos organoprotectores por las modificaciones del flujo sanguíneo y por el balance entre oferta y demanda de oxígeno de diferentes tejidos. Los anestésicos inhalatorios poseen propiedades cardioprotectoras directas, razón por la cual se usan de manera formal en pacientes en cirugía cardíaca. (Preckel B et al, 1998)

1.1. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA. DEFINICIÓN. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

La cardiopatía isquémica se puede definir como el desequilibrio entre el aporte y el consumo de oxígeno miocárdico. Su etiología puede ser variada siendo la enfermedad arteriosclerótica la causa más común de esta entidad. Actualmente, constituye un problema de gran impacto por sus repercusiones económicas, sanitarias y sociales, siendo la principal causa de mortalidad y morbilidad en el mundo occidental. (Bosnjak ZJ, 2007) (De Hert, 2008). El esquema siguiente resume las principales alteraciones que se producen en la isquemia cardíaca y que originan la muerte del paciente.

Figura 1. Fisiopatología del daño isquémico miocárdico:



La cirugía de revascularización miocárdica constituye una alternativa terapéutica en la coronariopatía para mejorar la sintomatología, la calidad de vida y el pronóstico de estos pacientes. Desde sus inicios hasta la actualidad, la cirugía de revascularización coronaria ha experimentado muchos avances a nivel perioperatorio, en la técnica quirúrgica intraoperatoria y en los cuidados disminuyendo la morbilidad perioperatoria en este grupo de pacientes. (Melero JM, 2006)

1.2. CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA CON Y SIN CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

El interés por el tratamiento quirúrgico de la cardiopatía isquémica se remonta a principios del siglo XX; desde técnicas indirectas hasta el desarrollo de las técnicas directas tal y como se conocen y se practican hoy en día. La intervención de revascularización miocárdica, también llamada bypass aortocoronario, con circulación extracorpórea (CEC) ha sido el gold estándar quirúrgico de la enfermedad isquémica cardíaca durante varias décadas. La introducción de la circulación extracorpórea revolucionó la práctica de la cirugía cardíaca moderna. Facilita al cirujano un campo quirúrgico exangüe y permite la reconstrucción coronaria eficaz mientras que proporciona adecuada protección miocárdica, siendo una técnica segura. (Stammers AH, 1997).

La CEC sigue siendo esencial en la mayoría de los procedimientos cardíacos, tiene varias desventajas y desde sus albores su uso se relacionó rápidamente con una serie de efectos adversos o deletéreos que puede provocar la canulación aórtica, el contacto sangre-circuitos de la bomba, el clampaje aórtico y la reperfusión cardíaca. La CEC se asocia a múltiples complicaciones: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), embolismos, hemodilución, alteraciones de la coagulación y de la perfusión tisular. El SIRS se relaciona con la activación de mediadores inflamatorios. El propio estrés quirúrgico junto con el agravante de la derivación cardiopulmonar, que somete la sangre del paciente al contacto con superficies extrañas, isquemia-reperfusión y las microembolizaciones amplifican la cascada inmunitaria. La CEC ha sido considerada como un factor etiológico importante en la generación de microémbolos con riesgo de accidentes cerebrovasculares o sistémicos debidos al pinzamiento aórtico, disfunción renal, respiratoria o del sistema inmunitario. (Chassot PG, 2004) (Stammers AH, 1997)

Se ha demostrado que determinados planteamientos clínicos disminuyen claramente la respuesta inflamatoria en los pacientes cardíacos. Uno de estos planteamientos es la modificación de las técnicas quirúrgicas y de perfusión. La evolución hacia una cirugía cardíaca mínimamente invasiva está motivada, entre otros, para intentar reducir la respuesta inflamatoria en el paciente. El desarrollo de procedimientos que minimizan o suprimen el empleo de CEC aunque no eliminan el SRIS del paciente, puede producir una menor expresión de citocinas inflamatorias que la cirugía con derivación cardiopulmonar. Sin embargo, durante la cirugía sin CEC existen periodos transitorios y repetitivos de isquemia-reperfusión miocárdica como consecuencia de la oclusión de las arterias coronarias durante la realización de las anastomosis y como consecuencia también de las maniobras de torsión del corazón, especialmente en las anastomosis de la cara posterior y lateral.

Múltiples estudios han intentado encontrar diferencias entre cirugía de revascularización miocárdica con CEC y sin CEC. Actualmente se sigue debatiendo acerca de los beneficios y resultados de ambas. Existen grupos que ante los efectos negativos de la CEC han optado por la cirugía sin CEC obteniendo resultados en revascularización completa, eventos adversos graves y permeabilidad de los injertos similares a los de cirugía con CEC en pacientes de bajo riesgo quirúrgico. Sin embargo otros estudios destacan una menor permeabilidad de los injertos y/o tasas mayores de repetición de la revascularización en pacientes intervenidos sin CEC.

La Sociedad Americana de Corazón considera que ambos procedimientos pueden ofrecer excelentes resultados y que son otros factores como la habilidad del cirujano y la calidad del puente los que determinan la evolución del paciente. (Sellke FW et al, 2005)

Con posterioridad, los resultados de los mayores estudios randomizados CORONARY de 4.752 pacientes y GOPCABE (German Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting in Elderly Patients) de 2.539 pacientes, no encontraron diferencias significativas entre las dos estrategias, ni en 30 días ni al año en cuanto a los eventos adversos valorados. El nivel de experiencia requerido en cirugía sin CEC fue muy superior que en otros estudios muy criticados y valoraron que el gran beneficio de la cirugía sin bomba se obtiene en los pacientes de alto riesgo (mayores de 75 años, con disfunción ventricular, insuficiencia renal, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)...). (Hattler B et al. 2012)

Las posibles ventajas de la cirugía sin CEC son más patentes en pacientes considerados de elevado riesgo, con patología asociada. En pacientes mayores de 75 años, se han encontrado resultados más alentadores, de igual manera que en cirugía urgente o cirugía en pacientes con mala función ventricular. (Hattler B et al. 2012) (Lamy A et al. 2013) (Diefeler A et al 2013)

Varios trabajos han demostrado que la cirugía sin CEC, frente a la cirugía con CEC, no ofrece un beneficio significativo en cuanto a la mortalidad; sin embargo, el curso de los pacientes en el postoperatorio temprano, se asocia a reducciones en la incidencia de cuadros de Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), de fenómenos embólicos, necesidad de transfusión de hemoderivados, reintervención por sangrado perioperatorio por coagulopatía, disfunción cognitiva, duración de estancia en Reanimación, disfunción multiorgánica y ahorro de recursos. (Garg AX, 2014) (Afilalo J et al, 2012) (Sun JH et al 2012) (Hemmerling TM et al 2013)

Trabajos recientes han investigado las diferencias del curso perioperatorio de la perfusión de la microcirculación en cirugía sin bomba en comparación con la cirugía con CEC además del impacto que pudiera conllevar en la hemodinámica, el hematocrito y la temperatura corporal. De esta forma han observado que la perfusión microvascular permaneció inalterada en la cirugía sin CEC mientras que disminuyó si se usaba bomba. (Koning J et al. 2014)

En la actualidad la cirugía de revascularización coronaria sin CEC está adquiriendo mayor protagonismo, así como mayor nivel de experiencia en los equipos multidisciplinares en determinados hospitales, consolidándose como una cirugía reglada y protocolizada. La figura siguiente muestra la evolución de la cirugía coronaria sin CEC en nuestro servicio a lo largo de los últimos años (Melero JM, 2006)

Figura 2. Evolución de la cirugía coronaria sin CEC/años en el Hospital Virgen de la Victoria

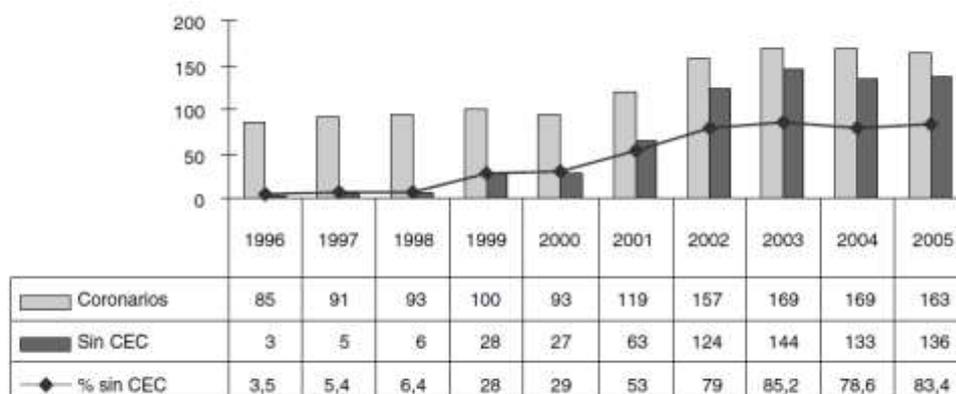


Figura 1. Evolución de la cirugía coronaria sin CEC/años en el Hospital Universitario Virgen de la Victoria.

Tomado de: José María Melero Tejedor Cir. Cardio. 2006;13 (4):263-71 ¿Cirugía coronaria sin bomba para todos? Servicio de Cirugía Cardíaca Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga (Melero JM. 2006)

En esta cirugía, con el clampaje de las arterias coronarias para asegurar un campo exangüe durante la anastomosis del injerto coronario, se induce un periodo de isquemia miocárdica. El grado de isquemia dependerá de la estenosis previa del vaso y de sus colaterales.

Durante las diferentes etapas de esta cirugía se pueden producir diferentes alteraciones hemodinámicas; afectación de la perfusión del tejido miocárdico, compromiso hemodinámico por alteración de la morfología ventricular con la aparición de insuficiencia valvular. Los episodios de isquemia pueden disminuirse estableciendo distintas estrategias y, para instaurarlas, los cirujanos y anestesiólogos deben trabajar en colaboración para manejar alteraciones hemodinámicas severas, deterioros transitorios de la función cardíaca y la isquemia miocárdica intraoperatoria.

El cirujano necesita obtener una exposición del lugar de la anastomosis permitiendo la adecuada motilidad cardíaca, y debe proteger al miocardio de la isquemia durante la interrupción del flujo. Para ello dispone de estabilizadores de presión, posicionador de ventosa... para desplazar el corazón, comprimir la pared ventricular y si es posible utilizando una técnica que permita la perfusión coronaria mientras realiza la anastomosis, con el uso de shunt, o procurando realizar maniobras de precondicionamiento. (Chassot PG et al, 2004)

Desde el acto anestésico también es posible mejorar el balance miocárdico de oxígeno. Los anestésicos volátiles disminuyen el consumo de oxígeno a nivel cardíaco, a través de su efecto sobre la contractilidad ventricular, inotropismo y de reducción de las resistencias vasculares y de la precarga. El principal efecto hemodinámico deletéreo es la hipotensión que debe ser evitada ante el riesgo de hipoperfusión orgánica. (De Hert et al, 2005)

1.3. ANESTESIA EN CIRUGÍA CARDIACA

El concepto actual de *estado anestésico* se basa en la definición de *Kissin* de 1993, el cual incluye amnesia, inconsciencia, analgesia, ansiolisis, supresión de las respuestas motoras, cardiovasculares y hormonales. (Kissin I, 1993)

Existen múltiples posibilidades anestésicas para este tipo de paciente. La elección del tipo de fármaco hipnótico se ha basado en el desarrollo de las intervenciones, así como en la función ventricular del paciente y la posibilidad de extubación posterior. Los pacientes con función ventricular izquierda conservada tienen, con frecuencia, una fuerte respuesta simpática a la estimulación quirúrgica requiriendo dosis relativamente mayores de anestésicos. Sin embargo, los pacientes con una disfunción ventricular izquierda pueden presentar hipotensión con la administración de anestésicos, bien por una reducción en el gasto cardiaco o por vasodilatación debido a la disminución de las resistencias vasculares sistémicas (RVS). (Miller RD, 2010)

Inicialmente, y con el objetivo de conseguir una mejor estabilidad hemodinámica, se utilizaron de forma rutinaria para la analgesia y anestesia de los pacientes con cardiopatía isquémica, técnicas anestésicas basadas en altas dosis de opioides y benzodiazepinas por vía sistémica. Sin embargo se demostró que, a pesar de que disminuía la incidencia de isquemia miocárdica, se producía un efecto depresor de la respiración que impedía una extubación relativamente precoz y provocaba la necesidad de ventilación mecánica prolongada en el periodo postoperatorio. Esto se acompañaba de un aumento en la incidencia de complicaciones respiratorias y estancia en las unidades de cuidados intensivos (UCI). (Hemmerling TM et al, 2013)

Con el desarrollo de fármacos anestésicos de duración más corta, con mejoría del perfil farmacocinético y farmacodinámico, y para disminuir la incidencia de complicaciones respiratorias por la ventilación mecánica, se dio paso a un nuevo planteamiento más dinámico con el propósito de intentar la extubación precoz, en el periodo de las 6 primeras horas del postoperatorio. (Fanjca F et al, 2009)

Los hipnóticos de uso habitual para el mantenimiento anestésico en cirugía cardiaca, hoy en día, son el Propofol y los anestésicos halogenados.

1.3.1. PROPOFOL EN CIRUGÍA CARDIACA

El Propofol, 2,6-di-isopropilfenol, es uno de los anestésicos intravenosos más utilizados en la inducción y mantenimiento de la anestesia general, tanto en cirugía cardiaca como no cardiaca y en la sedación postoperatoria de estos pacientes. Su mecanismo de acción es facilitando la neurotransmisión inhibitoria mediada por ácido γ aminobutírico (GABA) a través de la unión a su subunidad $\beta 1$. (Reves et al, 2005)

Múltiples estudios han evaluado sus efectos sobre el sistema cardiovascular. El efecto más significativo es la reducción de la presión arterial, especialmente durante la inducción de la anestesia. Una dosis de inducción de 2mg/kg puede hacer caer la presión arterial sistólica (PAS) en un 15-40%, observándose disminuciones similares en la presión arterial media (PAM) y presión arterial diastólica (PAD). La reducción de la presión arterial (PA) se asocia a una disminución del gasto cardiaco/índice cardiaco, así como una disminución significativa de las

RVS, del volumen latido y del índice de trabajo sistólico ventricular izquierdo. Los efectos vasodilatador y depresor miocárdicos son dependientes de la concentración, por tanto, la reducción de la PA durante el mantenimiento de la anestesia, es mucho menor que durante la administración del bolo. (Miller RD et al, 2010).

Con el desarrollo de la anestesia total intravenosa, al Propofol se le han ido atribuyendo, en diferentes estudios experimentales, cualidades cardioprotectoras por sus propiedades antioxidantes y de eliminación de radicales libres (Krych LJ et al, 2009). El efecto del Propofol como organoprotector es dosis-dependiente, aunque estos datos están siendo aún cuestionados, al igual que otros que propugnan el uso de TIVA (Anestesia Total Intravenosa) (Propofol- Remifentanilo) como la mejor opción de anestesia en pacientes con disfunción ventricular severa, al ofrecer mayor rango de estabilidad hemodinámica y atenuación de la respuesta neuroendocrina y cardioprotección. (Ruggeri L et al. 2011).

Corcoran y cols en 2004, en un estudio realizado en pacientes intervenidos de bypass aortocoronario con FEVI (Fracción de Eyección de Ventrículo Izquierdo) conservada observaron que el Propofol atenuaba el daño miocárdico por reperfusión mediada por radicales libres al frenar la entrada de calcio y suprimir la actividad neutrofilica y de factores inmunológicos tales como malondialdehído, IL-4, IL-6, IL-8 y 10. (Corcoran et al. 2004)

Aunque existe una amplia evidencia acerca de la protección del Propofol, frente a la lesión por isquemia- reperfusión, los resultados de los estudios clínicos sobre sus beneficios en cirugía cardiaca son contradictorios. El estudio de Xia, realizado sobre 54 pacientes en el que se administraron altas dosis de Propofol (120mcg/kg/min), bajas dosis de Propofol (60mcg/kg/min) o isoflurano durante la bomba, mostró menores niveles de troponina I, un mejor IC y menores requerimientos de inotrópicos en el primer grupo de ellos, al que se administraron dosis altas de Propofol, respecto al grupo que recibió isoflurano o al que recibió Propofol a bajas dosis. (Xia Z et al. 2006). La mayoría de las publicaciones que analizan su efecto antioxidante, indican que este hipnótico, a dosis más altas que las usadas en la clínica, actúa como organoprotector, disminuyendo la lipoperoxidación de manera importante durante la cirugía de revascularización coronaria. (Kokita N et al. 1998).

1.3.2. ANESTÉSICOS INHALATORIOS EN CIRUGÍA CARDIACA: SEVOFLURANO

La evidencia clínica ha indicado que los agentes inhalatorios tienen efecto organoprotector contra las consecuencias de la lesión por isquemia-reperfusión. Aunque estos efectos se han estudiado más ampliamente en el miocardio, se hace cada vez más obvio que están también presentes en otros tejidos.

La organoprotección de los anestésicos volátiles no solo se ha relacionado con el preconditionamiento y postcondicionamiento sino con un efecto protector en la isquemia mediante la modulación de la respuesta inflamatoria. Debido a que las complicaciones cardiovasculares siguen representando un riesgo significativo para la salud tanto en cirugía cardiaca como no cardiaca, cualquier medida que pueda ayudar a disminuir estos efectos adversos debe ser parte del tratamiento perioperatorio de estos pacientes, especialmente de los que presentan mayor riesgo de isquemia miocárdica perioperatoria. (Butterworth J et al, 2014)

Los anestésicos inhalatorios reducen el consumo de oxígeno de manera dependiente de la función miocárdica. Los efectos cardiodepresores de los agentes halogenados disminuyen la demanda de oxígeno del miocardio y por lo tanto pueden tener un papel beneficioso en el equilibrio de oxígeno del miocardio durante la isquemia miocárdica. (Butterworth J et al, 2014)

El Sevoflurano es un metil-isopropil-eter fluorado que se administra por vía inhalatoria. Los efectos del Sevoflurano a nivel hemodinámico juegan un papel importante en la cirugía cardíaca. No modifica la frecuencia cardíaca a dosis anestésicas habituales, mientras que la PA disminuye dependiendo de la concentración alveolar mínima (CAM). El Sevoflurano a dosis de 1,2 CAM se ha asociado con un descenso de la PAM de hasta el 30%. A diferencia de lo que ocurre con el halotano, la disminución de la PA es principalmente a través de una reducción del gasto cardíaco mientras que los otros anestésicos volátiles disminuyen la presión arterial a expensas de reducir la RVS a la par que mantienen el gasto cardíaco.

El Sevoflurano asimismo reduce el gasto cardíaco pero modifica mínimamente las resistencias vasculares sistémicas frente a otros agentes inhalatorios como el desflurano, el enflurano y el isoflurano. Además carece de propiedades vasodilatadoras de las arterias coronarias, evitando el fenómeno de “robo coronario”. Tiene un efecto inotrope negativo resultado de la inhibición de la actividad simpática, sin que se modifique la parasimpática. La contractilidad miocárdica se reduce dosis dependiente con todos los agentes volátiles, incluyendo el Sevoflurano. El Sevoflurano es el hipnótico halogenado que disminuye en menor proporción la contractilidad miocárdica. (Miller et al, 2010)

El efecto cardioprotector de los anestésicos volátiles en comparación con el Propofol en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con o sin derivación cardiopulmonar ha sido confirmado en dos estudios que comparaban el uso de Propofol frente al de Sevoflurano en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, se observó que los niveles postoperatorios de troponina I eran inferiores y que el índice cardíaco (IC) era mejor en los pacientes que recibían Sevoflurano. (Cozen PF et al. 2003) (Tritapepe L et al. 2007). Similares resultados arrojó un estudio que comparaba el uso de desflurano con el de Propofol en pacientes sometidos a cirugía de derivación coronaria sin bomba. (Guarracino F et al, 2006).

Muchos han sido los estudios y publicaciones en torno a la búsqueda de la mejor elección del régimen anestésico. Ejemplo de ello, en 2007 Landoni et al en un metaanálisis, en el que se incluyeron 1922 pacientes de cirugía cardíaca, encontraron reducciones significativas en morbilidad, con menor tasa en infarto de miocardio, y menor mortalidad en el grupo de los anestésicos volátiles (Sevoflurano y Desflurano) en relación con un grupo de anestesia general intravenosa. Esta fue la primera vez en la que se vio que la elección de un régimen anestésico parecía tener impacto en los resultados de los pacientes después de una cirugía cardíaca. Todos menos uno de los 22 estudios controlados incluidos en el metaanálisis, un grupo de pacientes de bajo riesgo, favorecieron a los inhalatorios. (Landoni G et al, 2007). En 2013, Landoni y cols vuelven a mostrar reducción de la mortalidad, en pacientes intervenidos de cirugía de revascularización miocárdica con CEC, anestesiados con Sevoflurano o Desflurano frente a TIVA. (Landoni G et al, 2013)

En cuanto al riñón, la toxicidad renal es un aspecto crítico al evaluar a largo plazo la exposición al Sevoflurano. En los años 70, a raíz de la comercialización de Metoxiflurano, se postuló que un nivel plasmático de esta droga $>50 \mu\text{mol/L}$ podía ocasionar el daño renal. (Cousins MJ et al, 1973). Posteriormente, se cuestionó si este umbral de $50 \mu\text{mol/L}$ podría extrapolarse a todos los gases anestésicos; sin embargo, los daños causados por

Metoxiflurano se atribuyeron a su metabolismo intrarrenal, lo que no ocurre con otros gases anestésicos como el Sevoflurano. Tanto el Sevoflurano como otros halogenados fluorados pueden alcanzar concentraciones de flúor superiores a 50mcg/l cuando se usan durante periodos prolongados; su concentración es proporcional a la dosis utilizada y la experiencia clínica acumulada demuestra que el riesgo de nefrotoxicidad por flúor con sevoflurano es bajo debido a que la concentración plasmática de flúor desciende muy rápidamente después de administrarlo y, quizás, por la ausencia de metabolismo intrarrenal del halogenado, a diferencia del metoxiflurano. Aunque la producción de ión fluoruro por el metabolismo del sevoflurano no parece producir una lesión renal significativa en humanos, persiste la polémica sobre su nefrotoxicidad en relación a su degradación por los absorbentes, dando como resultado compuesto A, que ha demostrado su toxicidad únicamente en ratas, por necrosis de los túbulos proximales corticomedulares. (Rohm KD et al, 2009)

1.4. ORGANOPROTECCIÓN: CARDIOPROTECCIÓN Y NEFROPROTECCIÓN

1.4.1. CARDIOPROTECCIÓN

Kubler y Haass definieron la cardioprotección como la "preservación del corazón por reducción o prevención del daño miocárdico"; por lo que todos los mecanismos adaptativos y compensadores que directa o indirectamente contribuyen a la preservación del miocardio han de ser clasificados como "cardioprotectores". (Kubler W, Haass M, 1996)

Hay descritos varios mecanismos de protección miocárdica, desde la hipotermia, la cardioplejia, pasando por el preconditionamiento isquémico, bloqueo β -adrenérgico, el bloqueo de canales de calcio, y en el que se centra el tema, la cardioprotección por preconditionamiento farmacológico con anestésicos volátiles o el postcondicionamiento. (Balakumar P et al, 2008)

Las implicaciones de los efectos de los anestésicos inhalatorios durante la anestesia conllevan una mejor preservación de la función hemodinámica y una menor liberación de los marcadores bioquímicos, estos últimos referentes al daño miocárdico principalmente. La aplicación de estas propiedades en la práctica clínica podría estar asociada con un menor daño miocárdico y menor disfunción después de la lesión por isquemia-reperusión.

El impacto de las consecuencias de este efecto protector están siendo motivo de innumerables publicaciones en la actualidad al traducirse en un mejor resultado postoperatorio, reducción de tiempo de ingreso en las unidades de críticos y en una disminución de la morbimortalidad. (Landoni G et al, 2007) (Landoni G et al, 2008). Los resultados de diferentes estudios han arrojado una mejor preservación de la función cardíaca, con niveles menores de troponina I en los pacientes que fueron anestesiados con la técnica inhalatoria en comparación con la técnica total intravenosa con Propofol. (De Hert SG et al, 2002) (De Hert SG et al 2003)

En otros estudios se usaron diferentes marcadores, como la creatinquinasa tipo MB, el factor de necrosis tumoral alfa, el péptido natriurético total y cerebral; y los resultados también

mostraron que los pacientes que recibieron halogenados tenían niveles más bajos de estos marcadores. (El A et al, 2003) (Julier K, 2003)

Algunos trabajos han demostrado que la mejor evolución postoperatoria de cirugía cardíaca en pacientes que reciben anestesia con anestésicos volátiles se evidencia por el menor tiempo de ingreso en la unidad de cuidados intensivos y el alta hospitalaria precoz, al compararlo con los que reciben anestesia total intravenosa. (De Hert SG et al, 2004) (Guarracino F et al, 2006).

Pese a todos estos datos, el efecto de la anestesia en la evolución postoperatoria no está claro. En el último año, Landoni et al, en un estudio multicéntrico, ha incluido pacientes sometidos a cirugía cardíaca de alto riesgo, no observando efecto beneficioso del Sevoflurano en comparación con Propofol en cuanto a estancia en UCI y mortalidad a los 30 días y al año. (Landoni et al, 2014)

1.4.2. NEFROPROTECCIÓN

La disfunción renal perioperatoria es una de las complicaciones frecuentes relacionadas con el postoperatorio de cirugía cardíaca. Suele asociarse con un mayor tiempo de estancia hospitalaria e incremento de la mortalidad, alcanzando según las series, valores de mortalidad de hasta el 70%. Por lo tanto, la prevención después de esta cirugía debe tenerse en cuenta. (Thakar CV et al, 2005) (Bove T et al, 2004)

La pérdida de líquidos, la depresión miocárdica y la vasodilatación periférica causada por algunos anestésicos puede comprometer también la perfusión de los órganos. Considerar la reposición hídrica y, si es necesario, el empleo de vasoconstrictores como medio para mantener una adecuada perfusión renal es fundamental para evitar la disfunción renal. En los pacientes sometidos a cirugía cardíaca, los factores relacionados con la derivación cardiopulmonar, si la hay, añaden una mayor complejidad. La respuesta inflamatoria sistémica y la pérdida de flujo pulsátil si se usa CEC así como la hipoperfusión pueden contribuir al desarrollo de insuficiencia renal después de la cirugía. (Sear JW, 2005) (Gamoso MG et al, 2000) (Baker RC et al, 2002)

El deterioro renal tras la cirugía cardiovascular sigue siendo una causa importante de mortalidad y morbilidad perioperatoria. Durante muchos años se consideró la CEC como el principal y el único responsable de la disfunción renal e insuficiencia renal aguda en los pacientes quirúrgicos cardíacos.

Actualmente gracias a diversos estudios se ha llegado a la conclusión de que el principal factor de riesgo es la presencia de disfunción renal preoperatoria: valores sobre 1,5 ó 2,0 mg/dl de creatinina plasmática parecen ser críticos. Mangano et al observaron que, después de la revascularización coronaria, la mortalidad fue mucho más baja en los pacientes con función renal normal (0.9%) que en los pacientes con insuficiencia renal aguda (63%). (Chertow GM et al, 2005) (Andre AC et al, 2005) (Mangano CM et al, 1998)

La disfunción renal ha pasado, por lo tanto, a ser un factor independiente de mortalidad. Otros factores predisponentes de insuficiencia renal son la estabilidad hemodinámica, la

necesidad de fármacos inotrópicos, la respuesta a la isquemia- reperfusión y la administración de nefrotóxicos. (Górriz JL et al, 2011)

Algunos estudios sugieren que los aumentos en los valores de creatinina plasmática son menores después de la cirugía de revascularización coronaria realizada sin CEC que después de la cirugía con DCP, pero los datos en relación con este hallazgo no son concluyentes.

Lamentablemente, no parece que haya ninguna estrategia, aparte de mantener normovolemia, que sea efectiva en la prevención del deterioro renal postoperatorio. Varios trabajos han concluido que estos factores de riesgo pueden ser disminuidos con la administración de halogenados intraoperatorio, estando relacionado el efecto beneficioso con la mayor exposición al mismo. (De Hert SG et al, 2002) (De Hert SG et al, 2004a) (De Hert SG et al, 2004b)

La mayor parte de los trabajos de investigación de organoprotección se han basado en el miocardio, en cardioprotección, respaldando la indiscutible acción del Sevoflurano. Más controvertido ha sido el estudio a nivel clínico, en cirugía cardíaca, de los posibles cambios beneficiosos en la función renal con los agentes halogenados.

El primer trabajo sobre protección renal con halogenados fue realizado, hace más de una década, por Julier quien observó una mejoría en la función renal cuando se utilizaba como anestésico el Sevoflurano, gracias al fenómeno de preconditionamiento. Sin embargo, fue cuestionado por no permitir, el protocolo del estudio, dilucidar si ese efecto era por una mejoría del gasto cardíaco o por una acción directa protectora del halogenado sobre el riñón. (Julier K et al, 2003)

Varios trabajos han concluido que estos factores de riesgo pueden ser disminuidos con la administración de halogenados intraoperatorio, estando relacionado el efecto beneficioso con la mayor exposición al mismo. (De Hert SG et al, 2002) (De Hert SG et al, 2004a) (De Hert SG et al, 2004b)

Por el contrario, en otros no se ha demostrado una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a nefroprotección, con el preconditionamiento anestésico en cirugía a corazón abierto, como ocurre en el estudio de Sindhvananda. En él se estudiaron 1122 pacientes valorando la tasa de filtración glomerular (TFG), orina acumulada en las primeras 24 horas y necesidad de diálisis en las primeras 48 horas del postoperatorio sin mostrar significación estadística entre los dos grupos. (Sindhvananda W et al, 2013).

En los últimos años, se ha seguido estudiando respecto a este tema. Para ello se realizó una revisión con 1600 participantes, para aclarar si los anestésicos volátiles podrían proporcionar protección renal en los pacientes quirúrgicos cardíacos. Los anestésicos volátiles redujeron significativamente la incidencia de lesión renal aguda. Aunque no hubo diferencias significativas entre los grupos en el nivel absoluto de creatinina sérica ni en mortalidad postoperatoria, los pacientes que recibieron anestésicos volátiles en el intraoperatorio tuvieron menor aumento en el nivel basal de creatinina en suero en los dos primeros días del postoperatorio y menor tiempo de estancia, tanto en la unidad de cuidados intensivos como en la planta de hospitalización.

Los autores han concluido apoyando a otros estudios y con muestras de mayor tamaño, que la evidencia revela que los halogenados pueden proporcionar una protección renal en

pacientes sometidos a cirugía cardíaca cuando se administran en el periodo intraoperatorio. (Cai J et al, 2014)

Marcos-Vidal et al, han planteado la influencia de la sedación con Sevoflurano vs Propofol sobre los marcadores de lesión miocárdica y de función renal, concediendo interés no solo en el intraoperatorio sino también en el postoperatorio de la cirugía coronaria con CEC y, por tanto, al postcondicionamiento.

Concluyendo que la sedación con Sevoflurano no aumenta los efectos secundarios relacionados con el daño renal ,en pacientes sin enfermedad renal previa (aunque tampoco se encontraron diferencias en la función renal cuando se midieron los niveles de creatinina); y que reduce los niveles de troponina T a las 12 y a las 48 horas del ingreso en la unidad de críticos, consideran la sedación en el postoperatorio con el dispositivo AnaConDa ® (*Anaesthetic Conserving Device*) como una alternativa válida al Propofol además de cardioprotectora. (Marcos-Vidal JM et al, 2014)

1.4.3. PRECONDICIONAMIENTO VS. POSTCONDICIONAMIENTO

Para la prevención y el tratamiento de los enfermos coronarios se puede actuar con estrategias de protección en tres fases diferentes: medidas aceptadas antes del periodo de isquemia (precondicionamiento), medidas instauradas durante el periodo de isquemia y medidas adoptadas después del periodo isquémico (postcondicionamiento). (De Hert SG, 2004) (Ovize M et al, 2010)

1.4.3.1. PRECONDICIONAMIENTO

El concepto de preconditionamiento surge de la extrema sensibilidad del tejido miocárdico a periodos breves de isquemia e hipoxia que, mantenidos en el tiempo, conducirían a la necrosis celular por privación de oxígeno.

En contrapartida, periodos cortos de isquemia pueden conducir a una disminución en la gravedad de la lesión cardíaca. El término preconditionamiento isquémico es el fenómeno por el cual un estímulo subletal de pequeña duración produce protección miocárdica, a través de una adaptación endógena por episodios isquémicos de baja magnitud, que produce una protección contra un episodio isquémico que en condiciones normales podría llegar a ser letal.

En 1986 Murray et al demostraron que en el corazón del perro, cuatro episodios acumulados de 5 minutos de isquemia, lejos de agravar la lesión y la necrosis miocárdica, conferían una protección frente a una nueva lesión isquémica. Así se comprobó como los tejidos preconditionados presentan necesidades energéticas menores, transformaciones del metabolismo energético, una mejor homeostasia electrolítica y una reorganización genética: frente al tejido no preconditionado; también induce una tolerancia a la reperfusión con menor liberación de mediadores reactivos de oxígeno y de neutrófilos activados, una apoptosis reducida y una mejor perfusión de la microcirculación.

A partir del estudio de Murray se han desarrollado numerosos estudios y las líneas de investigación en este sentido. (Murray CE et al, 1986) (Balakumar P et al, 2008) (Swyers T et al, 2014)

La cardioprotección en el preconditionamiento isquémico tiene una duración limitada y habitualmente se divide en dos fases: una etapa temprana y una tardía. La primera fase, más rápida, de duración limitada a 1 o 2 horas pero de gran potencia. La fase tardía ocurre aproximadamente a las 24 horas después de que el estímulo inicial se produzca y es una protección menor pero mantenida en el tiempo hasta 72 horas. (Landoni G et al, 2009)

El efecto de protección miocárdica es posible inducirlo farmacológicamente ofreciendo una alternativa potencialmente beneficiosa y sin el riesgo de producir una isquemia. Hay múltiples estudios que han señalado diversas sustancias con propiedades cardioprotectoras como los agonistas de los receptores de adenosina, activadores de la protein-quinasa, los opiáceos, los anestésicos volátiles, el alcohol etílico, así como sustancias naturales, tales como la acetilcolina, bradiquinina, la angiotensina II, la noradrenalina, incluso el factor activador de plaquetas. Sin embargo, la mayoría de estas sustancias no se utilizan en la práctica debido a los efectos secundarios graves que pueden ocasionar o a la falta de eficacia clínica.

Por el contrario, los agentes halogenados han demostrado que pueden ser fácilmente utilizados para inducir preconditionamiento, imitando un estado similar al isquémico y ejerciendo una protección de intensidad comparable. El preconditionamiento ideal, al igual de lo que ocurrirá con el postcondicionamiento, es aquel que consigue un efecto beneficioso, sin correr el riesgo de mantener una zona miocárdica de manera deliberada con pequeños periodos de isquemia. En este punto es donde nace el concepto de preconditionamiento y postcondicionamiento farmacológico. (Balakumar P et al, 2008)

Los agentes halogenados imitan el preconditionamiento isquémico de forma dosis dependiente. Los potenciales efectos cardíacos de protección de los anestésicos volátiles fueron descubiertos antes de que el concepto de preconditionamiento anestésico hubiera sido investigado. En 1976, Bland y Lowenstein, observaron que, después de clampar durante un corto periodo de tiempo la arteria coronaria en los perros, el halotano reducía las alteraciones del segmento ST en el electrocardiograma. (Bland JH et al, 1976)

Años después, Warltier et al. demostró que el pretratamiento con halotano o isoflurano mejoraba la función sistólica del ventrículo izquierdo previamente al episodio isquémico. Posteriormente, Cason et al. analizaron que la exposición a isoflurano antes de la isquemia desencadenaba una señal de cardioprotección. Otros estudios han revelado que el preconditionamiento anestésico tiene un grado similar de cardioprotección tanto para recuperación funcional como de protección contra el daño miocárdico.

El preconditionamiento anestésico está relacionado con una señal dependiente de la dosis: el grado de actuación está relacionado con la concentración de fármaco administrado y con la duración de la propia administración incluso con un efecto memoria que dura más allá de su eliminación. (Warltier DC et al, 1988) (Cason BA et al, 1997) (Landoni G et al, 2009) (Riess ML et al, 2004)

Durante el periodo de isquemia, el objetivo prioritario sigue siendo limitar las consecuencias de la isquemia-reperfusión y el avance de la lesión. Las estrategias de cardioprotección durante la fase de isquemia se dirigirán a los distintos mecanismos

responsables del daño: la formación de radicales libre, el calcio y el deterioro de la vasculatura coronaria. Se incluye la preservación del miocardio modulando gradientes intracelulares, inhibidores de los sistemas del complemento, la activación de los neutrófilos y los antioxidantes entre otros. Mientras que la mayoría de estas medidas han sido comprobadas en situaciones experimentales con diferentes fármacos, ninguno de ellos ha demostrado un efecto protector clínicamente relevante. Desde el punto de vista anestésico, pocos agentes han destacado por su acción protectora directa cuando se administra durante la isquemia.

En la literatura, estudios observacionales en pacientes de cirugía cardiaca proponen el Propofol como fármaco que atenúa la oxidación de radicales libres, suprime la actividad neutrofilica y reduce la concentración intracelular de calcio mediado por peroxidación de lípidos y la inflamación sistémica.

Por ese motivo, el Propofol tiene beneficio durante la reperfusión, aunque no confiere efectos preconditionantes ni postcondicionantes como los vistos con la anestesia inhalatoria. De hecho las dosis usuales de Propofol en la práctica clínica no han justificado su cualidad como cardioprotector. De manera paralela se ha visto este fenómeno de cardioprotección durante la isquemia con los anestésicos volátiles en intervenciones coronarias, vinculándolo a cifras menores de troponina I y marcadores inflamatorios. (Xia Z et al, 2006).

1.4.3.2. POSTCONDICIONAMIENTO

En el periodo de reperfusión destaca el concepto de **postcondicionamiento**. El postcondicionamiento isquémico, viene definido como el efecto protector miocárdico que se ha demostrado al realizar, tras la revascularización miocárdica, pequeños episodios de isquemia-reperfusión. (Zhao ZQ et al, 2006)

El postcondicionamiento remeda, en pequeña intensidad, el daño inducido por la reperfusión, disminuyendo el daño oxidativo y atenuando la respuesta inflamatoria local durante la revascularización reduciendo el tamaño del infarto, la apoptosis, la activación de neutrófilos y la disfunción endotelial. Este proceso, al igual que el preconditionamiento, puede ser también inducido farmacológicamente, denominándose postcondicionamiento farmacológico. En este caso los anestésicos volátiles muestran cardioprotección cuando se administra después de la isquemia, durante el período de reperfusión.

Los autores que describieron por primera vez el fenómeno de postcondicionamiento isquémico, tal y como se entiende hoy en día, fueron Zhao et al que observaron que tras breves períodos de isquemia durante la reperfusión se producía un efecto cardioprotector de gran alcance, limitando el daño por reperfusión experimentalmente. Sin embargo el término postcondicionamiento fue introducido previamente por Na et al. relacionándose con la prevención y disminución de los episodios arritmogénicos en el postoperatorio. (Zhao ZQ et al, 2003) (Kin H et al , 2004) (Na HS et al, 1996)

Dado que durante la interrupción o reducción del flujo miocárdico se produce una lesión directa añadida al daño posterior en relación con la reperfusión, el objetivo de la cardioprotección con el postcondicionamiento sería disminuir o eliminar los cambios

metabólicos, funcionales y estructurales que se producen después de restaurar la perfusión coronaria. (Zhao ZQ et al, 2003)

1.4.3.3. MECANISMO DE PROTECCIÓN CELULAR DURANTE EL PRECONDICIONAMIENTO Y POSTCONDICIONAMIENTO

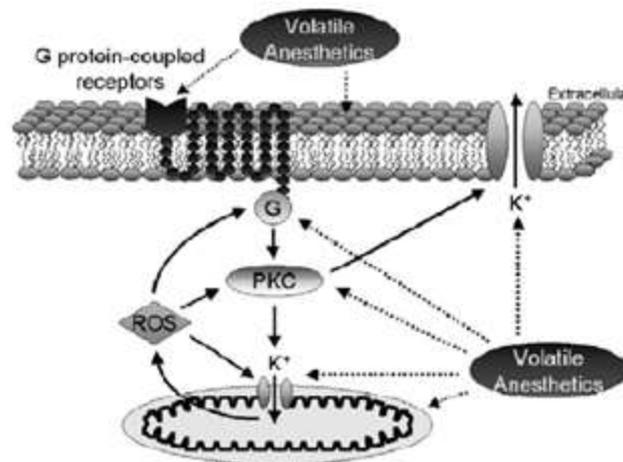
El mecanismo del acondicionamiento isquémico involucra la activación de moléculas intracelulares y vías de señalización que, finalmente, resultan en una disminución de la demanda celular de oxígeno.

El mecanismo principal de este efecto ha sido ampliamente estudiado siendo la mitocondria la que juega un rol esencial. Parece que los triggers o desencadenantes del postcondicionamiento y el preconditionamiento podrían tener bastantes vías en común, siendo en ambos la protección de la mitocondria y la disminución de los mediadores inflamatorios los principales elementos bioquímicos. (Haldos ME et al, 2004)

En el mecanismo de acción, los canales de potasio adenosina trifosfato (ATP) dependientes son determinantes. En condiciones normales estos canales en el miocardio están cerrados porque las concentraciones de ATP son muy altas. Durante un episodio de hipoxia se produce la despolarización de la mitocondria, estos canales se abren promoviendo la salida de potasio y pérdida de ATP, fenómeno que es contrarrestado con la apertura de los canales de potasio de la membrana mitocondrial con la subsecuente hiperpolarización de la membrana celular; a su vez aminoran la entrada de calcio lo que disminuye la contractilidad, así se acorta el potencial de acción y disminuye el inotropismo. El acortamiento del potencial de acción también reduce el tiempo disponible para la entrada de calcio a la célula. (Daur J et al, 1990)

El Sevoflurano, y otros halogenados, a nivel miocárdico actúa sobre los canales de potasio dependientes de ATP (mitocondrial y sarcolémico) y/o sobre la membrana celular. De esta manera provoca una señal intracelular mediada por la familia de la proteína G, que a su vez activará a la protein-quinasa C (PKC) que finalmente actuará sobre la mitocondria. Este proceso celular lleva finalmente a la apertura de los canales de potasio. Además, tiene un efecto a largo plazo, reduciendo la sensibilidad de estos canales para cerrarse por ausencia de ATP, aumentando así la probabilidad de que permanezcan abiertos. Esta apertura de los canales de potasio dependientes de ATP va a provocar en el músculo liso de los vasos coronarios una vasodilatación, lo que va a mejorar el aporte de oxígeno, y en cierto modo protege durante la isquemia cuando la producción de ATP se ve reducida. Además el Sevoflurano induce un incremento de la circulación colateral mediado por los canales de potasio calcio-dependientes tal como muestra la siguiente figura. (Han J et al, 1996) (Daur J et al, 1990) (Kehl F et al, 2002).

Figura 3. Mecanismo de acción del preconditionamiento de los agentes volátiles



Varias vías han sido identificadas en el desarrollo de estos efectos; entre los posibles mediadores además de los canales de potasio sensibles a ATP también se proponen la activación de la proteína G y de la fosfolipasa C, con liberación de sustancias protectoras endógenas que inducen la síntesis de óxido nítrico, especies reactivas de oxígeno, la cascada de la apoptosis, y la sobrecarga de calcio intracelular y la traslocación de la proteína quinasa C desde el citosol al sarcolema, favoreciendo así la apertura de estos canales. (Rodríguez Capitán MJ et al, 2015)

La organoprotección parece estar ligada a la apertura de estos canales de potasio que evita la apertura del poro transicional de la permeabilidad, la sobrecarga de calcio y la pérdida de volumen del espacio intermembrana mitocondrial, previniendo la muerte celular por necrosis o apoptosis. (Zaugg M et al, 2003) (Obal D et al, 2005)

Se asume que la célula miocárdica puede ser postcondicionada, a través de mecanismos celulares y extracelulares. El postcondicionamiento reduce la activación del endotelio vascular coronario, la producción de citoquinas, la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la adherencia de los neutrófilos. Dentro de los distintos mediadores relacionados con el postcondicionamiento destacan las bradiquininas que son precursor de los quinógenos a nivel del endotelio vascular y cardíaco. Los receptores B1 y B2 miocárdicos de bradiquininas, están relacionados con la expresión aumentada en situación de hipoxia; estando relacionada su sobreexpresión en la célula miocárdica, con la protección que se produce en el postcondicionamiento. De hecho su administración en modelos animales ha demostrado la disminución del área isquémica.

Los mecanismos que parecen estar detrás del efecto de las bradiquininas parecen ser el óxido nítrico y las prostaciclina. Existen dos grupos de quinasas también relacionadas con el

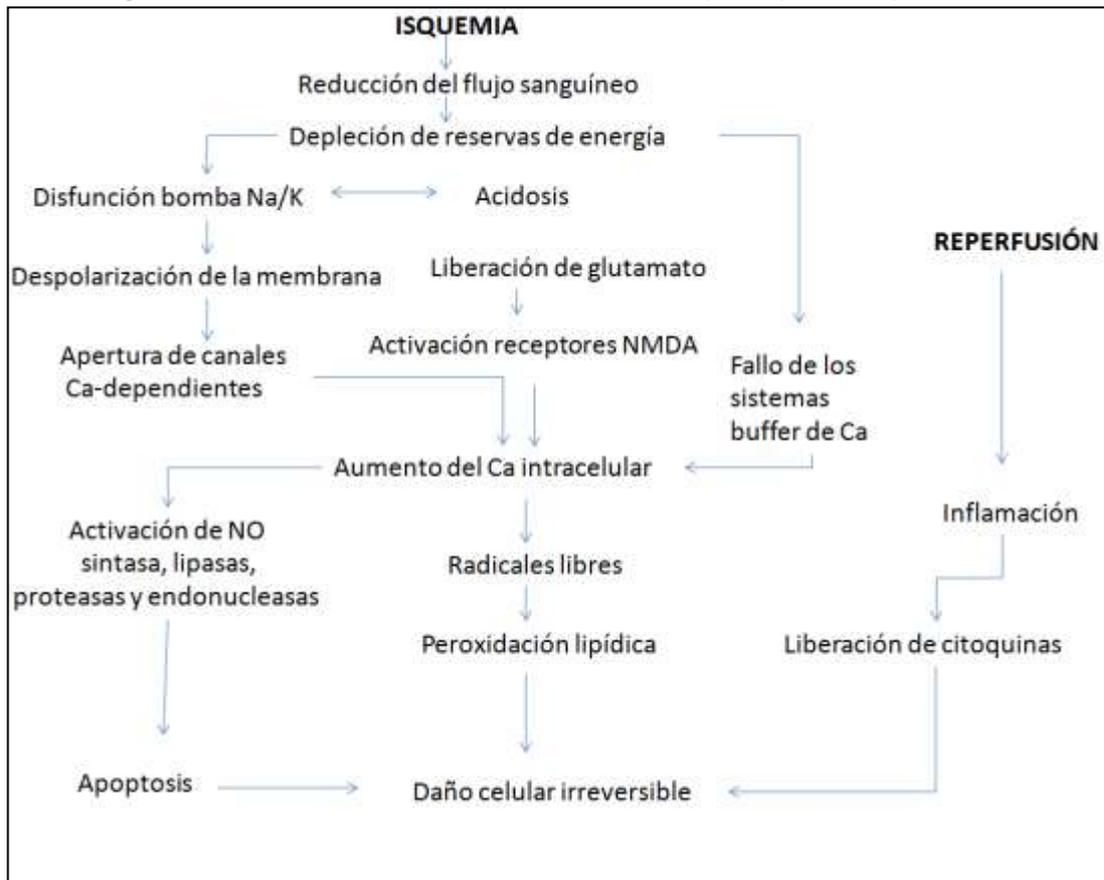
efecto del postcondicionamiento: el grupo RISK (reperfusion injury Salvage Kinase) que está formado principalmente por las proteínas: PI3, Akt y ERK1/2, y su sobreexpresión, parecen estar relacionadas con la reducción de los tamaños de infartos en modelos animales de un 40%-50%, en situaciones donde se realizó postcondicionamiento miocárdico. Otro grupo de kinasas son las del grupo SAFE (survivor activating factor enhancement) entre las que destaca el STAT3 y el efecto que tiene sobre el receptor del factor de necrosis tumoral, estimulando el efecto protector sobre la mitocondria. Las protein-quinasa C y G también se han visto relacionadas con la protección de la isquemia por el postcondicionamiento, si bien el efecto beneficioso de la activación de la proteinquinasa C ha sido demostrado en modelos animales, no se han llegado a las mismas conclusiones en cuanto a la proteinquinasa G, que sin embargo si se ha visto relacionada con el efecto beneficioso en el preconditionamiento. (Obal D et al, 2005) (De Hert SG et al, 2005) (Rodríguez Capitán MJ, 2015)

El papel de la mitocondria es el determinante en el efecto pre/postcondicionante e incluso en la viabilidad celular, a través principalmente de la elevación de las especies reactivas de oxígeno y del calcio intracelular. El principal lugar a través del cual se produce el daño en la mitocondria, es a través de su poro transportador permeable de membrana (MPTP). En condiciones normales o de homeostasia mitocondrial, este poro está cerrado, existiendo un buen acoplamiento entre sus componentes y encontrándose los canales de potasio dependientes de ATP cerrados.

Durante la isquemia y la reperusión el MPTP se abre, la membrana mitocondrial interna se hace permeable y se originan como consecuencia varios hechos. Por un lado las proteínas intramitocondriales no pueden pasar por el poro, aumenta la presión coloidsmótica y se produce una tumefacción de la matriz mitocondrial. Se produce lisis de la membrana mitocondrial externa liberando proteínas tales como citocromo c y factor inductor de la apoptosis.

Por otro lado, la membrana mitocondrial interna que se vuelve permeable a los protones, desacopla la cadena respiratoria y produce disminución de la producción de ATP. Por último se promueve hidrólisis de ATP para mantener un gradiente de H^+ y un potencial de membrana mitocondrial negativo. Esta permanencia de apertura del MPTP de manera más prolongada de lo normal está mediada de manera final por las caspasas 3, 6 y 9 la apoptosis de la célula miocárdica. La apertura de estos canales parece estar disminuida con el postcondicionamiento y por lo tanto este sería al final uno de los elementos de mayor beneficio, siendo las vías de mediación para que esto suceda las planteadas anteriormente, como resume la figura siguiente, si bien hay que tener en cuenta que casi todos los trabajos están realizados en modelos animales. (Obal D et al, 2005)

Figura 4. Mecanismos de daño celular en la lesión por isquemia-reperfusión



El primer estudio clínico utilizando un protocolo de preconditionamiento con un agente anestésico fue publicado en 1999 por Tritapepe et al y mostró que la administración de isoflurano antes del clampaje aórtico resultó en nivel plasmático menor de creatina quinasa MB (CK-MB) y de troponina c (Tnc), aunque sin significación estadística debido a la pequeña muestra de pacientes estudiados. Julier et al, en 2003, fueron los primeros en demostrar que la translocación de la PKC - uno de los mecanismos implicados, y descrito como un paso fundamental en el preconditionamiento anestésico - se producía en el miocardio humano en respuesta a Sevoflurano. La reducción en los marcadores postoperatorios de daño cardiaco ha sido confirmado por muchos estudios posteriores. (Julier K et al, 2003)

El primer estudio en sugerir que el uso de anestésicos halogenados puede tener importantes ventajas clínicas se llevó a cabo en el año 2002; en este estudio el uso de Sevoflurano se asoció con una mejor preservación de la hemodinámica y de la función ventricular izquierda, con una menor liberación de Troponina I postoperatoria en comparación con los pacientes anestesiados con hipnótico intravenoso. Varios ensayos clínicos confirmaron estas propiedades. Posteriormente, De Hert et al. también demostraron los efectos cardioprotectores (menor liberación de Tn Ic postoperatoria y la preservación de la función cardiaca postoperatoria valorada a través del péptido NT-Pro BNP) de un régimen anestésico con Sevoflurano siendo mayores cuando el anestésico volátil se administra a través de todo el procedimiento quirúrgico, en comparación con la administración sólo antes o después de la isquemia. Estos datos apoyan la idea de que los efectos cardioprotectores de los agentes anestésicos dependen de una interacción de factores tales como los protocolos de

administración, la elección de un agente específico, y las variables utilizadas para evaluar la función miocárdica. (De Hert SG et al, 2002) (De Hert SG et al, 2004)

Respecto al postcondicionamiento, como elemento único de cardioprotección, se han desarrollado un menor número de trabajos, siendo principalmente desarrollados en ciencias básicas y con modelo animal. En ellos los hipnóticos halogenados se han relacionado con este efecto. Se ha demostrado la implicación tanto de las caspasas 3 y 9, como de las quinasas del grupo RISK y del grupo SAFE, así como la expresión de la proteína bc2 o de las bradicininas, como parte de su mecanismo efector. (Kin H et al, 2004) (Sindhvananda W et al, 2013).

A nivel renal, sorprende que el preconditionamiento por los anestésicos volátiles no es igualmente eficaz como lo es para el miocardio. Las diferencias, en cuanto a la más evidente y mayor preservación miocárdica que renal con halogenados, se postulan que pueden ser debidas a las distintas características fisiológicas entre ambos órganos. Las funciones renales son mantenidas por procesos de autorregulación y, en consecuencia, la insuficiencia renal se produce con menor facilidad que la disfunción miocárdica. En segundo lugar, Lee y Emala describen otra teoría centrada en la posibilidad de que los anestésicos volátiles medien protección renal por un mecanismo de acondicionamiento diferente que en el miocardio, no asociado con los receptores de potasio ATP dependientes sino con los receptores de adenosina A2. Debido a que los anestésicos volátiles activan principalmente receptores de potasio ATP dependientes, estos resultados podrían ser importantes para explicar la mayor cardioprotección que nefroprotección en la mayoría de los estudios. (Munshi R et al, 2011) (Lee HT, Emala CW, 2002)

Hasta ahora, muy pocos trabajos han evaluado como afecta la aplicación de uno u otro fármaco en el postoperatorio inmediato. Una de las posibles causas es que hasta hace poco tiempo no se ha dispuesto de un mecanismo de administración de fármacos halogenados en las unidades de cuidados intensivos.

1.5. SEDACIÓN EN PACIENTES CRÍTICOS. POSTOPERATORIO EN CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA

La sedación y la analgesia son un tema crucial y parte integral en el manejo de los pacientes en el postoperatorio inmediato en las Unidades de Críticos. Los objetivos de estas intervenciones se basan en garantizar un nivel óptimo de comodidad, reduciendo la ansiedad, la aparición de posibles complicaciones, facilitando la hipnosis y controlando el dolor así como la adaptación a la ventilación mecánica. La sedoanalgesia postoperatoria en cirugía cardiovascular reduce la morbilidad ya que la liberación de catecolaminas contribuye a la presentación de hipertensión arterial, isquemia miocárdica y ruptura de la placa aterosclerótica.

Durante el postoperatorio inmediato hay un intervalo en el que los pacientes requieren ventilación mecánica y, por lo general sedoanalgesia mientras se logra estabilidad hemodinámica y homeostasis térmica. Esto minimiza la respuesta cardiovascular a la estimulación y permite la retirada del tubo endotraqueal sin incrementar las complicaciones cardiovasculares. (Mendel PR, White PF, 1993)

Sin embargo por el momento, no se dispone de ningún fármaco ni técnica que cumpla por completo las características de sedación ideal ni que haya demostrado una clara superioridad en la práctica clínica. Los sedantes más ampliamente utilizados en las Unidades de Cuidados Críticos son los fármacos hipnóticos intravenosos de uso generalizado y recomendado en las Sociedades Científicas y guías clínicas. (Izuerieta R, Rabatin JT, 2002) (Kong DL, Dion JF, 2003) (Jacobi J et al, 2002)

Como sedantes intravenosos destacan el Propofol para aquellos pacientes en los cuales la situación clínica hace prever una desconexión de la ventilación mecánica en corto periodo de tiempo, o midazolam, utilizado para sedaciones de más larga duración (habitualmente mayores de 72 horas). Otro tipo de sedación es la que se realiza a través de los anestésicos halogenados, para ello se diseñó el dispositivo de conservación de gases anestésicos denominado AnaConDa®.

El dispositivo AnaConDa® ha sido utilizado con éxito en la literatura como mecanismo de sedación en pacientes en la Unidades de Cuidados Intensivos, demostrando su perfil de seguridad, reproductibilidad, facilidad de predicción del efecto a la hora de asegurar un nivel de sedación. La figura siguiente muestra en detalle el dispositivo (Nickel EA et al, 2007), (Meiser A, Laubenthal H, 2005) (Peyró R et al, 2010)

Figura 5. Anaesthetic Conserving Device. AnaConDa ®



1. Puerto de monitorización del gas anestésico espirado
2. Conector para el tubo orotraqueal.
3. Conector para la pieza en Y del sistema de ventilación
4. Línea de suministro del gas anestésico
5. Cámara de vaporización
6. Filtro antibacteriano
7. Filtro de carbón activado

Además de describirse su utilidad como mecanismo de sedación, distintos autores han publicado diversas utilidades de la administración de fármacos halogenados en el postoperatorio del paciente aprovechando las propiedades de estos fármacos, destacando su uso en situaciones de broncospasmo con riesgo vital ante la refractariedad del cuadro al tratamiento médico o en situaciones de status epiléptico, así como sus beneficios por sus propiedades organoprotectoras. Dado que los agentes intravenosos también tienen características farmacocinéticas y farmacodinámicas que se alejan del sedante ideal, la sedación por vía inhalatoria ha sido recomendada como alternativa para pacientes críticos en algunas guías de práctica clínica. (Schultz TE, 2005) (Guerrero JL et al, 2011)

La administración continua de Sevoflurano en el período postoperatorio gracias al sistema de Anaconda® puede ser utilizada con cualquier ventilador de críticos, y ha demostrado ser una alternativa válida a un vaporizador convencional. (Soro M et al, 2010)

Figura 6. Dispositivo AnaConDa® como sedación en el postoperatorio.



El primer trabajo realizado con sedación con Sevoflurano en el postoperatorio inmediato de pacientes de revascularización miocárdica con CEC respecto a los que se realizó sedación con Propofol, no evidenció diferencias significativas en niveles de enzimas, ni en variables de morbilidad o estancia en UCI. En este estudio se randomizaron, a cada uno de los grupos, los pacientes sin tener en cuenta la técnica anestésica del intraoperatorio, ningún otro estudio ha intentado valorar el efecto beneficioso de mantener una estrategia terapéutica completa con halogenados hasta la extubación; el postoperatorio inmediato es uno de los momentos de mayor interés para continuar su administración. (Meiser A, Laubenthal H, 2005)

Por lo tanto es necesario definir, si la elección de fármaco anestésico en el postoperatorio tiene beneficio en los pacientes operados de revascularización miocárdica, y si fuese así establecerla como terapia estándar en este tipo de pacientes; así como una mejor definición de

los elementos bioquímicos decisivos en la protección miocárdica con halogenados, para poder desarrollar estrategias terapéuticas encaminadas a su potenciación.

Revisando los distintos trabajos, se podría afirmar que la elección del régimen anestésico influye en el resultado clínico de los pacientes tras la cirugía cardiaca, en cuanto a la morbilidad y mortalidad; en la incidencia de eventos cardiacos, en el tiempo de necesidad de apoyo con inotrópicos, tiempo de ventilación mecánica, estancia en UCI y menor liberación de marcadores bioquímicos de daño miocárdico.

Algunos han demostrado de manera explícita el beneficio directo de estos agentes sobre el miocardio contra la isquemia y la reperfusión mejorando los resultados del tratamiento y no sólo en los enfermos sometidos a cirugía cardiaca sino también cardiopatas sometidos a otros procedimientos quirúrgicos. Además podría no limitarse al miocardio observándose la influencia protectora de los anestésicos volátiles en otros órganos como los riñones, sistema nervioso, hígado y endotelio vascular. (Landoni G et al, 2009) (Beck-Schimmer B et al, 2008) (Julier K et al, 2003)

Sin embargo, a pesar del conocimiento de parte de las vías y mecanismos implicados, aun quedan muchas otras cuestiones por describir como dosis óptima, tiempo de administración del anestésico, posibles interacciones con otras drogas, diferencias entre los distintos halogenados en cuanto a preservación.

Es necesaria la realización de nuevos estudios para evaluar estos gases y seguir conociendo los mecanismos implicados en la organoprotección.

1.6 BIOMARCADORES DE FUNCIÓN CARDIACA Y RENAL.

En contraste con la gran cantidad de datos obtenidos en el entorno experimental, sólo un número limitado de estudios han abordado los beneficios potenciales de los anestésicos volátiles como organoprotectores en la práctica clínica. Esto es principalmente debido a que el protocolo experimental requiere isquemia que se recree de una forma estandarizada y reproducible.

Esta situación no está presente normalmente en la práctica clínica, donde todos los esfuerzos se dirigen a la prevención de la isquemia. La situación clínica que más se parece a la secuencia de la isquemia miocárdica estandarizada y reperfusión es el manejo llevado en la cirugía de la arteria coronaria. Este tipo de cirugía, por lo tanto nos permite transponer el establecimiento experimental de protocolos de preacondicionamiento y poscondicionamiento en una secuencia de protocolo clínico.

1.6.1 BIOMARCADORES DE FUNCIÓN CARDIACA

Los biomarcadores, entendidos como indicadores de las alteraciones en los procesos biológicos y patogénicos, en el contexto perioperatorio a nivel del corazón, pueden dividirse en marcadores de isquemia y daño miocárdico, de inflamación y de disfunción del ventrículo izquierdo. (Lundblad RL, 2011)

Los valores de biomarcadores cardiacos como son las enzimas (Troponina T, Troponina I, Creatín fosfoquinasa fracción sérica (CPK-MB) nos indican daño miocárdico, y su utilización está ampliamente extendida en la cirugía de revascularización coronaria. En la actualidad, la troponina cardíaca es el biomarcador más popular para el daño miocárdico, con casi el total de la especificidad tisular del miocardio y sensibilidad extrema, lo que refleja incluso una cantidad muy pequeña de necrosis miocárdica. (Bigmani E et al, 2009).

Figura 7. Biomarcadores enzimáticos

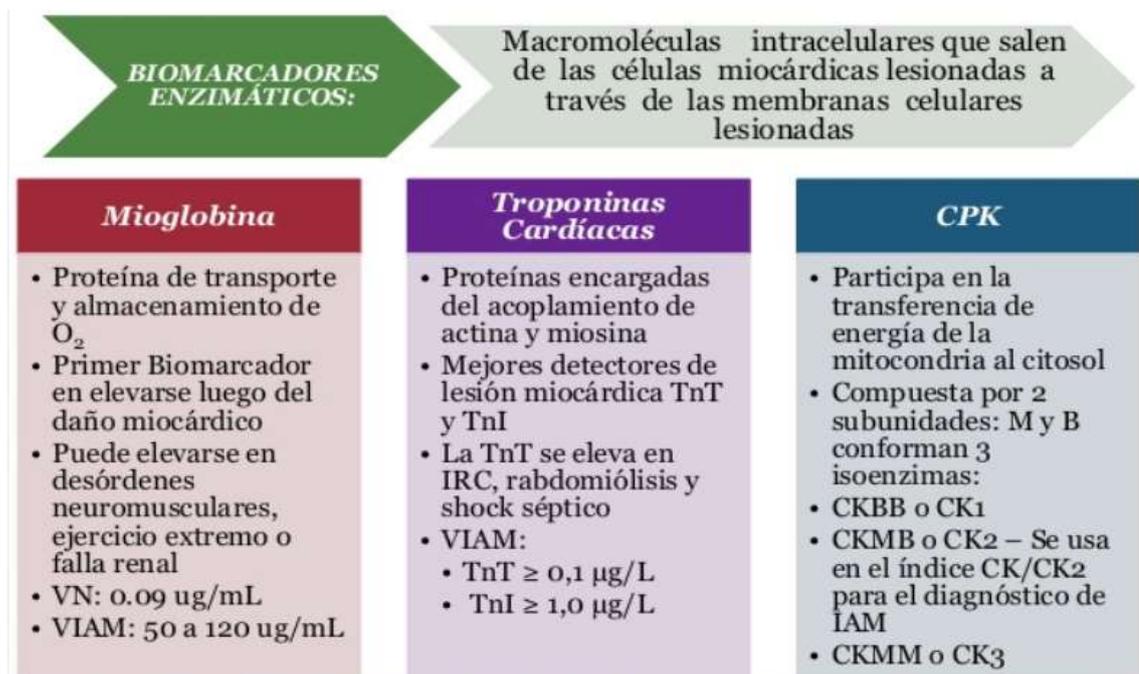
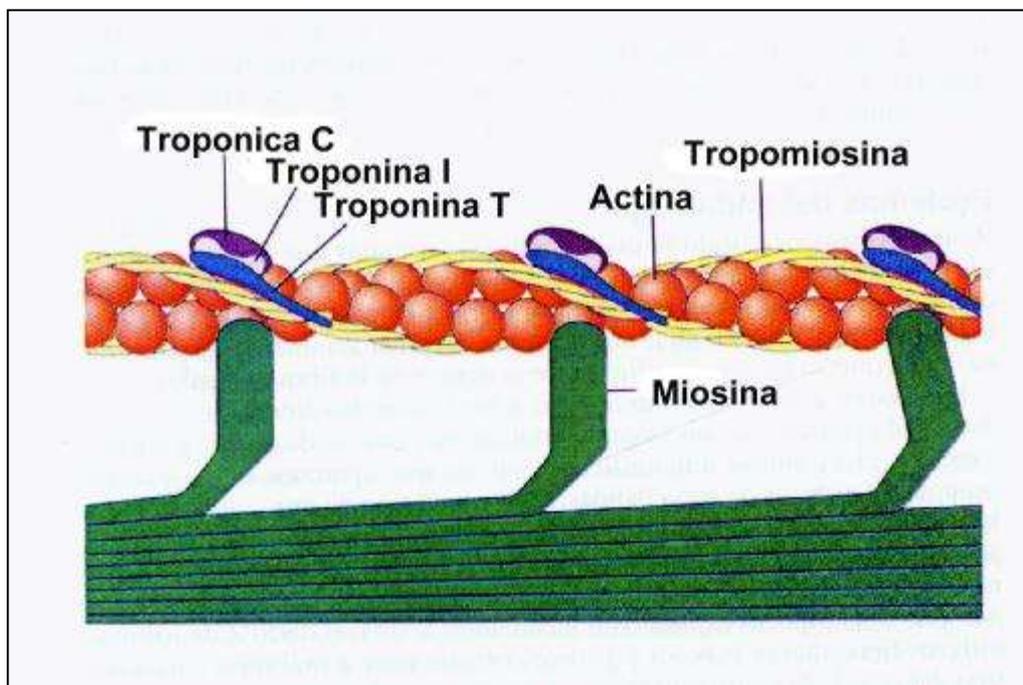


Figura 8. Otros biomarcadores



Las troponinas están presentes en las fibras musculares cardiacas y en el músculo esquelético. Es una compleja proteína formada por 3 subunidades que regulan el proceso contráctil del músculo estriado. La **troponina C (Tn C)** que liga el calcio, la **troponina I (TnI)** que regula la interacción actina-miosina y la **troponina T (TnT)** que la liga a la tropomiosina. Las isoformas T e I tienen diferente estructura proteica y son específicas del corazón. La figura siguiente muestra las interacciones actina/troponina/tropomiosina.

Figura 9. Interacciones actina/troponina/tropomiosina y distintas troponinas

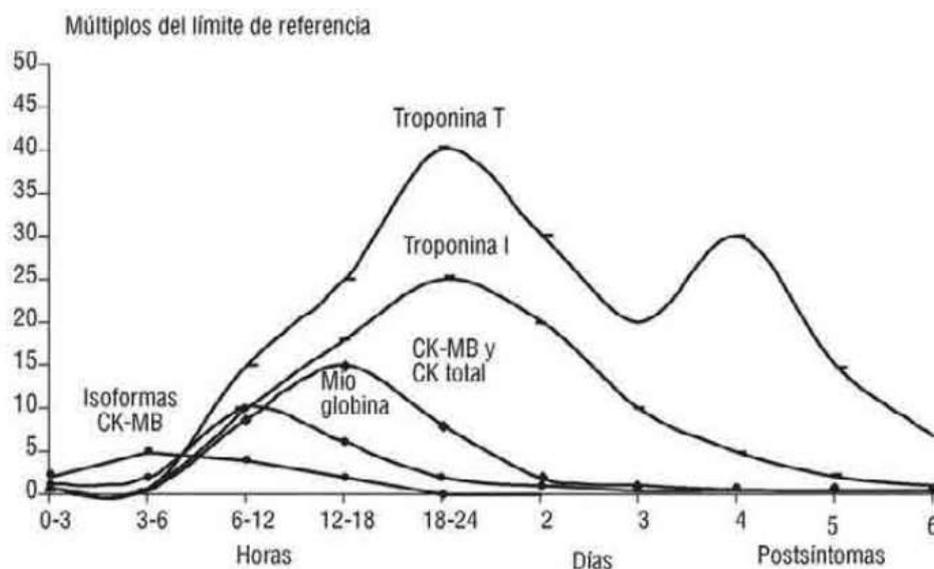


Ambas han mostrado alta especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de infarto agudo de miocardio. En la cirugía cardíaca sus concentraciones se relacionan, si lo hay, sobre todo con el tiempo de pinzamiento aórtico. Durante la cirugía de revascularización coronaria sin CEC su elevación puede deberse a la pericardiotomía, manipulación cardíaca, y a la succión para estabilización así como periodos momentáneos de isquemia sin miocardioprotección; aparte de la isquemia miocárdica e infarto. (Bonney E et al, 1998) (Brown JR et al, 2007)

Las troponinas cardiacas tienen una pequeña fracción disuelta en el citoplasma de los cardiomiocitos, este hecho, junto a su pequeño tamaño molecular y a su especificidad tisular, otorga a esta proteína el papel de un buen candidato para la detección muy precoz de lesiones celulares reversibles (isquemia) o irreversibles (necrosis) tal como muestra esta figura.

Figura 10. Evolución temporal de marcadores bioquímicos de necrosis postinfarto de miocardio

Evolución temporal de marcadores bioquímicos de necrosis postinfarto de miocardio



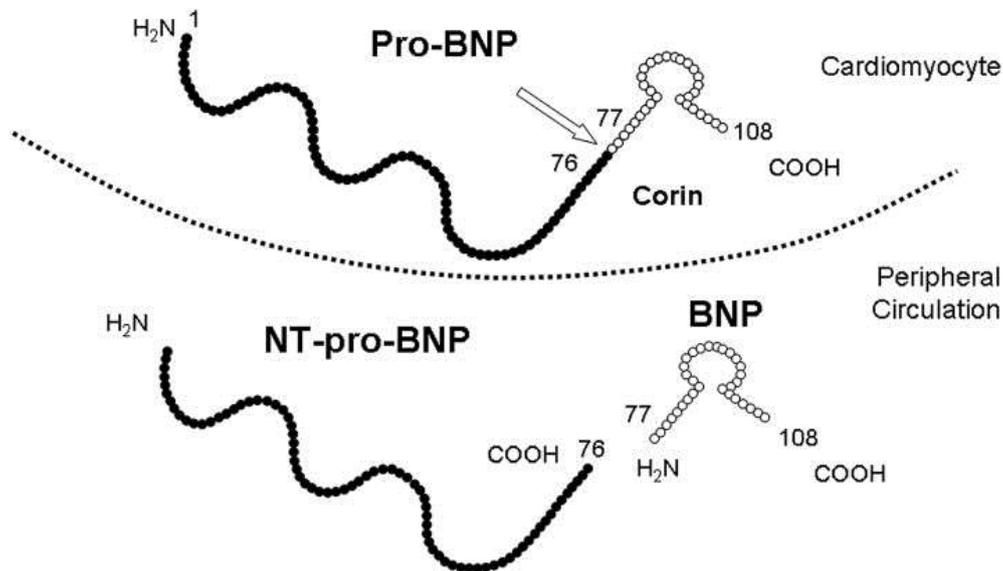
Con base en las evidencias disponibles, se cree que incluso pequeñas elevaciones de la TnT citoplasmática en el periodo perioperatorio reflejan daño miocárdico clínicamente relevante, con peores pronóstico y resultados cardiacos.

La Tn I es, como marcador de daño miocárdico, el que posee mayor sensibilidad y eficiencia en el diagnóstico del infarto agudo del miocardio. Las referencias que existen al respecto son numerosas y se han descrito comparaciones con otros parámetros: las isoenzimas de deshidrogenasa láctica (LDH), creatina kinasa (CK) y sus isoenzimas como la CK-MB, mioglobina e incluso con la misma TnT.

Con estas comparaciones se ha llegado a la conclusión de que es la Tn I la mejor opción para el diagnóstico de la isquemia miocárdica. (Poldermans D et al, 2009)

El **péptido natriurético cerebral (BNP)** y la **fracción aminoterminal de su propéptido (NT-proBNP)** se producen en los miocitos cardiacos en respuesta a un aumento del estrés de la pared miocárdica como muestra la figura siguiente.

Figura 11. Escisión enzimática de Pro-BNP y conversión en BNP activo y NT- proBNP.



Tomado de: Richard W, Troughton MB et al. B-Type Natriuretic Peptides and Echocardiographic Measures of Cardiac Structure and Function. *J Am Coll Cardiol Img.* 2009;2(2):216-225.

El NT-Pro BNP destacaría como marcador de disfunción. Esto puede ocurrir en cualquier fase de la insuficiencia cardíaca, independientemente de la presencia o ausencia de isquemia miocárdica. Las cifras de BNP y NT-proBNP preoperatorias ofrecen un valor pronóstico adicional para la mortalidad a largo plazo y eventos cardíacos tras cirugía. El NT-Pro BNP es la vía final del péptido secretado en las paredes ventriculares (BNP), y que tiene una vida media de 120 minutos, siendo un péptido completamente inactivo. Su liberación se halla en aumento en situación de disfunción cardíaca y es considerado como un marcador efectivo de severidad y pronóstico en los síndromes coronarios agudos y fracaso congestivo.

Otros usos del NT-proBNP suponen su uso como marcador pronóstico de mortalidad, como se definió en el Copenhagen Hospital Heart Failure Study (CHHF) en el que concluían que suponía un fuerte marcador pronóstico de mortalidad en 1 año de pacientes ingresados con insuficiencia cardíaca y disminución de la función ventricular. (Lundblad RL, 2011)

El análisis de esta hormona en cirugía cardíaca cada vez es más importante, y el número de publicaciones de NT-pro-BNP en el perioperatorio de cirugía cardíaca y no cardíaca va aumentando, donde toma protagonismo la elevación de NT-proBNP como marcador de disfunción del ventrículo izquierdo, factor predictivo de las complicaciones y estratificación del riesgo en el postoperatorio de cirugía cardíaca. (Guerin V et al, 2006) (Eliadsdottir SB, 2008) (Ryding AD et al, 2009)

En los últimos años varios trabajos, como el de Cuthbertson, lo han relacionado con factores pronósticos en el postoperatorio de cirugía cardíaca asociándolo, incluso, con una mayor mortalidad en pacientes en los que presentaron unos niveles más elevados, siendo

reconocido por la Sociedad Española de Cardiología como marcador válido para disfunción miocárdica tanto sistólica como diastólica. (Cuthbertson et al, 2009).

1.6.2 BIOMARCADORES DE FUNCIÓN RENAL

Como se ha visto anteriormente, la insuficiencia renal aguda posterior a cirugía cardíaca es una entidad frecuente. Los biomarcadores séricos y urinarios de mayor utilidad en la actualidad para el clínico son la creatinina, la urea y la diuresis. Y por tanto, éstos son utilizados como criterios para el estadiaje del deterioro renal.

La prevención, detección temprana y el tratamiento de la IRA puede mejorar los resultados. Se han propuesto varias definiciones similares de lesión renal aguda, basadas en la creatinina sérica (CrS) y la producción de orina, sin embargo había necesidad de una definición única para la práctica, la investigación y la salud pública. Por lo tanto, la definición de AKI (Acute Kidney Injury) se hace según los criterios del grupo de trabajo KDIGO. KDIGO define AKI como: aumento de la creatinina sérica por $\geq 0,3$ mg / dl ($\geq 26,5$ mmol / l) dentro de las 48 horas; o el aumento de la CrS a $\geq 1,5$ veces la línea de base, lo que se sabe o se sospecha que se han producido dentro de los últimos 7 días; o diuresis $<0,5$ ml / kg / h durante 6 horas. (Ronco C, 2007) (Ricci Z et al, 2011)

El diagnóstico del fracaso renal agudo (FRA) se basa en la detección del aumento de la **creatinina sérica**, pero este aumento es tardío y no refleja con exactitud el filtrado glomerular en el paciente en el momento agudo. Ya que la creatinina no se incrementa hasta que la filtración glomerular ha disminuido en un 50%, supone un retraso en la detección temprana de insuficiencia renal aguda (IRA) y por ello un retraso en el tratamiento, que debería iniciarse precozmente.

Estos marcadores no son sensibles ni específicos para la detección de daño renal, limitando las opciones terapéuticas y potencialmente comprometiendo el pronóstico. La tasa de filtrado glomerular (TFG) es preferible a los parámetros anteriores para indicar función renal global. Sin embargo en la práctica, la creatinina sérica es comúnmente más usada a pesar de que son conocidas algunas condiciones particulares como la edad y la masa muscular que pueden conducir a una mala correlación entre la creatinina y el filtrado glomerular (FG).

Para intentar solucionar este problema y realizar una actuación temprana que anticipe la disfunción renal en el periodo postquirúrgico, además de detectar los factores de riesgo para identificar los pacientes de riesgo, existen biomarcadores renales más específicos y precoces, para la detección temprana de IRA postquirúrgica.

Pese al esfuerzo invertido y los progresos realizados, aún no está bien establecida la utilidad real de los distintos marcadores en diferentes contextos clínicos de FRA por lo que actualmente su estudio está en auge.

Los marcadores más estudiados son **cistatina-C**, que en realidad no es un marcador de daño renal, sino de filtrado glomerular; **Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL)**; **interleukina-18 (IL-18)**; **Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1)** y **Liver Fatty Acid-Binding Protein (L-FABP)**. Se ha demostrado un aumento significativo de NGAL en diversos estudios en 24 a 48 horas antes de que se observara el aumento de la creatinina y era un buen predictor

de la necesidad de terapia de reemplazo renal durante la estancia de los pacientes en la UCI. (Cruz DN et al, 2010)

Se necesitan estudios más amplios para explorar más a fondo el papel de los biomarcadores para la detección temprana de la IRA después de la cirugía cardíaca. (Coca SG et al, 2008) (Malyszko J, 2010)

1.7 HIPÓTESIS DE TRABAJO

Se ha comprobado que comparado con Propofol, la administración de Sevoflurano en el intraoperatorio de los pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica, disminuye el daño miocárdico a través de los mecanismos de acondicionamiento miocárdico (precondicionamiento y postcondicionamiento farmacológico), y, además, protege otros órganos como el riñón. Y que la mayor duración de la exposición intraoperatoria al Sevoflurano se correlaciona con el mayor grado de cardioprotección para los pacientes.

Hipotetizamos que frente a la anestesia inducida y mantenida con Propofol, el mantenimiento y prolongación durante el postoperatorio inmediato del tratamiento con Sevoflurano en los pacientes intervenidos de cirugía cardiaca, debería conseguir protección cardiaca y también debería suponer un mayor grado de nefroprotección.

Y, por tanto, deberíamos observar en estos pacientes:

- Una significativa disminución de los biomarcadores bioquímicos de disfunción miocárdica y renal,
- Una mayor estabilidad hemodinámica debido a la mejor preservación de la función miocárdica,
- Una disminución de la estancia en UCI con el consiguiente ahorro en los costes hospitalarios,

Además como ya se conocen los principales mecanismos bioquímicos mediadores del beneficio en estos pacientes, se podría determinar en qué momento quirúrgico la administración de Sevoflurano produciría el mayor beneficio (intraoperatorio vs. postoperatorio).

Si esta hipótesis de demuestra, Sevoflurano podría pasar a ser el fármaco de primera elección en el intraoperatorio y postoperatorio de los pacientes sometidos a cirugía cardiaca.

Con objeto de demostrar esta hipótesis de trabajo hemos planteado los siguientes objetivos y metodología de trabajo.



OBJETIVOS



2. OBJETIVOS

Nuestros objetivos fueron:

Objetivos Principales

1. Evaluar los posibles efectos beneficiosos de la administración de Sevoflurano en el intraoperatorio y postoperatorio de los pacientes intervenidos de cirugía de revascularización miocárdica sin circulación extracorpórea, respecto a Propofol intra y postoperatorio, en el grado de lesión miocárdica, y su repercusión en la preservación miocárdica.
2. Evaluar la función renal en estos pacientes.

Objetivos Secundarios

3. Analizar la necesidad de fármacos inotrópicos en cada uno de los grupos.
4. Identificar el momento quirúrgico en el que el comienzo de la administración de Sevoflurano y Propofol consigue el mayor efecto cardioprotector y nefroprotector.
5. Evaluar si el tratamiento con Sevoflurano intra y postoperatorio de estos pacientes modifica el tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos de los pacientes respecto a los tratados sólo con Propofol.



MATERIAL Y MÉTODOS



3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, aleatorizado, controlado, ciego para el analizador con 3 brazos de estudio en función del tratamiento recibido cuyos pacientes fueron tratados y seguidos de forma simultánea.

- Tratamiento 1: Anestesia y sedación postoperatoria basada en Propofol.
- Tratamiento 2: Anestesia y sedación postoperatoria basada en Sevoflurano.
- Tratamiento 3: Anestesia con Sevoflurano y sedación postoperatoria con Propofol.

3.2. POBLACIÓN OBJETO DE ESTUDIO. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Todos los pacientes fueron reclutados en el Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga durante un periodo de 18 meses.

Para desarrollar este estudio solicitamos y obtuvimos aprobación del Comité de Ética del Hospital Universitario Virgen de la Victoria (Anexo 1 - Material y Métodos).

El tamaño muestral mínimo del estudio fue estimado en 60 pacientes, 20 en cada grupo de estudio, y se estimó en base a la población mínima para obtener diferencias estadísticamente significativas con una estimación de desviación estándar de la población constante de 0,5, nivel de confianza Z (en relación con intervalos de confianza del 95%) de 1,96, una potencia estadística del 80% y un error α (límite aceptable de error muestral alfa del 0,5% (0,05) y usando el programa epidemiológico-estadístico Graphpad Statmate 2.0, San Diego, CA, EEUU, 2004.

A todos los pacientes se les informó en detalle sobre la naturaleza del estudio y todos dieron su consentimiento para participar en el estudio (Anexo 2 - Material y Métodos).

Los pacientes incluidos en el estudio debieron cumplir todos los criterios de inclusión y no presentar ningún criterio de exclusión. Se utilizaron los siguientes criterios de inclusión y de exclusión:

Criterios de inclusión:

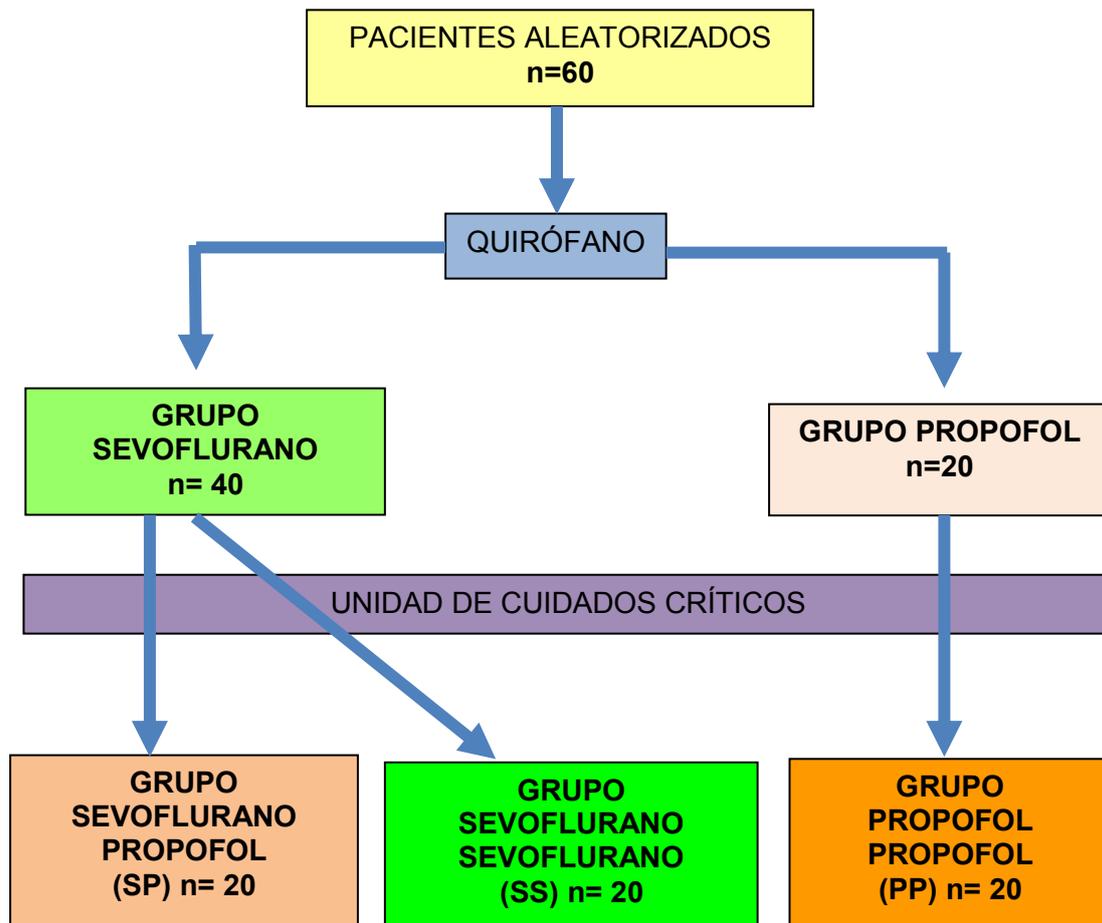
- Paciente mayor de 18 años, cualquier género y raza.
- Sometido a cirugía electiva de revascularización miocárdica sin bomba.
- Con valoración EUROSCORE ≤ 6 (riesgo bajo-moderado).
- Grado de riesgo anestésico ASA $< IV$.

Criterios de exclusión:

- Presentar historia de reacción adversa a los distintos fármacos anestésicos.
- Existencia de enfermedad severa de cualquier órgano (especialmente en pulmón, hígado, riñón).
- Necesidad de cirugía combinada (asociada con reparación valvular o de cirugía carotídea).
- Pacientes en situación de inestabilidad hemodinámica.
- Existencia de insuficiencia cardíaca o de necesidad de uso de fármacos inotrópicos o vasoactivos previos a la intervención.
- Necesidad de cirugía de emergencia

La distribución aleatorizada de los pacientes en los tres brazos del estudio y su seguimiento se realizó en base al siguiente esquema de flujo (figura 1):

Figura 12. Distribución de los pacientes en los tres grupos.

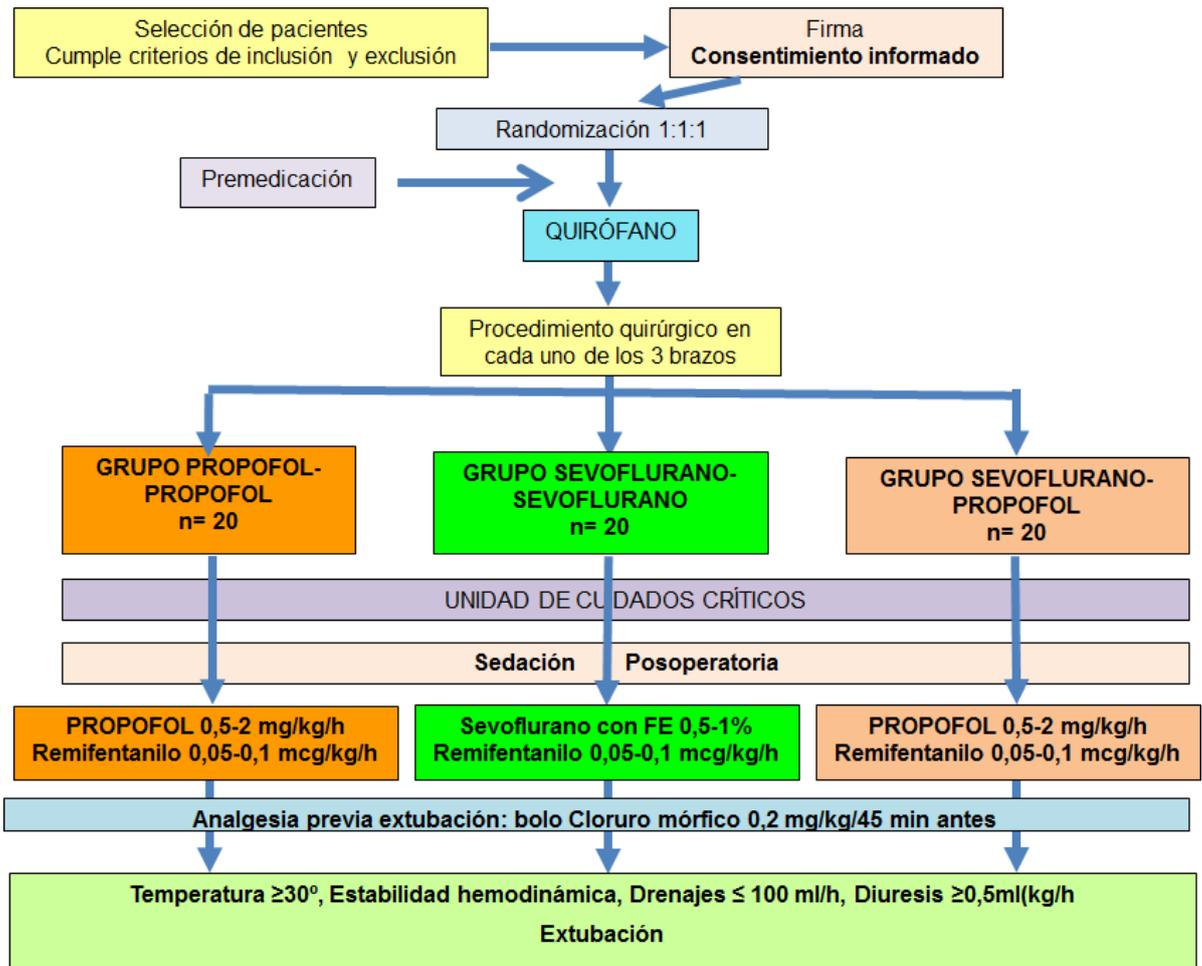


3.3. PROTOCOLO DE ESTUDIO. DATOS RECOGIDOS. PLAN DE TRABAJO

3.3.1. PROTOCOLO DE TRABAJO

El protocolo de trabajo seguido con los pacientes se resume en el siguiente esquema.

Figura 13. Protocolo de trabajo



Temperatura $\geq 36^\circ$

3.3.2. ANESTESIA Y PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

Toda la medicación cardíaca preoperatoria se mantuvo hasta la mañana de la cirugía. Los pacientes tratados con antidiabéticos orales fueron cambiados antes de la operación a la terapia con insulina según protocolo hospitalario.

La randomización se realizó previa a la entrada en quirófano asignando alternativamente (1:1:1) un paciente a cada uno de los grupos, y manteniendo en cada uno de ellos el fármaco/s del grupo hasta la extubación del paciente en la unidad de cuidados intensivos.

Todos los pacientes se monitorizaron con electrocardiograma de 5 derivaciones registrándose de manera continua, en todos ellos la derivación II y V, la presión arterial invasiva a través de la arteria radial, y la medición del gasto cardiaco a través del catéter de arteria pulmonar, pulsioximetría, capnografía, monitorización de la hipnosis a través del índice bispectral (BIS) (BIS XP®; Aspect Medical Systems, Newton, MA), así como la temperatura faríngea, vesical y en sangre.

El protocolo anestésico seguido en cada uno de los brazos del estudio fue:

- Grupo 1: Anestesia y sedación postoperatoria basada en Propofol (PP): la anestesia fue inducida con etomidato 0,2 mg / kg, fentanilo 4 mcg / kg, y una infusión continua TCI ("target-controlled infusion") de Propofol (Diprivan®; AstraZeneca, Brussels, Belgium) para una concentración plasmática de 2 mcg/mL titulado a través del monitor de hipnosis BIS.
- Grupo 2: Anestesia y sedación postoperatoria basada en Sevoflurano (SS): la anestesia se realizó con etomidato 0.2 mg/kg, fentanilo 4 mcg/kg en bolo y cuando el paciente fue anestesiado se mantuvo con Sevoflurano (Sevorane®; Abbott, Louvain-la-Neuve, Belgium) guiando su administración por los distintos valores del BIS.
- Grupo 3: Anestesia con Sevoflurano y sedación postoperatoria con Propofol (SP): la anestesia se realizó con etomidato 0.2 mg/kg, fentanilo 4 mcg/kg en bolo y cuando el paciente fue anestesiado se realizó el mantenimiento con Sevoflurano (Sevorane®; Abbott, Louvain-la-Neuve, Belgium) guiando su administración por los distintos valores del BIS.

Los distintos hipnóticos se ajustaron para mantener un valor de BIS entre 45 y 60, asegurando así los valores de hipnosis y evitando la sobredosificación.

En los tres grupos la relajación neuromuscular se estableció con el relajante neuromuscular no despolarizante, cisatracurio (Nimbex®; Glaxosmithkline, London, UK) administrando un bolo IV de 0,15 mg/kg y posteriormente con una perfusión de 1-2 mcg/kg/min. En los tres grupos el opiáceo de elección postintubación fue el Remifentanilo intravenoso a un ritmo de infusión entre 0,1-0,2 mcg/kg/min (Ultiva®; GlaxoSmithKline, Genval, Belgium) y bolos de fentanilo según anestesiólogo.

Las técnicas quirúrgicas que se realizaron por parte del cirujano, fueron las decididas por su práctica clínica habitual, no existiendo maniobras de acondicionamiento quirúrgico en ninguna de ellos. Al final de la cirugía todos los pacientes se trasladaron a la unidad de cuidados críticos, manteniéndose con sedación de Propofol o Sevoflurano, según el grupo asignado, hasta la extubación que se realizó de forma protocolizada a las 6 horas de su ingreso, siempre que cumplieran los criterios para poder realizarla.

En la Unidad de Reanimación, grupos 1 y 3 se mantuvieron sedados con Propofol a través de una infusión con TCI manteniendo una concentración adecuada para mantener los valores de hipnosis en los rangos descritos de sedación (entre 60 y 70) que corresponden a una concentración plasmática aproximada de Propofol de 1,5 mcg/mL.

En el grupo 2 la sedación se realizó con Sevoflurano a través del Anaesthetic Conserving Device AnaConDa® (ACD; Sedana Medical, Uppsala, Sweden) correspondiéndose habitualmente con un end-tidal de Sevoflurano del 0.5%-0.7%.

En los tres grupos, Remifentanilo se infundió en un rango entre 0,05 y 0,1 mcg/kg/min, y se administró morfina (0,1-0.2 mg / kg IV) antes de la extubación.

3.3.3. CONTROL Y SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

3.3.3.1. Manejo hemodinámico

El manejo hemodinámico intraoperatorio y postoperatorio se estandarizó en base a las recomendaciones sobre el tratamiento del síndrome de bajo gasto cardiaco de la Sociedad Española de Anestesiología. (Hortal J et al. 2009)

Las tablas 1 y 2 resumen los tratamientos utilizados en función del periodo intra y postoperatorio y los valores de TAS y gasto cardiaco.

Tabla 1. Pauta de utilización de inotrópicos en el paciente con cardiopatía isquémica y shock cardiogénico o bajo gasto cardíaco durante el intraoperatorio (Hortal J et al. 2009)

		IC > 2,2	IC < 2,2 e IC > 1,2	IC < 1,2
INTRAOPERATORIO	TAS <70	Noradrenalina	Adrenalina o Dobutamina + Noradrenalina	Adrenalina o Dobutamina+ Noradrenalina BIAC o CEC
	TAS >70 y <100	Noradrenalina o Fenilefrina	Adrenalina o Dobutamina + Noradrenalina	Adrenalina o Dobutamina + Noradrenalina BIAC o CEC
	TAS >100		Dobutamina o levosimendan	Levosimendan + Adrenalina BIAC o CEC
	TAS >100		Dobutamina o levosimendan	Levosimendan (o milrinona) + Adrenalina BIAC o asistencia ventricular

Tabla 2. Pauta de utilización de inotrópicos en el paciente con cardiopatía isquémica y shock cardiogénico o bajo gasto cardíaco durante el postoperatorio (Hortal J et al. 2009)

		IC > 2,2	IC < 2,2 e IC > 1,2	IC < 1,2
POSTOPERATORIO	TAS <70	Noradrenalina	Adrenalina o Dobutamina + Noradrenalina	Adrenalina o Dobutamina + Noradrenalina BIAC o asistencia ventricular
	TAS >70 y <100	Noradrenalina o Fenilefrina	Adrenalina o Dobutamina + Noradrenalina. Levosimendan (o milrinona)	Adrenalina o Dobutamina + Noradrenalina. Levosimendan (o milrinona) BIAC o asistencia ventricular
	TAS >100		Dobutamina o levosimendan	Levosimendan (o milrinona) + Adrenalina BIAC o asistencia ventricular

La fracción inspirada de oxígeno postoperatorio se fijó en 0,5 y la presión espiratoria final positiva de 5 cm H₂O. Después de 6 horas, si PaO₂ / fracción de oxígeno inspirado (Pa/FiO₂) era mayor de 200 y la PaCO₂ estaba en los valores normales (entre 35 y 45 mmHg), se detenía la sedación y se procedía al destete utilizando presión de soporte para lograr la extubación.

La extubación se realizó cuando se encontraban normotérmicos, alcanzada la estabilidad cardiocirculatoria de los pacientes, respiratoria, neurológica, y los criterios de sangrado dentro de la normalidad.

Los criterios de reconversión a cirugía con CEC fueron hipotensión o fallo de bomba refractaria al tratamiento vasoconstrictor e inotrópico administrado, según la situación hemodinámica del paciente, o taquiarritmias malignas recidivantes o de difícil control.

3.3.3.2. Manejo de la función renal

El manejo renal intraoperatorio y postoperatorio se estandarizó de la forma siguiente:

- Si durante la intervención la diuresis fue menor de 1 ml/min, se optimizó la hemodinámica (IC: mayor de 2,2//min/m² y TAM en valores ± del 15% respecto a las cifras basales):
 - si durante 1 hora, la diuresis persistió por debajo de 1ml/kg/h se procedió a realizar la administración de 500 ml de Ringer Lactato en 10 minutos, volviendo a repetir de nuevo si el resultado no era satisfactorio, siempre que las presiones enclavadas pulmonares no superasen los 18 mmHg,

- y si aún así no hubo respuesta se administró 10 mg de furosemida, cada 30 minutos hasta alcanzar respuesta favorable.
- Si la producción de orina era >1 ml/kg/h no se realizó la administración de ningún fármaco diurético.
- Se monitorizó la producción de orina del paciente al finalizar la intervención y desde aquí cada 6 horas hasta las 48 horas del ingreso.

La clasificación de la disfunción renal se hizo a través de la clasificación Acute Kidney Injury (AKIN), utilizando las definiciones de la Kidney Disease Global Outcome (KDIGO) ya que ha demostrado que pequeñas variaciones de creatinina pueden estar relacionadas con empeoramientos de la función renal, y que el empeoramiento en el pronóstico de los pacientes está relacionado con la disfunción renal que se produce durante las primeras 24-48 horas del ingreso de la hospitalización.

Esta clasificación divide la disfunción renal en 3 estadios, según valores de creatinina o producción de orina tal como recoge la siguiente tabla (tabla 3).

Tabla 3. Criterios de la clasificación Acute Kidney Injury (AKIN) de definición y de severidad de la disfunción renal aguda. (Mehta RL et al, 2007) (Piccinni P et al, 2011).

Estadio	Criterio Creatinina Sérica (Crs)	Criterio de volumen de diuresis
1	Incremento Crs $\geq 0,3$ mg/dl (26,4 mcmol/L) o aumento de 1,5 a 2 veces sobre basal	$<0,5$ mL/kg/h en 6 h
2	Incremento Crs de 2 a 3 veces sobre basal	$<0,5$ mL/kg/h en 12 h
3	Incremento Crs >3 veces sobre basal o Crs $\geq 4,0$ mg/dl (>354 mcmol/L) o aumento de al menos 0,5 mg/dl (44 mcmol/L)	$<0,3$ mL/kg/h en 24 h o anuria 12 h

Se consideró como variación significativa, variaciones en el estadio de la escala AKIN.

3.3.3.3. Analíticas y pruebas

Las analíticas y pruebas recogidas fueron

Análisis bioquímico:

- Hematimetría
- Bioquímica:
 - Biomarcadores de daño miocárdico: troponina I, NT-pro BNP, Proteína C reactiva (PCR), CK, CKMMB,
 - Iones: sodio, potasio
 - El suero se separó y se congeló inmediatamente a -80°C . Los parámetros bioquímicos séricos fueron medido por duplicado, con métodos enzimáticos estándar por los kits de inmunoensayo enzimático (ELISA) (Cusabio- Wuhan Hi-tech Medical Devices Park, Wuhan, China).
- Gasometría arterial: presión arterial de oxígeno (PaO_2), presión arterial de carbónico (PaCO_2), pH, exceso de bases (EB) y lactato.

Estas determinaciones se hicieron en 6 momentos del seguimiento diferentes:

- a) Antes de la esternotomía
- b) A la llegada a la Unidad de Críticos
- c) A las 6 horas del inicio de la intervención
- d) A las 12 horas del inicio de la intervención
- e) A las 24 horas del inicio de la intervención
- f) Y a las 48 horas del inicio de la intervención.

Determinaciones de la función hemodinámica:

- Se realizaron mediciones del gasto cardiaco a través del catéter de arteria pulmonar, registrando: índice cardiaco, saturación venosa mixta, índice de volumen sistólico, índices de volumen diastólico final, resistencias vasculares sistémicas y pulmonares (globales e indexadas), índices de trabajo ventricular derecho e izquierdo.
- Resto de constantes hemodinámicas que se registraron: frecuencia cardiaca, tensión arterial media, presión telediastólica de ventrículo derecho e izquierdo, presiones de arteria pulmonar.

Determinaciones de la función renal:

- Diuresis: al finalizar la intervención y desde aquí cada 6 h hasta las 48 horas del ingreso.
- Parámetros bioquímicos de función renal: urea y creatinina.

3.3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para analizar los datos se usaron puntos principales

Endpoints primarios:

- Biomarcadores de daño y disfunción miocárdica (NT-Pro BNP y troponina I).
- Preservación cardiaca (índice cardiaco).

Endpoints secundarios:

- Parámetros hemodinámicos
 - Índice de volumen sistólico, índices de volumen diastólico final, resistencias vasculares sistémicas y pulmonares (globales e indexadas),
 - Índices de trabajo ventricular derecho e izquierdo.
 - Frecuencia cardiaca, tensión arterial media, presión telediastólica de ventrículo derecho e izquierdo, presiones de arteria pulmonar.
- Aparición de arritmias.
- Parámetros de función renal
- Días de estancia en UCI.

Los datos recogidos fueron informatizados en una base de datos en formato Microsoft Excel, y posteriormente importados para su tratamiento utilizando el software estadístico SPSS 14.0.

En el texto, gráficas y tablas, las variables cuantitativas se han expresado como el valor medio más/menos (\pm) la desviación estándar (media \pm DE) ó el error estándar de la media

(media \pm s.e.m.) de N valores. Y las variables cualitativas se han expresado en forma de frecuencia y de porcentaje de incidencia (%) de N valores, o mediana de N valores, según el tipo de distribución a la que se ajustaran los datos.

La comparación entre grupos se ha realizado, en el caso de las variables cuantitativas, utilizando el test de la T de Student y el test de Fisher en caso de comparación de medias de muestras independientes o, en su caso, con el test no paramétrico de Mann-Whitney. La comparación entre grupos múltiples se ha realizado mediante el análisis de varianza ANOVA de una, varias vías y medidas repetidas, seguida de la estimación de Bonferroni.

La comparación entre grupos se ha realizado, en el caso de las variables cualitativas, utilizando el test de la Chi cuadrado (Chi^2), cuantificando con la OR la potencia de la asociación de Chi^2 .

Las características epidemiológicas de los pacientes de los distintos grupos se compararon mediante la prueba de Fisher y ANOVA de una vía. El análisis de los parámetros hemodinámicos y bioquímicos se realizaron mediante análisis de varianza para medidas repetidas, seguido del post-test de Bonferroni-Dunn.

Los objetivos primarios a nivel bioquímico fueron la existencia de variaciones significativas en troponina I y NT-ProBNP entre grupos.

En el estudio, de los marcadores de daño miocárdico y disfunción miocárdica, NT-Pro BNP y troponina son los end-points bioquímicos primarios. Las características epidemiológicas de los pacientes en los grupos se compararon mediante la prueba exacta de Fisher y el análisis de varianza. El análisis de datos hemodinámicos y parámetros bioquímicos se realizó por análisis de la varianza para medidas repetidas, y el post-test fue realizado mediante el test de Bonferroni-Dunn.

La troponina I cardíaca fue significativa cuando la diferencia entre los valores fue mayor de 2 ng/ml, se determinó este punto como diferencia significativa, ya que como demostró Chowdhury et al. los pacientes con troponina cardíaca mayor de 0,92 ng/mL estaban en mayor riesgo de lesión miocárdica después de la cirugía cardíaca de revascularización miocárdica, para una potencia de 0,8 y un error alfa = 0,05; la muestra necesaria es de 20 pacientes en cada grupo. (Chowdhury UK et al, 2008).

La diferencia en el nivel de pro-BNP se consideró significativa cuando fue mayor de 630 pcg/ml para una potencia de 0,8 y un error alfa = 0,05, la muestra necesaria es de 20 pacientes por grupo, se estableció esta diferencia atendiendo a los resultados de Cuthbertson et al donde una diferencia NT-pro BNP superior a 600 ng/l se relacionó con mayor mortalidad a los 30 días de la cirugía de revascularización miocárdica. (Cuthbertson BH et al, 2009)

Para el endpoint hemodinámico se calculó un poder estadístico beta del 80%, con un alfa menor de 0,05 asumiendo una pérdida de un 10% de los casos. Siendo necesario en total 60 pacientes, para detectar una diferencia en el índice cardíaco de 0,5 l/min/m² siendo la media en el postoperatorio inmediato en nuestra población de 2,4-2,6 l/min/m² con lo que supondría alcanzar una significación clínica, ya que IC menor de 2,2 l/min/m² sería considerado como bajo gasto cardíaco.

Tanto en el caso de las variables cuantitativas como cualitativas se han realizado también, en los casos en que así se precisaba, análisis univariante y multivariante, correlaciones, y regresiones lineales y logísticas para determinar la posible existencia de factores predictores de la variable dependiente en estudio.

En todos los casos se ha considerado la existencia de significación estadística a aquella con $p < 0,05$.

3.3.5. ANEXOS MATERIAL Y MÉTODOS

Anexo 1. Aprobación del Comité de Ética del Hospital Universitario Virgen de la Victoria

Anexo 2. Consentimiento informado

Anexo 3. Protocolo de recogida de datos

Anexo 1. Aprobación del Comité de Ética del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

MODELO 5

DICTAMEN ÚNICO DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA

DÑA. GLORIA LUQUE FERNÁNDEZ, COMO SECRETARIA DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN PROVINCIAL DE MÁLAGA.

CERTIFICA

Que este Comité en su sesión del 28/10/13, ha evaluado la propuesta del Promotor FIMABIS, para que se realice el ensayo clínico código de protocolo "ACDHUVV-13" titulado:

"Evaluación del efecto beneficioso miocárdico y clínico del Sevoflurano, en el intraoperatorio y postoperatorio de cirugía de revascularización miocárdica en comparación con el Propofol" Versión 1.0 de 25/2/13.

Y considera que:

Se cumplen los requisitos necesario de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

Se considera oportuno la contratación de un Seguro de Responsabilidad Civil.

Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité considera, que dicho ensayo clínico puede ser realizado en el Hospital Universitario Virgen de la Victoria, y que la capacidad y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Lo que firmo en Málaga a 28 de Octubre de 2013

Fdo. Dña. Gloria Luque Fernández
Secretaria del Comité

Hospital Regional Universitario de Málaga
Avda Carlos Haya, s/n
Teléfono 951 291 977
29010 MÁLAGA

Hoja de información al participante y documento de consentimiento informado

Título del estudio: "Evaluación del efecto beneficioso miocárdico y clínico del sevoflurano, en el intraoperatorio y postoperatorio de cirugía de revascularización miocárdica en comparación con el propofol."

Centro del estudio: Hospital Virgen de la Victoria

Lea detenidamente este documento

Le invitamos a participar en un estudio de investigación. Antes de que se decida a participar, es importante que entienda por qué se realiza esta investigación y en qué consistirá. Si algo no está claro o si desea más información, puede hacernos todas las preguntas que quiera. Estamos a su disposición para responder a cualquier pregunta que tenga, ahora o en cualquier momento durante el estudio.

¿CUAL ES LA FINALIDAD DEL ESTUDIO?

Los estudios de investigación se realizan para encontrar la mejor manera de tratar a los pacientes. En los estudios de investigación pueden evaluarse fármacos u otro tipo de tratamientos.

En este estudio se comprobará el efecto que tiene el sevoflurano respecto al propofol, sobre los distintos marcadores de protección miocárdica. Ha sido seleccionado para este estudio porque va a ser sometido a cirugía de revascularización miocárdica sin CEC necesitando posteriormente sedación hasta su extubación en la unidad de Reanimación.

La finalidad de este estudio de investigación es evaluar el posible beneficio del sevoflurano en el perioperatorio de los pacientes sometidos a revascularización miocárdica sin bomba.

El sevoflurano es un fármaco usado desde hace más de 15 años en la labor rutinaria de un anestesiólogo, es un fármaco hipnótico. Es un fármaco muy seguro, y de uso muy extendido en la práctica clínica diaria.

El propofol es un fármaco usado desde hace mucho tiempo como hipnótico por parte de los anestesiólogos de los distintas partes del mundo. Asimismo, es un fármaco muy usado, y con un perfil de seguridad comprobado.

Un comité ético de investigación clínica independiente ha aprobado el estudio.

Se le ha pedido que participe en este estudio porque le han diagnosticado lesiones en sus arterias coronarias que hacen necesario que usted necesite que se le practique cirugía de revascularización miocárdica en principio sin circulación extracorpórea, siendo además un paciente de riesgo bajo-moderado para todo el procedimiento. Creemos que el tratamiento con sevoflurano podría ser eficaz para disminuir la respuesta oxidativa (asociada al daño del miocardio) y disminuir su estancia en la

unidad de cuidados intensivos y hospitalarios, respecto a la técnica habitual con propofol y por eso le invitamos a participar en el estudio.

En el estudio participarán alrededor de 60 pacientes.

Mientras participe en este estudio, no podrá participar en ningún otro estudio de investigación médica.

¿QUÉ TRATAMIENTO RECIBIRÉ?

En este estudio hay tres grupos de tratamiento.

- Propofol en el intraoperatorio y postoperatorio.
- Sevoflurano en el intraoperatorio y postoperatorio.
- Sevoflurano en el intraoperatorio y propofol en el postoperatorio

Durante el estudio, usted no sabrá a qué grupo de tratamiento le han asignado. La hipnosis en el grado necesario en el intra y postoperatorio está controlada y asegurada a través de los monitores diseñados para ello.

¿CÓMO SE DECIDIRÁ SI RECIBO PROPOFOL, SEVOFLURANO O SEVOFLURANO Y PROPOFOL?

Cada paciente al que se permita participar en el estudio será asignado a un grupo al azar (aleatoriamente), como al lanzar una moneda al aire. La probabilidad de que usted reciba sevoflurano o propofol es del 33% (1 sobre 3).

¿QUÉ SUCEDE CON LA MEDICACIÓN QUE TOMO Y LA CIRUGÍA QUE SE ME VA A REALIZAR?

No existen interacciones, ni contraindicaciones de ningún tratamiento que usted toma, ni afecta la cirugía o número de vasos que se les van a revascularizar.

¿QUÉ SUCEDE DURANTE EL ESTUDIO?

Se le sacarán determinados marcadores a través de analíticas, aprovechando los controles habituales que se realizan a los pacientes, que como usted, se someten a este tipo de intervención, ninguna de las dos posibilidades de sedación variará nuestro protocolo de trabajo habitual y medidas a tomar ante las distintas situaciones que se puedan dar en el perioperatorio.

¿QUÉ PROCEDIMIENTOS SE REALIZARÁN SI ACEPTO PARTICIPAR EN EL ESTUDIO?

Visita de selección: Tendrá que realizar una visita de selección. En ella, una vez que haya firmado el documento de consentimiento para participar, el médico del estudio revisará su historia clínica. Si cumple los requisitos necesarios para entrar en el estudio se le comunicará que ha sido seleccionado. Las visitas durarán unos 30 minutos.

¿QUÉ PROCEDIMIENTOS SE REALIZARÁN DURANTE EL ESTUDIO?

Se harán las pruebas y los procedimientos descritos a continuación:

- **Monitorización de la función cardíaca a través de un monitor de gasto cardíaco.**
- **Extracción de sangre:** Le introducirán una aguja en una vena del brazo para extraerle sangre. Se realizarán las determinaciones habituales para su seguimiento incluyendo 2 determinaciones extraordinarias:
 - Esta sangre se utilizará para comprobar su estado general de salud y diversas mediciones bioquímicas
 - La cantidad total de sangre extraordinaria, extraída a cada paciente durante todo el estudio será de aproximadamente 40 ml.
- Puede que, en algunos casos, haya que repetir la extracción de sangre.

¿ TENGO QUE HACER ALGO ANTES O DESPUÉS DE LA INTERVENCIÓN RELACIONADO CON EL GRUPO DE ESTUDIO?

Si decide participar en este estudio, se compromete a que se le administre como fármaco hipnótico el que se le adjudique en la aleatorización. No tendrá que realizar ninguna modificación en su tratamiento antes ni después de la cirugía relacionada con el grupo al que esté asignado.

¿ HABRÁ ALGUNA DIFERENCIA EN CUANTO A SEGURIDAD, DOLOR O NIVEL DE CONCIENCIA ENTRE AMBOS GRUPOS?

Cualquiera de los tres grupos, recibe fármacos completamente seguros y de práctica clínica habitual siendo de elección del anestesiólogo, asegurando su hipnosis y por lo tanto que usted no sea consciente de lo que está sucediendo, esto lo controlamos a través de monitores fiables que registran su actividad cerebral. En los tres grupos se ponen protocolos analgésicos similares, no influyendo el tipo de anestesia recibida para ello, asegurándole el tratamiento intensivo para que usted no sufra dolor.

¿ CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS?

Posibles efectos secundarios del medicamento/tratamiento:

Ambos fármacos tienen un perfil seguro los efectos secundarios aunque todos los medicamentos pueden causar efectos no deseados, denominados efectos secundarios.

Los Efectos secundarios observados con mayor frecuencia con la administración de propofol incluyen:

- * Sensación de dolor mientras se le está administrando la inyección para inducir la inconsciencia.

- * Descenso de la tensión arterial.
- * Cambios en su patrón respiratorio.
- * Algunas contracciones nerviosas y agitación.
- * Raramente, reacciones alérgicas.

Su anestesiista monitorizará estos efectos y, si se producen, usted será tratado en consecuencia.

Los efectos secundarios observados con mayor frecuencia con la administración de Sevoflurano incluyen:

Se han observado náuseas y vómitos en el periodo postoperatorio, secuelas comunes de la cirugía y la anestesia general, que pueden ser debidas a la anestesia por inhalación, a otros agentes administrados durante o después de la operación, y a la respuesta del paciente al procedimiento quirúrgico.

Las reacciones adversas más notificadas son las siguientes:

En pacientes adultos: hipotensión, náuseas y vómitos;

En pacientes ancianos: bradicardia, hipotensión y náuseas

Efectos secundarios de las pruebas realizadas:

Extracción de sangre: la extracción de sangre puede causar un hematoma en el lugar de penetración de la aguja en la piel. Algunas personas se desmayan y, en casos raros, pueden producirse infecciones.

¿CUÁLES SON LAS VENTAJAS DE PARTICIPAR EN EL ESTUDIO?

La participación en este estudio puede ayudarle a mejorar su situación cardiaca y disminuir el número de días en la unidad de cuidados intensivos y en el hospital, aunque no podemos garantizarle que vaya a obtener alguno de esos efectos beneficiosos. Puede ocurrir también que no obtenga ningún efecto beneficioso. Es posible que su participación en el estudio ayude a futuros pacientes.

¿QUÉ OTROS TRATAMIENTOS HAY?

En lugar de participar en este estudio, puede optar por recibir el tratamiento habitual. Aunque en la práctica clínica diaria se utilicen ambos fármacos de manera habitual para el intraoperatorio y postoperatorio siendo por lo tanto la utilización de los mismos lo normal durante el intra y postoperatorio. El anestesiista del estudio responderá a todas las preguntas que quiera hacer sobre ellos.

Si decide no participar en este estudio, la asistencia médica que reciba de los médicos responsables de su tratamiento no cambiará y vigilarán estrechamente su salud.

¿QUÉ TENGO QUE HACER?

Mientras participe en el estudio, deberá hacer lo siguiente:

- Facilitar información correcta y exacta sobre sus antecedentes médicos y sobre su enfermedad actual.
- Comunicar al médico del estudio cualquier problema de salud que tenga.
- Comunicar al médico alergias y reacciones ante la exposición a cualquier fármaco anestésico.
- No participar en otros estudios de Investigación médica.

ASPECTOS ECONÓMICOS DEL ESTUDIO

Los profesionales que participan en el mismo, incluido el investigador, no serán remunerados por realizar este estudio.

El paciente no recibirá remuneración alguna por participar en este estudio.

¿QUÉ OCURRIRÁ CON LA INFORMACIÓN QUE SE RECOJA SOBRE MÍ?

El médico del estudio conservará durante al menos 15 años sus registros médicos personales y una lista en la que se vinculará el nombre de cada paciente con su código numérico.

Las autoridades sanitarias, los miembros de los comités de ética y los empleados del centro del estudio tendrán acceso a esta lista y podrán comparar y verificar la información obtenida sobre usted en el estudio con la contenida en sus registros médicos. Su historia clínica no se hará pública, en la medida en que lo permita la ley. Al firmar este documento, autoriza el acceso directo a sus registros médicos por parte de las personas que tengan motivos legítimos para consultarlos.

Puede concertar una cita con el médico del estudio para consulta, cancelación o rectificación de la información obtenida sobre usted, así como solicitar que se corrijan los posibles errores conforme a la Ley 15/1999 de Protección de Datos Personales

¿QUÉ OCURRIRÁ SI CAMBIO DE OPINIÓN?

Su participación en este estudio es voluntaria. No está obligado a participar. También puede decidir participar ahora y cambiar de opinión más tarde, lógicamente hasta el momento en el que se le vaya a anestésiar. Su decisión no afectará a su asistencia habitual. No influirá en que usted reciba la asistencia, los medicamentos y el equipo que deba recibir.

El médico del estudio podrá retirarle de éste en cualquier momento, con o sin su conformidad. Esta decisión se tomará si:

- Por motivos médicos, lo mejor para usted es dejar de participar en el estudio.
- Se cancela el estudio.

¿CON QUIÉN DEBO PONERME EN CONTACTO PARA SOLICITAR MÁS INFORMACIÓN?

Si tiene alguna duda acerca del estudio, póngase en contacto con:

Dr. José Luis Guerrero Orrjach

Investigador

Teléf.: 051032051

Si considera que este estudio le ha causado algún daño, póngase en contacto con:

Dr. José Luis Guerrero Orrjach

Investigador

Teléf.: 051032051

Si tiene alguna duda sobre sus derechos como paciente que participa en un estudio de Investigación, póngase en contacto con:

Dr. José Luis Guerrero Orrjach

Investigador

Teléf.: 051032051

Si da su consentimiento, lea el texto siguiente y fírmelo.

Este documento de consentimiento contiene información importante. Le ayudará a decidir si desea participar en este estudio. Si aún tiene alguna pregunta, hágasela al médico o a un miembro del personal del estudio antes de firmar este documento.

Consentimiento para participar en el estudio

- He leído esta información.
- Se ha redactado en un idioma que puedo leer y comprender.
- Me han explicado este estudio.
- Han respondido a todas mis preguntas sobre el estudio, los posibles riesgos, los efectos secundarios y la administración de la medicación del estudio a mi entera satisfacción.
- De acuerdo con esta información, accedo voluntariamente a participar en este estudio.

Recibirá una copia firmada de esta hoja de información al participante y documento de consentimiento informado.

Nombre completo del participante (en mayúsculas)

Firma del participante

Fecha dd-MES-aaaa

Nombre y apellidos de la persona que obtiene el consentimiento (en mayúsculas)

Firma de la persona que obtiene el consentimiento

Fecha dd-MES-aaaa

Quando el sujeto o su representante legal no sepan leer o escribir, es obligada la presencia de al menos un testigo imparcial. El testigo imparcial deberá estar presente durante toda la conversación sobre el consentimiento informado. Cualquier otro uso del testigo (p. ej., sólo testigo de la firma) debe figurar expresamente en el DCI.



Declaración del testigo imparcial (obligatoria cuando el sujeto o su representante legal no sepan leer o escribir)

Confirmando que se ha explicado debidamente al paciente o a su representante legal la información contenida en el documento de consentimiento y que aparentemente la ha comprendido, y confirmando que el paciente o su representante legal han otorgado voluntariamente su consentimiento.

Nombre y apellidos del testigo imparcial (en mayúsculas)

Firma del testigo imparcial

Fecha dd-MES-aaaa

Anexo 3. Protocolo de recogida de datos

**ESTUDIO ANACONDA.
CUADERNILLO DE RECOGIDA DE DATOS
ESTUDIO SEDACION INHALATORIA EN PACIENTES
REVASCLARIZACION CORONARIA SIN CEC**

Marcar	GRUPO PROPOFOL-PROPOFOL IV	
	GRUPO SEVOFLURANO-SEVOFLURANO INHALATORIO	
	GRUPO SEVOFLURANO INHALATORIO-PROPOFOL IV	

PACIENTE NUM

**GRAPAR HOJA DE INGRESO EN RECUPERACIÓN Y ANOTAR DÍA
DE INGRESO RECUPERACIÓN EN EL MISMO**

NUM.DIAS RECU (CUMPLE CRITERIOS DE ALTA)¹

PESO:

TALLA:

EUROSCORE :

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

	PRE ESTERNO	RECU LLEGADA	6 H	12 H	24 H	48 H
ITSVI						
ITSVD						
IVS						
FEVD						
IC						
SAT VO2						
FC						
TAM						
PVC						
POP						
PMAP						
RVS						
RVP						
LVW						
RVW						
DROGAS (NUMERO)						
CKMMB						
TROPONINA						
PROBNP						
PCR						
CREAT						
UREA						
PH						
PaO2						
PaCO2						
EB						
Bicarb						
Lactico						
Htco						
Transfusión CH(ml) poner total						
Plasma(ml) poner total						
Plaquetas(ml) poner total						
Débito por drenajes (ml) poner total						
Eventos adversos*						

*Poner número según evento: 1.Isquemia coronaria 2.Daño miocárdico difuso 3.EAP 4.Taquiarritmia 5.Reintervención por sangrado 6.Reintervención por taponamiento 7.PCR 8.Exitus 9. Otros (poner cual)

PROTOCOLO ANESTÉSICO A SEGUIR SEGÚN GRUPO

Toda la medicación preoperatoria será mantenida hasta la mañana intervención excepto antidiabéticos orales que serán sustituidos por insulina según protocolo hospitalario.

Premedicación:

Lorazepam 3mg oral noche antes IQ.

Cloruro mórfico 0,1 mg/kg 1 h antes IQ.

Midazolam 0,05-0,1mg/kg previo a inducción.

Se aleatorizarán los grupos según su llegada a quirófano.

Ajustar hipnótico según BIS,

1º: GRUPO PROPOFOL:

Propofol TCI con objetivo 2-4 µg/ml.

Remifentanilo entre 0,1-0,2µg/kg/min.

Cisatracurio a dosis de 0,1mg/kg/h.

2º: GRUPO SEVOFLORANO:

Sevoflurano con FE 0.5-2%

Resto igual.

MONITORIZACIÓN:

Electrocardiografía con 5 electrodos.

PAI

Swan Ganz

Pulsioximetría

BIS (para obtención valor 40-60 durante toda la cirugía).

Capnografía

Diuresis horaria

TERAPIA VASOACTIVA:

INTRAOPERATORIO:

	IC > 2.2	IC < 2.2 e IC > 1.2	IC < 1.2
--	----------	---------------------	----------

TAS < 70	Noradrenalina*	Adrenalina o Dobutamina + noradrenalina	Adrenalina o Dobutamina + noradrenalina. BIAC o CEC
TAS < 100 y TAS > 70	Noradrenalina o fenilefrina .	Adrenalina o Dobutamina + noradrenalina	Adrenalina o Dobutamina + noradrenalina BIAC o CEC
TAS > 100		Dobutamina o Levosimendan.**	Levosimendan + adrenalina. BIAC o CEC

POSTOPERATORIO

	IC > 2.2	IC < 2.2 e IC > 1.2	IC < 1.2
TAS < 70	Noradrenalina	Adrenalina o Dobutamina + noradrenalina	Adrenalina o Dobutamina + noradrenalina. BIAC o asistencia ventricular
TAS < 100 y TAS > 70	Noradrenalina o fenilefrina .	Adrenalina o Dobutamina + noradrenalina . Levosimendan (o milrinona)	Adrenalina o Dobutamina + noradrenalina. Levosimendan (o milrinona) BIAC o asistencia ventricular
TAS > 100		Dobutamina y Levosimendan.* (o milrinona)	Levosimendan (o milrinona) + adrenalina. BIAC o

PROTOCOLO TRANSFUSIONAL:

Si Hb \geq 10g/dl no transfusión.

Si Hb \leq 7g/dl transfusión.

Si Hb 7-10 g/dl valorar según SVO₂.

Transfusión plaquetas y PFC según presencia sangrado anormal y datos laboratorio (nº plaquetas; TP y TTPa).

CRITERIOS EXTUBACIÓN:

Sedación en el postoperatorio:

Grupo PROPOFOL: Propofol entre 0,5-2mg/kg/h.

Remifentanilo entre 0,05-0,1 μ g/kg/min.

Grupo SEVOFLURANO: Sevoflurano con FE 0,5-1%.

Remifentanilo igual.

Criterios para extubación: T^a \geq 36°; estabilidad hemodinámica; drenajes \leq 100ml/h; diuresis \geq 0,5ml/kg/h.

Protocolo analgesia previo a extubación con bolo cloruro mórfico 0,2mg/kg 45 minutos antes extubación.

RESULTADOS



4. RESULTADOS

Resumiremos a continuación los principales resultados obtenidos en el estudio.

4.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEMOGRÁFICAS Y DATOS ANESTÉSICO-QUIRÚRGICOS

Se incluyeron 60 pacientes en el estudio, 20 pacientes en cada grupo, sin existir exclusión de ninguno. De ellos 29 fueron mujeres (48.33%) y 31 hombres (51.60%). Todas sus características se resumen en la tabla 1.

No hubo diferencias significativas a nivel epidemiológico, y tampoco existieron diferencias significativas entre las distintas características de los grupos, tanto en el riesgo anestésico, como en la función miocárdica, medicación preoperatoria, tiempos quirúrgicos, ni en el número de injertos entre los tres grupos (Tabla 1).

Como cabía esperar dada su patología, la mayor proporción de los pacientes usaron betabloqueantes, IECAs, nitratos y diuréticos de ASA en el preoperatorio. Menos de la mitad utilizaba antagonistas de los canales del calcio y menos de un cuarto de los pacientes en todos los grupos usaba agentes broncodilatadores.

Tabla 4. Datos demográficos y características de los pacientes estudiados.

	SS (n=20)	PP (n=20)	SP (n=20)
Sexo (H/M)	9/11	10/10	10/10
Edad	61-73	62-74	64-71
Altura (cm)	162-171	160-173	162-170
EUROSCORE	5 (3-6)	4 (3-5)	4 (2-6)
STS Score (Riesgo de mortalidad)	0,3%-0,9%	0,3%-1,1%	0,2%-1%
ASA	III (II- IV)	III (II-IV)	III (II-IV)
Fracción de Eyección (%)	61-65	62-67	59-64
Nº de puentes realizados	2(1-3)	2(1-3)	2(1-3)
Duración de la anestesia	265±54	254± 64	231±48
Reconversión a CEC	0	0	0
Tratamiento preoperatorio:			
- Betabloqueantes	18	20	19
- IECAS	16	15	16
- Nitratos	17	19	18
- Antag del calcio	7	9	8
- Diuréticos	12	9	10
- Broncodilatadores	5	4	3
- AAS	16	18	18

Los datos se presentan como número absoluto, la mediana y el rango según el caso.

H: hombre; M: mujer, ASA: Clasificación del estado físico de la Sociedad Americana de Anestesiólogos, CEC: Circulación extracorpórea, IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, STS: escala de riesgo de la Sociedad de Cirujanos Torácicos, AAS: ácido acetilsalicílico

4.2. REGIMEN ANESTÉSICO USADO Y EFECTO CARDIOPROTECTOR

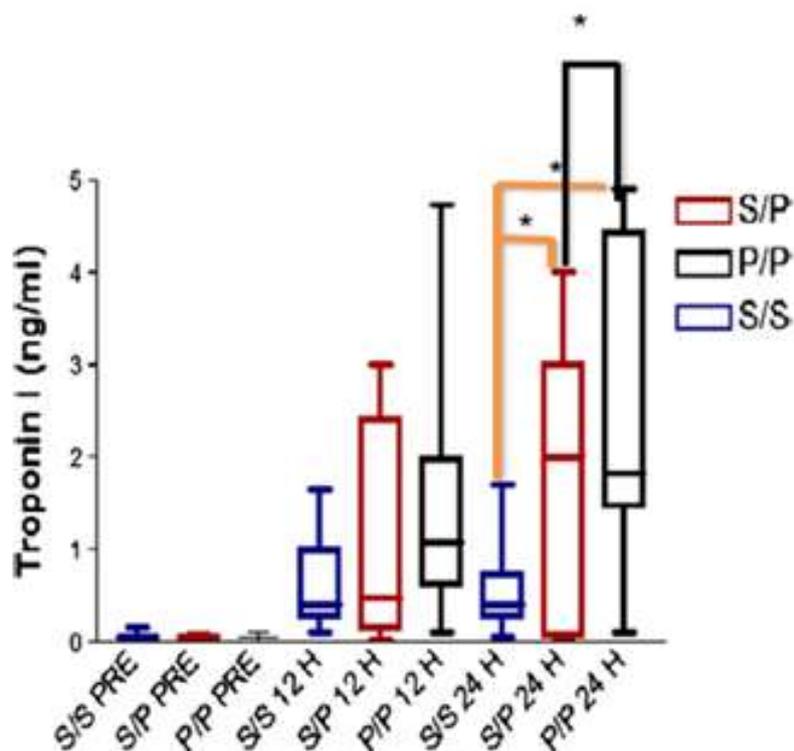
En relación con el efecto cardioprotector de los agentes anestésicos estudiados, ningún paciente requirió conversión a cirugía con derivación cardiopulmonar o tuvo que ser reintervenido por complicaciones postoperatorias. Los tiempos de extubación fueron de 4,25 a 6,30 horas.

Los parámetros hemodinámicos no cambiaron significativamente a lo largo de los 6 puntos de medición.

No se encontraron diferencias entre los grupos en los eventos adversos cardíacos, y los infartos de miocardio perioperatorios fueron 0/20 en cada grupo; sin embargo, el diseño del estudio no se hizo para evaluar la mortalidad porque se hubieran necesitado un mayor número de pacientes para obtener resultados significativos.

Al analizar los niveles de troponina I a lo largo del seguimiento observamos que partiendo de valores basales similares, se produjo un aumento significativo en comparación con la línea base, alcanzando su máximo a las 24 horas en todos los grupos, con diferencias significativas a las 24 horas entre SS ($0,5 \pm 0,4$ ng / ml) y SP ($1,61 \pm 1,30$ ng / ml), así como entre ambos grupos que contenían Sevoflurano y el grupo PP ($2,27 \pm 1,5$ ng / ml) ($p < 0,05$). El límite normal de cuantificación de troponina I en nuestro hospital fue de 0.04ng/ml (Figura 14).

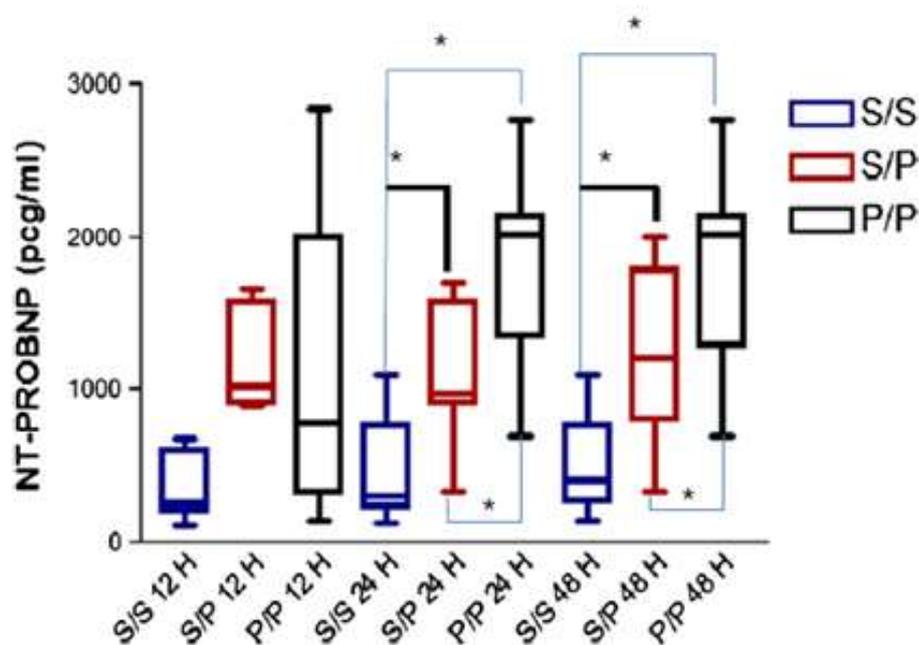
Figura 14. Niveles de troponina I (ng/ml) a lo largo del seguimiento en función del grupo de tratamiento.



Anova de medidas repetidas, * $P < 0,05$

Al analizar los niveles del péptido NT-proBNP a lo largo del seguimiento observamos que el péptido NT-proBNP, ya a las 12 horas del postoperatorio, aparecía elevado por encima de los niveles considerados normales en nuestro laboratorio de referencia en los dos grupos tratados con Propofol (sólo y asociado a Sevoflurano), esta tendencia al incremento en los niveles del péptido NT-proBNP fueron significativas entre los grupos a las 24 y 48 horas del postoperatorio, con niveles significativamente más bajos en el grupo tratado con Sevoflurano intra y postoperatorio (SS) (501 ± 280 pg/ml) en comparación tanto con SP (1270 ± 498 pg / ml) como con PP (1775 ± 527 pg / ml) ($P < 0,05$). El límite de la normalidad de cuantificación de NT-proBNP se estableció según el laboratorio de referencia en 100 pg / ml. (Figura 15)

Figura 15. Niveles de NT-PROBNP (pcg/ml) a lo largo del seguimiento en función del grupo de tratamiento



Anova de medidas repetidas,* $P < 0,05$

Observamos también diferencias en el uso de fármacos inotrópicos. En este sentido, detectamos en el grupo SS un significativo menor uso de los fármacos inotrópicos a las 24 y 48 horas del postoperatorio en comparación con SP y PP ($P < 0,05$) (Figuras 16). Mientras que cerca de la mitad de los pacientes tratados sólo con PP debió usar al menos un inotrópico (Figura 16-a).

Figura 16. Proporción de pacientes que no usaron y usaron agentes inotrópicos a lo largo del seguimiento postquirúrgico en función del grupo de tratamiento

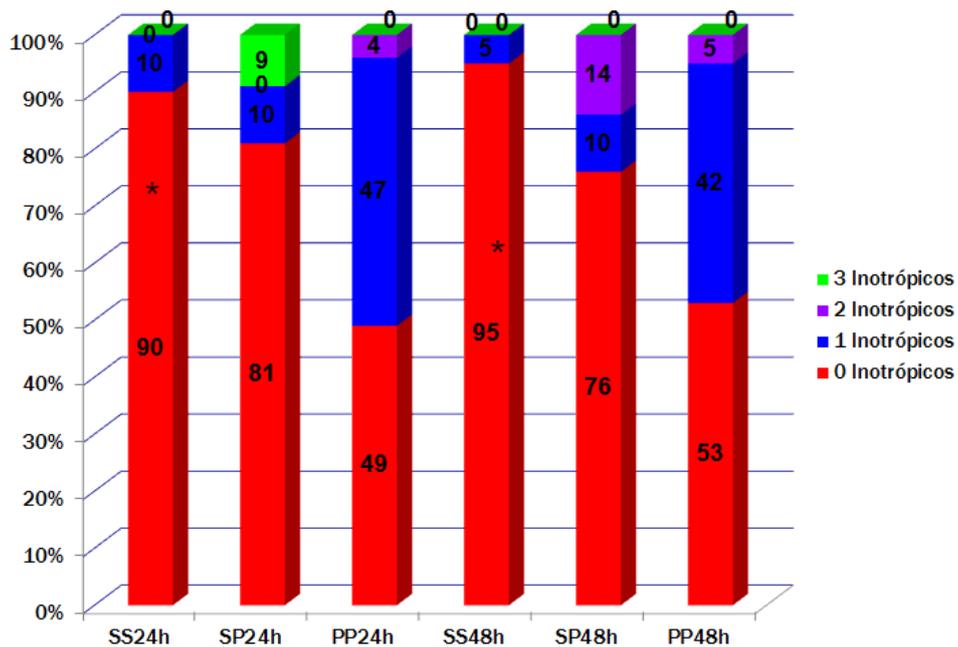
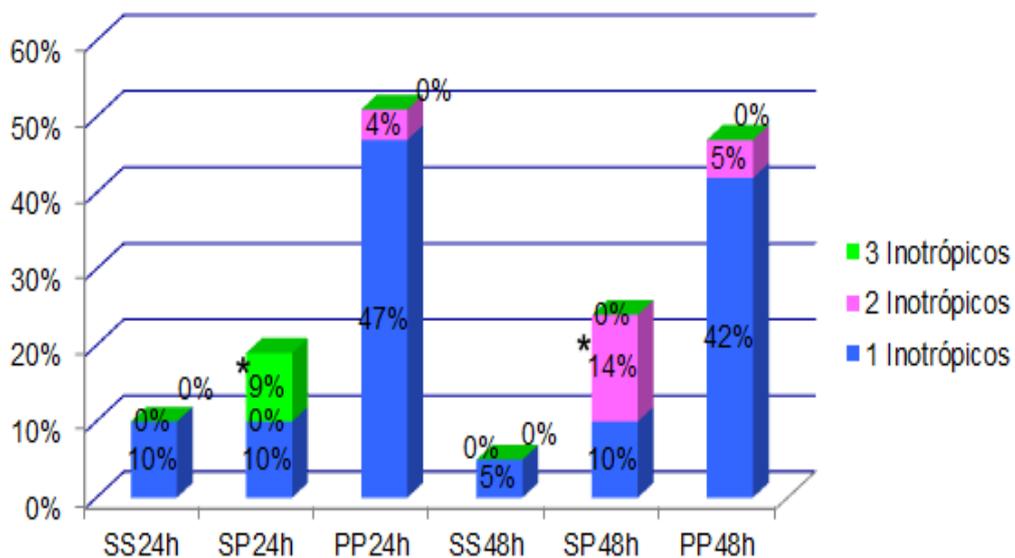


Figura 15-a. Proporción de pacientes que usaron al menos un agente inotrópico a lo largo del seguimiento postquirúrgico en función del grupo de tratamiento



No hubo cambios significativos en los parámetros hemodinámicos a lo largo de los diferentes momentos de control del seguimiento.

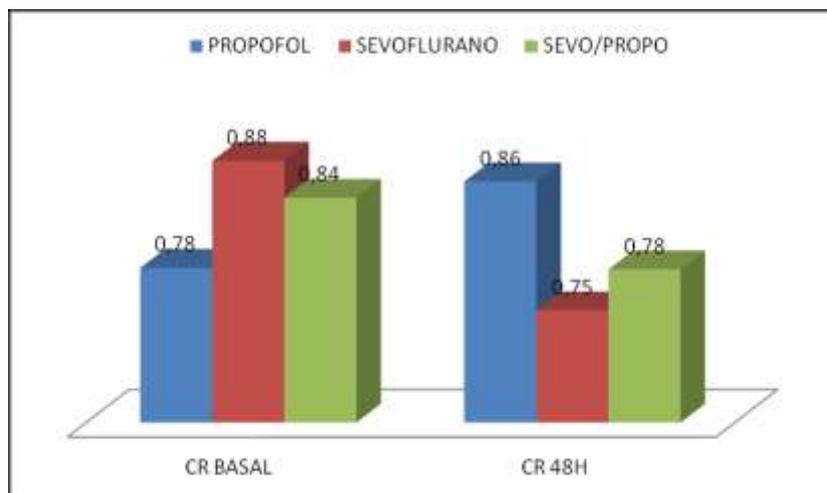
4.3. REGIMEN ANESTÉSICO USADO Y EFECTO NEFROPROTECTOR

En relación con el efecto nefroprotector de los agentes anestésicos estudiados, no se encontraron diferencias significativas en la producción de orina entre los grupos (Sevoflurano $2.03 \pm 0.5 \text{ ml/kg/h}$; Propofol $2.1 \pm 0.42 \text{ ml/kg/h}$; Sevoflurano/Propofol $2.3 \pm 0.8 \text{ ml/kg/h}$).

Los niveles basales de creatinina de los distintos grupos fueron los siguientes: Sevoflurano/Sevoflurano $0.88 \pm 0.2 \text{ mg/dl}$, Sevoflurano/Propofol $0.84 \pm 0.3 \text{ mg/dl}$ y Propofol/Propofol 0.78 ± 0.31 . Si bien no se observaron diferencias significativas entre los grupos, durante el seguimiento, a las 48 horas postcirugía, los niveles de creatinina fueron mayores en el grupo Propofol-Propofol ($0.86 \pm 0.07 \text{ mg/dl}$), frente a los grupos tratados con Sevoflurano que mostraron ambos incluso niveles de creatinina inferiores a los del valor precirugía (Sevoflurano-Propofol ($0.78 \pm 0.24 \text{ mg/dl}$) y Sevoflurano-Sevoflurano ($0.75 \pm 0.15 \text{ mg/dl}$)). (Figura 16).

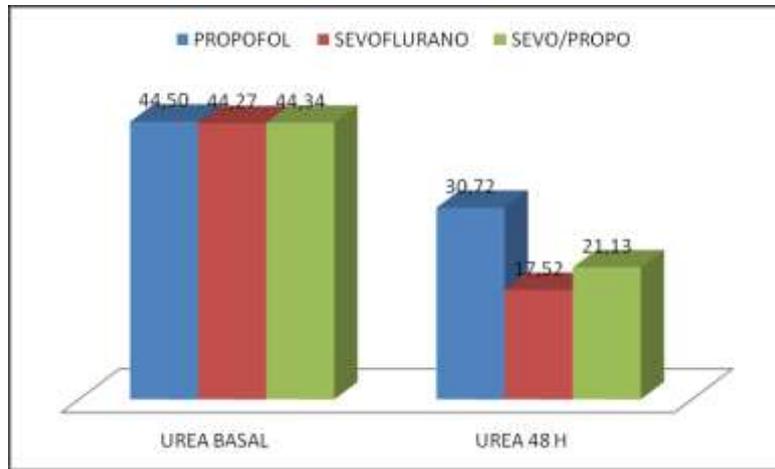
A esto hay que añadir que 2 pacientes del grupo Propofol-Propofol, pasaron de no tener enfermedad renal, a un estadio 1 de disfunción renal cuantificada mediante la escala AKIN, mientras que ninguno de los pacientes de los grupos tratados con Sevoflurano, sólo o asociado a Propofol, mostró esta alteración renal, es más, estos pacientes incluso presentaron una disminución no significativa del nivel de creatinina a lo largo del seguimiento (Figura 16).

Figura 16. Valores de creatinina inicial y a las 48 horas de seguimiento postquirúrgico en función del grupo de tratamiento.



Tampoco los niveles de urea basales iniciales mostraron diferencias entre los grupos. Los niveles basales de urea fueron en los distintos grupos: Sevoflurano/ Sevoflurano 44.27 ± 10.94 , Sevoflurano/ Propofol 44.34 ± 16.63 ; Propofol/Propofol 44.50 ± 15.41 . Como en el caso anterior, a las 48 horas postcirugía, si bien los niveles de urea descendieron en todos los grupos, el grupo Propofol/ Propofol ($30.72 \pm 14.92 \text{ mg/dl}$) mostró un porcentaje de cambio menor respecto al valor precirugía ($40.50 \pm 15.41 \text{ mg/dl}$) frente a los grupos tratados con Sevoflurano que mostraron ambos niveles de urea un 50% menores respecto a los del valor precirugía Sevoflurano/ Propofol $21.13 \pm 13.6 \text{ mg/dl}$ y Sevoflurano/ Sevoflurano $17.52 \pm 16.03 \text{ mg/dl}$, con una reducción de un -52,34% y un -60,42% respecto al valor basal precirugía) (Figura 17).

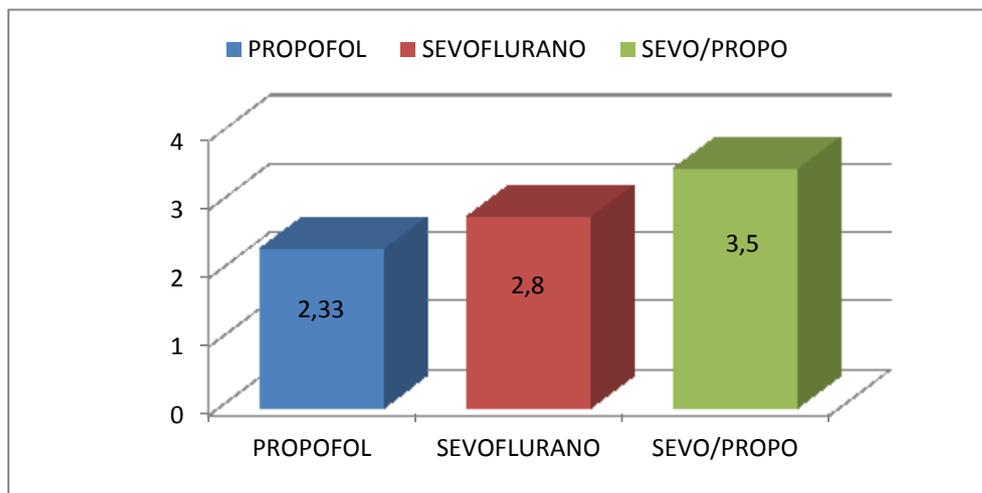
Figura 17. Valores de urea inicial y a las 48 horas de seguimiento postquirúrgico en función del grupo de tratamiento.



4.4. ESTANCIA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

En el grupo Sevoflurano/Sevoflurano, la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos fue de $2,33 \pm 0,81$ días, en el grupo Sevoflurano/Propofol fue de $2,8 \pm 1,56$ días y en el grupo Propofol/Propofol fue superior, llegando a $3,5 \pm 1,56$ días.

Figura 18. Días de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos en función del grupo de tratamiento.



DISCUSIÓN



5. DISCUSIÓN

Cada año se realizan millones de intervenciones en pacientes con alta morbilidad y mortalidad. 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 le han atribuido propiedades que confieren, indiscutiblemente, protección cardiaca y de otros órganos, que influyen en los resultados a corto (postoperatorio inmediato) y a largo plazo. (Fleisher LA et al, 2007) (Landoni et al, 2013).

La cirugía cardiaca, y más concretamente la cirugía de revascularización miocárdica, se considera un buen modelo para estudiar lo que sucede en el paciente al aplicar estos fármacos halogenados debido a que el procedimiento per sé reproduce un episodio de isquemia-reperusión coronaria en el paciente con esta enfermedad. En este tipo de intervención a parte del daño miocárdico, la afectación del resto de órganos es de mayor incidencia que en el resto de cirugías, que son causa de mayor morbimortalidad. La posibilidad de que los fármacos halogenados a través de su efecto a nivel cardiaco; y en el resto de órganos, conlleve protección orgánica (neuroprotección, nefroprotección e incluso protección visceral) juegan también un papel importante en estas intervenciones. (De Hert SG, 2008)

Aunque no existe ningún metanálisis o estudio aleatorizados a favor de la anestesia intravenosa, la justificación de su uso se apoya en varios metaanálisis y ensayos clínicos, realizados en pacientes con patología cardiaca en cirugía cardíaca y no cardiaca, que no confirman los efectos beneficiosos de los anestésicos volátiles en los resultados clínicos. (Yu CH, Beattie WS, 2006) (Lurati GA et al, 2012)

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 postcondicionamiento anestésicos.

En el preconditionamiento y postcondicionamiento hay una serie de mecanismos de acción comunes. Los mecanismos moleculares por los que se produce la protección cardiaca han sido descritos *in vitro* y confirmados *in vivo* en modelos animales. Comienzan en los receptores de la membrana celular; a través de la activación o la inhibición de la proteína G, la acción sobre los canales de K-ATP dependiente en el sarcolema y la acción sobre los receptores adrenérgicos B1-B2 y de adenosina A1. Varios grupos de quinasas están relacionadas de manera principal, con el efecto del pre y postcondicionamiento; entre ellas destacan, el grupo RISK (reperfusion injury Salvage Kinase) que está formado principalmente por las proteínas: PI3K, Akt y ERK1/2. La transmisión de la señal protectora cardiaca es realizada a través de la vía de señalización intracelular de la PI3K que regula la transcripción de factores como el factor inducible por hipoxia 1 alfa (HIF1 α) y el factor de crecimiento vascular (VGF). Otro grupo de quinasas implicadas son las del grupo SAFE (survivor activating factor enhancement) entre las que destaca el STAT3 por su efecto sobre el receptor del factor de necrosis tumoral (TNFR) que ejerce un efecto protector sobre la mitocondria. El control final del efecto de protección miocárdica a nivel molecular se produce a través de la PKC ϵ en la mitocondria. El óxido nítrico (NO) conecta el mecanismo molecular a nivel citosólico con el mitocondrial protegiendo

los canales ATP-dependiente de K a nivel mitocondrial vía la PKC épsilon. Este es uno de los mecanismos demostrados de protección del postcondicionamiento. (Kehl F et al, 2002) (Rodríguez-Capitán et al, 2015)

Son muchos los estudios en anestesia y cuidados críticos que han demostrado una disminución del daño orgánico; sobre todo miocárdico, el más estudiado, y renal en pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria utilizando un agente anestésico halogenado en lugar de Propofol. Los halogenados en cirugía cardiovascular han demostrado la capacidad de reducir la lesión miocárdica, la necesidad de fármacos inotrópicos y la duración de la estancia en la UCI a través de mecanismos de condicionamiento, principalmente a través del preconditionamiento cardiaco. Varias son las publicaciones que han estudiado el efecto de los agentes halogenados (Desflurano, Isoflurano y Sevoflurano) sobre el miocardio, poniendo de manifiesto el efecto beneficioso cardiaco del mecanismo farmacológico, cuando se utilizan antes (precondicionamiento) y después (postcondicionamiento) de la isquemia en pacientes con cardiopatía isquémica en comparación con anestesia total intravenosa. (Landoni et al, 2013) (Bignami E et al, 2009) (De Hert et al 2006)

De Hert y colaboradores han demostrado los efectos cardioprotectores (menor liberación postoperatoria de la troponina I y el NT-proBNP) y disminución de estancia en la UCI, de un régimen anestésico con Sevoflurano; efecto que fue significativo cuando el anestésico volátil se administraba durante todo el procedimiento quirúrgico, a diferencia de su administración parcial en el mismo. (De Hert et al, 2008)

Estos estudios demuestran, que las estrategias que ejecuta el anestesiólogo en quirófano, durante el tiempo quirúrgico, tienen repercusión en el intraoperatorio y en el postoperatorio, sin embargo no hay muchos trabajos que nos garanticen si el uso de los distintos fármacos hipnóticos en la UCI, difiere en el resultado clínico de los pacientes. (Landoni et al, 2013).

La literatura ha demostrado el uso exitoso de AnaConDa® como un mecanismo para la sedación en pacientes en unidades de cuidados intensivos, su perfil de seguridad, reproducibilidad y facilidad de predecir el efecto hipnótico deseado. Además de describir su utilidad como un mecanismo para sedación, otros autores han descrito diferentes beneficios de la administración de agentes halogenados en el período postoperatorio. (Peyró R et al, 2010) (Miller RD, 2010)

En nuestros estudios administramos el anestésico durante toda la intervención y postoperatorio inmediato hasta la extubación, es decir, durante el máximo tiempo posible para poder conseguir beneficio cardiaco y orgánico en nuestros pacientes. Se obtuvieron resultados a favor del efecto organoprotector del Sevoflurano en cirugía cardíaca de revascularización miocárdica. La duración de la sedación postoperatoria en nuestro trabajo fue de 6 horas, más que en trabajos previos; con la posibilidad de que el efecto del pre, y principalmente postcondicionamiento aumentara gracias a la mayor duración de la terapia con halogenados.

Hay pocos trabajos en la práctica clínica realizados sobre organoprotección y sedación postoperatoria con anestésicos inhalatorios, motivo que obliga muchas veces a observar y analizar cuales son los efectos beneficiosos de los fármacos halogenados en el intraoperatorio, para entender los fenómenos el postoperatorio y si pudieran explicarse desde mecanismos efectores similares a nivel orgánico.

El trabajo de Hellstrom, divide a pacientes que se intervienen de revascularización cardiaca en dos grupos, según el fármaco usado para sedación postoperatoria: Sevoflurano vs Propofol. Los hallazgos fueron un aumento de troponina I en el grupo Propofol a las 12 horas postoperatorias, aunque sin diferencias significativas entre grupos. Tampoco existieron diferencias en eventos cardiacos ni en la necesidad de apoyo inotrópico o vasoactivo entre pacientes sedados con Sevoflurano o Propofol en el postoperatorio de cirugía de revascularización coronaria. (Hellstrom J et al, 2011). En este estudio sólo se evaluó el efecto de la sedación postoperatoria en el daño miocárdico postoperatorio, y su repercusión a nivel hemodinámico. Las principales diferencias con nuestro trabajo es el protocolo de aleatorización, que no incluyó el intraoperatorio, por lo que la administración del fármaco halogenado en el intraoperatorio y postoperatorio no se distribuyó por igual entre grupos, la duración de la sedación postoperatoria fue menor que en nuestro estudio, y por último existieron diferencias basales enzimáticas entre los dos grupos.

Steurer y su grupo de trabajo, realiza otro ensayo clínico aleatorizado, publicado en 2012; en él todos los pacientes fueron intervenidos de cirugía de revascularización miocárdica con CEC. En todos los pacientes se utilizó Propofol como fármaco hipnótico intraoperatorio. En el postoperatorio, se dividieron en dos grupos; un grupo que continuó sedado con Propofol y otro grupo sedado con Sevoflurano. El objetivo principal de este trabajo era evaluar si existían diferencias en el daño miocárdico según el hipnótico utilizado para sedación en el postoperatorio. Existieron diferencias significativas en el grado de lesión miocárdica (troponina I) entre grupos, a favor de la sedación postoperatoria con Sevoflurano (menor nivel enzimático). Este estudio destaca la importancia del postcondicionamiento incluso en el período postoperatorio temprano. Los resultados difieren de los publicados por Hellström et al, una de las principales diferencias fue el uso del mismo fármaco en el intraoperatorio, así como la duración de la sedación postoperatoria, de mayor tiempo, con la intención de favorecer los efectos de acondicionamiento miocárdico en este grupo de pacientes. (Steurer et al, 2012) (Hellström J et al, 2011). Las diferencias significativas entre grupos pueden deberse al efecto beneficioso de la exposición de los fármacos halogenados en el miocardio hibernado (tiene un flujo sanguíneo deteriorado y reducción concomitante de la contractilidad) y el miocardio aturdido (en el que el flujo sanguíneo coronario se ha restablecido y la alteración contráctil persiste un tiempo después de haberse restablecido la perfusión); además de los efectos postcondicionantes. (Miller RD, 2010)

A diferencia de nuestro trabajo, Steurer inicia la terapia halogenados en el postoperatorio inmediato (llegada a la UCI), pero no en el momento inicial de la reperfusión; por lo que el beneficio de la exposición al fármaco en este momento, desaparecería, y pensamos que este momento es clave para el desarrollo del fenómeno de postcondicionamiento. El tipo de cirugía cardiaca de nuestro trabajo es distinto al de Steurer; nosotros no utilizamos CEC en nuestros pacientes, gracias a lo que evaluamos sólo el efecto a nivel cardiaco de los episodios de isquemia reperfusión, sin asociar los síndromes descritos en el postoperatorio dependientes de la CEC; que podrían sesgar nuestros resultados.

Nuestro grupo de investigación realizó un primer estudio, en el que incluimos pacientes intervenidos de revascularización miocárdica, todos sin CEC, de riesgo bajo-moderado (escala de riesgo Euroscore I menor de 7) y utilizando el protocolo de tratamiento para pacientes con Síndrome de Bajo Gasto Cardiaco recomendado por la Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación. Los pacientes se dividieron en dos grupos: grupo Sevoflurano y grupo Propofol, según el fármaco administrado en el intra y postoperatorio hasta la desconexión de la ventilación mecánica. Encontramos diferencias significativas en los niveles de troponinas, NT-

ProBNP y PCR, entre los dos grupos, a favor del Sevoflurano. El estudio de De Hert, había llegado a resultados similares sin evaluar el tratamiento en el postoperatorio inmediato con Sevoflurano en comparación con el Propofol. Aunque nuestros resultados mostraban una mayor diferencia a favor del grupo Sevoflurano, que los encontrados por él, realizamos un segundo trabajo con la intención de evaluar si este beneficio era diferente en el grupo en el que se administraba Sevoflurano en el intraoperatorio, al que se encontraba cuando se mantenía en el postoperatorio. Para esto, fue necesario crear un tercer grupo, en el que se usó Sevoflurano en el intraoperatorio y Propofol en el postoperatorio. Nuestros resultados fueron que existían diferencias significativas entre los tres grupo en cuanto a necesidad de apoyo inotrópico, niveles de NT-proBNP y de troponina I postoperatoria. El grupo Sevoflurano-Sevoflurano mostró niveles menores de troponina I y NT-ProBNP que los otros dos grupos, además el grupo Sevoflurano- Propofol también alcanzó variaciones significativas en ambos marcadores bioquímicos, en comparación con el grupo Propofol-Propofol. Los resultados relacionados con el apoyo inotrópico de los distintos grupos fueron similares.

Estos resultados podrían estar relacionados con un efecto añadido del postcondicionamiento al preconditionamiento, más conocido y estudiado. Estos datos apoyan la idea de que los efectos organoprotectores de los agentes anestésicos depende de una interacción de factores tales como el agente elegido y protocolo de administración, siendo mayor su beneficio cuanto mayor es la exposición al fármaco y siendo ésta, en nuestra opinión la causa por la que los resultados muestran una mejor preservación de la función cardiaca; algo que hasta ahora no se había podido confirmar en los pacientes intervenidos de cirugía cardiaca.

Soro et al en su publicación de 2012, evalúan si en pacientes sometidos cirugía de bypass aortocoronario, el efecto cardioprotector de Sevoflurano era mayor si la administración de la anestesia con el halogenado continuaba después de la intervención, hasta el destete de la ventilación mecánica en la UCI. Los resultados en ambos grupos (Propofol y Sevoflurano) no mostraron diferencias significativas en biomarcadores de necrosis, incidencias de arritmias, isquemia miocárdica o estancia en UCI. Concluyeron que la sedación postoperatoria con halogenados no disminuye el daño miocárdico. A diferencia de nuestro estudios, y todos los trabajos publicados previamente, no encuentran variaciones significativas en los pacientes que se anestesiaron con Sevoflurano vs Propofol. En nuestra opinión el trabajo carece de capacidad para evaluar los efectos de los hipnóticos, y la causa de sus resultados, por no existir un tercer grupo de control, como hicimos en nuestro segundo estudio (Soro et al, 2012)

En nuestro último trabajo, evaluamos la función renal, como objetivo secundario. La lesión renal aguda postoperatoria (IRA) es actualmente una de las complicaciones más graves en el postoperatorio de este grupo de pacientes, a pesar de tener una mejor comprensión del manejo de fluidos perioperatorio y de la implantación de diferentes estrategias de prevención de daño renal, de manera continua se estudian estrategias que permitan la disminución de su incidencia. La IRA conlleva un aumento de la morbilidad, la mortalidad, la duración del tiempo de ingreso y por tanto de los costes y del uso de recursos necesarios para su tratamiento. Constituye un factor predictor de mortalidad independiente en cirugía cardiaca. (Górriz JL et al, 2011) (Thakar CV et al, 2005)

El uso de fármacos halogenados en el intra y postoperatorio mostró una mejor nefropreservación renal, en comparación a los pacientes del grupo Propofol-Propofol. En nuestro estudio, en relación con el efecto nefroprotector de los agentes anestésicos estudiados, no se encontraron diferencias significativas en la producción de orina entre los grupos. En

cuanto a las cifras de creatinina, si bien no se mostraron diferencias estadísticamente significativas, a las 48 horas en el postoperatorio los niveles fueron mayores en el grupo Propofol-Propofol frente a los grupos tratados con Sevoflurano que mostraron ambos niveles de creatinina inferiores a los del valor precirugía.

El efecto beneficioso a nivel cardiaco, la mayor estabilidad hemodinámica, y menor necesidad de fármacos inotrópicos y vasoactivos en el intraoperatorio y postoperatorio inmediato de los pacientes intervenidos de cirugía de revascularización miocárdica sin CEC; fueron los principales determinantes de la mejor preservación de la función renal. Las causas por las que se puede producir una mayor protección renal en los pacientes donde la terapia hipnótica se realiza de manera continua con Sevoflurano puede tener como primera causa la protección cardiaca.

Además, la posibilidad de que el Sevoflurano produzca, per se, un efecto renal protector ante la situaciones de isquemia-reperfusión de la cirugía cardiaca; sería la segunda causa de explicación de nuestros hallazgos. El preacondicionamiento isquémico se ha informado que ejerce efectos protectores contra la lesión por isquemia-reperfusión renal de una manera similar a la que previene la lesión por isquemia-reperfusión en el corazón. (Bonventre JV, 2002)

En modelos in vitro y en algunos modelos in vivo se ha demostrado que la administración de sevoflurano antes de la agresión isquémica tiene efectos nefroprotectores contra la lesión por isquemia-reperfusión aunque más cuestionado y no con tan buenos resultados como a nivel cardiaco. (Julier K et al, 2003) (Sakamoto H et al, 2011)

Marcos-Vidal et al, estudió la influencia de la sedación con Sevoflurano vs Propofol intra y postoperatorio de la cirugía coronaria con CEC, sobre los marcadores de lesión miocárdica y también de función renal. Concluyeron que la sedación con Sevoflurano no aumenta los efectos secundarios relacionados con el daño renal ,en pacientes sin enfermedad renal previa (aunque tampoco se encontraron diferencias en la función renal cuando se midieron los niveles de creatinina); y reduce los niveles de troponina T a las 12 y a las 48 horas del ingreso en la unidad de críticos, concluyeron que la sedación con Sevoflurano en el postoperatorio de este grupo de pacientes, era una alternativa válida al Propofol además de cardioprotectora. (Marcos-Vidal JM et al, 2014)

El condicionamiento con halogenados parece estar basado en una señal dependiente de la dosis: el grado de protección está relacionada con la concentración de fármaco administrada y de la duración de la propia administración. El Sevoflurano y posiblemente otros agentes anestésicos volátiles muestran prometedoras propiedades organoprotectoras después de cirugía cardíaca. Esto abre un nuevo campo de investigación y posibles terapias destinadas a la disminución de la lesión orgánica secundaria después de la lesión primaria. La organoprotección inducida por anestésicos halogenados es un tema de interés creciente, y la comprensión de su mecanismo está pendiente de aclarar.

La mayoría de los datos sobre las propiedades organoprotectoras perioperatorias de agentes anestésicos inhalatorios se ha obtenido en el contexto de la cirugía de revascularización coronaria. No está claro si este efecto está presente en otros tipos de cirugía.

Debido a las complicaciones cardiovasculares siguen representando un riesgo significativo para la salud tanto en cirugía cardiaca como no cardíacas, cualquier medida que puede ayudar

a reducir estos efectos adversos debe ser parte del tratamiento perioperatorio de los pacientes, especialmente de los que presentan un mayor riesgo de isquemia miocárdica perioperatoria.

5.1 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Consideramos limitaciones de este estudio las siguientes:

- Se trata de un estudio realizado en un único centro, lo que supone una actuación en un ámbito muy local y por tanto con posibles sesgos/dificultades a la hora de extrapolar los datos.

Este problema queda minimizado dado que las características basales de nuestra población son similares a las de otras series encontradas en la literatura y porque el tamaño muestral es suficiente para garantizar la fiabilidad de las diferencias estadísticas observadas.

- La asignación de los pacientes fue al azar y se realizó previa a la cirugía, si bien no se ocultó el grupo ni a los anestesiistas en quirófano y en la sala de cuidados intensivos, ni a los clínicos que los siguieron en la unidad de críticos porque por razones técnicas, al usar el dispositivo AnaConDa®, era imposible cegar el grupo debido a los diferentes dispositivos de administración de fármacos.

Este problema queda minimizado por el hecho de que el análisis de los datos se realizó en condiciones de “ciego” para el analizador, que solo conocía el grupo y no el tratamiento correspondiente a cada grupo con objeto de garantizar la objetividad y fiabilidad del análisis de datos realizado y de las conclusiones obtenidas.

- No fue diseñado para evaluar morbimortalidad, por lo tanto, no se ha podido determinar si existe o no alguna diferencia entre los grupos en los eventos adversos cardíacos y la mortalidad. En cualquier caso, ninguno de los 60 pacientes reclutados falleció.

5.2 POSIBILIDADES DE FUTURO

Nuestro grupo planea como posibilidades inmediatas de continuación de este trabajo.

1. Determinar el/los mecanismos moleculares y bioquímicos por los cuales Sevoflurano realiza su efecto cardio y nefroprotector frente a Propofol.
2. Conocimiento de la modulación de la expresión génica miocárdica en pacientes de alto riesgo cardiaco, cuando son tratados con halogenados.
3. Diseño de terapias génicas que aumenten la protección miocárdica, basada en el efecto de los halogenados.

CONCLUSIONES



6. CONCLUSIONES

Del análisis pormenorizado de los resultados obtenidos hemos extraído las siguientes conclusiones.

1. La administración de Sevoflurano intra y postoperatorio en pacientes cardiopatas, intervenidos de cirugía de revascularización miocárdica sin circulación extracorpórea ha mostrado un efecto cardioprotector porque, en condiciones de control hemodinámico, redujo los niveles de los biomarcadores de lesión miocárdica, troponina I y el péptido NT-PROBNP.
2. Sevoflurano intra y postoperatorio en estos pacientes donde la disfunción renal es una de las complicaciones más temidas, ha demostrado ser segura y nefropreservadora en comparación con el Propofol a las 48 horas de seguimiento al neutralizar el incremento postquirúrgico de los niveles de creatinina y urea séricas, secundarias al efecto combinado de la patología, proceso quirúrgico y efecto de los agentes anestésicos en estos pacientes.
3. La administración de Sevoflurano intraoperatorio y postoperatorio en pacientes intervenidos de Bypass Aortocoronario disminuyó la necesidad de uso de agentes inotrópicos frente a Propofol.
4. El efecto cardioprotector de Sevoflurano se hizo más manifiesto cuando el agente anestésico inhalatorio se inició en los primeros momentos de la intervención y se mantuvo durante el postoperatorio, en la Unidad de Cuidados Intensivos.
5. La administración de Sevoflurano intra y postoperatorio en estos pacientes, redujo el tiempo total de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos.
6. La anestesia y sedación postquirúrgica con Sevoflurano es por tanto una opción terapéutica más eficaz y segura que la realizada con Propofol para este tipo de pacientes.



DICCIONARIO DE SIGLAS



7. DICCIONARIO DE SIGLAS

Sigla	Significado
AAS	Ácido Acetilsalicílico
AnaConDa®	Anaesthetic Conserving Device
AKIN	Acute Kidney Injury
ASA	Clasificación del estado físico de la Sociedad Americana de Anestesiólogos
ATP	Adenosina Trifosfato
BNP	Péptido Natriurético Cerebral
CAM	Concentración Alveolar Mínima
CEC	Circulación Extracorpórea
CHHF	Copenhagen Hospital Heart Failure Study
CK-MB	Creatina quinasa MB
Crs	Creatinina sérica
DCP	Derivación Cardiopulmonar
DE	Desviación Estándar
EB	Exceso de Bases
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
FEVI	Fracción de Eyección de Ventrículo Izquierdo
FG	Filtrado Glomerular
FRA	Fracaso Renal Agudo
GABA	Ácido γ aminobutírico
GOPCABE	German Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting in Elderly Patients
IC	Índice Cardíaco
IECA	Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina
K	Potasio
KDIGO	Kidney Disease Global Outcome
LDH	Deshidrogenasa Láctica
MPTP	Poros Transportador Permeable de Membrana
NO	Óxido Nítrico
NT-ProBNP	Propéptido Natriurético Cerebral N-terminal
PA	Presión Arterial
PaCO ₂	Presión Arterial de Carbónico
PAD	Presión Arterial Diastólica
PAM	Presión Arterial Media
PaO ₂	Presión Arterial de Oxígeno
PAS	Presión Arterial Sistólica
PKC	Protein-quinasa C

PP	Propofol en el intraoperatorio y Propofol en postoperatorio
RISK	Reperfusion Injury Salvage Kinase
ROS	Especies Reactivas de Oxígeno
SAFE	Survivor Activating Factor Enhancement
SP	Sevoflurano en el intraoperatorio y Propofol en postoperatorio
SRIS	Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica
SS	Sevoflurano en el intraoperatorio y Sevoflurano en postoperatorio
STS	Escala de Riesgo de la Sociedad de Cirujanos Torácicos
TCI	"Target-Controlled Infusion"
TIVA	Anestesia Total Intravenosa
TFG	Tasa de Filtración Glomerular
Tn C	Troponina C
Tn I	Troponina I
Tn T	Troponina T
TNF	Factor de Necrosis Tumoral
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
VGF	Factor de Crecimiento Vascular

BIBLIOGRAFÍA



8. BIBLIOGRAFIA

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*. 2005; 33: 2082-93.
3. Baker RC, Armstrong MA, Allen SJ, McBride WT. Role of the kidney in perioperative inflammatory responses. *Br J Anaesth*. 2002; 88:330-334.
4. Balakumar P, Rohilla A, Singh M: Pre-conditioning and postconditioning to limit ischemia-reperfusion myocardial injury: what could be the next footstep? *Pharmacol Res*. 2008; 57: 403-412.
5. Beck-Schimmer B, Breitenstein S, Urech S, De Conno E, Wittlinger M, Puhan 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*. 2008;248(6):909-918.
6. Bignami E, Greco T, Barile L, Silveti 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. Bignami E, Landoni G, Crescenzi G, Gonfalini M, Bruno G, Pappalardo F, Marino G, Zangrillo A, Alfieri O. Role of cardiac biomarkers (troponin I and CK-MB) as predictors of quality of life and long-term outcome after cardiac surgery. *Ann Card Anaesth*. 2009;12:22-6.
8. Bland JH, Lowenstein E. Halothane-induced decrease in experimental myocardial ischemia in non-failing canine heart. *Anesthesiology*. 1976; 45: 287-293.
9. Bonnefoy E, Filley S, Kirkorian G, Guidollet J, Roriz R, Robin J, Touboul P. Troponin I, troponin T, or creatine kinase-MB to detect perioperative myocardial damage after coronary artery bypass surgery. *Chest*. 1998;114(2):482-6.
10. Bonventre JV. Kidney ischemic preconditioning. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002; 11: 43- 48.
11. Bove T, Calabrò MG, Landoni G, Aletti G, Marino G, Crescenzi G, Rosica C, Zangrillo A. The incidence and risk of acute renal failure after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004; 18:442-445.
12. 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*. 2007;10(1):E42-6.
13. Butterworth J, Mackey D, Wasnick J. *Anestesiología clínica de Morgan y Mikhail*. 5a ed. México: Manual Moderno; 2014.
14. 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.
15. Cason BA, Gamperl AK, Slocum RE, Hickey RF: Anesthetic-induced preconditioning: previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits. *Anesthesiology*. 1997; 87: 1182-1190.

16. Chassot PG, van der Linden P, Zaugg M, Mueller XM, Spahn DR. Off-pump coronary artery bypass surgery: physiology and anaesthetic management. *Br J Anaesth.* 2004; 92(3):400-13.
17. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 3365-70.
18. Chiari P, Bouvet F, Piriou V. Anaesthetic-induced myocardial preconditioning: fundamental basis and clinical implications. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2005;24:383-96.
19. Chowdhury UK, Malik V, Yadav R, Seth S, Ramakrishnan L, Kalaivani M, Reddy SM, Subramaniam GK, Govindappa R, Kakani M. Myocardial injury in coronary artery bypass grafting: on-pump versus off-pump comparison by measuring high-sensitivity C-reactive protein, cardiac troponin I, heart-type fatty acid-binding protein, creatine kinase-MB, and myoglobin release. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135(5):1110-9.
20. Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, Parikh CR. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury. *Kidney Int.* 2008;73:1008-16.
21. Corcoran TB, Engel A, Sakamoto H, O'Callaghan-Enright S, O'Donnell A, Heffron JA, Shorten G. The effects of propofol on lipid peroxidation and inflammatory response in elective coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004;18(5):592-604.
22. Cousins MJ, Mazze RI. Methoxyflurane nephrotoxicity. A study of dose response in man. *JAMA.* 1973;325:1611-16.
23. Cozen PF, Fisher S, Detter C, Peter K. Sevoflurane provides greater protection of the myocardium than Propofol in patients undergoing off-pump coronary artery bypass. *Anesthesiology.* 2003; 99:826-833.
24. Cruz DN, de Cal M, Garzotto F, Perazella MA, Lentini P, Corradi V, Piccinni P, Ronco C. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in adult ICU population. *Intensive Care Med.* 2010; 36: 444- 451.
25. Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, Gibson PH, McNeilly JD, Jeffrey RR, Smith WC, Prescott GJ, Buchan KG, El-Shafei H, Gibson GA, Hillis GS. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels and early outcome after cardiac surgery: a prospective cohort study. *Br J Anaesth.* 2009;103(5):647-53.
26. Daut J, Maier-Rudolph W, von Beckerath N, Mehrke G, Gunther K, Goedel-Meinen L. Hypoxic dilation of coronary arteries is mediated by ATP-sensitive potassium channels. *Science.* 1990;247(4948):1341-4.
27. De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, Meeus R, Nelis A, Van Reeth V, ten Broecke PW, De Blier IG, Stockman BA, Rodrigus IE. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. *Anesthesiology.* 2004; 101:299-310.
28. De Hert SG, Cromheecke S, ten Broecke PW, Mertens E, De Blier IG, Stockman BA, Rodrigus IE, Van der Linden PJ. Effects of Propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. *Anesthesiology.* 2003;99(2):314-23.
29. De Hert SG, ten Broecke PW, Mertens E, Van Sommeren EW, De Blier IG, Stockman BA, Rodrigus IE. Sevoflurane but not Propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology.* 2002;97(1):42-49.
30. De Hert SG, Turani F, Mathur S, Stowe DF. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth Analg.* 2005;100(6):1584-93.



31. De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, Meeus R, ten Broecke PW, De Blier IG, Stockman BA, Rodrigus IE. Choice of primary anesthetic regimen can influence intensive care unit length of stay after coronary surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 2004; 101(1):9-20.
32. De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, Meeus R, Nelis A, Van Reeth V, ten Broecke PW, De Blier IG, Stockman BA, Rodrigus IE. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. *Anesthesiology*. 2004;101:299-310.
33. De Hert SG. Cardioprotection in anesthesia. *Minerva Anestesiol*. 2008; 74: 259-70.
34. De Hert SG. Cardioprotection with volatile anesthetics: clinical relevance. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2004; 17:57-62.
35. De Hert SG. The concept of anaesthetic-induced cardioprotection: clinical relevance. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2005;19: 445-59.
36. De Hert SG. Volatile anesthetics and cardiac function. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;10:33-42.
37. Diegeler A, Börgermann J, Kappert U, Breuer M, Böning A, Ursulescu A, Rastan A, Holzhey D, Treede H, Rieß FC, Veeckmann P, Asfour A, Reents W, Zacher M, Hilker M; GOPCABE Study Group. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting in elderly patients. *N Engl J Med*. 2013;368:1189-98.
38. El Azab SR, Rosseel PM, De Lange JJ, Groeneveld AB, Van Strik R, Van Wijk EM, Scheffer GJ. Effect of sevoflurane on the ex vivo secretion of TNF-alpha during and after coronary artery bypass surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2003;20(5):380-384.
39. Eliadsdottir SB, Klemenzson G, Torfason B, Valsson F. Brain natriuretic peptide is a good predictor for outcome in cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008; 52:182-187.
40. Fanjca F, Silver BS, Myles PS. Is fast-track cardiac anesthesia now the global standard of care?. *Anesth Analg*. 2009; 108 (3):689-91. [En línea]. [Consulta: 30 agosto 2015]. URL disponible en: <http://hinari-gw.who.int/whalecom>. www.anesthesi-analgesia.org.
41. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof E, Fleischmann KE, Freeman WK, Froehlich JB, Kasper EK, Kersten JR, Riegel B, Robb JF, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Tarkington LG, Yancy CW; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery); American Society of Echocardiography; American Society of Nuclear Cardiology; Heart Rhythm Society; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Vascular Medicine and Biology; Society for Vascular Surgery. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1707-32.
42. Gamoso MG, Phillips-Bute B, Landolfo KP, Newman MF, Stafford-Smith M. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery and postoperative renal dysfunction. *Anesth Analg*. 2000;91: 1080-1084.

43. Garg AX, Devereaux PJ, Yusuf S, Cuerden MS, Parikh CR, Coca SG, Walsh M, Novick R, Cook RJ, Jain AR, Pan X, Noiseux N, Vik K, Stolf NA, Ritchie A, Favaloro RR, Parvathaneni S, Whitlock RP, Ou Y, Lawrence M, Lamy A, CORONARY Investigators. Kidney function after off-pump or on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(21):2191-8. doi: 10.1001/jama.2014.4952.
45. Gillies M, Bellomo R, Doolan L, Buxton B. Bench-to-bedside review: inotropic drug therapy after adult cardiac surgery: a systematic literature review. *Crit Care*. 2005;9:266-79.
46. Górriz JL, Beltrán S. Valoración de afección renal, disfunción renal aguda e hiperpotasemia por fármacos usados en cardiología y nefrotoxicidad por contrastes. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64: 1182-92.
47. Gross E, Gross G. Ligand triggers of classical preconditioning and postconditioning. *Cardiovasc Res*. 2006;70:212-221.
48. Guarracino F, Landoni G, Tritapepe L, Pompei F, Leoni A, Aletti G, Scandroglio AM, Maselli D, De Luca M, Marchetti C, Crescenzi G, Zangrillo A. Myocardial damage prevented by volatile anesthetics: a multicenter randomized controlled study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2006; 20(4):477-83.
49. Guerin V, Ayed SB, Varnous S, Golmard JL, Leprince P, Beaudoux JL, Gandjbakhch I, Bernard M. Release of Brain Natriuretic-Related Peptides (BNP, NT-proBNP) and Cardiac Troponins (cTnT, cTnI) in On-pump and Off-pump Coronary Artery Bypass. *Surg Today*. 2006;36:783-789.
50. Guerrero JL, Galan M, Ariza D, Feal J, Rubio M, Cruz J. Treatment with sevoflurane sedation in asthmatic crisis. *Br J Anaesth*. 2011 Jun. Disponible en: http://bj.oxfordjournals.org/forum/topic/brjana_el%3B7500.
51. Halkos ME, Kerendi F, Corvera JS, Wang NP, Kin H, Payne CS, Sun HY, Guyton RA, Vinten-Johansen J, Zhao ZQ. Myocardial protection with postconditioning is not enhanced by ischemic preconditioning. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:961-969.
52. Han J, Kim E, Ho WK, Earm YE. Effects of volatile anesthetic isoflurane on ATP-sensitive K⁺ channels in rabbit ventricular myocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996; 229(3):852-6.
53. Hattler B, Messenger JC, Shroyer AL, Collins JF, Haugen SJ, Garcia JA, Baltz JH, Cleveland JC Jr, Novitzky D, Grover FL. *Circulation*. 2012;125:2827-353.
54. Hellström J, Öwall A, Bergström J, Sackey PV. Cardiac outcome after sevoflurane versus Propofol sedation following coronary bypass surgery: a pilot study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55:460-7.
55. Hemmerling TM, Romano G, Terrasini N, Noiseux N. Anesthesia for off-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Card Anaesth*. 2013;16:28-39.
56. Hortal J, Bonome C, Suarez L, Alvarez J, Galan J, Barrio JM, Moreno I, Gilsanz F, del Río S, Caruelo V, Litvan H. Manejo del síndrome de bajo gasto cardiaco en el perioperatorio de la cirugía cardiaca del adulto: Recomendaciones de la SEDAR. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2009;56(Supl.1): 1-36.
57. Izurieta R, Rabatin JT. Sedation during mechanical ventilation: a systematic review. *Crit Care Med*. 2002; 30:2644-2648.
58. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, Chalfin DB, Masica MF, Bjerke HS, Coplin WM, Crippen DW, Fuchs BD, Kelleher RM, Marik PE, Nasraway SA Jr, Murray MJ, Peruzzi WT, Lumb PD; Task Force of the American College of Critical Care Medicine (ACCM) of the Society of Critical Care Medicine (SCCM), American Society of Health-



- System Pharmacists (ASHP), American College of Chest Physicians. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med.* 2002;30(1):119-41.
59. Julier K, da Silva R, Garcia C, Bestmann L, Frascarolo P, Zollinger A, Chassot PG, Schmid ER, Turina MI, von Segesser LK, Pasch T, Spahn DR, Zaugg M. Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: a double-blinded, placebo-controlled, multicentre study. *Anesthesiology.* 2003; 98(6):1315-27.
 60. Kehl F, Krolikowski JG, Tessmer JP, Pagel PS, Warltier DC, Kersten JR. Increases in coronary collateral blood flow produced by sevoflurane are mediated by calcium-activated potassium (BKCa) channels in vivo. *Anesthesiology.* 2002;97(3):725-31.
 61. Kin H, Zhao ZQ, Sun HY, Wang NP, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Guyton RA, Vinten-Johansen J. Postconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting events in the early minutes of reperfusion. *Cardiovasc Res.* 2004; 62: 74-85.
 62. Kissin I. General anesthetic action: an obsolete notion? *Anesth Analg.* 1993;76(2):215-8.
 63. Kokita N, Hara A, Abiko Y, Arakawa J, Hashizume H, Namiki A. Propofol improves functional and metabolic recovery in ischemic reperfused isolated rat hearts. *Anesth Analg.* 1998;86(2):252-8
 64. Kong KL, Bion JF. Sedating patients undergoing mechanical ventilation in the intensive care unit--winds of change?. *Br J Anaesth.* 2003; 90:267-269.
 65. Koning J, Vonk AB, Meesters MI, Oomens T, Verkaik M, Jansen EK, Baufreton C, Boer C. Microcirculatory perfusion is preserved during off-pump but not on-pump cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28(2):336-41.
 66. Kress JP, O'Connor MF, Pohlman AS, Hall JB. Propofol versus midazolam in critically ill patients. *Crit Care Med.* 1997; 25:554-555.
 67. Kubler W, Haass M. Cardioprotection: definition, classification and fundamental principles. *Heart.* 1996;75:330-3
 68. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, Straka Z, Piegas LS, Akar AR, Jain AR, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes JC, Novick RJ, Vaijyanath P, Reddy SK, Tao L, Olavegogeoascoechea PA, Airan B, Sulling TA, Whitlock RP, Ou Y, Pogue J, Chrolavicius S, Yusuf S; CORONARY Investigators. Effects of off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting at 1 year. *N Engl J Med.* 2013;368:1179-88.
 69. Landoni G, Bignami E, Oliviero F, Zangrillo A. Halogenated anaesthetics and cardiac protection in cardiac and non-cardiac anaesthesia. *Ann Card Anaesth.* 2009;12:4-9.
 70. Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Zangrillo A, Bignami E, D'Avolio S, Marchetti C, Calabrò MG, Fochi O, Guarracino F, Tritapepe L, De Hert S, Torri G. Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2007;21(4):502-11.
 71. Landoni G, Fochi O, Torri G. Cardiac protection by volatile anaesthetics: a review. *Curr Vasc Pharmacol.* 2008;6(2):108-11.
 72. Landoni G, Fochi O, Tritapepe L, Guarracino F. Cardiac protection by volatile anesthetics. A review. *Minerva Anesthesiol.* 2009; 75:269-73.

73. 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.
74. Landoni G, Guarracino F, Cariello C, Franco A, Baldassarri R, Borghi G, Covello RD, Gerli C, Crivellari M, Zangrillo A. Volatile compared with total intravenous anaesthesia in patients undergoing high-risk cardiac surgery: a randomized multicentre study . *Br J Anaesth.* 2014;113(6):955-63.
75. Lee HT, Chen SW, Doetschman TC, Deng C, D'Agati VD, Kim M. Sevoflurane protects against renal ischemia and reperfusion injury in mice via the transforming growth factor-beta1 pathway. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008;295:128-36.
76. Lee HT, Emala CW. Adenosine attenuates oxidant injury in human kidney proximal tubular cells via A1 and A2a adenosine receptors. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002;282:F844-52.
77. Lotz C, Kehl F. Volatile anesthetic induced cardiac protection: Molecular mechanisms, clinical aspects and interactions with nonvolatile agents. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015; 29 (3): 749-760.
78. Lundblad RL. Development and application of biomarkers. Ed. CRC press Taylor&Francis Group. United States of America. 2011.
79. Lurati Buse GA, Schumacher P, Seeberger E, Studer W, Schuman RM, Fassel J, Kasper J, Filipovic M, Bolliger D, Seeberger MD. Randomized comparison of sevoflurane versus propofol to reduce perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery. *Circulation.* 2012; 126: 2696-704.
80. Malyszko J. Biomarkers of acute kidney injury in different clinical settings: a time to change the paradigm? *Kidney Blood Press Res.* 2010;33:368-82.
81. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med.* 1998; 128: 194-203.
82. Marcos-Vidal JM, González R, Garcia C, Soria C, Galiana M, De Prada B. Sedation with sevoflurane in postoperative cardiac surgery: influence on troponin T and creatinine values. *Heart Lung Vessel.* 2014;6(1):33-42.
83. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network. Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11:R31.
84. Meiser A, Laubenthal H. Inhalational anaesthetics in the ICU: theory and practice of inhalational sedation in the ICU, economics, risk-benefit. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2005;19:523-538.
85. Melero JM. ¿Cirugía coronaria sin bomba para todos? *Cir. Cardiovasc.* 2006;13(4):263-71
86. Mendel PR, White PF. Sedation of the critically ill patient. *Int Anesthesiol Clin.* 1993; 31:185-200.
87. Miller RD. Anestesia para los procedimientos de cirugía cardíaca. En: Miller RD; Eriksson LI, Fleisher LA et al. *Miller Anestesia 7ªed.* Ed. Elsevier; Barcelona; 2010: 1655-1742.
88. Munshi R, Hsu C, Himmelfarb J. Advances in understanding ischemic acute kidney injury. *BMC Med.* 2011;9:11.

89. Murray CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986;74(5):1124-36.
90. Na HS, Kim YI, Yoon YW, Han HC, Nahm SH, Hong SK. Ventricular premature beat-driven intermittent restoration of coronary blood flow reduces the incidence of reperfusion-induced ventricular fibrillation in a cat model of regional ischemia. *Am Heart J*. 1996;132:78-83.
91. Nickel EA, Benken I, Bartels U, Voelckel WG, Quintel M. AnaConDa as last resort treatment. Case report of a chronic obstructive pulmonary disease. *Anaesthesist*. 2007; 56:587-91.
92. Obal D, Dettwiler S, Favoccia C, Scharbatke H, Preckel B, Schlack W. The Influence of Mitochondrial KATP-Channels in the Cardioprotection of Preconditioning and Postconditioning by Sevoflurane in the Rat In Vivo. *Anesth Analg*. 2005;101:1252-60.
93. Ovize M, Baxter GF, Di Lisa F, Ferdinandy P, Garcia-Dorado D, Hausenloy DJ, Heusch G, Vinten-Johansen J, Yellon DM, Schulz R; Working Group of Cellular Biology of Heart of European Society of Cardiology. Postconditioning and protection from reperfusion injury: where do we stand? Position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res*. 2010;87(3):406-23.
94. Penna C, Mancardi D, Rastaldo R, Losano G, Pagliaro P. Intermittent activation of bradykinin B(2) receptors and mitochondrial K(ATP) channels trigger cardiac postconditioning through redox signaling. *Cardiovasc Res*. 2007;75:168-177.
95. Peyró R, Soro M, Aldecoa C, Valía JC, Ramos F, Acosta F, Álvarez F, Navarro J, Soria C, Belda J. Protocolo terapéutico asistencial para la sedación inhalatoria con Sevoflurano a través del dispositivo AnaConDa® en pacientes ingresados en la unidad de cuidados críticos. Sección de Cuidados Críticos de la SEDAR. Madrid; 2010.
96. Piccinni P, Cruz DN, Gramaticopolo S, Garzotto F, Dal Santo M, Aneloni G, Rocco M, Alessandri E, Giunta F, Michetti V, Iannuzzi M, Belluomo Anello C, Brienza N, Carlini M, Pelaia P, Gabbanelli V, Ronco C; NEFROINT Investigators. Prospective multicenter study on epidemiology of acute kidney injury in the ICU: a critical care nephrology Italian collaborative effort. *Minerva Anestesiol*. 2011;77:1072-1083.
97. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G. Guía de práctica clínica para la valoración del riesgo cardiaco preoperatorio y el manejo cardiaco perioperatorio en la cirugía no cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:1467.e1-e56.
98. Preckel B, Schlack W, Comfere T, Obal D, Barthel H, Thamer V. Effects of enflurane, isoflurane, sevoflurane and desflurane on reperfusion injury after regional myocardial ischaemia in the rabbit heart in vivo. *Br J Anaesth*. 1998;81(6):905-912.
99. Ricci Z, Cruz DN, Ronco C. Classification and staging of acute kidney injury: beyond the RIFLE and AKIN criteria. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7:201-208
100. Richard W, Troughton MB. B-Type Natriuretic Peptides and Echocardiographic Measures of Cardiac Structure and Function. *J Am Coll Cardiol Img*. 2009;2(2):216-225.
101. Riess ML, Stowe DF, Waltier C. Cardiac pharmacological preconditioning with volatile anesthetics: from bench to bedside. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004; 286: H1603-1607.
102. Ronco C. N-GAL. Diagnosing AKI as soon as possible. *Critical Care* 2007; 11: 173.
103. Rodríguez Capitán MJ, Escalona Belmonte JJ, Guerrero Orriach JL, Ramirez Fernandez A, Ramirez Aliaga M, Toledo Medina C, Malo Manso A, Rubio Navarro M, Cruz Mañas J. Cardiac Pre and Post Conditioning with Halogenated. *J Heart Health*. 2015; 1(2): doi [http:// dx.doi.org/10.16966/2379-769X.107](http://dx.doi.org/10.16966/2379-769X.107).

104. Röhm KD, Mengistu AM, Boldt J, Mayer J, Beck G, Piper SN. Renal integrity in sevoflurane sedation in the Intensive Care Unit with the Anesthetic-Conserving Device: A comparison with intravenous Propofol sedation. *Anesth Analg*. 2009;108:1848-1854.
105. Ruggeri L, Landoni G, Guarracino F, Scolletta S, Bignami E, Zangrillo A. Remifentanyl in critically ill cardiac patients. *Ann Card Anaesth*. 2011;14:6-12.
106. Ryding AD, Kumar S, Worthington AM, Burgess D. Prognostic value of brain natriuretic peptide in noncardiac surgery: a meta-analysis. *Anesthesiology*. 2009;111(2):311-9.
107. Schultz TE . Sevoflurane administration in status asthmaticus: a case report. *AANA J*. 2005;73:35-6.
108. Sear JW. Kidney dysfunction in the posoperative period. *Br J Anaesth* 2005;95:20-32.
109. Sellke FW, DiMaio JM, Caplan LR, Ferguson TB, Gardner TJ, Hiratzka LF, Isselbacher EM, Lytle BW, Mack MJ, Murkin JM, Robbins RC; American Heart Association. Comparing on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting: numerous studies but few conclusions: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia in collaboration with the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation*. 2005;111:2858-64.
110. Sindhvananda W, Phiasiphun K, Praongsen P. No renal protection from volatile-anesthetic preconditioning in open heart surgery. *J Anesth*. 2013 Feb;27(1):48-55.
111. Soro M, Badenes R, Garcia-Perez ML, Gallego-Ligorit L, Martí FJ, Aguilar G, Belda FJ. The accuracy of the anesthetic conserving device (AnaConDa) as an alternative to the classical vaporizer in anesthesia. *Anesth Analg*. 2010;111:1176-1179.
112. Soro M, Gallego L, Silva V, Ballester MT, Lloréns J, Alvaríño A, García-Perez ML, Pastor E, Aguilar G, Martí FJ, Carratala A, Belda FJ. Cardioprotective effect of sevoflurane and propofol during anaesthesia and the postoperative period in coronary bypass graft surgery: a double blind randomised study. *Eur J Anaesthesiol*. 2012; 29: 561-569.
113. Stammers AH. Historical aspects of cardiopulmonary bypass: from antiquity to acceptance. *J. Cardiothorac Vasc Anesth*. 1997; 11: 266-74.
114. Steurer MP, Steurer MA, Baulig W, Piegeler T, Schläpfer M, Spahn DR, Falk V, Dreessen P, Theusinger OM, Schmid ER, Schwartz D, Neff TA, Beck-Schimmer B. Late pharmacologic conditioning with volatile anesthetics after cardiac surgery. *Crit Care*. 2012; 14;16(5):R191.
115. Sun JH, Wu XY, Wang WJ, Jin LL. Cognitive dysfunction after off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *J Int Med Res*. 2012;40(3):852-8.
116. Swyers T, Redford D, Larson DF. Volatile anesthetic-induced preconditioning. *Perfusion*. 2014;29(1):10-15.
117. Thakar CV, Worley S, Arrigain S, Yared JP, Paganini EP. Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: modifying effect of preoperative renal function. *Kidney Int*. 2005;67:1112-1119.
118. Toledo-Medina C, Rodriguez-Capitán M, Guerrero-Orriach JL, Ramirez-Fernandez A, Malo-Manso A, Escalona-Belmonte J, Rubio Navarro M, Cruz Mañas J. Sedation with Inhaled Anaesthetics in Intensive Care Units: Intravenous Route is not the Only Way. *J Med Diagn Meth*. 2013; 2:4. <http://dx.doi.org/10.4172/2168-9784.1000133>
119. Tritapepe L, Landoni G, Guarracino G. Cardiac protection by volatile anaesthetics. A multicentre randomized controlled study in patients undergoing randomized controlled study in



patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Eur J Anaesthesiol.* 2007;24:323-331.

120. Tschöpe C, Heringer-Walther S, Koch M, Spillmann F, Wendorf M, Hauke D, Bader M, Schultheiss HP, Walther T. Myocardial bradykinin B2-receptor expression at different time points after induction of myocardial infarction. *J Hyperten.* 2000;18:223-8.

121. Wartier DC, al-Wathiqui MH, Kampine JP, Schmeling WT. Recovery of contractile function of stunned myocardium in chronically instrumented dogs is enhanced by halothane or isoflurane. *Anesthesiology.* 1988;69(4):552-65.

122. Xia Z, Huang Z, Ansley DM. Large-dose Propofol during cardiopulm bypass decreases biochemical markers of myocardial injury in coronary surgery patients: a comparison with isoflurane. *Anesth Analg.* 2006; 103:527-32.

123. Yu CH, Beattie WS. The effects of volatile anesthetics on cardiac ischemic complications and mortality in CABG: a meta-analysis. *Can J Anaesth.* 2006; 53: 906–18.

124. Zaugg M, Lucchinetti E, Uecker M, Pasch T, Schaub MC. Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part I. Signalling and cytoprotective mechanisms *Br J Anaesth.* 2003; 91 (4): 55-65.

125. Zeljko J Bosnjak. Anesthetics and cardioprotection. *Signa Vitae.* 2007; 2 Suppl 1:S6-10

126. Zhao ZQ, Vinten-Johansen J. Postconditioning: reduction of reperfusion-induced injury. *Cardiovasc Res.* 2006; 70: 200-11.

127. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Wang NP, Guyton RA, Vinten-Johansen J. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;285:H579–H588.



PUBLICACIONES



9. PUBLICACIONES

- Orriach JL, Aliaga MR , Ortega MG, Navarro MR, Arce IN, Mañas JC. Sevoflurane in intraoperative and postoperative cardiac surgery patients. Our experience in intensive care unit with sevoflurane sedation. *Curr Pharm Des.* 2013;19(22):3996-4002.
- Guerrero Orriach JL, Galán Ortega M, Ramirez Aliaga M, Iglesias P, Rubio Navarro M, Cruz Mañas J. Prolonged sevoflurane administration in the off-pump coronary artery bypass graft surgery: beneficial effects. *J Crit Care.* 2013;28(5):879.e13-8. doi: 10.1016/j.jcrc.2013.06.004.
- “Premio Guadalquivir” de la Asociación Andaluza Extremeña de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del dolor. Efecto de la prolongación de la administración del sevoflurano en la cirugía sin bomba coronaria: efectos beneficiosos.
- XIX Premio ABBVIE de investigación en anestesia inhalatoria. SEDAR 2013. Efectos beneficiosos a nivel renal de la exposición intra y postoperatoria de Sevoflurano en comparación con el Propofol en cirugía de revascularización miocárdica. Autores: Guerrero Orriach JL, Galán Ortega M, Ramírez Fernández A, Ramírez Aliaga M, Flórez Vela AI, Iglesias Rozas P, Rubio Navarro M, Cruz Mañas, J. Disponible en: <http://sedar2013.es/index.php/premios/2-sin-categoria/55-xix-premio-abbvie>
- Guerrero Orriach JL., Ramirez Fernandez A, Iglesias P, Galan M, Melero JM, Florez A, Escalona JJ, Rodriguez MJ, Ramirez M, Rubio M and Cruz J. Preoperative Levosimendan. A New Way for Organoprotection. *Curr Pharm Des.* 2014;20(34):5476-83.
- Ramirez Marta, Guerrero-Orriach Jose Luis, Iglesias Pablo, Rubio Navarro Manuel, Bellido Inmaculada; Cruz Mañas, José. Cardioprotective effect of sevoflurane vs. Propofol during anaesthesia and postoperative period in off-pump coronary artery bypass graft surgery. En: Euroanaesthesia 2014, The European Anaesthesiology Congress (ESA-2014) Congress. *European Journal of Anaesthesiology* Vol 31, Supplement 52 pp: 75 (Available on-line on the Euroanaesthesia on-line Scientific Programme website, 2014, http://www.esahq.org/~media/ESA/Files/Downloads/Resources-Abstracts-Euroanaesthesia2014/ESA2014_FINAL.ashx. Stockholm (Sweden), May-Jun, 2014.
- Rodriguez Capitán MJ, Escalona Belmonte JJ, Guerrero Orriach JL, Ramirez Fernandez A, Ramirez Aliaga M, Toledo Medina C, Malo Manso A, Rubio Navarro M and Cruz Mañas J et al. (2015) Cardiac Pre and Post Conditioning with Halogenated. *J Heart Health* 1(2): doi [http:// dx.doi.org/10.16966/2379-769X.107](http://dx.doi.org/10.16966/2379-769X.107)

Sevoflurane in Intraoperative and Postoperative Cardiac Surgery Patients. Our Experience in Intensive Care Unit with Sevoflurane Sedation

Jose Luis Guerrero Orriach*, M. Ramirez Aliaga, Manuel Galan Ortega, Mamel Rubio Navarro, Isabel Navarro Arce and Jose Cruz Mañas

Hospital Virgen de la Victoria. Anesthesia Department, Malaga, Spain

Abstract: Recently, many studies have shown a decrease in myocardial damage in patients undergoing coronary artery bypass surgery when the anesthetic agent used was sevoflurane compared with propofol. The basis for this protective effect of the myocardium occurs through the mechanisms of preconditioning and postconditioning of halogenated agents. Both relate to the benefit of prior or subsequent administration of the drug (halogenated anesthetic agent) to the harmful stimulus for myocardial cells. The two mechanisms have similar effector mechanisms. The intraoperative administration of sevoflurane is common in anesthetic practice, but the continuation of the administration in the first postoperative hours is made possible by the AnaConDa® device (ACD, Sedana Medical AB, Uppsala, Sweden) designed for halogenated sedation of patients admitted to intensive care units (ICU). This device has proven useful to facilitate the treatment of pathological conditions. The object of our review is to determine if there are beneficial effects to extending exposure to halogenated agents in the immediate post-operative period. In the post-operative phase, the pathological myocardium is in a reperfusion process in the coronary microcirculation and expression of certain receptors and chemical mediators can reduce potential injury secondary to reperfusion of previously hibernating and/or stunned tissue.

Keywords: Sevoflurane, propofol, kidney, AnaConDa, preconditioning.

CURRENT STATUS ON KNOWLEDGE OF SEVOFLURANE APPLICATION IN CARDIAC SURGERY AND BASES OF ITS APPLICATION IN THE POSTOPERATIVE PERIOD

Ischemic heart disease is the leading cause of mortality and morbidity in the Western world. The increasing incidence of this disease means has resulted in anesthesiologists facing patients with this disease more frequently, both CABG surgeries and other kind of surgeries [1]. For this reason, anesthesiologists have developed new strategies to maintain a balance between oxygen supply and myocardial demand in order to prevent perioperative ischemia as much as possible [1, 2].

If anesthesia can improve the myocardial oxygen balance, it will benefit these patients. The literature highlights the undisputed involvement of volatile anesthetics as cardioprotective agents by reducing oxygen consumption at cardiac level [3]. Volatile anesthetics favor this protection by the vasodilator effect, decrease of ventricular contractility inotropism and preload reduction. Although counterpart, hypotension associated with these effects may result in lowering of blood pressure and thus the pressure of perfusion in various organs, including the heart [4].

For the prevention and treatment of coronary patients it is possible to divide protection strategies into three distinct phases: accepted measures before the period of ischemia (preconditioning) [5, 6], measures put in place during the period of ischemia and actions taken after the ischemic period (postconditioning) [5, 7].

The concept of preconditioning arises from the extreme sensitivity of myocardial tissue to brief periods of ischemia and hypoxia that, maintained over time, lead to cellular necrosis as a result of oxygen deprivation. In contrast, short periods of ischemia can lead to a decrease in the severity of the cardiac injury. The ischemic preconditioning is the phenomenon whereby a short duration sublethal stimulus causes myocardial protection, through an endogenous

adaptation to low magnitude ischemic episodes, which produces a protection against an ischemic episode that normally might become lethal [6].

In 1986 Murray *et al* showed that multiple brief ischemic episodes did not aggravate injury and myocardial necrosis but might actually protect the heart from a subsequent sustained ischemic insult [8]. This was verified as the preconditioned tissues exhibit lower energy requirements, changes in energy metabolism, better electrolyte homeostasis and genetic reorganization. Unlike tissue that was not preconditioned, this induces tolerance to reperfusion with lower release of reactive oxygen mediators and activated neutrophils, a reduced apoptosis and improved microcirculatory perfusion [4, 9].

Cardioprotection in ischemic preconditioning is time-limited and is usually divided into two phases: early and late. The first phase, the faster one, is very powerful and is time-limited to 1 or 2 hours. The late phase occurs approximately 24 hours after the initial stimulus and offers lower protection but is maintained for 72 hours [3].

There is a possibility of inducing myocardial protection effect pharmacologically offering a potentially beneficial alternative and without the risk of causing ischemia. There are multiple studies that have identified several substances with cardioprotective properties as agonists of the adenosine receptors, activators of protein kinase, opiates, volatile anesthetics, ethyl alcohol, as well as natural substances such as acetylcholine, bradykinin, angiotensin II, neuropeptide, including platelet activating factor [9]. However, most of these substances are not used in practice because of the serious side effects that they can cause or lack of clinical efficacy. Instead halogenated agents have shown they can be easily used to induce preconditioning, offering a state similar to ischemic preconditioning and creating protection with intensity comparable to that of ischemic preconditioning decreasing cardiac dysfunction; unable to be explained by collateral circulation.

Perfect preconditioning, just what will happen with postconditioning, is one that achieves a beneficial effect without running the risk of deliberately holding a myocardial area with small ischemic

*Address correspondence to this author at the Hospital Virgen de la Victoria, Campus Universitario Teatinos, C.P. 29010, Malaga, Spain; Tel/Fax: 0034951032051; E-mail: guerreroorriach@terra.es

periods. Here is the source of the concept of preconditioning and pharmacological postconditioning [10].

Halogenated agents imitate ischemic preconditioning in a dose-dependent manner. Potential cardiac protective effects of volatile anesthetics were discovered before the concept of anesthetic preconditioning had been investigated. In 1976, Bland and Lowenstein observed in dogs that after clamping off the coronary artery for a short period of time, halothane reduced the ST segment changes in the electrocardiogram [10].

Years later, in 1988 Warlier *et al.* demonstrated that halothane or isoflurane pretreatment improved left ventricular systolic function prior to the ischemic episode. Subsequently, Cason *et al.* [11] analyzed exposure to isoflurane before ischemia triggered a signal of cardioprotection. Other studies have shown that anesthetic preconditioning has a similar degree of cardioprotection, both functional recovery and protection against myocardial damage. Anesthetic preconditioning could be related to a dose-dependent signal; the degree of performance is related to the concentration of drug delivered and the duration of the administration itself even with a memory effect which lasts beyond disposal [3,12].

The principal mechanism of this effect has been widely studied. In the mitochondria which plays an essential role both in the preconditioning and postconditioning through the ATP-dependent potassium channels [13]. By analyzing the effect of halogenated agents, focusing mainly on isoflurane and sevoflurane, to elucidate this mechanism, it is suggested that it is initiated by an increase in reactive oxygen species (ROS). In ischemia, mitochondrial depolarization occurs, promoting the potassium output and ATP loss, phenomenon. This is countered by opening potassium channels of the mitochondrial membrane with subsequent hyperpolarization of the cell membrane, thus shortening the potential action and reducing cardiac inotropism.

The potential shortening action also reduces the time available for the entry of calcium into the cell. Possible mediators, in addition to potassium channels sensitive to adenosine triphosphate (ATP), are also the G protein and phospholipase C activations, with release of endogenous protective substances that induce nitric oxide synthase, reactive oxygen species, the cascade of apoptosis and intracellular calcium overload as well as translocation of protein kinase C from the cytosol to the sarcolemma, thus favoring the opening of these channels [13, 14].

Cardioprotection seems to be linked to the opening of potassium channels such that avoids the permeability transition pore opening, calcium overload and loss of mitochondrial intermembrane space volume, preventing cell death by necrosis or apoptosis [2, 10, 13]. However, the unwanted side-effects of drugs such as hypotension (adenosine), arrhythmias (adenosine, K ATP channel openers), or the possible carcinogenic effects (activators protein kinase) [2] currently limits the ability to use them to induce preconditioning.

During the period of ischemia, the primary objective remains to limit the consequences of ischemia-reperfusion injury progression. The cardioprotective strategies during the ischemic phase will address the different mechanisms responsible for the damage: free radicals formation, calcium and deterioration of the coronary vasculature.

This includes myocardial preservation modulating intracellular gradients, inhibitors of the complement system, activation of neutrophils and antioxidants among many others. While most of these measures have been tested in experimental situations with different drugs, none has shown a clinically relevant protective effect. From the standpoint of anesthesia, few agents have outstanding direct protective action when administered during ischemia [2]. Within the literature, observational studies about cardiac surgery patients suggest propofol as a mitigating factor of the free radicals oxidation. It suppresses the neutrophil activity and reduces intracellular

calcium concentration mediated by lipid peroxidation and systemic inflammation. For that reason, propofol has benefits during reperfusion, but does not confer preconditioning or postconditioning effects as seen with inhalation anesthesia. In fact the usual doses of propofol in clinical practice have not substantiated its quality as cardioprotective. At the same time we have seen this phenomenon of cardioprotection during ischemia with volatile anesthetics in coronary interventions, linking it to lower numbers of troponin I and inflammatory markers [15].

In the reperfusion period the concept of postconditioning stands out. Ischemic postconditioning is defined as the protection conferred to ischemic myocardium by preceding brief periods of sublethal ischemia separated by periods of reperfusion. The postconditioning reduces reperfusion induced damage, reducing oxidative damage and attenuating the local inflammatory response during revascularization reducing infarct size, reducing the process of apoptosis, the activation of neutrophils and the endothelial dysfunction [16].

This process, like preconditioning, can also be induced pharmacologically, denominating as pharmacological postconditioning. In this case, volatile anesthetics show cardioprotection when administered after ischemia, during the period of reperfusion [17, 2]. Authors who first described the phenomenon of ischemic postconditioning, as understood today, were Zhao *et al.* who found that after short periods of ischemia during reperfusion there was a powerful cardioprotective effect, limiting reperfusion injury experimentally [18]. However, the term postconditioning was introduced previously by Na and colleagues in relation to the prevention and reduction of arrhythmic episodes after surgery [19, 20]. Since it is during the interruption or reduction of myocardial flow that direct injury occurs, adding subsequent damage in connection with reperfusion, the goal of the postconditioning cardioprotection would be to reduce or eliminate metabolic, structural and functional changes occurring after restoring coronary perfusion.

Several pathways have been identified, including the attenuation of the nuclear factor κ B (NF- κ B) activation and reduced expression of tumor necrosis factor α (TNF), interleukin 1 (IL-1), intracellular adhesion molecules, eNOS, the hypercontraction reduction which follows reperfusion, or with anti-apoptotic activating kinases (Akt, ERK 1-2) [7,21,22].

It appears that the preconditioning and postconditioning triggers may have many paths together, the key biochemical elements, being the protection of the mitochondria and reduction of inflammatory mediators, both of which would be developed in various ways [23]. It is assumed that the myocardial cell could be postconditioned through cellular and extracellular mechanisms. Postconditioning reduces coronary vascular endothelial activation, cytokine production, production of reactive oxygen species (ROS) and neutrophil adhesion.

Within the various postconditioning-related mediators, bradykinins which are precursors of kininogens at cardiac and vascular endothelium stand out. Myocardial B1 and B2 receptors of bradykinins are associated with increased influence in hypoxic condition. Its influence in the myocardial cell is related to the protection that occurs in the postconditioning.

In fact, its administration in animal models has shown a decrease of the ischemic area. The mechanisms behind the effects of bradykinins seem to be the nitric oxide and prostacyclin. There are two groups of kinases also related to the effect of postconditioning: group RISK (reperfusion injury Salvage Kinase) that consists mainly of proteins: PI3, Akt and ERK1/2 and its influence appear to be related to the reduction of infarct size in animal models 40% - 50%, in situations where myocardial postconditioning was performed. Another group of kinases are the SAFE group (survivor activating factor enhancement) when the STAT3 and the effect it

has on the receptor of tumor necrosis factor stands out, stimulating the protective effect on mitochondria.

The protein kinase C and G have also been associated with protection from ischemia by preconditioning. Although the beneficial effect of the activation of protein kinase C has been demonstrated in animal models, the same conclusions were not reached in the case of protein kinase G, and whether or not it is related to beneficial effect in the preconditioning [14, 15].

The role of mitochondria in preconditioning and postconditioning appears to be the determinant in its effect on cell viability, mainly through the elevated reactive oxygen species (ROS) and calcium intracellular [3, 17]. The main site through which the damage occurs in the mitochondria is through its mitochondrial permeability transition pore (MPTP). In normal conditions or mitochondrial homeostasis, this pore is closed. There is therefore a good coupling between components being ATP-dependent potassium channels closed.

During ischemia and reperfusion MPTP opens, the inner mitochondrial membrane becomes permeable and as a consequence several events occur. In the one hand, intramitochondrial proteins can not pass through the pore, colloid osmotic pressure increases and there is a swelling of the mitochondrial matrix. Membrane lysis occurs on the outer mitochondrial membrane, releasing proteins such as cytochrome c and apoptosis inducing factor.

Furthermore, the inner mitochondrial membrane that becomes permeable to protons decouples the respiratory chain and results in decreased production of ATP. Finally, it promotes hydrolysis of ATP to maintain a gradient of H⁺ and a negative mitochondrial membrane potential. The permanence of MPTP being more prolonged than normal is mediated in final by caspases 3, 6 and 9 and the myocardial cell apoptosis. The opening of these channels appears diminished with postconditioning and therefore this would be one of the greatest benefits, acting as the mediating pathways for this to happen as discussed above, although it should be noted that almost all studies are performed in an animal model [24].

Only recently, research has tried to investigate the possibility of clinical application of pre and postconditioning: the anesthetic preconditioning has proved useful in randomized clinical studies in patients undergoing cardiac surgery - CABG mostly [25].

The translation and application of experimental observations to clinical practice is complicated as myocardial ischemia must be present in a predictable and reproducible manner. CABG surgery is a suitable model considering myocardial ischemia is an integral part of this type of surgery, allowing the addition of a sequence preconditioning / ischemia / reperfusion injury in a clinical protocol.

The first clinical study using a preconditioning protocol with an anesthetic agent was published in 1999 by Tritapepe *et al* and showed that isoflurane administration before aortic clamping resulted in lower plasma level of creatine kinase MB (CK-MB) and troponin C (TNC), although not statistically significant due to the small sample of patients studied. Julier *et al*, in 2003, were the first to demonstrate translocation of protein kinase C (PKC) - one of the mechanisms involved, and described as a key step in the anesthetic preconditioning - is produced in the human myocardium in response to sevoflurane [25]. The postoperative reduction in markers of cardiac damage has been confirmed by many subsequent studies.

The first study to suggest that the use of anesthetics may have important clinical benefits took place in 2002, in this study the use of sevoflurane was associated with better preservation of hemodynamics and left ventricular function, with a reduction in Troponin I release compared to postoperative patients anesthetized with intravenous sedative.

Two recent clinical trials confirm these properties [26]. Hiert *et al.* also demonstrated cardioprotective effects (less postoperative Tnk release and preserving postoperative cardiac function evalu-

ated through peptide NT-pro BNP) of sevoflurane anesthetic regimen, being greater when the volatile anesthetic is administered throughout the surgical procedure in comparison with the administration before or just after ischemia [26, 27]. These data support the idea that the cardioprotective effects of anesthetic agents depends on interplay of factors such as management protocols, the choice of a specific agent, and the variables used to assess myocardial function [28].

Regarding postconditioning as only element of cardioprotection, fewer studies have been developed, mainly in basic science, animal models, and halogenated agents have been associated with this effect. The involvement of caspases 3 and 9, as the group kinases RISK and SAFE group and the protein expression or bradykinin b2 as part of their mechanism effector [17, 18] has been demonstrated.

So far, no study has evaluated how it affects the application of either drug in the immediate postoperative period. One possible cause is that until recently there was not a delivery mechanism for halogenated drugs in intensive care units.

Standard sedation for patients undergoing surgery and requiring subsequent admission to ICU, in the immediate post-operative period, is performed using a variety of intravenous drugs. Routinely, propofol is used for patients where the clinical situation provides for disconnection from mechanical ventilation in a short period of time (less than 72 hours). Midazolam is used where sedation for a longer period of time is clinically indicated (>72 hours) [29]. Another type of sedation is now possible. The administration of volatile anesthetic can now be conducted with an Anesthetic Conserving Device called the AnaConDa®. The literature has shown successful use of AnaConDa® as a mechanism for sedation in patients in intensive care units, demonstrating its safety profile, reproducibility, ease of predicting the effect and ensuring a level of sedation [29, 30]. In addition to describing its usefulness as a mechanism for sedation, other authors have reported different benefits of administering halogenated agents in the postoperative period, emphasizing its use in situations of life-threatening bronchospasm with refractoriness to medical treatment or in situations of status epilepticus [31].

Recently, research has been done for first to examine how sedation with sevoflurane in postoperative myocardial revascularization patients with cardiopulmonary bypass compared to those sedated with propofol. It showed no significant difference in enzyme levels, or variables of morbidity or mortality ICU stay. In this study, patients were randomized to each group regardless of the intraoperative anesthetic technique. As yet, no other study has attempted to assess the beneficial effect of maintaining a complete therapeutic strategy with halogenated agents until extubation. However, we consider immediately after surgery period is of great interest to continue halogenated agents administration [30].

Therefore it is necessary to define, whether the choice of anesthetic drug has benefit after surgery in patients undergoing coronary artery bypass graft, and if so set it as standard therapy in these patients. As well as a better definition of the critical biochemical elements in myocardial protection with halogenated agents to develop therapeutic strategies aimed at their empowerment.

Reviewing the various works, one could argue that the choice of anesthetic regimen influences the clinical outcome of patients after cardiac surgery in terms of morbidity and mortality, in the incidence of cardiac events, in the duration of need of inotropic support, mechanical ventilation time, ICU stay and lower release of biochemical markers of myocardial damage [2].

Some works have shown explicitly the direct benefit of these agents on the myocardium against ischemia and reperfusion improving treatment outcomes not only in patients undergoing cardiac surgery but also patients with heart disease undergoing other surgical procedures [3].

In addition, the benefits should be not limited to the myocardium. The protective influence besides not be confined to observing the protective influence of volatile anesthetics in other organs such as the kidneys, nervous system, liver and endothelium vascular have also been noted [32, 33].

However, despite the knowledge of the mechanisms and pathways involved, there remain many other issues such as the optimal dose, duration of the anesthetic administration, possible interactions with other drugs and differences in cardioprotection among the several halogenated agents. It is necessary to conduct further studies to evaluate these gases in regard to myocardial damage decrease and further research of the mechanisms involved in cardioprotection.

THE APPLICATION OF SEDATION WITH SEVOFLURANE IN POSTOPERATIVE TIME, OUR EXPERIENCE

Our first experience with sedation with sevoflurane as a therapeutic agent in the ICU was in the treatment of status asthmaticus; our patient was a 42 year old woman with a history of asthma, scheduled for tonsil surgery.

After anesthetic induction, an episode of bronchospasm occurred. The patient was given a dose of 4% sevoflurane and endotracheal salbutamol to solve this complication. When the intervention ended the patient suffered a severe bronchospasm requiring medical treatment. As well as the measures taken previously, intravenous lidocaine, 2g, magnesium sulfate intravenous bolus and 50 mcg of epinephrine and its infusion to 0.05mcg/kg/min were given. Although her respiratory function improved, it was decided to bring the intubated patient to the ICU due to the seriousness of the episode.

In the Intensive Care Unit (ICU) sedation was started with propofol and remifentanyl, after this happened a further deterioration of respiratory function, and oxygen saturation dropped to 80%. Sedation was changed to sevoflurane administration with AnaConDa® (ACD). After that oxygenation and ventilation improved and the patient was extubated 13 hours after admission to the ICU (Fig. 1).

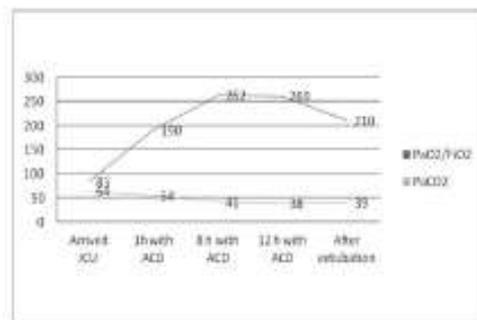


Fig. (1). Improved oxygenation after administration of sevoflurane through the AnaConDa® device for status asthmaticus.

We also evaluated sedation with sevoflurane in a patient with acute lung injury that required the administration of nitric oxide. This involved a 64 year old man, with a history of chronic obstructive pulmonary disease, hypertension and severe mitral and tricuspid dysfunction, who underwent surgery of valvular pathology.

After surgery the patient had severe pulmonary hypertension accompanied by right ventricular dysfunction requiring treatment with inotropes and administration of inhaled nitric oxide at 16 parts per million (ppm). However, severe hypoxemia triggered the need

to complete measures taken by the administration of sevoflurane through AnaConDa®. Due to the decrease of its concentration by passing through the carbon filter that is part of the vaporization system of the AnaConDa® device, patient oxygenation was improved [34].

Sedation with halogenated agents in hypoxia and pulmonary hypertension in patients treated with nitric oxide can improve the situation in the pulmonary circulation and alveoli due to its role through bronchodilation and pulmonary vasodilation.

We studied the protective effect of sevoflurane in the ICU, in patients undergoing cardiac surgery. The first was a field study that served as a basis for conducting a second one that allowed us to check our results.

We evaluated the effect of intra- and postoperative administration of sevoflurane versus propofol comparing hemodynamic values and biochemical markers of myocardial damage and cardiac dysfunction during the first 48 hours after surgery. The patients selected were those who were would perform an off-pump myocardial revascularization without urgency criteria and values of EuroSCORE (European System of perioperative cardiac risk assessment) of less than 7.

Patients were divided into 2 groups. In group A (group propofol) anesthesia was induced with a bolus of fentanyl (4mcg/kg) and a controlled infusion (TCI) of propofol (Diprivan®, AstraZeneca, Brussels, Belgium), and maintained with propofol TCI (between 3-5 mcg/ml).

In group B (sevoflurane group) the anesthesia was induced with a bolus of fentanyl (4mcg/kg), etomidate 0.3 mg/kg and was maintained with sevoflurane (Sevorane®, Abbott, Louvain Neuve, Belgium). In both groups the concentrations of anesthetic was adjusted to maintain BIS® values between 45-60 (between 1% -1.5% of the end-tidal sevoflurane).

At the end of surgery, patients were transferred to the intensive care unit (ICU), where they were kept sedated for 6 hours until extubation. In the propofol group, sedation continued with remifentanyl and propofol. In the sevoflurane group, sedation was maintained with sevoflurane through AnaConDa®. In both protocols a BIS value between 60-70 was achieved in order to maintain sedation.

The hemodynamic data recorded were: mean arterial pressure, mean pulmonary artery pressure, central venous pressure, heart rate, pulmonary wedge pressure, cardiac index and mixed venous saturation. The biochemical parameters analyzed were: troponin I, C-reactive protein (CRP), and NT-Pro BNP.

These were obtained: before sternotomy, after revascularization, at the end of surgery, on arrival in the ICU, and then 6h (approximate time of extubation), 12h, 24h and 48h later in the ICU.

Cardiac troponin I was significant when the difference between the values was greater than 2ng/ml (patients with cardiac troponin levels greater than 0.92 over ng/mL were at increased risk of myocardial injury after the pump coronary artery bypass), for a power of 0.8 and alpha = 0.05, a sample of 14 patients in each group was calculated.

The difference in the level of NT-ProBNP was considered as significant when the difference between the two groups were 600 pg/ml to a power of 0.8 and alpha = 0.05 [35, 36]. A total of 30 patients were recruited during the first 6 months of 2010.

No significant differences in the epidemiological risk, anesthesia, myocardial function, preoperative medication, surgery times and the number of grafts between groups. Table 1.

None of our patients required conversion to cardiopulmonary bypass surgery or had to be reoperated for postoperative complications. All were extubated 6 hours after arriving in the ICU.

Table 1. Patient Characteristics

	• Sevoflurane/ACD(n=15)	• Propofol(n=15)
• Sex (M/F)	• 8/7	• 6/9
• Age	• 63+/-6	• 62+/-9
• Height (cm)	• 165+/-5	• 160+/-3
• EUROSCORE	• 4(3-5)	• 4(3-5)
• ASA class	• III(II-IV)	• III(II-IV)
• Ejection Fraction	• 63%+/-12%	• 61%+/-8%
• Number of grafts	• 2(10)/0(5)	• 2(11)/0(4)
• Anesthesia duration	• 265+/-54	• 254+/-64
• CFB conversion	• 0	• 0
• Diabetes Mellitus	• 4	• 5
• Preoperative treatment:		
1. B-Blockers	• 14	• 23
2. ACE inhibitors	• 14	• 15
3. Nitrates	• 12	• 13
4. Calcium antagonist blockers	• 7	• 9
5. Diuretics	• 12	• 9
6. Bronchodilating agents	• 5	• 4
7. Acetyl salicylic acid	• 13	• 15
8. Insulin	• 4	• 5
9. Sulfonamides	• 0	• 0

Data above is given as absolute values. There were no statistically significant differences between the two groups ($p < 0.05$). ASA: American Society of Anesthesiologists (physical status).

No significant changes in hemodynamic parameters along different points of the determination.

Troponin I values increased significantly in both groups compared to baseline, peaking at 24 hours in both groups, showing significant variation in 24 ($p = 0.006$) and 48 hours ($p = 0.008$) between groups, being significantly lower in the sevoflurane group. (Fig. 2).

The NT-proBNP showed significant changes in both groups between baseline and 48-hour measurements, being significantly lower in the sevoflurane group at 24 ($p = 0.011$) and 48 hours ($p = 0.008$). (Fig. 3).

C-reactive protein reached significant differences at 48 hours, being lower in the sevoflurane group ($p = 0.018$). (Fig. 4).

Sedation with sevoflurane in postoperative off-pump cardiac surgery is safe and maintains the beneficial effect of preconditioning with halogenated agents. This is demonstrated by the decreases in biochemical markers of myocardial damage and dysfunction in the sevoflurane group. The results were consistent with other studies. [1-6].

The possibility of sevoflurane modulates this response effectively, reducing the area of myocardial stunning, and the state of postoperative myocardial dysfunction in our patients, is what we want to study through biochemical markers NT-proBNP and

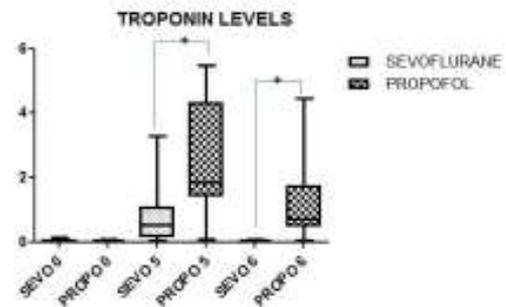


Fig. (2). Troponin I levels shows lower values in sevoflurane group vs. propofol group at the 24 hours (sevoflurane: 0.17 ng/ml +/-1.14; propofol group: 1.25 ng/ml +/-1.65; * $p < 0.006$) and 48 hours (sevoflurane: 0.08 ng/ml +/-0.76; propofol group: 0.53 ng/ml +/-1.74; * $p < 0.008$), most likely meaning that sevoflurane group has lower myocardial injury than propofol group. Y-axis: troponin I plasmatic levels (ng/ml). 0: preoperative, 5: 24 hours after arrival ICU, 6: 48 hours after arrival ICU.

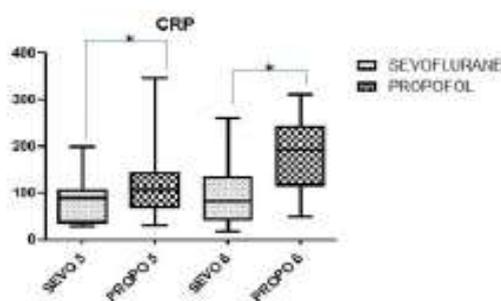


Fig. (3). CRP levels shows significant differences between sevoflurane group and propofol group at 48 hours (sevoflurane group: 125 ng/l \pm 68; propofol group: 150 ng/l \pm 60. * p < 0.018). CRP is a biochemical marker associated with an inflammatory response.

Y-axis: CRP plasmatic levels (ng/l)

5: 24 hours after arrival ICU, 6: 48 hours after arrival ICU.

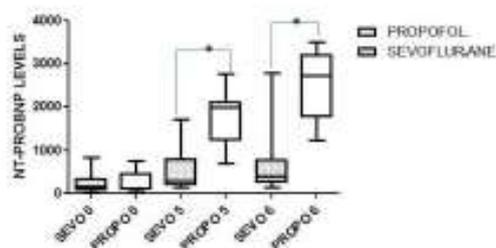


Fig. (4). The NT-ProBNP showed significant variations in both groups between initial and 48h determinations, being significantly lower in the sevoflurane group compared to propofol group at 24 hours (sevoflurane group: 493 pg/ml \pm 875; propofol group: 1490 pg/ml \pm 570. * p < 0.011) and 48 hours of study (sevoflurane group: 568 pg/ml \pm 84; propofol group: 2224 pg/ml \pm 663. * p = 0.008). This happens due to the minor myocardial injury with the sevoflurane group. The NT-ProBNP is a marker that has proven useful as a marker of systolic-diastolic cardiac dysfunction, and prognosis in patients with heart disease.

Y-axis: NT-ProBNP plasmatic levels (pg/ml)

0: Preanesthesia, 5: 24 hours after arrival ICU, 6: 48 hours after arrival ICU.

troponin I analysis. Our results are different from those published by Hallström, in this study patients were divided into groups given the drug in the intraoperative and postoperative period but didn't keep necessary the same hypnotic agent in intraoperative and postoperative time, and the average time of drug administration in the postoperative period was at least twice [37]; these are the reasons because we are able to find differences between our work and this study.

CONCLUSION

In conclusion, the pattern of biochemical markers indicates that myocardial damage increased in the propofol group and these differences were higher than those shown in previous studies of CABG off-pump. Therefore, we believe that sedation with sevoflurane is safe, and at least maintains the benefit of preconditioning of sevoflurane. To find out if the exposure of sevoflurane in the immediate postoperative period increases this benefit, we have a new

study that evaluated three types of administration of anesthetic in the intraoperative and postoperative periods. Our hypothesis is that the maintenance of sevoflurane in the postoperative period of patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting surgery (CABG), increases the myocardial protective effects of sevoflurane, compared with administration of sevoflurane only during the intraoperative period, with both being superior to the administration of propofol.

CONFLICT OF INTEREST

The authors confirm that this article content has no conflicts of interest.

ACKNOWLEDGEMENTS

Declared none.

REFERENCES

- Zeljko J Bosnjak. Anesthetics and cardioprotection. *Signa Vitae* 2007; 2 (Suppl 1): S6-10
- De Hert SG. Cardioprotection in anaesthesia. *Minerva Anestesiol* 2008; 74: 259-70.
- Landini G, Fochi O, Triapepe L, Guarracino F. Cardiac protection by volatile anesthetics: A review. *Minerva Anestesiol* 2009; 75: 269-73.
- De Hert SG, Tuzani F, Mathis S, Stowe DF. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth Analg* 2005; 100: 1584-93.
- De Hert SG. Cardioprotection with volatile anesthetics: clinical relevance. *Curr Opin Anaesthesiol* 2004; 17: 57-62.
- Lango R, Mroczinski P. Clinical importance of anesthetic preconditioning. *Anestezijol Intenz Ter* 2010; 42: 206-12.
- Ovize M, Baxter GF, Di Lisa F, et al. Postconditioning and protection from reperfusion injury: where do we stand? *Cardiovasc Res* 2010; 87: 406-23.
- Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124-36.
- Babikumar P, Rohilla A, Singh M. Pre-conditioning and post-conditioning to limit ischemia-reperfusion myocardial injury: what could be the next footstep? *Pharmacol Res* 2008; 57: 403-12.
- Bland JH, Lowenstein E. Halothane-induced decrease in experimental myocardial ischemia in non-failing canine heart. *Anesthesiology* 1976; 45: 287-93.
- Cason BA, Ganepel AK, Slocum RE, Hickey RF. Anesthetic-induced preconditioning: previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits. *Anesthesiology* 1997; 87: 1182-90.
- Riess ML, Stowe DF, Walter C. Cardiac pharmacological preconditioning with volatile anesthetics: from bench to bedside. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: 1603-7.
- Zaugg M, Lucchinetti M, Uecker M, et al. Anesthetics and cardiac preconditioning. Part I. Signalling and cytoprotective mechanisms. *Br J Anaesth* 2003; 91: 551-65.
- Obal D, Detwiler S, Favocchia C, Schubarke H, Preckel B, Schläck W. The influence of Mitochondrial K-ATP-Channels in the rat *in vivo*. *Anesth Analg* 2005; 101: 1252-60.
- Xia Z, Huang Z, Ansley DM. Large-dose propofol during cardiopulmonary bypass decreases biochemical markers of myocardial injury in coronary surgery patients: a comparison with isoflurane. *Anesth Analg* 2006; 103: 527-32.
- Zhao ZQ, Vinters-Johansen J. Postconditioning: reduction of reperfusion-induced injury. *Cardiovasc Res* 2006; 70: 200-11.
- Kim H, Zhao ZQ, Sun HY, et al. Postconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting events in the early minutes of reperfusion. *Cardiovasc Res* 2004; 62: 34-85.
- Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: 579-88.
- Na HS, Kim YI, Yoon YW, Han HC, Nahm SH, Hong SK. Ventricular premature beat-driven intermittent restoration of coronary blood flow reduces the incidence of reperfusion-induced ventricu-

- lar fibrillation in a rat model of regional ischemia. *Am Heart J* 1996; 132: 78-83.
- [20] Kloner MD, Dow BS, Bhandari. Postconditioning Markedly Attenuates Ventricular Arrhythmias After Ischemia-Reperfusion. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut* 2006; 11: 55-63.
- [21] Wang C, Xie H, Liu X, Qin Q, Wu X, Liu H, Liu C. Role of nuclear factor- κ B in volatile anaesthetic preconditioning with sevoflurane during myocardial ischaemia/reperfusion. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 747-56.
- [22] Pagliaro P, Penna C. Cardiac postconditioning. *Anxial Redox Signal* 2011; 14: 777-9.
- [23] Halkos ME, Kerendi F, Corvera JS, *et al.* Myocardial protection with postconditioning is not enhanced by ischemic preconditioning. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 961-9.
- [24] Detlef Ostad MD, Sankita Detwiler DEAA, Cand MD, *et al.* The Influence of Mitochondrial K_{ATP}-Channels in the Cardioprotection of Preconditioning and Postconditioning by Sevoflurane in the Rat *In vivo*. *Anesth Analg* 2005; 101: 1252-60.
- [25] Julier K, da Silva R, Garcia C, *et al.* Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery. A double-blinded, placebo-controlled, multicenter study. *Anesthesiology* 2003; 98: 1315-27.
- [26] De Hert S, ten Broecke P, Mertens E, *et al.* Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology* 2002; 97: 42-9.
- [27] De Hert S, Van der Linden P, Cromheecke S, *et al.* Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. *Anesthesiology* 2004; 101: 299-310.
- [28] De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, *et al.* Choice of primary anesthetic regimen can influence intensive care unit length of stay after coronary surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2004; 101: 9-20.
- [29] Nickel EA, Benkes I, Bartsch U, Voelckel WG, Quintel M. AnaConDa as last resort treatment. Case report of a chronic obstructive pulmonary disease. *Anaesthesia* 2007; 56: 587-91.
- [30] Meier A, Laubenthal H. Inhalational anaesthetics in the ICU: theory and practice of inhalational sedation in the ICU, economics, risk-benefit. *Best Practice Res Clinical Anaesthesiol* 2005; 19: 523-38.
- [31] Schultz TE. Sevoflurane administration in status asthmaticus: a case report. *AANA J* 2005; 73: 35-6.
- [32] Beck-Schlimmer B, Breitenstein S, Urech S, *et al.* Randomized Controlled Trial on Pharmacological Preconditioning in liver surgery using a volatile anesthetic. *Annals Surgery* 2008; 248: 909-18.
- [33] Julier K, Da Silva R, Garcia C, *et al.* Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: a double-blinded, placebo-controlled, multicentre study. *Anesthesiology* 2003; 98: 1315-27.
- [34] Guerra JL, Galán M, Rubio M, *et al.* "Decreased nitric oxide concentration when used in conjunction with the amacoda device". *Anesth Analg* 2011; 113: 664-5.
- [35] Cuthbertson RH, Crael BL, Rae D, *et al.* N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels and early outcome after cardiac surgery: a prospective cohort study. *Br J Anaesth* 2009; 103: 647-53.
- [36] Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, *et al.* Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: 579-88.
- [37] Hellsten J, Öwall A, Bergsten J, Sackey PV. Cardiac outcome after sevoflurane versus propofol sedation following coronary bypass surgery: a pilot study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55: 460-7.

Received: November 15, 2012

Accepted: December 3, 2012



Prolonged sevoflurane administration in the off-pump coronary artery bypass graft surgery: Beneficial effects ^{☆, ☆☆}

Jose L. Guerrero Orriach MD^{*}, M. Galán Ortega MD, M. Ramirez Aliaga MD, P. Iglesias MD, M. Rubio Navarro MD, J. Cruz Mañas MD

Department of Anaesthesia, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, Spain

Keywords:

Sevoflurane;
Propofol;
Postconditioning;
Cardiac surgery;
Off-pump surgery

Abstract

Purpose: The benefits of intraoperative administration of halogenated agents in patients undergoing cardiac surgery have been shown by numerous studies. The mechanisms of preconditioning and postconditioning appear to be the cause of these benefits. The possibility of maintaining the early postoperative sedation with halogenated agents, after its intraoperative administration, can increase their benefits.

Patients and methods: This is a prospective trial with 60 patients undergoing coronary artery bypass graft surgery divided into 3 groups according to the administration of hypnotic drugs in the intraoperative and postoperative periods (sevoflurane, sevoflurane: SS, sevoflurane-propofol: SP, propofol-propofol: PP). For the first 48 hours, hemodynamic parameters, the need for inotropic drugs, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, and troponin I plasmatic concentrations were obtained.

Results: There were significant differences between group SS and the other 2 groups in the levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (SS [501 ± 280 pg/mL] compared with SP [1270 ± 498 pg/mL] and PP [1775 ± 527 pg/mL] [$P < .05$]) and troponin I (SS [0.5 ± 0.4 ng/mL] compared with SP [1.61 ± 1.30 ng/mL] and PP [2.27 ± 1.5 ng/mL] [$P < .05$]) and a lower number of inotropic drugs.

Conclusion: Sevoflurane administration in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft, in the operating room and the intensive care unit, decreases myocardial injury markers compared with patients who only received sevoflurane in the intraoperative period, but both were a better option to decrease levels of myocardial markers when compared with the propofol group.

© 2013 Elsevier Inc. All rights reserved.

[☆] Financial support: None.

^{☆☆} Conflict of interest: None.

^{*} Corresponding author. Hospital Virgen de la Victoria, Campus Universitario Teatinos C.P. 29010, Málaga, Spain. Tel.: +34 951032217.

E-mail addresses: guerroorriach@terra.com (J.L. Guerrero Orriach), mgalano@yahoo.es (M. Galán Ortega), fljatemas@terra.es (M. Ramirez Aliaga), guerroorriach@terra.com (P. Iglesias), mruonav@hotmail.es (M. Rubio Navarro), cruzmanas@terra.es (J. Cruz Mañas).

0883-9441/\$ – see front matter © 2013 Elsevier Inc. All rights reserved.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jccr.2013.06.004>

1. Introduction

Many studies have shown decrease in myocardial damage in patients undergoing coronary artery bypass surgery if the anesthetic agent used was sevoflurane compared with propofol [1–4]. The basis for this protective effect happens

through the mechanisms of preconditioning and postconditioning of halogenated agents [5,6]. Preconditioning and postconditioning refer to the period of administration of halogenated anesthetic agents in relation to the harmful stimulus for myocardial cells. The 2 mechanisms have similar effector ways [7]. The intraoperative administration of sevoflurane is common in anesthetic practice, and the continuation of its administration in the first postoperative hours is done by AnaConDa device (ACD; Sedana Medical AB, Uppsala, Sweden) that is designed for halogenated sedation of patients in intensive care units (ICUs). The AnaConDa device has reportedly proven useful in the treatment of respiratory emergencies [8,9]. After coronary artery bypass graft (CABG) surgery, the myocardium is in a reperfusion state [10]. Expression of several receptors and chemical mediators may help to reduce ischemia/reperfusion injury in hibernating and/or stunned tissue. The objective of our study was to evaluate whether there are beneficial effects when sevoflurane is maintained. Our hypothesis is that the maintenance of sevoflurane in the postoperative period of patients undergoing off-pump CABG increases the myocardial protective effects of sevoflurane, compared with only intraoperative administration of sevoflurane, and that both alternatives would offer superior protection when compared with intraoperative and postoperative propofol.

2. Patients and methods

This study followed the design of a prospective clinical study. After the approval of the local ethics committee and the institutional review board of our hospital, 60 patients were

included and informed about the nature of the study and gave written informed consent. Inclusion criteria were CABG without pump and level of perioperative risk according to Euroscore scale less than 7 (in low- to moderate-risk patients). Exclusion criteria were a history of adverse reaction to any of the anesthetic drugs; Euroscore scale value greater than 7 (in moderate to high risk); combined surgery (associated with valve repair or carotid); patients with hemodynamic instability, heart failure, or need for vasoactive or inotropic drugs before surgery; and emergency surgery.

Patients were randomized to one of these groups, and this was done with all patients before surgery (Fig. 1):

1. Sevoflurane-sevoflurane (SS): intraoperative and postoperative administration of sevoflurane
2. Sevoflurane-propofol (SP) intraoperative administration of sevoflurane and postoperative propofol.
3. Propofol-propofol (PP): intraoperative and postoperative administration of propofol.

3. Anesthesia and surgical procedure

All preoperative cardiac medication was maintained until the morning of surgery. Patients treated with oral antidiabetic agents were switched preoperatively to insulin therapy. In the operating room, patients were monitored with 5-lead electrocardiogram and radial artery and pulmonary artery catheters with continuous cardiac output measurement, pulse oximetry, capnography, blood and urine bladder temperature, and hypnosis (BIS XP; Aspect Medical Systems, Newton, MA). In all groups, anesthesia was induced with

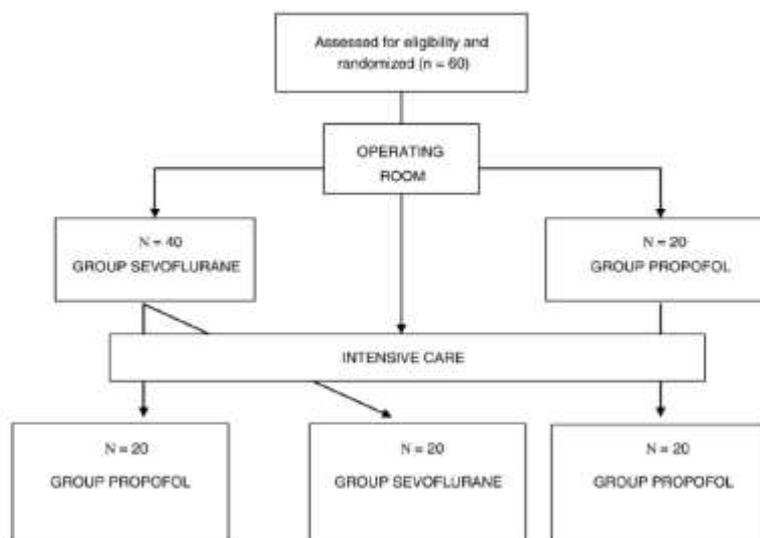


Fig. 1 Distribution of patients in our study.

etomidate 0.2 mg/kg, fentanyl 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$, and cisatracurium 0.15 mg/kg. In SS and SP groups, anesthesia was maintained with sevoflurane (Sevoflurane; Abbott; Sevoflurane[®]; Abbott, Louvain-la-Neuve, Belgium) between 0.7 and 1 minimum alveolar concentration (MAC). In the PP group, a target-controlled infusion (TCI) of propofol was used, aiming at plasma concentrations of 2 to 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$. In all groups, hypnotic effect was monitored using processed electroencephalogram (BIS XP; Aspect A-2000 BIS[®] monitor version XP Aspect Medical Systems, Newton, MA), with BIS targets between 45 and 60. In the PP group, anesthesia was done with continuous infusion of propofol (TCI), with plasma concentrations of 2 to 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

In the 3 groups, neuromuscular relaxation was done with cisatracurium (Nimbex; GlaxoSmithKline, London, UK) in a perfusion rate of 1 to 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per minute. The analgesia was achieved with remifentanyl infusion 0.1 to 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per minute (Ultiva; GlaxoSmithKline, Genval, Belgium) and fentanyl boli at the discretion of the anesthesiologist. At the end of surgery, the patients were transferred to the ICU. In the ICU, patients in group SS were sedated with the Anesthetic Conserving Device AnaConDa device (ACD; Sedana Medical AB) with sevoflurane to obtain a bispectral index values between 60 and 70, which are related to the sevoflurane end-tidal between 0.5% and 0.7%.

In groups SP and PP, patients were sedated with propofol infusion (TCI) to maintain a bispectral index value between 60 and 70, with plasma concentrations between 1 and 1.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$. In the 3 groups, remifentanyl was infused in a range between 0.05 and 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per minute, and morphine (0.1 mg/kg IV) was given before extubation. Postoperative hemodynamic management was standardized as follows: adrenaline, dobutamine, and/or noradrenaline were administered by continuous infusion if cardiac index was low ($<2.4 \text{ L min}^{-1} \text{ m}^{-2}$), if vascular resistances were normal or low and if pulmonary capillary wedge pressure was higher than 15 mm Hg.

Postoperative inspired oxygen fraction was set at 0.5 and positive end-expiratory pressure of 5 cm H₂O. After 6 hours, if Pao₂/fraction of inspired oxygen was higher than 200 and Paco₂ was in normal values (between 35 and 45 mm Hg), sedation was stopped, and the support pressure was used for weaning and extubation. Extubation was performed when it was found that the patients' temperature, cardiocirculatory, respiratory, neurological, and bleeding criteria were all within the normal parameters.

Blood samples were taken for different biochemical determinations (N-terminal pro-brain natriuretic peptide [NT-proBNP] and troponin I); several hemodynamic parameters were collected, and the need for inotropic drugs was assessed using the following criteria (inotropic score): *Dobutamine exposure* was defined as continuous infusion for at least 3 hours in ICU. *Adrenaline exposure* was defined as a minimum infusion duration of 3 hours in the ICU if the dose was less than 5 $\mu\text{g}/\text{min}$ or any duration if doses 5 $\mu\text{g}/\text{min}$ or higher were used [11].

We collected these data at 6 points of measurement during and 48 hours after the intervention:

0. Before sternotomy
1. On arrival in the ICU
2. 6 hours
3. 12 hours
4. 24 hours
5. 48 hours

The size of the study sample was calculated with an epidemiological program (Graphpad Statmate 2, version 2.0. USA, 2004). The epidemiological characteristics of patients in both groups were compared using Fisher exact test and 1-way analysis of variance. Analysis of hemodynamic and biochemical parameters was performed by analysis of variance for repeated measures, and posttest analysis was performed using the Bonferroni-Dunn test. The differences between the levels of troponin I were considered significant when the difference between groups was higher than 0.92 ng/mL [12] and the value of NT-proBNP between groups was higher than 600 pg/mL [13] for a statistical power of 0.8 and an α error of .05.

Setting the size of the groups to these data, it was decided to keep the study until to a minimum number of 20 patients per group before completing the same.

4. Results

There were no significant differences in the epidemiological risk, anesthetic risk, myocardial function, preoperative medication, surgery times, and number of grafts between groups (Table 1).

None of our patients required conversion to cardiopulmonary bypass or had to be reoperated for postoperative complications.

Extubation times were 4.25 to 6.30 hours.

Hemodynamic parameters did not significantly change throughout the 6 points of measurement.

We did not find differences between groups in cardiac adverse events and mortality and number of 30-day mortality, and perioperative myocardial infarctions were 0/20 in each group, but the design of our study was not done to evaluate mortality because we needed more patients to get significant results.

Troponin I increased significantly compared with baseline, reaching its maximum at 24 hours in all groups, with significant differences at 24 hours between SS ($0.5 \pm 0.4 \text{ ng/mL}$) and SP ($1.61 \pm 1.30 \text{ ng/mL}$) as well as between both sevoflurane groups and PP ($2.27 \pm 1.5 \text{ ng/mL}$) ($P < .05$) (Fig. 2).

N-terminal pro-brain natriuretic peptide showed significant intergroup differences at 24 and 48 hours postoperatively, with significantly lower levels in the SS group ($501 \pm 280 \text{ pg/mL}$) compared with both SP ($1270 \pm 498 \text{ pg/mL}$) and PP ($1775 \pm 527 \text{ pg/mL}$) ($P < .05$) (Fig. 3).

Table 1 Patient characteristics

	SS (n = 20)	PP (n = 20)	SP (n = 20)
Sex (M/F)	9/11	10/10	10/10
Age	61-73	62-74	64-71
Height (cm)	162-171	160-173	162-170
EUROSCORE	5 (3-6)	4 (3-5)	4 (2-6)
STS (risk of mortality)	0.3%-0.9%	0.3%-1.1%	0.2%-1%
ASA class	III (II-IV)	III (II-IV)	III (II-IV)
Ejection fraction (%)	61-65	62-67	59-64
No. of bypasses	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)
Anesthesia duration	265 ± 54	254 ± 64	231 ± 48
Reconversion CPB	0	0	0
Preoperative treatment			
β-Blockers	18	20	19
ACE inhibitors	16	15	16
Nitrates	17	19	18
Calcium antagonist blockers	7	9	8
Diuretics	12	9	10
Bronchodilating agents	5	4	3
Acetylsalicylic acid	16	18	18

Data are given as absolute number, median, and range as appropriate. There were no statistically significant differences between the 2 groups. M indicates male; F, female; ASA, American Society of Anesthesiologists (physical status); CPB, cardiopulmonary bypass; ACE, angiotensin-converting enzyme; STS, Society of Thoracic Surgeons Risk scale.

There was significantly less use of inotropic drugs at 24 and 48 hours postoperative in the SS group when compared with SP and PP ($P < .05$) (Fig. 4).

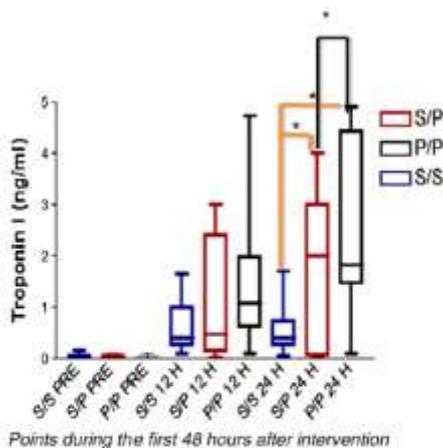


Fig. 2 Differences between groups in troponin I values. Troponin I increased significantly compared with baseline, reaching its maximum at 24 hours in all groups, with significant differences at 24 hours between SS (0.5 ± 0.4 ng/mL) and SP (1.61 ± 1.30 ng/mL) as well as between both sevoflurane groups and PP (2.27 ± 1.5 ng/mL) ($P < .05$). The limit of normal quantification of cardiac troponin I determination was 0.04 ng/mL in our institution.

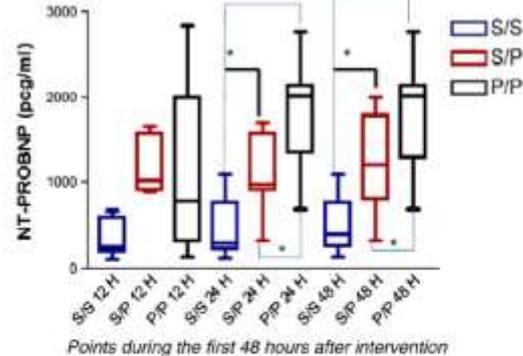


Fig. 3 Differences between groups in NT-proBNP values. NT-proBNP showed significant intergroup differences at 24 and 48 hours postoperatively, with significantly lower levels in the SS group (501 ± 280 pg/mL) compared with both SP (1270 ± 498 pg/mL) and PP (1775 ± 527 pg/mL) ($P < .05$). The normal limit of quantification of NT-proBNP was 100 pg/mL in our institution.

5. Discussion

The results of this study confirm the cardioprotective effect of sevoflurane compared with propofol. Patients anesthetized with sevoflurane showed a significant decrease in the levels of troponin I and NT-proBNP, and this effect increased when we kept the sevoflurane in the early postoperative period [1-4].

Multiple studies have studied the effect of halogenated agents on the myocardium, highlighting the cardiac beneficial effect of the pharmacological mechanism, preconditioning and postconditioning, when used before and after ischemia in patients with ischemic heart disease [1,5,6].

Anesthetic preconditioning is related to dose-dependent signal: the degree of protection is related to the concentration of drug administered and duration of the administration itself [1]. Possible mediators of this effect are channels of adenosine triphosphate-dependent potassium (in mitochondrial membranes), reactive oxygen species, the cascade of apoptosis, nitric oxide, intracellular calcium overload, and others [7].

De Hert et al [1] demonstrated the cardioprotective effects (lower postoperative release of troponin I and the NT-proBNP) of an anesthetic regimen with sevoflurane; this effect was significant when the volatile anesthetic was administered throughout the surgical procedure. These data support that the cardioprotective effects of anesthetic agents depend on an interaction of factors such as management protocols and the choice of a specific agent.

Our results also confirm greater cardioprotection through myocardial preconditioning in patients anesthetized with sevoflurane compared with propofol, with decreasing levels of NT-proBNP and troponin I. We found significant

differences between the 2 groups of intraoperative sevoflurane (SS-SP) with propofol group (PP). There were also significant variations between the 2 sevoflurane groups; markers for the SS group were lower than in the SP group. In our opinion, this happened because the sevoflurane was kept in the SS group in the early postoperative period, and the postconditioning effect was added to preconditioning when we used the drug in the postoperative period [14].

The literature has shown successful use of AnaConDa as a mechanism for sedation in patients in ICUs, its safety profile, reproducibility, and ease of predicting the effect and ensuring a level of sedation. In addition to describing its usefulness as a mechanism for sedation, other authors have reported different benefits of administering halogenated agents in the postoperative period [8,9].

The difference between our work and previous works is sedation with sevoflurane in the postoperative period; these results could be related to a prolonged effect in addition to preconditioning, the postconditioning, that would enhance the cardioprotective effect of sevoflurane in the postoperative period. The pharmacological effect of postconditioning is mediated by bradykinins, at the level of vascular or cardiac endothelium, or myocardial B1 and B2 receptors, which are associated with increased production in situations of ischemia-hypoxia; creating exposure in the myocardial cell in such situations in the 24- to 48-hour postoperative period demonstrates the benefits of postconditioning where exposure to the drug is maintained [15-17]. Its administration, after sublethal stimulation in animal models, has showed to decrease the ischemic area [18]. In our case, due to the significant differences between the groups in which sevoflurane was administered only during the intraoperative period and the groups in which sevoflurane was also administered immediately after surgery, it is possible that the mechanism through which this benefit occurs is through postconditioning. Triggers of postconditioning and preconditioning could have many pathways in common; the protection of mitochondria and decrease of inflammatory mediators could be some of the major biochemical elements [19].

De Hert et al found that sevoflurane administration throughout the entire surgical procedure offered superior cardiac protection compared either with preischemic or postischemic administration only or with propofol as the sole hypnotic agent. Reductions in various markers of myocardial damage and length of stay in ICU were noted and subsequently confirmed by others [1,20]. Steurer et al [21] observed less release of myocardial injury markers in cardiac surgical patients after cardiopulmonary bypass when postoperative sedation in ICU was maintained with sevoflurane instead of propofol. This study highlights the importance of postconditioning even in the early postoperative period. In addition, results of our present study differ from those published by Hellström et al [22] because patients were divided into groups given the drug in the intraoperative period, and average duration of postoperative drug administration was at least twice as long.

We emphasize the following limitations of our study. First, it was not powered to evaluate major clinical outcomes. Therefore, we did not note any difference between groups in cardiac adverse events and mortality. Second, patient allocation was randomized but not concealed to clinical caregivers. For technical reasons (AnaConDa device), it was impossible to blind our trial completely. Randomization to anesthetic technique was done preoperatively, but allocation was visible to anesthesiologists in the operating room and intensive care, due to the different drug administration devices. Thus, our study was only blinded with regard to data analysis.

We conclude that, in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery, continuous exposure to sevoflurane during the entire intraoperative and immediate postoperative period has a beneficial effect on surrogate markers of myocardial injury, when compared against sedation with propofol either intraoperatively or postoperatively, or both.

References

- [1] De Hert SG, ten Broecke PW, Mertens E, et al. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology* 2002;97:42-9.
- [2] De Hert SG, Van der Linden PJ, Crombeecke S, et al. Choice of primary anesthetic regimen can influence intensive care unit length of stay after coronary surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2004;101:9-20.
- [3] De Hert SG, Van der Linden PJ, Crombeecke S, et al. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. *Anesthesiology* 2004;101:299-310.
- [4] De Hert SG, Crombeecke S, ten Broecke pret al. Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. *Anesthesiology* 2003; 99:314-23.
- [5] Pagliaro P, Penna C. Cardiac postconditioning. *Antioxid Redox Signal* 2011;14:777-9.
- [6] Selvanayagam JB, Petersen SE, Francis JM, et al. Effects of off-pump versus on-pump coronary surgery on reversible and irreversible myocardial injury: a randomized trial using cardiovascular magnetic resonance imaging and biochemical markers. *Circulation* 2004; 27(109):345-50.
- [7] Michel G, Baxter F, Di Lisa F, et al. Postconditioning and protection from reperfusion injury: where do we stand? *Cardiovasc Res* 2010;87:406-23.
- [8] Schultz TE. Sevoflurane administration in status asthmaticus: a case report. *AANA J* 2005;73:35-6.
- [9] Nickel EA, Benken I, Bartels U, et al. AnaConDa as last resort treatment. Case report of a chronic obstructive pulmonary disease. *Anaesthesist* 2007;56:587-91.
- [10] Haas F, Haebel N, Augustin N, et al. Prevalence and time-courses of functional improvements in stunned and hibernating myocardium in patients with coronary artery disease (CAD) and congestive heart failure (CHF). *J Am Coll Cardiol* 1997;29:367.
- [11] Gillies M, Bellomo R, Doolan L, et al. Bench-to bedside review: inotropic drug therapy after adult cardiac surgery: a systematic literature review. *Crit Care* 2005;9:266-79.
- [12] Chowdhury UK, Malik V, Yadav R, et al. Myocardial injury in coronary artery bypass grafting: on-pump versus off-pump comparison by measuring high-sensitivity C-reactive protein, cardiac troponin I, heart-type fatty acid-binding protein, creatine kinase-MB, and myoglobin release. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:1110-9.

- [13] Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels and early outcome after cardiac surgery: a prospective cohort study. *Br J Anaesth* 2009;103:647-53.
- [14] De Hert SG, Tuzni F, Mathur S, et al. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth Analg* 2005;100:1584-93.
- [15] Penna C, Mancanti D, Rastaldo R, et al. Intermittent activation of bradykinin B₂ receptors and mitochondrial K(ATP) channels trigger cardiac postconditioning through redox signaling. *Cardiovasc Res* 2007;75:168-77.
- [16] Tschöpe C, Heringer-Walther S, et al. Myocardial bradykinin B₂-receptor expression at different time points after induction of myocardial infarction. *J Hypertens* 2000;18:223-8 [52].
- [17] Tschöpe C, Koch M, Spillmann F, et al. Upregulation of the cardiac bradykinin B₂ receptors after myocardial infarction. *Immunopharmacology* 1999;44:111-7.
- [18] Yang XM, Krieg T, Cai L, et al. NECA and bradykinin at reperfusion reduce infarction in rabbit hearts by signaling through PI3K, ERK, and NO. *J Mol Cell Cardiol* 2004;36:411-21.
- [19] Gross E, Gross G. Ligand triggers of classical preconditioning and postconditioning. *Cardiovasc Res* 2006;70:212-21.
- [20] Conzen PF, Fisher S, Detter C, et al. Sevoflurane provides greater protection of the myocardium than propofol in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 2003;99:826-33.
- [21] Steurer MP, Steurer MA, Baulig W, Piegeler T, Schläpfer M, Spahn DR, et al. Late pharmacologic conditioning with volatile anesthetics after cardiac surgery. *Crit Care* 2012;16(5):R191.
- [22] Hellström J, Öwall A, Bergström J, et al. Cardiac outcome after sevoflurane versus propofol sedation following coronary bypass surgery: a pilot study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55:460-7.

57ª Reunión Anual

LA ASOCIACIÓN ANDALUZA EXTREMEÑA
DE ANESTESIOLOGÍA, REANIMACIÓN Y TERAPÉUTICA DEL DOLOR

CONCEDE

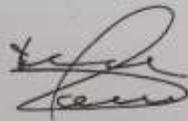
" PREMIO GUADALQUIVIR "

Efecto de la prolongación de la administración del sevoflurano
en la cirugía sin bomba coronaria: efectos beneficiosos

PRESENTADO POR:

Guerrero Orriach Jose L, Galán Ortega M, Ramirez M, Iglesias P, Rubio Navarro M, Cruz Mañas J
Departamento de Anestesia. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga.

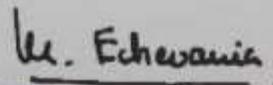
57ª REUNIÓN DE LA ASOCIACIÓN ANDALUZA EXTREMEÑA
DE ANESTESIA Y REANIMACIÓN ORGANIZADA POR LA VOCALÍA DE JAÉN (Sede Sevilla),
DEL 22 AL 24 DE NOVIEMBRE DE 2012



Teresa Parras Maldonado
PRESIDENTA 57ª REUNIÓN A.A.E.A.R



ASOCIACIÓN ANDALUZA - EXTREMEÑA
DE ANESTESIOLOGÍA, REANIMACIÓN
Y TERAPÉUTICA DEL DOLOR
C.I.F.: G - 41369978



Mercedes Echevarría Moreno
PRESIDENTA A.A.E.A.R.



Jaén 2012
22-24 de noviembre

Asociación Andaluza-Extremeña
Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor



SECRETARÍA TÉCNICA: GRUPO ARÁN DE COMUNICACIÓN
Castelló, 128-1, 28006 Madrid | Tel. 91 782 00 33 | Fax 91 561 57 57 | e-mail: congreso@grupoarán.com | www.grupoarán.com

Preoperative Levosimendan. A New Way for Organoprotection

Guerrero Orriach Jose L.¹, Ramirez Fernandez A.¹, Iglesias P.¹, Galan M.¹, Melero JM.², Florez A., Escalona J.J.¹, Rodriguez M.J.¹, Ramirez M.¹, Rubio M.¹ and Cruz J.¹

¹Department of Anaesthesia, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, Spain; ²Department of Cardiac Surgery, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, Spain

Abstract: Preoperative use of levosimendan in cardiac surgery patients is one of the most attractive therapeutic alternatives in subjects with left or right ventricular dysfunction. Our review explores the pharmacological bases and clinical evidence for the use of levosimendan, with the intention of making a series of recommendations regarding its use in preoperative optimization prior to cardiac surgery. We carried out a survey of 102 Spanish anesthesiologists in order to shed light on the grey areas regarding the use of this drug prior to surgery.

Our findings suggest that levosimendan is recommended for patients with severe left or right ventricular dysfunction, moderate left ventricular dysfunction in which Intra-aortic Balloon Counterpulsation (IABC) is necessary and severe pulmonary hypertension. Administration of levosimendan prior to surgical cardiac intervention without an initial bolus reduces the likelihood of complications.

Keywords: Cardiac surgery, cardiac protection, levosimendan, preoperative treatment, preconditioning.

INTRODUCTION

Levosimendan is an inotropic agent with vasodilatory effects, thanks to a triple mechanism of action:

1. It sensitizes calcium channels in cardiac myofilaments
2. It opens the ATP-sensitive potassium channels in smooth muscle cells
3. It opens the ATP-sensitive potassium channels of mitochondria of cardiac cells.

Through this triple mechanism, levosimendan increases the contractile force of the cardiac muscle fibers, causes both peripheral arterial and venous vasodilatation, and exerts a cardioprotective effect against ischemia [1].

Recently, we conducted a survey of 102 Spanish anesthesiologists to assess their standard practices in order to explore why preoperative levosimendan infusion has not been widely used in the optimization of cardiac surgery patients. Beside the results of this survey, we examine the current evidence regarding the indication of this drug, in order to offer recommendations for its preoperative use in cardiac surgery.

MECHANISM OF ACTION

A. Cardiovascular effect

Levosimendan acts as a calcium sensitizer by increasing the calcium affinity of troponin C, directly stabilizing the troponin C-calcium complex. In this way it increases the power of the cardiac muscle fibers by improving their contractile force during systole when intracellular calcium concentration rises but without negatively affecting its relaxation during diastole. This leads to higher cardiac contractility without increasing oxygen consumption by the myocardium, and the risk of arrhythmic events is low. Unlike other calcium-sensitizing drugs, levosimendan does not prolong relaxation time: in fact, in patients with left ventricular hypertrophy it has a positive lusitropic effect, as it shortens the isovolumetric relaxation time and improves left ventricular filling [2].

Thirty-one per cent of the experts consulted supported the preoperative use of levosimendan in patients with severe diastolic dysfunction, and as many as 77% in patients who also present systolic dysfunction, due to its lusitropic and modulatory effect.

Another mechanism of the drug which seems to be related to its effect is its high potency to selectively inhibit phosphodiesterase type III. In fact, the other positive inotropics, including phosphodiesterase inhibitors, cause a transient increase in calcium levels, and to do so they need oxygen and energy consumption. However it does not seem that selective inhibition of phosphodiesterase type III is sufficient to explain the increase in inotropy without any increase in energy consumption; in fact, it is the calcium sensitization that maintains a favorable energy balance. This has been demonstrated by numerous preclinical and animal studies in which levosimendan improves myocardial contractility without altering oxygen consumption [3]. One example is the study in isolated guinea pig hearts in which the inotropy produced with levosimendan was 10 to 30 times more potent than that achieved with milrinone, in addition to its better lusitropic effect. Levosimendan also presented significantly lower oxygen consumption than milrinone. The authors concluded that levosimendan provides a better energy balance than milrinone, and also achieves greater inotropy [4].

At vascular level, the vasodilatation caused by the opening of ATP-sensitive potassium channels in smooth muscle cells reduces the preload and afterload and increases the delivery of oxygen to the myocytes.

B. Cardioprotection

The cardioprotective effect of levosimendan has a multifactorial cause. First, the reduction in preload and afterload improves cardiac work. Second, the increase in coronary blood flow improves the perfusion of cardiac cells; coupled with the opening of ATP-sensitive channels in the mitochondria in muscle cells, levosimendan protects against ischemic events, and can reduce the size of the infarcted area. The increase in the flow of potassium associated with the opening of ATP-sensitive channels in the mitochondria appears to be sufficient to protect and preserve the mitochondrial function, primarily through the normalization of the mitochondrial matrix and volume in the intermembrane space in situations of stress such as ischemia or reperfusion.

*Address correspondence to this author at the Department of anaesthesia, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, Spain; Tel: 0034951032051; E-mail: guerreroorriach@terra.com

The cardioprotective effect was first recorded in isolated guinea pig hearts by Du Toit *et al.* who observed that animals treated with levosimendan during ischemia and reperfusion showed better recovery than those treated with dobutamine, with a lower incidence of arrhythmias. They attributed the cardioprotective effect to the opening of mitochondrial ATP-sensitive channels, since it disappeared with the administration of potassium channel blockers [5].

Another study of the effects of levosimendan preconditioning was conducted by Lepran *et al.* in isolated rabbit hearts, in which pretreatment with levosimendan produced better recovery of myocardial function and a decrease in the volume of the infarcted area than no pretreatment. The results of that study suggest that pretreatment with levosimendan is able to reduce the size of the infarcted area and improve cardiac function recovery after global ischemia [6]. However, this effect is not considered decisive by the anesthesiologists polled, as only 15% use levosimendan to perform cardiac preconditioning.

Recent studies have shown a possible role of the drug against myocardial stunning, not just in the context of ischemic disease but in sepsis as well: calcium desensitization of the contractile apparatus has been implicated in the pathophysiology of myocardial depression in septic patients. Morelli *et al.* randomized 28 patients with persistent ventricular dysfunction associated with septic shock to receive levosimendan or dobutamine. In the group administered levosimendan they observed decreased pulmonary artery wedge pressure, improved cardiac index, and reduced left ventricular end-diastolic volume; levosimendan also increased perfusion of the gastric mucosa, creatinine clearance and urine output, and decreased lactate concentrations. In that study, levosimendan improved the hemodynamics and systemic perfusion pressure in septic patients with left ventricular dysfunction in cases in which dobutamine was no longer efficacious [6]. In another study the same authors compared levosimendan with placebo in septic patients with acute respiratory distress syndrome, and found improvements in all right ventricular function parameters [7].

Another notable effect of levosimendan is its low arrhythmogenic profile. An increasing body of clinical data suggests that levosimendan acts against inflammation and oxidative damage, which are both involved in the pathogenesis of atrial fibrillation. It seems that the active metabolite OR-1896 may be responsible for this effect. Levosimendan may also reduce IL-6 and CRP, both proinflammatory cytokines, and nuclear factor kappa B (NF- κ B), another cytokine which is released extracardially in situations of tissue hypoperfusion and has arrhythmogenic properties. In the Portland, LIDO and RUSSLAN studies levosimendan showed no proarrhythmogenic effect [8].

C. Organ protection

In addition to cardioprotection against ischemic events and its anti-stunning effect, levosimendan protects against ischemia in many other organs such as brain, kidneys, liver, intestines and lungs.

Clinical studies in animals have compared the distribution of cardiac output in dogs anesthetized with levosimendan, pimobendan and milrinone. The results are striking because the three drugs cause different alterations in regional tissue perfusion, although the hemodynamic changes are the same. Levosimendan increased blood flow to the renal medulla, reducing renal vascular resistance; it also increased blood flow in the small intestine and liver, and reduced resistance in these organs.

Since the intestine plays a major role in systemic inflammatory response syndrome, the impact of vasoactive agents on splanchnic perfusion is very important. The effect of levosimendan on the oxygenation of the microvasculature of the gastric mucosa was studied by comparing the systemic and regional effect of levosimendan with dobutamine and milrinone in dogs; its superiority over the

other drugs makes it an option for selectively improving the oxygenation of the gastrointestinal mucosa in cases with a high risk of splanchnic ischemia.

Levosimendan has also been demonstrated as safe and useful alternative in the context of acute renal failure during endotoxemia, septic shock or heart failure, in which severe renal vasoconstriction may be associated to an acute kidney dysfunction [9].

Finally, the PORTLAND study monitored liver and kidney function and urine output in 129 patients with decompensated heart failure treated with inotropic agents. The study concluded that treatment with levosimendan improved NYHA functional class and serum creatinine levels [10].

FORMS OF ADMINISTRATION AND PHARMACOKINETICS

Levosimendan is indicated for intravenous use with an initial loading dose of 6-24 mcg/kg for ten minutes followed by a continuous infusion of 0.05-0.2 mcg/kg/min for 24 hours, adjusting the dose according to the response. However, in clinical trials in which the drug is used in the context of cardiac surgery, the authors recommend that the loading dose should be avoided by physicians without sufficient experience in its use and, if used, should not exceed 12 mcg / kg. This practice avoids the vasodilatation associated with its use and the resulting hypotension, which might mask its beneficial effects [11]. The guidelines of the European Society of Cardiology advise against the use of levosimendan in bolus when systolic pressure is below 100 mmHg and recommend the association of norepinephrine to treat the resulting hypotension once the patient's intravascular volume has been optimized [12]. However, in specific situations such as severe perioperative low cardiac output syndrome or CPB weaning failure, the use of a reduced dose bolus prior to the continuous infusion is recommended to forestall the treatment of hypotension with volume optimization and use of vasoconstrictors.

Levosimendan is rapidly distributed, reaching a steady state after four hours of continuous infusion. Approximately 97% binds to plasma proteins, primarily albumin. Levosimendan has a half-life of one hour and is eliminated primarily by conjugation and excretion in urine and feces. About 5% of the drug is metabolized by acetylation to an active metabolite, OR-1896. This metabolite is formed from an intermediate metabolite, OR-1855, which is also active and is formed from the action of intestinal bacteria on levosimendan excreted via the bile. The formation of OR-1896 is slow, with peak blood levels at 24-48 hours after completion of the intravenous infusion of the drug for 24 hours. Approximately 40% of OR-1896 binds to proteins and its elimination half-life, like that of OR-1855, is around 80 hours. Effects of the metabolite can be found up to a week after completion of the 24-hour infusion, allowing it to maintain its cardiovascular effects for 7-9 days [13]. Patients with high acetylation capacity (fast acetylators) produce a greater amount of OR-1896; this does not alter the immediate hemodynamic response, although it seems to prolong its effects. The family of cytochrome P enzymes is not involved in its metabolism. No rebound effect after withdrawal has been observed, nor the development of tolerance. Renal dysfunction has little effect on the drug's final plasma concentration but appears to prolong the elimination half-life of OR-1896. Liver cirrhosis slightly prolongs the elimination half-life of levosimendan, although its effect on the metabolism of OR-1896 is unknown [14].

LEVOSIMENDAN AND LOW CARDIAC OUTPUT

There is a clear, well-established relationship between mortality and levels of BNP (brain natriuretic peptide) in patients with congestive heart failure. There is also a strong association between levosimendan and decreased levels of BNP; the magnitude of the reduction in BNP levels caused by levosimendan treatment is correlated with improved clinical outcomes at six months. The greater

the decrease in BNP levels, the greater the benefit of levosimendan in these patients, therefore, BNP levels can be regarded as a prognostic factor of its effectiveness [15]. Levosimendan also alters levels of cardiac biomarkers (hormones, enzymes and other substances), related to the progression of congestive heart failure; it reduces proinflammatory cytokines, has a favorable effect on markers of oxidative stress, and prevents myocardial apoptosis in myocytes [16].

A number of important clinical trials have been carried out with levosimendan in patients with congestive heart failure, including:

- The CASINO study, which evaluated the effectiveness of levosimendan vs dobutamine vs placebo in 299 patients with cardiac decompensation and low ejection fraction (35%). The trial was discontinued prematurely due to the superiority of the first arm (levosimendan) in terms of mortality at six months (18% vs 28.3% [placebo] vs 42% [dobutamine]).
- The RUSLAN study, which assessed the safety of levosimendan in 504 patients with acute myocardial infarction complicated by left ventricular failure. Mortality was prospectively followed for 14 days after initiation of treatment. The mortality rate was 12% in patients treated with levosimendan and 20% in those treated with placebo ($p = 0.031$). However, at 180 days these results were not statistically significant [17].
- The LIDO study, which compared levosimendan to dobutamine in 203 patients (ejection fraction <35%, cardiac index < 2.5 l/min/m² and pulmonary capillary wedge pressure > 15 mmHg). The patients in the levosimendan group showed significant improvements in both cardiac index (+ 29% versus 22%, $p < 0.05$), and pulmonary capillary wedge pressure (- 28% vs. - 13%, $p < 0.003$) [18].
- The SURVIVE study, which enrolled 1,327 patients with heart failure, ejection fraction <30% and need for inotropic support, who were randomized to receive levosimendan vs. dobutamine for at least 24 hours. Total mortality at six months showed no significant difference between the two groups; however, a subgroup analysis showed a significant reduction in mortality at one month in the levosimendan group in patients with a prior history of cardiac decompensation [19].
- The REVIVE I and REVIVE II studies, which assessed a total of 700 patients (100 in REVIVE I) with symptoms related to acute heart failure (ejection fraction <35%, NYHA IV), randomly assigned to receive placebo or levosimendan. The REVIVE I study showed an improvement of symptoms in the levosimendan group and a significant reduction in brain natriuretic peptide; subgroup analysis also showed a significant reduction in mortality at 30 days for patients treated with levosimendan [20]. The REVIVE II study confirmed these findings in a larger patient sample [21].

A recent meta-analysis that included 45 clinical trials demonstrated a reduction in mortality with levosimendan compared with other inotropics. In fact, this overall reduction in mortality (17.4% in the levosimendan group and 23.3% in the control group) was more evident in studies with patients undergoing cardiac surgery, which comprised 23 of the 45 trials [22].

LEVOSIMENDAN AND CARDIAC SURGERY

In a recent meta-analysis of 14 clinical trials of cardiac surgery patients, levosimendan was associated with a significant reduction in mortality in patients with a decreased left ventricle ejection fraction, thus a reduction in postoperative complications [23]. These findings were previously suggested by Landoni *et al.* after their review in which the use of levosimendan was associated with a decrease in mortality, especially in studies including patients undergoing cardiac surgery. Maharaj *et al.* [24] also conclude that administration of levosimendan in patients with percutaneous or surgical coronary revascularization also reduce mortality.

Impact of levosimendan on cardiac surgery patients' outcomes lays on the improvement of contractility without increasing oxygen consumption, enhancing the recovery of stunned myocardium. This action causes a dose-dependent increase in cardiac output and stroke volume, and decreases in heart rate, pulmonary capillary wedge pressure, mean arterial pressure, mean pulmonary artery pressure, mean right atrial pressure and total peripheral resistance. The hemodynamic effects are much greater than those achieved with dobutamine, and unlike dobutamine, levosimendan is not affected by the concomitant use of beta-blockers, since its action is not dependent on beta-adrenergic receptors. The action of catecholamines on the stunned myocardium is based on the elevated intracellular calcium concentrations in myocytes, which may in turn increase the likelihood of arrhythmia and of impaired myocardial relaxation; these problems do not arise with the use of levosimendan [25-26].

Therefore, cardiac surgery patients with a severely depressed LVEF or decompensated heart failure may benefit from perioperative use of levosimendan.

To date, only one study has assessed the cost and economic impact of the use of levosimendan in acute heart failure. It is a retrospective study, and there are some biases in the design, but the authors conclude that levosimendan is not more expensive in acute heart failure than dobutamine because it reduces the length of hospital stay, readmission rates, and mortality in the first month [27].

PREOPERATIVE LEVOSIMENDAN IN CARDIAC SURGERY

Surprisingly few studies of preoperative levosimendan administration have been published. The importance of the drug was highlighted in the consensus conference of experts published in 2011, in which it was one of the ten topics (including techniques, drugs or treatment strategies) selected due to their impact on the survival of cardiac surgery patients, and prioritized for future investigation [28].

Though few in number, studies of the preoperative administration of levosimendan favor its early use. They highlight its cardioprotective effects, its ability to decrease the degree of postoperative stunned myocardium in patients with left ventricular dysfunction or multivessel coronary disease, and its ability to improve the postoperative course [29-30]. There are fewer studies in patients with right ventricular dysfunction, who may also benefit from preoperative administration [31-32]. However, although there are no extended protocols for its preoperative use, our survey reveals that most anesthesiologists have indicated levosimendan preoperatively at some time (though not on a regular basis), and that only 6% of respondents rule out its preoperative administration.

We think that the reason why its preoperative use has not become standardized – bearing in mind that most experts have scheduled it at some point and that only a small percentage consider it not to be indicated – is the small number of studies in which levosimendan has really been used prior to surgery (at least 24 hours before surgery), in spite of the evidence that early administration achieves the greatest benefits. The need for a unit with adequate monitoring facilities (something that the anesthesiologists stressed as essential) may be another factor limiting its therapeutic use.

Cardiac surgery is the field in which most studies of perioperative administration of levosimendan have been carried out. Almost three-quarters (73%) of respondents think that this is the surgery in which preoperative administration is most clearly indicated as part of the optimization of the patient.

Levosimendan and left ventricular dysfunction

Harrison *et al.* conducted a meta-analysis designed to assess the benefit of levosimendan administration in cardiac surgery. Select-

ing 14 randomized clinical trials, they concluded that patients undergoing cardiac surgery with a reduced ejection fraction and who received levosimendan before, during, or after surgery presented lower mortality and lower incidence of renal dysfunction, atrial fibrillation, and myocardial injury than patients who did not use levosimendan. Of these 14 studies, only four administered levosimendan preoperatively, and Harrison *et al.* did not compare patients' results according to the time of drug administration [23]. In two of these studies [29,33] levosimendan was administered prior to the establishment of cardiopulmonary bypass once induction of anesthesia was complete, and so drug infusion and the benefit of the administration of 12.5 mg of levosimendan (the recommended dose) was assessed only in the studies by Levin *et al.* and Leppikangas *et al.*, who both administered the drug 24 hours before surgery [30,34].

Levin *et al.* studied 253 patients with ejection fraction below 25% and undergoing coronary artery bypass grafting (CABG). Patients were randomized to two groups, one administered placebo and the other levosimendan, both preoperatively. They found that preoperative use of levosimendan compared with placebo reduced postoperative mortality, the development of postoperative low output syndrome, difficulty in weaning from CPB, as well as the need for inotropic and vasoactive agents and intra-aortic balloon counterpulsation. During the 24 h of preoperative infusion there were no significant differences in the incidence of adverse effects such as hypotension, vasoactive requirement, nausea and vomiting between the two groups [30].

Leppikangas *et al.* studied 24 patients scheduled for aortic valve replacement and coronary bypass divided into two groups: 12 administered levosimendan 24 hours before surgery, and 12 controls given placebo. They found that preoperative levosimendan administration raised stroke volume and cardiac index compared to placebo, and associated this increase with elevated plasma levels of the drug's intermediate metabolites. In the study no significant differences in mortality between the two groups were found, although the study was not designed to identify differences in survival [34].

Other studies of levosimendan start its administration after induction of anesthesia. Eriksson *et al.* evaluated the benefit of levosimendan in patients with coronary disease scheduled for CABG. Sixty patients were randomized to two groups administered either levosimendan or placebo after induction of anesthesia. The authors found that administration of levosimendan facilitated disconnection from CPB thanks to its inotropic and lusitropic effects, and reduced the need for mechanical support due to weaning failure; systemic and pulmonary vascular resistance and mean pulmonary artery pressure were also significantly lower in the levosimendan group than in the placebo group. The levosimendan group was administered significantly higher cumulative doses of vasopressors in the intraoperative period, though the differences disappeared postoperatively. Markers of tissue oxygenation and myocardial damage (lactate and troponin T) were lower in the levosimendan group [33]. These results were later confirmed by Tritapepe *et al.* who investigated the benefits of intraoperative administration of levosimendan after induction of anesthesia (bolus of 24 mcg/kg/min) and the preconditioning effect of the drug in patients undergoing CABG, they found significant reductions in ICU stay, time of intubation and troponin I in the levosimendan group, and attributed the lower increase in myocardial enzymes to the drug's preconditioning effect [29]. Similar results were reported in a recent review article including five papers comparing the use of levosimendan and milrinone versus placebo in patients undergoing cardiac surgery with and without cardiopulmonary bypass: the administration of levosimendan was associated with a significant reduction in troponin I levels, and a significant reduction in hospital stay [35].

Landoni *et al.* meta-analysis of the use of levosimendan in cardiac surgery found associations between perioperative use and re-

ductions in mortality, episodes of atrial fibrillation, myocardial infarction and renal failure. However, in a subgroup analysis, the patients preoperatively administered levosimendan did not present significant differences in mortality if cardiopulmonary bypass was used [36]. The studies by Barisan and Husedzinovic found no significant differences in patients preoperatively administered levosimendan. However, in both these studies patients with moderate to severe ventricular dysfunction were excluded, with the result that the results might be attributable to the better cardiac status of these patients [37-38].

Preoperative levosimendan administration has shown a particular benefit in patients with severe left ventricular dysfunction. Ninety per cent of specialists consulted would prescribe levosimendan in these patients, and 34% administer it in cases of moderate to severe left ventricular dysfunction.

Levosimendan and intra-aortic balloon counterpulsation (IABC)

In a recent study, Lomivorotov *et al.* compared the hemodynamic effects of treatment with levosimendan vs. intra-aortic balloon counterpulsation. The authors randomly assigned 90 patients with coronary artery disease and undergoing CABG with cardiopulmonary bypass, with ejection fraction below 35%, to three groups: group A, preoperatively fitted with intra-aortic balloon counterpulsation, group B, fitted with intra-aortic balloon and administered levosimendan (bolus and infusion), and group C, which received only levosimendan (bolus followed by continuous infusion). The study found that troponin I levels were lower in the groups treated with levosimendan than in the IABC alone group, thanks to the drug's cardioprotective effect. As there was no difference between groups B and C, the authors concluded that the concomitant use of levosimendan and the balloon in hemodynamically stable patients is not justified from the point of view of cost-effectiveness [39].

Christoph *et al.* compared levosimendan versus intra-aortic balloon counterpulsation in 10 patients with cardiogenic shock refractory to other treatment. Both procedures achieved early increases in cardiac output, but after three hours of treatment, the increase in cardiac output was significantly higher in the levosimendan group than in the IABC group. The administration of levosimendan in cardiogenic shock resulted in early and sustained hemodynamic improvement [40].

In a review article, Elahi *et al.* concluded that the indications for the use of levosimendan or IABC are similar. Both approaches improved myocardial function in patients undergoing cardiac surgery with low cardiac output syndrome, but the outcomes of morbidity, mortality, cardiac output, or cost-effectiveness in these patients were insufficient to recommend levosimendan over balloon counterpulsation [41].

Further studies with larger numbers of patients are needed to determine whether levosimendan presents greater benefit than IABC in patients undergoing myocardial revascularization, and whether levosimendan may even replace the latter approach. As for clinical practice, 62% of anesthesiologists reported administering the drug when a balloon is in place or is to be fitted, and 24% would even use the drug instead of the balloon from the outset.

Levosimendan and right ventricular dysfunction

Few studies have assessed preoperative use of levosimendan in patients with right ventricular dysfunction. Guerrero *et al.* described a series of cases in which levosimendan was administered preoperatively to patients with right ventricular dysfunction in the form of right ventricular dilatation and/or systolic function (tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE), finding an improvement in parameters of right ventricular function after surgery with respect to preoperative function. The sample was small – nine patients – and, since it was a case series study, there was no comparison with a

control group. The interesting feature of the study is the evaluation of preoperative levosimendan as part of the optimization of patients with right ventricular dysfunction, which is usually associated with high morbidity and mortality [31].

Ersoy *et al.* assessed 20 patients with severe pulmonary hypertension (systolic pulmonary artery pressure \geq 60 mmHg) and ejection fraction below 50% scheduled for valve surgery. In this study levosimendan was administered after induction of anesthesia in a bolus of 12 mcg/kg/min and an infusion of 0.1 mcg/kg/min until a cumulative dose of 12.5mg was reached. The authors concluded that patients given the drug showed significant decreases in systolic pulmonary artery pressure but the placebo group did not, and that the treatment facilitated weaning from CPB [32].

Outside the surgical field, Russ *et al.* studied a sample of 52 patients in ischemic cardiogenic shock undergoing percutaneous revascularization. After 24 hours of treatment with standard inotropic and vasoactive drugs (dobutamine and norepinephrine), the patients were reevaluated; if cardiogenic shock persisted and the increase in heart rate was less than 20% compared with baseline after the treatment with dobutamine, levosimendan was administered. Pulmonary vascular resistance remained unchanged in the group of patients treated with dobutamine and norepinephrine, but patients treated with levosimendan registered a 24% decrease which was maintained for 48 hours. To evaluate the function of the right ventricle the right ventricular cardiac power index (rvCPI) was used, which combines the average pressure in the pulmonary artery, the cardiac index and the pulmonary vascular resistance. While conventional catecholamines increased this index only slightly, the administration of levosimendan obtained rvCPI increases of 36% and 45% at three and 24 hours after administration. Patients with inferior infarction had a higher increase in right ventricular function than those with anterior infarction. In conclusion, levosimendan is a promising option for the treatment of various right ventricular dysfunction syndromes, thanks to its combination of inotropic and vasodilatory properties [42].

Twenty-three per cent of respondents would initially administer preoperative levosimendan in patients with moderate to severe right ventricular dysfunction. When asked about its administration in multivalve surgery (in which the right ventricular dysfunction is greater than in coronary surgery), they identified biventricular dysfunction as the main indication for preoperative prescription of the drug. Thirty-nine per cent of respondents also stated that moderate to severe right ventricular dysfunction was an indication for preoperative levosimendan administration. Therefore, in this subset of patients fifty per cent more specialists would administer the drug preoperatively than when the type of surgery is not specified, probably due to the increased risk of post-surgical right ventricular dysfunction. The results for the preoperative administration of levosimendan in combined surgery (valve and coronary) are similar. 55% of respondents would perform preoperative drug treatment in the case of severe ventricular dysfunction (either right or left), and 13% would do so as a routine measure.

TIMING

The ideal timing for preoperative administration of levosimendan has not been well established. Few studies have administered the drug 24 hours prior to the intervention [30-31, 34] and, in several meta-analyses, administration carried out after induction of anesthesia and before incision was also considered as preoperative. Given this heterogeneity, it is difficult to reach any conclusive results about correct timing [23,36]. It does seem clear that early administration, either preoperative or intraoperative, achieves better results than late administration [41,43]. Tasouli *et al.* compared intraoperative administration of levosimendan with administration 48 hours after admission to the intensive care unit, and concluded that early treatment decreased ICU and hospital stay and achieved a significant improvement in hemodynamic parameters [43].

Elahi *et al.* concluded that both levosimendan and intra-aortic balloon counterpulsation improve cardiac index regardless of the time of insertion/administration (preoperative, intraoperative or postoperative), although there is clear evidence that early intervention in both cases significantly improves patient evolution compared with postoperative insertion/administration. For both levosimendan and intra-aortic balloon counterpulsation, early insertion/administration reduces ICU stay and premature mortality due to postoperative low output syndrome [41].

PREOPERATIVE ADMINISTRATION: BOLUS DOSE OR CONTINUOUS INFUSION

In a review of 23 randomized clinical trials, Toller *et al.* found that the number of cases to be treated in order to prevent one death was five times higher in studies administering a bolus dose than in studies not administering a bolus. These authors recommend that the bolus dose should not be routinely used in clinical practice, since the beneficial effects of the drug may be masked by the associated vasodilatation and hypotension, and that its administration should be limited to emergency situations such as failure to wean from cardiopulmonary bypass and severe low cardiac output syndrome; in these cases vasodilatation should be anticipated and treated with volume optimization and vasoconstrictors [44].

Other authors found that the use of levosimendan in continuous infusion without bolus dose, especially in patients with a decreased left ventricle ejection fraction prevented adverse effects, especially hypotension [43,45].

Barisin *et al.* randomized patients into three groups: placebo, low dose bolus of levosimendan of 12 mcg/kg/min and high dose bolus of levosimendan (24 mcg/kg/min). The results showed that levosimendan was at least as effective in low doses as in high doses in enhancing hemodynamics, as it produces an improvement in systolic function with lower vasodilatation [37].

Lomivorotov *et al.* found that the administration of a 12 mcg/kg bolus of levosimendan prior to CPB did not significantly decrease mean blood pressure compared with patients with intra-aortic balloon counterpulsation, and that there was no need for vasoconstrictor drugs [39]. In conclusion, if a bolus dose used, the recommended dose is 6-12 mcg/kg/min over 10-20 minutes [12,37,39].

The continuous infusion dose ranges from 0.05 to 0.2 mcg/kg/min, over a period of 24 h. Administration of a second dose is not recommended due to the presence of the long-lived metabolite OR-1896 and the possibility of adverse cardiac events [44].

The anesthesiologists consulted initiate preoperative levosimendan administration by continuous infusion rather than in bolus form, in an attempt to reduce the adverse effects.

During preoperative administration, the drug's potential adverse effects must be continuously evaluated. Levosimendan is not associated with an increase in myocardial oxygen consumption and seems to reduce remodeling and apoptosis, suggesting that it has a safer profile than classical inotropic drugs [44].

The most frequently reported adverse effects in healthy volunteers were headache (40% of subjects with oral administration and 10% with intravenous). Other side effects also associated with the vasodilatation produced by the drug were nausea, dizziness and palpitations. Higher doses of levosimendan reduced blood pressure, systemic vascular resistance and ventricular filling pressures, making vasoconstrictor support necessary [41].

Hypotension is one of the drug's most feared adverse effects, due to the possible impact of the reduction in perfusion pressure in these patients. Most anesthesiologists would reduce or suspend antihypertensive medication for patients who are to receive preoperative levosimendan. Bearing in mind the risk-benefit ratio in each patient, the replacement of drugs with a long half-life by others with a short half-life with a similar effect (enalapril vs captopril)

might allow the treatment to be suspended if hypotension occurs during levosimendan infusion.

The secondary effects most commonly associated with levosimendan in patients with heart failure include: headache (5%), hypotension (5%), nausea (1% -10%) and dizziness (1% -10%). Other adverse effects are decreases in red blood cell count, hematocrit and hemoglobin, and reduced serum potassium [17].

Beta-blockers and levosimendan therapy

Activation of the renin-angiotensin-aldosterone system and the sympathetic nervous system plays an important role in the progression of heart failure. Inhibitors and antagonists of these neurohormonal systems have been shown to improve the outcome of patients with chronic heart failure.

Beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors and aldosterone antagonists improve ventricular remodeling, left ventricle ejection fraction, and renal function, thus decreasing morbidity and mortality in these patients [46].

However, in patients who are hospitalized in a situation of acute decompensation and receiving beta-blockers the response to inotropic agents is unpredictable, because the pharmacological actions depend on a common receptor and thus cause an antagonistic effect. Beta-blockers are a well-known cause of sympathetic resistance, and in cases of pre-treatment with beta-blockers, higher inotropic doses are recommended [47].

In contrast, levosimendan has a positive inotropic and vasodilatory effect that does not need free adrenergic receptors [48-51]. It improves cardiac contractility during concomitant use with beta-blockers, thus adding to the beta-blockers' cardioprotective effects [52].

The LIDO study shows that, unlike levosimendan, the effects of dobutamine on cardiac output are attenuated in the presence of beta-blockers [18].

Huang *et al.* meta-analysis evaluated studies comparing treatment with levosimendan and dobutamine in critically ill patients. They concluded that levosimendan is the treatment of choice in patients undergoing surgery with ischemic dysfunction receiving chronic beta-blocker therapy [53].

Kirhdís *et al.* found significant differences in the reductions in systemic and pulmonary vascular resistance after treatment with levosimendan, although there were no significant differences between patients who received beta-blockers and those who did not in heart rate and systolic and diastolic blood pressure at the end of treatment [54].

Therefore, preoperative administration of levosimendan can be performed in conjunction with beta-blockers in patients already receiving this therapy.

CONCLUSION

Recommendations for the use of preoperative levosimendan in non-emergency cardiac surgery:

Based on our literature review, we propose the following algorithm of preoperative administration of levosimendan for cardiac surgery (Fig. 1).

Indications for preoperative levosimendan

1. Ejection fraction <35%.
2. Severe right ventricular dysfunction (TAPSE < 15 and/or right ventricular dilatation, either moderate, 33-39 mm, or severe > 39 mm).
3. Multivessel CABG with cardiopulmonary bypass in patients with EF < 50%.
4. Cardiac surgery in patients with severe pulmonary hypertension (systolic pulmonary arterial pressure > 60).

Timing:

Therapy has to be started 24 hours prior to surgery.

Monitoring:

Continuous monitoring of: blood pressure, oxygen saturation, electrocardiogram, central venous pressure and urine output.

Echocardiogram: before and 48 hours after infusion of levosimendan.

Dose:

Continuous infusion: range between 0.05 mcg/kg/min and 0.2 mcg/kg/min, depending on hemodynamic tolerance.

Treatment has to be completed within 24 hours.

CONTRAINDICATIONS

Absolute contraindications:

Severe liver failure.

Severe renal impairment (Clearance <30 ml/min).

Long-term chemotherapy.

Relative contraindication: Systolic blood pressure <90 mmHg (Assess optimizing preload and/or combination with norepinephrine).

Management of vasodilators and diuretics

Maintenance of patients' baseline treatments. Only ACE inhibitors may be modified: due to their better safety profile, drugs with a short half-life may be used, and may be suspended if the patient presents hypotension.

Control urine output: if > 1ml/kg/h, loop diuretics should be suspended.

If there is need for a vasoactive drug due to systolic arterial pressure < 90 mmHg, norepinephrine is first choice, always after optimizing the preload.

CONFLICT OF INTEREST

The authors confirm that this article content has no conflicts of interest.

ACKNOWLEDGEMENTS

Declared none.

REFERENCES

- [1] Papp Z, Edes I, Fruhwald S, De Hert SG, Salmenpera M, Leppikangas H, *et al.* Levosimendan: Molecular mechanisms and clinical implications: consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan. *Int J Cardiol* 2012; 159: 82-7.
- [2] Jorgensen K, Bech-Hanssen O, Houlitz E, Ricksten SE. Effects of levosimendan on left ventricular relaxation and early filling at maintained preload and afterload conditions after aortic valve replacement for aortic stenosis. *Circulation* 2008; 117: 1075-81.
- [3] Nieminen M, Pollesello P, Vajda G. Effects of Levosimendan on the energy balance: preclinical and clinical evidence. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009; 53: 302-10.
- [4] Kahonen P, Pollesello P, Levijoki J, Haikala H. Effects of levosimendan and milrinone on oxygen consumption in isolated guinea-pig heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 43: 555-61.
- [5] Du Toit EF, Genis A, Pollesello P, *et al.* Levosimendan, a new antifailure inodilator, has cardioprotective properties mediated by mitochondrialK-ATP channels. *J Mol Cell Cardiol* [Manuscript submitted].
- [6] Morelli A, De Castro S, Teboul JL, Singer M, Rocco M, Conti G, *et al.* Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med* 2005; 31: 638-44.
- [7] Morelli A, Teboul JL, Maggiore SM, Viellard-Baron A, Rocco M, Conti G, *et al.* Effects of levosimendan on right ventricular after-

- load in patients with acute respiratory distress syndrome: a pilot study. *Crit Care Med* 2006; 34: 2287-93.
- [8] Kowalczyk M, Banach M, Lip GY, Kozłowski D, Mikhailidis DP, Rysz J. Levosimendan a calcium sensing agent with potential anti-arrhythmic properties. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 8.1148-54.
- [9] Zager RA, Johnson AC, Lund S, Hanson SY, Abrass CK. Levosimendan protects against experimental endotoxemic acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: 1453-62.
- [10] Cardoso JS, Ferreira J, Oliveira-Soares A, de Campos JM, Fonseca C, et al. Levosimendan in daily intensive care practice—the experience of 15 centers. The PORTLAND study. *J Cardiac Fail* 2004; 10[Suppl4]: 131.
- [11] Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, Greco T, Bignami E, Morelli A, et al. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Crit Care Med* 2012; 40: 634-46.
- [12] Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowsky P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the heart failure association of the ESC [HFA] and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine [ESICM]. *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-2442.
- [13] Lilleberg J, Laine M, Palkama T, Kivikko M, Poljanjousi P, Kupari M. Duration of the haemodynamic action of a 24-h infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 75-82.
- [14] Cleland J, McGowan J. Levosimendan: a new era for inodilator therapy for heart failure? *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 257-65.
- [15] Panissis JT, Adamopoulos S, Antoniadis C, Kostakis G, Rigas A, Kyzopoulos S, et al. Effects of levosimendan on circulating pro-inflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with decompensated advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1309-12.
- [16] Cohen-Solal A, Logeart D, Huang B, Cai D, Nieminen MS, Mebazaa A. Lowered BNP in response to levosimendan or dobutamine treatment is associated with improved survival patients with severe acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 2343-8.
- [17] Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study [RUSSLAN]. *Eur Heart J* 2002; 23: 1422-32.
- [18] Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peulkuurinen K, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure [the LIDOstudy]: a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 196-202.
- [19] Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, et al. Levosimendan vs. dobutamine in patients with acute decompensated heart failure. The SURVIVE randomized trial. *JAMA* 2007; 297: 1883-91.
- [20] Packer M, Colucci WS, Fisher L, Massie BM, Teerlink JR, Young JB, et al. Development of a comprehensive new endpoint for the evaluation of new treatments for acute decompensated heart failure: Results with levosimendan in the REVIVE 1 study. *J Cardiac Failure* 2003; 9(Suppl 1): 61.
- [21] Packer M, Revive II Trial Investigators. REVIVEII: Multicenter placebo-controlled trial of levosimendan on clinical status in acutely decompensated heart failure. *Circulation* 2005; 112: 3363.
- [22] Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, Greco T, Bignami E, Morelli A, et al. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Crit Care Med* 2012; 40: 634-46.
- [23] Harrison RW, Hasselblad V, Mehta RH, Levin R, Harrington RA, Alexander JH. Effect of levosimendan on survival and adverse events after cardiac surgery: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013; 27: 1224-32 W.
- [24] Maharaj R, Metaxa V. Levosimendan and mortality after coronary revascularisation: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Crit Care* 2011; 15: R140.
- [25] Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, Kleber FX, Lehtonen LA, Mitrovic V, et al. Hemodynamic and neurohormonal effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1903-12.
- [26] Severi L, Lappa A, Landoni G, Di Parro L, Luzzi SJ, Caravetta P, et al. Levosimendan versus intra-aortic balloon pump in high-risk cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011; 25: 632-6.
- [27] Lucioni C, D'Ambrosi A, Mazzi S. Economic evaluation of levosimendan versus dobutamine for the treatment of acute heart failure in Italy. *Adv Ther* 2012; 29: 1037-50.
- [28] Landoni G, Augoustides JG, Guarracino F, Santini F, Ponschab M, Pasero D, et al. Mortality reduction in cardiac anesthesia and intensive care: results of the first International Consensus Conference. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55: 259-66.
- [29] Tritapepe L, De Santis V, Vitale D, Guarracino F, Pellegrini F, Pietropaoli P, et al. Levosimendan pretreatment improves outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth* 2009; 102: 198-204.
- [30] Levin R, Degraange M, Del Mazo C, Tams E, Porcile R. Preoperative levosimendan decreases mortality and the development of low cardiac output in high-risk patients with severe left ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Exp Clin Cardiol* 2012; 17: 125-30.
- [31] Guerrero-Oriach JL, Navarro-Arce I, Iglesias P, Galán-Ortega M, Rubio-Navarro M, Mañas JC. Tratamiento preoperatorio con levosimendan para paciente con disfunción ventricular derecha previa a cirugía de sustitución valvular. *Rev Esp Cardiol* 2013; 66: 999-1000.
- [32] Ersoy O, Boysan E, Unal EU, Yay K, Yemer U, Cicekcioglu F, Katiccioglu F. Effectiveness of prophylactic levosimendan in high-risk valve surgery patients. *Cardiovasc J Afr* 2013; 24: 260-4.
- [33] Eriksson HI, Jalonen JR, Heikkinen LO, Kivikko M, Laine M, Leino Ka, et al. Levosimendan facilitates weaning from cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting with impaired left ventricular function. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 448-54.
- [34] Leppikangas H, Jarvela K, Sisto T, Maaranen P, Virtanen M, Lehto P, et al. Preoperative levosimendan infusion in combined aortic valve and coronary bypass surgery. *Br J Anaesth* 2011; 106: 298-304.
- [35] Zangrillo A, Biondi-Zoccai G, Mizzi A, Bruno G, Bigrani E, Gerli C, et al. Levosimendan reduces cardiac troponin release after cardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled studies. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009; 23: 474-8.
- [36] Landoni G, Biondi-Zoccai G, Mizzi A, Bruno G, Bignami E, Gerli C, et al. Reducing mortality in cardiac surgery with levosimendan: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010; 24: 51-57.
- [37] Barisin S, Husedzovic I, Somicki Z, Bradic N, Barisin A, Tonkovic D. Levosimendan in off-pump coronary artery bypass: a four-tune masked controlled study. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 44: 703-8.
- [38] Husedzovic I, Barisin S, Bradic N, Barisin A, Sonacki Z, Milanovic R. Levosimendan as a new strategy during off-pump coronary artery bypass grafting: Double-blind randomized placebo-controlled trial. *Croat Med J* 2005; 46: 950-6.
- [39] Lomivorotov VV, Boboshko VA, Efremov SM, Kornilov IA, Chernyavskiy AM, Lomivorotov VN, et al. Levosimendan Versus an Intra-Aortic Balloon Pump in High-Risk Cardiac Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; 26: 596-603.
- [40] Christoph A, Prondzinsky R, Russ M, Janusch M, Schlatt A, Lemm H, et al. Early and sustained haemodynamic improvement with levosimendan compared to intraaortic balloon counterpulsation [IABP] in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Acute Card Care* 2008; 10: 49-57.
- [41] Elahi MM, Lam J, Asopa S, Matata BM. Levosimendan versus an intra-aortic balloon pump in adult cardiac surgery patients with low cardiac output. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011; 25: 1154-62.
- [42] Russ MA, Prondzinsky R, Carter JM, Schlatt A, Ebel H, Schmidt H, et al. Right ventricular function in myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: Improvement with levosimendan. *Crit Care Med* 2009; 37: 3017-23.
- [43] Tasouli A, Papadopoulos K, Antoniou T, Kriaras I, Stavridis G, Degiannis D, et al. Efficacy and safety of perioperative infusion of levosimendan in patients with compromised cardiac function undergoing open heart surgery: importance of early use. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 629-33.
- [44] Toller W, Algotsson L, Guarracino F, Hormann C, Knotzer J, Lehmann A, et al. Perioperative Use of Levosimendan: Best Practice in Operative Settings. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013; 27: 361-6.

- [45] De Hert SG, Lorusso S, vanden Eede H, Crombreeck S, Van der Linden PJ. A randomized trial evaluating different modalities of levosimendan administration in cardiac surgery patients with myocardial dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008; 22: 699-705.
- [46] Hiestand B, Abraham WT. Implication of heart failure drug trials: COMET, CHARM, EPHEsus. *Rev Cardiovasc Med* 2005; 6(Suppl 2): S4-11.
- [47] Bristow MR, Shakar SF, Linseman JV, Lowes BD. Inotropes and beta-blockers: is there a need for new guidelines? *J Card Fail* 2001; 7(Suppl 1): 8-12.
- [48] Haikala H, Karvola J, Nissinen E, Wall P, Levijoki J, Lindén IB. Cardiac troponin C as a target protein for a novel calcium-sensitizing drug, levosimendan. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 1859-66.
- [49] Kopustinskiene DM, Pollesello P, Saris NE. Levosimendan is a mitochondrial K_A[ATP] channel opener. *Eur J Pharmacol* 2001; 428: 311-4.
- [50] Sorsa T, Heikkinen S, Abbott MB, Abusamhadneh E, Laakso T, Tilgmann C, *et al.* Binding of levosimendan, a calcium sensitizer, to cardiac troponin C. *J Biol Chem* 2001; 276: 9337-43.
- [51] Sorsa T, Pollesello P, Permi P, Drakenberg T, Kilpeläinen I. Interaction of levosimendan with cardiac troponin C in the presence of cardiac troponin I peptides. *J Mol Cell Cardiol* 2003; 35: 1055-61.
- [52] Lehtonen L, Sundberg S. The contractility enhancing effect of the calcium sensitizer levosimendan is not attenuated by carvedilol in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 449-52.
- [53] Huang X, Lei S, Zhu MF, Jiang RL, Huang LQ, Xia GL, *et al.* Levosimendan versus dobutamine in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Zhejiang Univ Sci B* 2013; 14: 400-15.
- [54] Kiridis TT, Skoularigis KT, Karayiannis G, Tsaknakis TK, Triposkiadis F. The influence of β -blockade on the hemodynamic effects of levosimendan in elderly (≥ 70 years) patients with acutely decompensated systolic heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009; 47: 454-9.

Received: January 21, 2014

Accepted: March 24, 2014



STOCKHOLM, SWEDEN

Euroanaesthesia 2014
The European Anaesthesiology Congress
MAY 31 - JUNE 3

12 June 2014

To whom it may concern

SUBJECT: Confirmation of Abstract presentation Euroanaesthesia 2014

The ESA hereby certifies that the following abstract was presented at Euroanaesthesia 2014 (Stockholm, Sweden, May 31 – June 3) at the Stockholm Messe.
Please find below the abstract information – as submitted – and the date and time of the presentation:

Presenter:	Bellido Inmaculada
Affiliation:	School of Medicine, University of Malaga, Dept of Anaesthesiology, Malaga, Spain
Co-Authors:	Ramirez M., Guerrero-Oriach J., Galan M., Iglesias P., Rubio M., <u>Bellido I.</u> , Cruz J
Abstract Title:	Cardioprotective effect of sevoflurane vs. propofol during anaesthesia and postoperative period in off-pump coronary artery bypass graft surgery
Accepted Abstract Number:	4AP7-11
Date:	01.06.2014

The abstract was mentioned as Best Abstract for Scientific Subcommittee 4 "Clinical and Experimental Circulation".

The abstract has been published in the e-Supplement of the European Journal of Anaesthesiology (Volume 31, Supplement 52, June 2014) under the Accepted Abstract Number reference.
Kind regards,

European Society of Anaesthesiology
Scientific Department

24 rue des Comédiens
1000 Brussels | Belgium
Tel: +32 2 210 94 15
abstracts@esahq.org
www.esahq.org

Cardiac Pre and Post Conditioning with Halogenated

Rodríguez Capitán MJ, Escalona Belmonte JJ, Guerrero Orriach JL*, Ramírez Fernández A, Ramírez Allaga M, Toledo Medina C, Malo Manso A, Rubio Navarro M and Cruz Mañas J

Department of Anaesthesia, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, Spain

*Corresponding author: Jose Luis Guerrero Orriach, Hospital Virgen de la Victoria, Campus Universitario Teatinos C.P. 29010, Malaga, Spain, E-mail: guerreroorriach@terra.com

Received date: 01 July 2015; Accepted date: 16 July 2015; Published date: 20 July 2015.

Citation: Rodríguez Capitán MJ, Escalona Belmonte JJ, Guerrero Orriach JL, Ramírez Fernández A, Ramírez Allaga M, et al. (2015) Cardiac Pre and Post Conditioning with Halogenated. *J Heart Health* 1(2): doi: <http://dx.doi.org/10.16966/2379-769X.107>

Copyright: © 2015 Rodríguez Capitán MJ. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Preface

Recently, many studies have shown a decrease in myocardial damage in patients undergoing coronary artery bypass surgery using an anaesthetic halogenated agent instead of propofol.

The basis for this protective effect on myocardium is at the mechanisms of preconditioning and post conditioning of halogenated agents. Both are related to the benefits of prior or subsequent administration of the drug (a halogenated anaesthetic agent) for myocardial cells, having very similar effects. It will be shown how this organic protection works and the clinical effects of halogenated at the postoperative period.

This issue will be one of the most important clinical points at anaesthesia and critical care, thus replacing the concept of anaesthesia from hypnosis to the therapeutic area.

Keywords: Halogenated; Cardiac surgery; Preconditioning; Post conditioning

Introduction

Preconditioning is a molecular mechanism by which an organ, after receiving a minor damage, may withstand a potentially lethal further one. Heart preconditioning is related with a brief hypoxic stimulus (ischemic preconditioning) or by using such drugs as volatile anaesthetics (pharmacological preconditioning) [1].

Preconditioning occurs in a biphasic manner: it is effective for two or three hours after drug application and then disappears and reappears at 12-24 hours to last up to three days afterwards. The first one of these phases, also known as classic preconditioning occurs through multiple intracellular signalling pathways based on phosphorylations, and the second one, also called second windows of protection, goes further by temporarily altering gene activity and protein expression. Both may affect myocytes, endothelial and smooth muscle cells [2].

There are several drugs used in anaesthesia which in addition to fulfilling its basic function are able to produce other effects in the field of cardio protection, specifically in the cardiac preconditioning, by reducing myocardial ischemia and opening this way many diverse research lines. Halogenated hypnotics are one of the most important drugs with preconditioning properties.

Several recent studies have described that the damage to the myocardial tissue occurs in two different moments. The first one is at the ischemia, and after this comes the reperfusion, when deleterious effect in cells of distinct organs are shown through a molecular response triggered like a leukocyte response, releasing inflammatory mediators and with oxidative stress, causing cellular damage both to the affected organ and at systemic level [3].

Some studies have shown that these protective effects not only happen when the drug is used before the ischemic injury. It also produces beneficial effects for ischemic and reperfusion damage and protective

effects when administered in the early stages of reperfusion, that is, at the pharmacological heart postconditioning. Pre and postconditioning share most of the molecular mechanisms [4-6]. The molecular mechanisms and clinical evidence about these effects will be discussed below.

Molecular Mechanisms

The final effects of the molecular actions are performed on mitochondria, exerting action through membrane receptors. Two enzymatic ways are very important to describe preconditioning and postconditioning mechanisms: The Reperfusion Injury Salvage Kinases (RISK) pathway via G-protein-coupled cell surface receptors and the Survivor Activating Factor Enhancement (SAFE) pathway, acting through the Tumour Necrosis Factor Alpha (TNF- α) receptor and activator of transcription STAT-3.

In mitochondria occurs the inhibition of the opening of the mitochondrial permeability transition pore (mPTP) and the opening of the ATP Dependent Potassium (KATP) channel. When normal function of mitochondria disappears, organic damage is knocking at the door. It may be inhibited by activating both pathways described before and stopping the levels of K inside the mitochondria and blocking the mPTP [7].

Argaud et al. reported a decrease in infarct size by 45% over the control in animals, inhibiting pharmacologically mPTP [8]. In the early stages of reperfusion damage cell reacts by activating a series of kinases that will protect against cell damage. These are the RISK group, and its effect will be exercised primarily on mPTP, inhibiting its opening [9]. K-ATP channels action during ischemic and reperfusion time is critical ion.

Two types of channels may be described, that is the Sarcokemma (sK-ATP) channel and the Mitochondrial (mK-ATP) K-ATP one.

The sK-ATP has protective effects, as it seems left in a stream of potassium that hyperpolarizes the cell, thus decreasing the burden of

intracellular calcium and thereby decreasing the myocardial oxygen demand.

The mK-ATP works by slowing the flow of calcium into the mitochondria, thereby maintaining its intermembrane space and thus the link between the formation of high-energy phosphates and its cytoplasm use. This mitochondrial mechanism has a greater power than the protection mechanism that takes place in the sarcolemma. It shows that volatile anaesthetics do not get open these channels, but they could decrease the flow of K through these channels.

Other mechanism is an increase at the levels of oxygen free mediators expression, which is usually harmful to the membranes and cardio-depressant but can enhance the pre and postconditioning opening mitochondrial K channels [10]. Lu and his colleagues describe the activation of NF- κ B, a pivotal inducible transcription factor that regulates the expression on many genes involved in important biological processes including inflammatory stress responses and cell survival, with a consequent increased expression of antiapoptotic proteins such as Bcl-2 [11].

Concerning the second window of protection the key role remains at potassium channels. Even when they are not opened by acting through receptors these channels are temporarily opened directly through genetic modification and protein synthesis [10]. In late preconditioning decreases the expression of L-selectin (CD62L), a key molecule for the binding of leukocytes with the endothelium [12].

These actions on leukocyte adhesion and transmigration could also be understood as an endothelium effect, protecting against vascular injury and preventing the contribution of the endothelium in pro inflammatory and thrombotic events associated with ischemia reperfusion injury [13].

More changes in gene expression result in changes in metabolic myocardial preferences, inhibiting fatty acid oxidation and thus improving the recovery of ischemic injury and even the long-term prognosis [12,14,15].

Changes in transcription are related to the activating SAFE pathway and TNF α . When TNF α binds to its receptor it activates the STAT pathway through phosphorylation of two Janus Kinases (JAKs), which will be translocated to the nucleus, thus resulting in gene transcription. The activation of the JAK/STAT pathway plays a crucial role in the expression of stress-responsive genes that could be participating in the protective effects on heart [16].

Sevoflurane at the postoperative cardiac surgery

Several studies have examined the effect of sevoflurane on the myocardium, highlighting the cardiac beneficial effect of the pharmacological mechanism when used after ischemia in patients with ischemic heart disease [17,18].

De Hert et al. demonstrated the cardioprotective effects of an anesthesia with sevoflurane by lowering the postoperative release of troponin I and NT-proBNP. This effect was evident when the volatile aesthetic was administered through a surgical procedure. Sevoflurane also preserved left ventricular function after cardiopulmonary bypass with less evidence of myocardial damage in the first postoperative 36 hours period. This suggested a cardioprotective effect of sevoflurane at coronary artery surgery. Reductions in length of stay in intensive care unit were also detected [19-22].

Hellstrom et al. evaluated whether short-term sedation with sevoflurane in the intensive care unit could affect the release of cardiac troponin-T after coronary artery bypass grafting, comparing this with the propofol sedation. They found no statistically significant post-operative difference

between both groups in the cardiac troponin-T values at 12h, nor cardiac events or any need of hemodynamic support [23].

Storzer et al. suggested that sevoflurane could mediate cardiac protection, even using a low-dose postoperative application. They found lower troponin T values compared with propofol sedation. The use of these agents can offer an additional tool in the treatment or prevention of ischemic organ dysfunction in the postoperative period [24].

Soro et al. concluded that clinical results in cardiac surgery patients were controversial and might be related to the timing of administration of anaesthetics. They hypothesized that the cardioprotective effect of sevoflurane would be more intense if the administration during anaesthesia were continued in the intensive care unit, until weaning from mechanical ventilation. There were no significant differences in necrosis biomarkers, hemodynamic variables, and incidence of arrhythmias, myocardial ischemia and stay in the intensive care unit between the two groups, propofol and sevoflurane [25].

Guerrero JL et al. [5] concluded that at patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery exposure to sevoflurane during the immediate postoperative period has a beneficial effect on markers of myocardial injury. Patients anaesthetized with sevoflurane showed an important decrease in the levels of troponin I and NT-proBNP.

The use of sevoflurane showed a decrease of the ischemic area. This effect increased when the volatile anaesthetics in the postoperative period were maintained. The difference between this work and the previous ones is sedation with sevoflurane in the postoperative period with the AnaConDa Device. These results could be related to a prolonged effect in addition to preconditioning. The postconditioning would improve the cardioprotective effect of sevoflurane in the postoperative period [5,26].

Conclusions

Halogenated drug administration in the perioperative of cardiac surgery has shown the ability to reduce myocardial injury, the need for inotropic drugs and the length of stay in the ICU through mechanisms of myocardial conditioning, mainly through preconditioning and cardiac postconditioning in intra and immediate postoperative period. The longer duration of exposure to halogenate has been correlated with a greater benefit to patients.

Current studies try to identify what are the mechanisms by which this protection happens, also confirming an increase in myocardial protection through postconditioning which should reduce significantly the stay at the intensive care unit and the use of hospital resources and also mean an improvement in myocardial function assessed by hemodynamic data and biochemical markers of dysfunction and myocardial injury.

In the future this issue will be one of the most clinical important points of working in anaesthesia and critical care, changing the concept of anaesthesia from hypnosis to therapeutic area.

Conflicts of Interest: None

References

- Juler K, da Silva R, Garcia C, Bestmann L, Fradcarolo P, et al. (2003) Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: a double-blinded, placebo-controlled, multicenter study. *Anesthesiology* 98: 1315-1327.
- Lucchinetti E, Aguirre J, Feng J, Zhu M, Suter M, et al. (2007) Molecular evidence of late preconditioning after sevoflurane inhalation in healthy volunteers. *Anesth Analg* 105: 629-640.
- Martin Pfeifer B (2013) Efecto del preconditionamiento con sevoflurano sobre la transcripción de mediadores inflamatorios en un

Citation: Rodríguez Capitán MJ, Escalona Belmonte JJ, Guerrero Orriach JL, Ramírez Fernández A, Ramírez Aliaga M, et al. (2015) Cardiac Pre and Post Conditionino with Halogenated. *J Heart Health* 1(2): doi: <http://dx.doi.org/10.16969/2379-769X.107> permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

- modelo experimental porcino de isquemia-reperfusión pulmonar (Tesis doctoral), Madrid. Universidad Complutense de Madrid.
4. Mangano DT (1990) Perioperative cardiac morbidity. *Anaesthesiology* 72: 153-184.
 5. Guerrero Ortlach JL, Galán Ortega M, Ramírez Alaga M, Iglesias P, Rubio Navarro M, et al. (2013) Prolonged sevoflurane administration in the off-pump coronary artery bypass graft surgery: Beneficial effects. *J Crit Care* 28: 879.e13-e18.
 6. Riess ML, Kevin LG, Camara AK, Heisner JS, Stowe DF (2004) Dual exposure to sevoflurane improves anaesthetic preconditioning in intact hearts. *Anesthesiology* 100: 569-574.
 7. Kunst G, Klein AA (2015) Peri-operative anaesthetic myocardial preconditioning and protection-cellular mechanisms and clinical relevance in cardiac anaesthesia. *Anaesthesia* 70: 467-482.
 8. Argaud L, Gomez L, Gateau-Roesch O, Couture-Lepetit E, Loubout J, et al. (2005) Timetazoline inhibits mitochondrial permeability transition pore opening and prevents lethal ischemia-reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol* 39: 893-899.
 9. Luna Ortiz P, Torres JC, Pasteln G, Martínez Rosas M (2011) Myocardial postconditioning: anaesthetic considerations. *Arch Cardiol Mex* 81: 33-46.
 10. Swyers T, Redford D, Larson DF (2014) Volatile anaesthetic-induced preconditioning. *Perfusion* 29: 10-15.
 11. Lu X, Liu H, Wang L, Schaefer S (2009) Activation of NF-kappaB is a critical element in the antiapoptotic effect of anaesthetic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 296: H1296-H1304.
 12. Lucchinetti E1, Ambrosio S, Aquino J, Herrmann P, Härter L, et al. (2007) Sevoflurane inhalation at sedative concentrations provides endothelial protection against ischemia-reperfusion injury in humans. *Anesthesiology* 106: 262-268.
 13. Nigro NC, Tardiff MA, Dagola PH (2012) Halogenated anesthetics using cardiopulmonary bypass. *Rev Bras Anestesiol* 62.
 14. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD (2005) Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev* 85: 1093-1129.
 15. Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, Bao Y, Cabral H, et al. (2004) Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation* 109: 1497-1502.
 16. Boengler K, Hilker-Kleiner D, Dreier H, Heusch G, Schulz R (2008) The myocardial JAK/STAT pathway: from protection to failure. *Pharmacol Ther* 120: 172-185.
 17. Rolf N, Van Aken H (1998) Cardiovascular effects of sevoflurane. *Anesthesiol* 47: 811-818.
 18. Fang NK, Yao YT, Shi CX, Li LH (2010) Attenuation of ischemia-reperfusion injury by sevoflurane post conditioning involves protein kinase B and glycogen synthase kinase 3 beta activation in isolated rat hearts. *Mol Biol Rep* 37: 3763-3769.
 19. De Hert SG, ten Broecke PW, Mertens E, Van Someren EW, De Blier IG, et al. (2002) Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology* 97: 42-49.
 20. De Hert SG, Cromheecke S, ten Broecke PW, Mertens E, De Blier IG, et al. (2003) Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. *Anesthesiology* 99: 314-323.
 21. De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, Meus R, ten Broecke PW, et al. (2004) Choice of primary anaesthetic regime can influence the intensive care unit length of stay after coronary surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 101: 9-20.
 22. De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, Meus R, Neils A, et al. (2004) Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. *Anesthesiology* 101: 299-310.
 23. Helstrom J, Öwall A, Bergstrom J, Sackey PV (2011) Cardiac outcome after sevoflurane versus propofol sedation following coronary bypass surgery: a pilot study. *Acta Anaesthesiol Scand* 55: 460-467.
 24. Steurer MP, Steurer MA, Bauling W, Plegeler T, Schläpfer M, et al. (2012) Late pharmacologic conditioning with volatile anesthetics after cardiac surgery. *Crit Care* 16: R191.
 25. Soro M, Gallego L, Silva V, Ballester MT, Llorens J, et al. (2012) Cardioprotective effect of sevoflurane and propofol during anaesthesia and the postoperative period in coronary bypass graft surgery: a double blind randomised study. *Eur J Anaesthesiol* 29: 561-569.
 26. Ortlach JL, Alaga MR, Ortega MG, Navarro MR, Arce IN, et al. (2013) Sevoflurane in intraoperative and postoperative cardiac surgery patients. Our experience in intensive care unit with sevoflurane sedation. *Curr Pharm Des* 19: 3996-4002.

