

Disfunción diastólica con anestésicos y cardioprotección con halogenados

Dr. Carlos Vargas-Trujillo*

* Adscrito al Departamento de Anestesia Cardiovascular. Instituto Nacional de Cardiología «Dr. Ignacio Chávez». Adscrito al Servicio de Anestesiología. Hospital Juárez de México.

El término de **disfunción diastólica** indica una anormalidad de la distensibilidad diastólica, del llenado o relajación del ventrículo izquierdo independientemente si la fracción de eyección es normal o anormal y si el paciente está o no asintomático. El concepto de **falla cardíaca diastólica** se emplea para referirse a pacientes con signos o síntomas de falla cardíaca con normal fracción de eyección y disfunción diastólica. La anormalidad dominante es la disfunción diastólica con normal o anormal volumen del VI, incremento relativo del grosor de la pared, FE normal y presiones de llenado elevadas^(1,2).

La falla diastólica incrementa con la edad y es más frecuente en mujeres. Las causas más comunes son: hipertensión arterial sistémica, isquemia cardíaca, angina, obesidad y estenosis aórtica⁽³⁻⁵⁾.

Fisiológicamente la diástole puede ser dividida en tres fases:

1. Relajación ventricular isovolumétrica: en esta fase, las válvulas auriculoventriculares se encuentran cerradas, la presión dentro de la cámara ventricular llega a su valor mínimo y es el momento donde mejor se perfunden las arterias coronarias. Es un proceso activo que requiere de ATP para secuestrar el calcio dentro del retículo sarcoplásmico. En la falla diastólica, este proceso se rompe, lo que resulta en un ventrículo que no se relaja y, es por lo tanto, rígido y menos distensible.
2. Llenado ventricular pasivo: en el corazón normal, aproximadamente el 75% del llenado ventricular (precarga) ocurre pasivamente. En la disfunción diastólica es importante mantener el tiempo de llenado, así como el ritmo sinusal.
3. Contracción auricular: en el corazón normal, la contracción auricular contribuye sólo a un cuarto del volumen diastólico final del ventrículo izquierdo (VDFVI) o precarga. Sin

embargo, para un ventrículo que es poco distensible, como en la falla diastólica, la precarga es mucho más dependiente de la contracción auricular (Figura 1)⁽⁶⁻⁹⁾.

En la disfunción diastólica se altera la función, expresión y regulación de las proteínas que intervienen en el manejo del calcio. Las dos proteínas que se alteran son la SERCA2 (sarcoplasmic reticulum-calcio-ATPasa) y la proteína fosfolamban, en condiciones normales, una vez abiertos los canales al calcio, el calcio que ingresa a la célula activa directamente al receptor RyR ubicado en el retículo sarcoplásmico liberando el calcio en su interior, mecanismo conocido como «calcio estimula calcio». Una vez liberado el calcio, se incrementan las concentraciones de éste en el citosol y actúan directamente sobre las miofibrillas favoreciendo la contracción; ya lograda la contracción, el calcio es secuestrado nuevamente hacia el retículo sarcoplásmico con la intervención de las proteínas SERCA2 y fosfolamban mediante un proceso activo que requiere de ATP, mientras más calcio sea secuestrado mejor será la siguiente contracción (Figura 2). En la disfunción diastólica la expresión del SERCA2 y el fosfolamban disfuncionan y se acompañan de una disminución del secuestro de calcio manteniéndose en niveles altos en el citosol; esto favorece un estado continuo de contracción que limita la relajación del músculo cardíaco⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Para cualquier volumen existe una elevación de la curva de presión ventricular izquierda, con dos consecuencias: La primera consecuencia es que habrá una disminución del gradiente de presión entre la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo. Si la presión de la aurícula izquierda cae, el VDFVI disminuye rápidamente junto con el volumen de eyección y el gasto cardíaco, de tal manera que la hipovolemia es poco tolerada en la falla diastólica. La segunda consecuencia es la

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

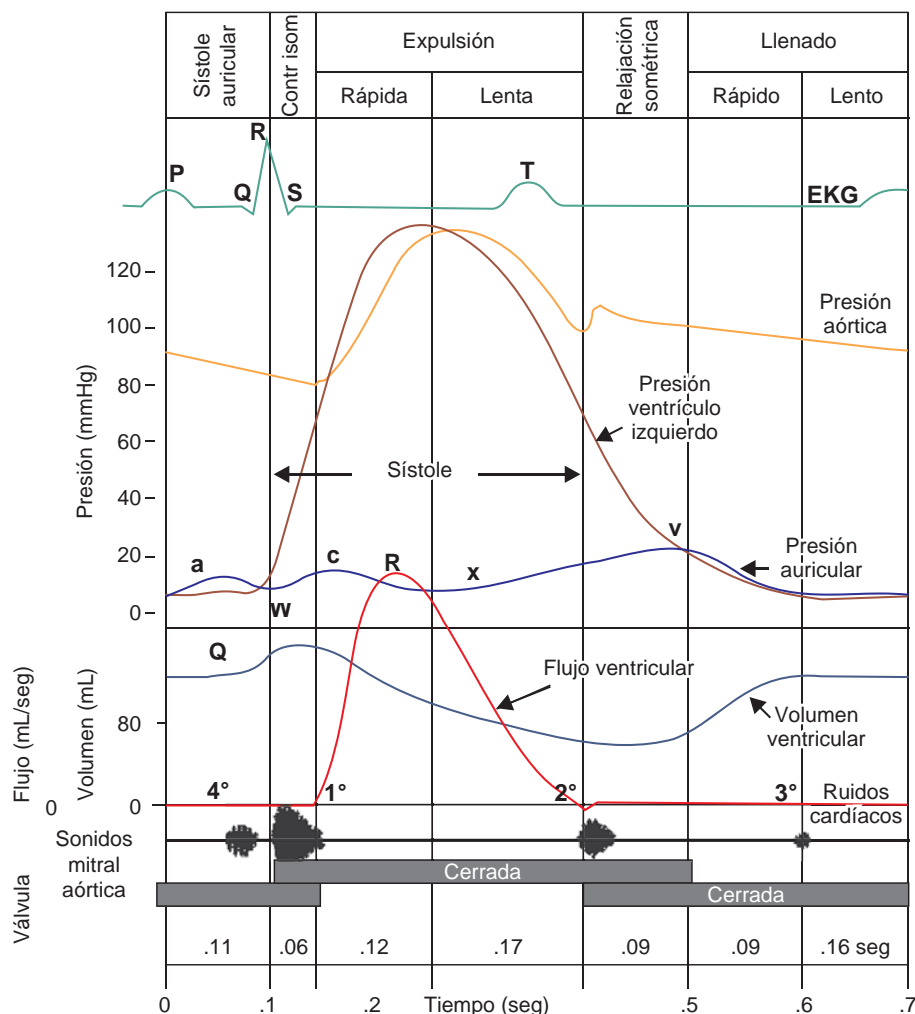


Figura 1. Ciclo cardíaco.

susceptibilidad a padecer edema pulmonar por incremento en la presión de la cámara ventricular izquierda resultando en aumento de la presión venosa pulmonar y de la presión capilar.

En la falla cardíaca diastólica, la fracción de eyección es normal con incremento pasivo de la tensión muscular y deterioro en la relajación ventricular, que da como resultado un disturbio en el patrón de llenado acompañado de elevación de la presión diastólica. El mecanismo fundamental está basado en la disfunción diastólica, pues la actividad, la función y contractilidad sistólica se encuentran normales (Figura 3)^(9,11).

REMODELAMIENTO ESTRUCTURAL

Los pacientes con falla diastólica generalmente exhiben un patrón concéntrico de la remodelación del VI, y el proceso hipertrófico está caracterizado por volumen sistólico normal o cercano al normal, incremento de estrés de la pared e incremento en el radio de la masa-volumen y del radio grosor de

la pared-cámara ventricular, a diferencia de la falla sistólica donde se exhibe un patrón de remodelación excéntrico con incremento en el volumen diastólico final, pobre incremento del grosor de la pared y una disminución sustancial del radio masa-volumen y grosor (Figura 4)^(1,2).

El cardiomiocito presenta un incremento en el diámetro con un importante acumulo de colágena, los componentes fibrilares y la matriz extracelular son más anchas y continuas. En contraste, en la falla sistólica, los cardiomiocitos son alargados con degradación y discontinuidad de la colágena fibrilar.

En la falla sistólica, la anomalía dominante es la disfunción contráctil con dilatación del VI, postcarga excesiva y reducción de la FE, mientras que la falla diastólica puede presentarse con un volumen ventricular normal o cercano al normal, con incremento relativo del grosor de la pared, pero FE normal, acompañada de elevadas presiones de llenado, determinadas por la alteración en la propiedad elástica de la fibra miocárdica causada por el incremento de las redes

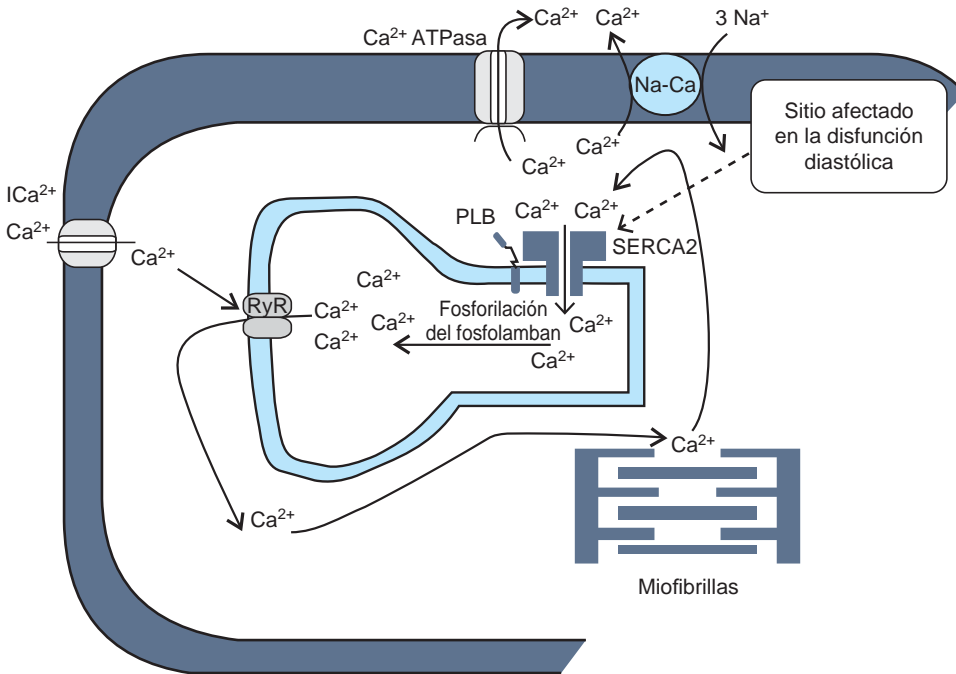


Figura 2. Función del calcio en el miocito.

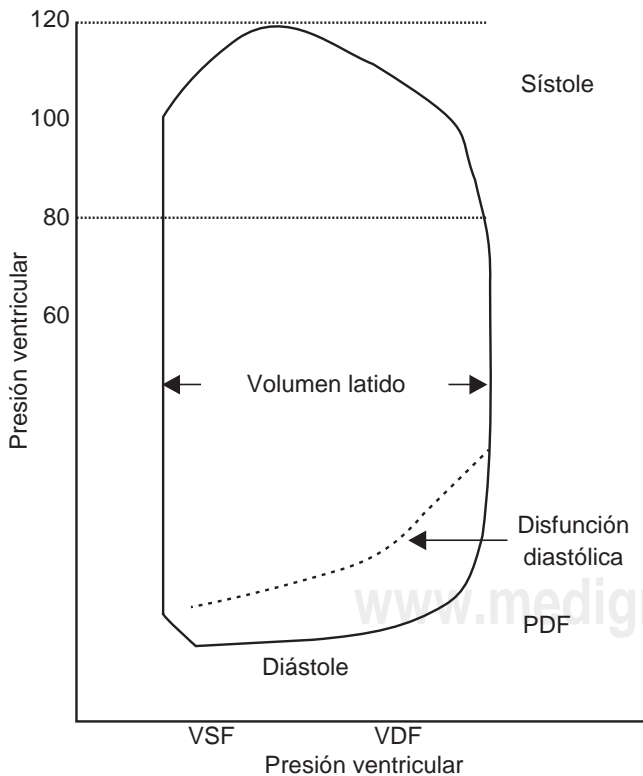


Figura 3. Curva de presión normal y en la disfunción diastólica.

de colágena extramiocárdica, además que la remodelación geométrica de todo el ventrículo, contribuye a un incremento de la rigidez pasiva. Como resultado, la relación volumen-presión en la falla diastólica se incrementa y la distensibilidad de la cámara es menor dando como resultado una elevada presión diastólica^(1,3).

Desde el punto de vista fisiopatológico, cuando existe un incremento en el tono arterial o venoso condicionado por algún efecto vasoconstrictor o por incremento del volumen, se produce un aumento relativo del volumen sanguíneo o de la presión venosa, acompañado del incremento del VDFVI, con elevación de la presión venosa pulmonar, que puede resultar en edema agudo pulmonar debido a la pobre distensibilidad de la cámara ventricular.

Los pacientes con falla cardíaca diastólica pueden presentar fatiga, disnea, disnea paroxística nocturna, ortopnea, ingurgitación yugular, estertores, hepatomegalia y edema. La cardiomegalia y la congestión venosa pulmonar se encuentran comúnmente en una placa de tórax. Los valores de BNP se encuentran elevados, pero no diferencian de la falla sistólica o diastólica. El ecocardiograma es una herramienta útil para diagnosticar falla diastólica, además de aportar información fundamental como tamaño de las cámaras, grosor y movimiento de la pared, función contráctil, característica de las válvulas, entre otros datos. La velocidad pico del flujo de sangre que atraviesa la válvula mitral durante la fase de llenado temprano corresponde a la onda *E*, y la onda *A* corresponde a la contracción auricular. En condiciones normales la onda *E* es mayor a la onda *A* y la relación *E/A* es aproximadamente

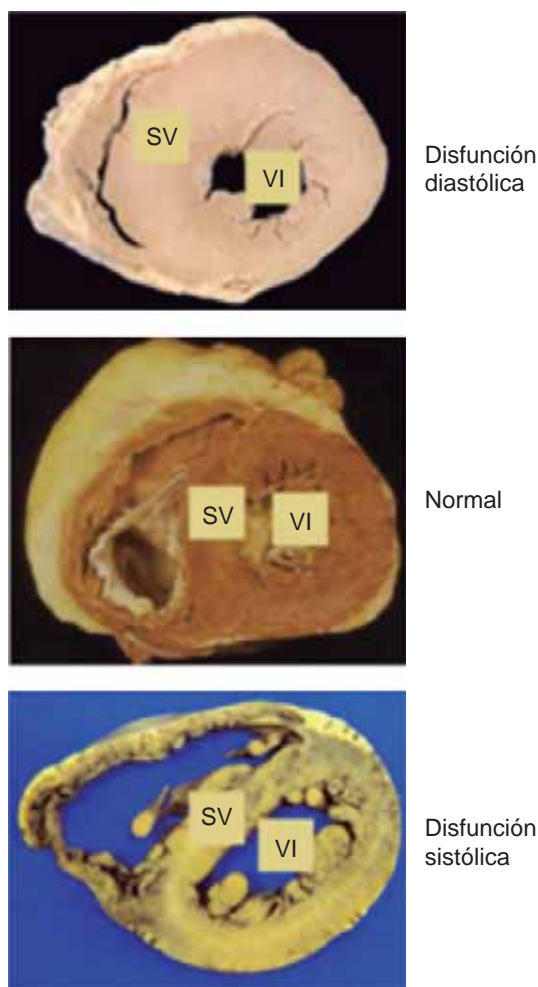


Figura 4. Remodelación estructural del ventrículo izquierdo.

de 1.5. En la fase temprana de disfunción diastólica existe disfunción en la relajación, donde la contracción auricular es vigorosa y la relación E/A disminuye a menos de 1.0. Con el progreso de la enfermedad, la capacidad de relajación del ventrículo izquierdo disminuye y se acompaña de un incremento de presión en la aurícula izquierda afectando la relación E/A a 2.0. El cateterismo cardíaco es el método de elección para diagnosticar falla diastólica. Sin embargo, en la práctica diaria, la utilización del ecocardiograma es el método no invasivo más utilizado^(3-5,12).

Se ha documentado en pacientes con disfunción diastólica mediante ecocardiografía que la anestesia general puede inducir cambios en las dimensiones cardíacas. Al momento de la inducción se puede observar un aumento en las cámaras en ambas aurículas y en el ventrículo derecho, pero de forma contraria, la cámara del ventrículo izquierdo se reduce. Estos cambios están asociados con la modificación del patrón de

llenado de ambos ventrículos. También se ha observado un aumento del flujo venoso hepático y pulmonar. La explicación a estos cambios obedece a los mecanismos de reducción del retorno venoso, efecto inotrópico negativo de los anestésicos y los efectos de la presión positiva sobre el pulmón (Figura 5)^(2,9,12,13).

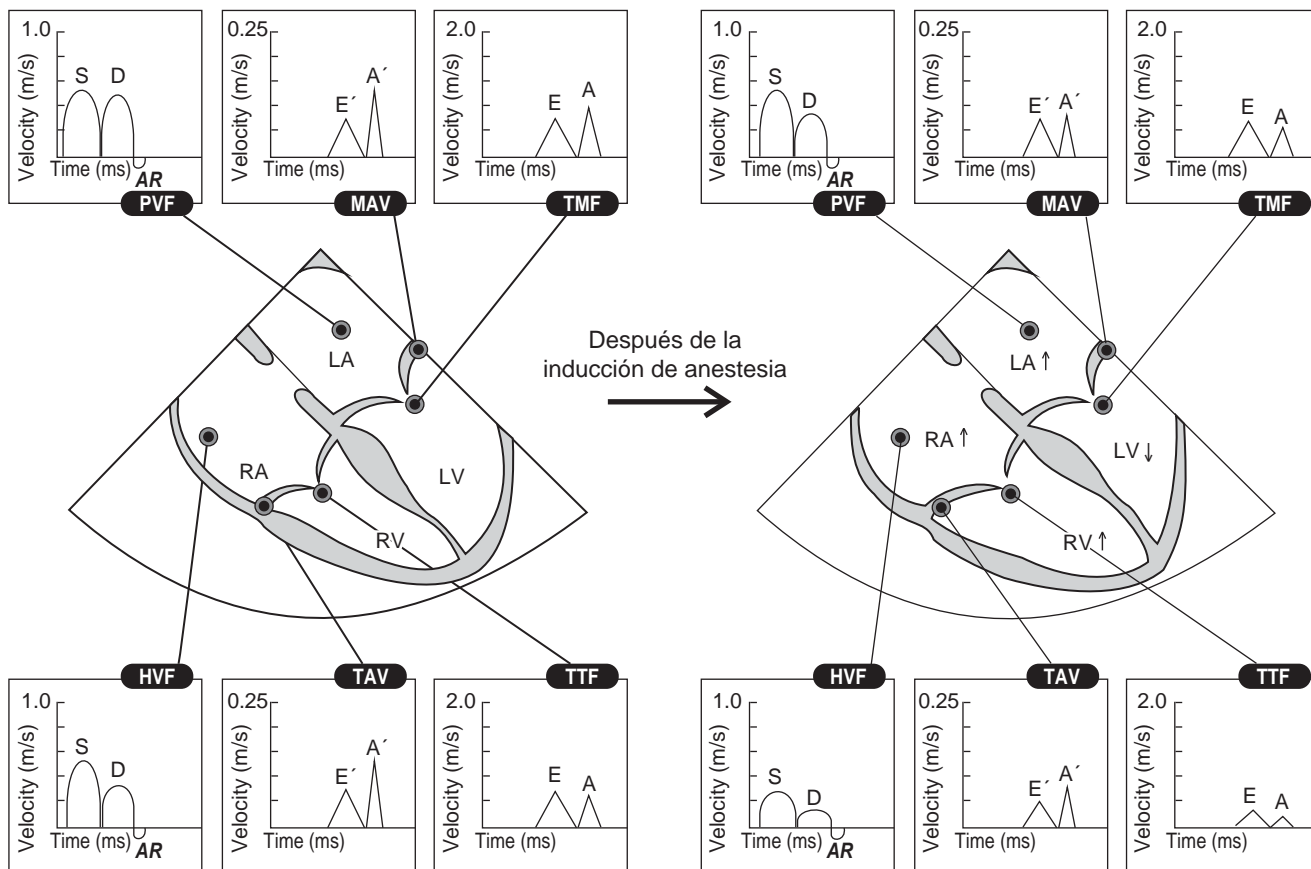
Los cambios de llenado en la inducción anestésica corresponden a que la anestesia general puede disminuir la precarga biventricular directamente por dilatación venosa derivada de los anestésicos y disminución del sistema nervioso simpático, del volumen latido, además de asociarse a efecto inotrópico negativo que podría alterar la función contráctil auricular y favorecer la dilatación biauricular, explicando la disminución del llenado ventricular^(2,14).

ANESTÉSICOS EN FALLA VENTRICULAR DIASTÓLICA

El sistema cardiovascular de individuos sanos cuenta con la capacidad de adaptación en diversas situaciones hemodinámicas, el gasto cardíaco es regulado primariamente por los cambios en la precarga (PDFVI), postcarga (RVS), frecuencia cardíaca y la contractilidad, y estos componentes pueden modificarse para mantener estabilidad hemodinámica sin repercusiones orgánicas, por el contrario, los pacientes con falla ventricular diastólica tienen la reversa cardíaca limitada y son mucho más sensibles a los cambios de postcarga que de precarga. Como consecuencia de esto, la vasodilatación arterial puede mejorar el gasto cardíaco, pero los fármacos con disminución del tono venoso (precarga) o de la frecuencia cardíaca pueden afectarlo, como ocurre con la mayoría de los anestésicos. Esta combinación de efectos de venodilatación y efecto inotrópico negativos de algunos anestésicos puede desencadenar deterioro cardiovascular. Elegir las drogas anestésicas o la combinación de éstas con otros fármacos puede minimizar los efectos deletéreos en este grupo de pacientes.

Es recomendado que en pacientes en donde sea posible la aplicación de anestesia regional, ésta sea la elección. Y en los casos donde se requiera la administración de anestesia general deberá procurarse mantener la estabilidad hemodinámica para preservar el gasto cardíaco y reducir al mínimo el trabajo miocárdico:

1. Preservación del gasto cardíaco. Hay tres factores fundamentales que mantienen el gasto, la precarga, postcarga y contractilidad. El ventrículo en disfunción diastólica debe tener el tiempo necesario para llenar la cámara, que se logra al mantener la presión venosa constante; el incremento de la frecuencia cardíaca también debe de evitarse, ya que ésta reduce el tiempo de llenado ventricular al reducir la diástole. La presencia de arritmias debe tratarse energicamente, sobre todo si son supraventriculares. El VDFVI depende



Resumen de los cambios en las cámaras cardíacas y en los patrones de llenado biventricular después de la administración de anestesia. TMF: velocidad de flujo transmitral; TTF: velocidad de flujo transtricúspide; PVF: velocidad del flujo pulmonar; HVF: velocidad del flujo venoso hepático; MAV: velocidad anular mitral; TAV: velocidad anular tricúspide. Las velocidades de flujo diastólico del pico temprano (E) y del pico tardío (A) se midieron por la velocidad de flujo transmitral TMF y la velocidad de flujo transtricúspide TTF. Las velocidades del flujo del pico sistólico (S), diastólico (D) y auricular inverso se midieron por la velocidad del flujo venoso hepático y la velocidad de flujo pulmonar. Las velocidades diastólicas del pico temprano (E') y pico tardío (A') se midieron por la velocidad anular mitral y la velocidad anular tricúspide. En el cuadro II se presenta el valor medio de cada medida de velocidad y la divergencia estándar.

Figura 5. Cambios en las cámaras cardíacas después de la administración de anestesia general (tomado de: Couture P. *Can J Anesth* 2009;56:357-65)⁽¹³⁾.

en gran medida de la contracción auricular, si la «patada auricular» se pierde como en la fibrilación auricular, la precarga disminuye de forma significativa y por consiguiente, el gasto cardíaco. Por último, la contractilidad debe mantenerse. En pacientes con insuficiencia cardíaca, el tono simpático se encuentra aumentado para mantener el gasto, siendo más susceptibles al colapso circulatorio durante la inducción de la anestesia, durante ésta se debe tener a la mano efedrina, aunque su administración debe ser gradual para evitar incrementos importantes de la frecuencia cardíaca. Inotrópicos como la dobutamina y los inhibidores de fosfodiesterasa o sensibilizadores al calcio

deben contemplarse en pacientes con descompensación perioperatoria.

2. Minimizar el trabajo miocárdico. La taquicardia, además de reducir el tiempo de llenado ventricular, también incrementa el consumo metabólico del oxígeno por el miocardio. Se deben considerar los eventos que pueden desencadenar taquicardia como la intubación, estímulo quirúrgico, hipovolemia, anemia, hipoxia, hipercapnia, dolor postoperatorio e incluso la presencia de náuseas y vómito. Debe contemplarse a la anestesia y analgesia efectiva, y como se mencionó anteriormente, la anestesia regional debe considerarse de elección donde el caso lo permita. La anestesia

regional bloquea la respuesta al estrés y puede proporcionar analgesia eficaz postoperatoria. Los efectos secundarios de la anestesia regional pueden ser potencialmente favorables. La reducción de la postcarga por vasodilatación arterial puede reducir el trabajo miocárdico, pero se deberá evitar la caída de la presión diastólica sistémica que en consecuencia puede afectar la presión de perfusión coronaria⁽¹⁻³⁾.

La mayoría de los anestésicos intravenosos e inhalados se asocian a depresión cardiovascular por diversos mecanismos: alteración del sistema simpático, de la función contráctil del miocardio o mediante la modificación de los mecanismos de control cardiovascular.

Las drogas como el etomidato y la ketamina han sido sugeridos como útiles en pacientes en donde está comprometida la estabilidad hemodinámica, sin embargo, existe poca evidencia sustentable sobre la utilización de estos fármacos en pacientes con falla ventricular⁽²⁾.

Etomidato

Sin duda es uno de los fármacos inductores más socorrido en pacientes inestables hemodinámicamente. Inductor que no inhibe el tono simpático, por ende, no afecta la función cardíaca de forma significativa y se asocia a mínimos cambios sobre la frecuencia cardíaca y la presión arterial, sin afectar la contractilidad cardíaca en pacientes con alteración de la relajación ventricular. Es un fármaco intravenoso que puede causar menos depresión cardiovascular a dosis de 0.15-0.25 mg/kg. Se ha documentado el efecto inotrópico negativo en dosis altas (> 0.3 mg/kg). Sprung y cols. reportaron los efectos de etomidato en pacientes con y sin falla contráctil en músculo cardíaco y hacen mención de que sin importar si existe o no falla, los efectos inotrópicos negativos aparecen en ambos grupos de manera similar. El mecanismo propuesto para explicar los efectos inotrópicos negativos del etomidato a dosis altas se sitúa en que disminuye la sensibilidad de las miofibrillas al calcio en el momento de la contracción o une a la disminución de la respuesta del retículo sarcoplásmico para liberar el calcio⁽¹⁵⁾. Desafortunadamente, el uso del etomidato sólo es recomendado como inductor anestésico con efectos deletéreos si se utiliza en infusión. El etomidato deprime la función adrenocortical por inhibición de la actividad de la 11-β-hidroxiylasa (enzima necesaria para la síntesis del cortisol) la aldosterona y otros esteroides. Después de una simple dosis, la supresión adrenal puede continuar de 5 a 8 horas, es por esto que el mantenimiento con etomidato no es recomendado^(2,15-17).

Ketamina

Es usada para la inducción anestésica en pacientes de alto riesgo debido a que mantiene los parámetros hemodinámi-

cos. El perfil de la ketamina sobre la función cardiovascular obedece a diversos mecanismos, incluidos el incremento de la actividad simpaticomimética por estimulación central del sistema nervioso autónomo y por la inhibición de la recaptación de catecolaminas intra y extraneuronales. Un punto importante del empleo de ketamina en pacientes de alto riesgo es el efecto inotrópico positivo, con aumento de la presión arterial, de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco. En pacientes con disfunción diastólica, la habilidad de la ketamina para mantener la estabilidad hemodinámica se ve reducida por diversos mecanismos: Primero. Taquicardia, situación que puede ser perjudicial al reducir el tiempo de llenado ventricular, además de incrementar el consumo metabólico de oxígeno por el miocardio. Segundo. Aumento de las resistencias vasculares sistémicas, al presentar elevación de las resistencias, el gasto energético y el estrés de la pared se ven afectados, pues la demanda es mayor y el aporte puede no ser el adecuado. Tercero. El efecto inotrópico positivo de la ketamina se acompaña de mayor liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico con incremento de la concentración de éste en el citosol, agravando la relajación ventricular. En pacientes medicados con β-bloqueadores, la administración de ketamina ha demostrado depresión cardiovascular por falta de respuesta del sistema simpaticomimético, y puede presentarse vasodilatación y depresión de la función contráctil^(17,18).

Propofol

El propofol está asociado a depresión cardiovascular, que se manifiesta con reducción de la presión arterial sistémica como resultado de la disminución del tono simpático y de las resistencias vasculares sistémicas. Tiene un efecto inotrópico negativo, particularmente mediado por una disminución en la recaptura del calcio por el retículo sarcoplásmico, y modula la fosforilación de las miofibrillas, mecanismos envueltos directamente sobre la relajación muscular del miocardio⁽¹⁹⁾. Sin embargo, en pacientes sin enfermedad cardiovascular la administración de propofol no afecta de forma clínica la función diastólica, pero en pacientes con falla cardíaca, este mecanismo puede terminar en colapso cardiovascular. Sobre los cambios electrocardiográficos, el uso de propofol se asocia a un incremento del intervalo P-R y QRS mayor al 6%, sin afectar el intervalo QT. Por otro lado, algunos autores han documentado mantener la fuerza de contracción del miocardio por un incremento en la sensibilidad de los miofilamentos al calcio, mediados por la proteína C-cinasa. En estudios ecocardiográficos, la administración de propofol agrava la disfunción diastólica con deterioro de la relajación del ventrículo izquierdo y del llenado temprano^(17,20-22).

Las consecuencias mayores con el uso de propofol en pacientes con disfunción diastólica están relacionadas con

la vasodilatación y reducción de la precarga al ventrículo izquierdo. Dosis bajas de propofol (< 1.5 mg/kg) pueden ser benéficas ya que reducen la precarga del VI, la postcarga y de la contractilidad, además del consumo metabólico de oxígeno por el miocardio. En pacientes con disfunción diastólica que requieren sedación superficial, la administración de propofol no agrava la disfunción^(21,23).

Recientemente se ha documentado sobre los efectos del propofol en la cardioprotección mediante un mecanismo diferente al del precondicionamiento miocárdico dependiente de los canales ATP-K. Los efectos cardioprotectores de propofol están relacionados con los efectos antioxidantes al inhibir la peroxidación de lípidos inducida por el estrés oxidativo de los organelos, preservando además el ATP miocárdico. Otro mecanismo propuesto, es que el propofol puede condicionar la protección miocárdica al inhibir la apertura de los poros de transición mitocondrial, evitando el flujo masivo de calcio al interior de la mitocondria y generar lisis celular^(21,24).

La administración de propofol en infusión se ha asociado con acidosis láctica y lisis celular con origen en la mitocondria. Biopsias de músculo cardíaco han evidenciado lisis mitocondrial con deficiencia en el metabolismo de la acil-carnitina por inhibición de la β -oxidación, interfiriendo en el metabolismo de los ácidos grasos, principal sustrato para la generación de ATP en el miocardio. Derivado del mismo mecanismo, los niveles de ácidos grasos se incrementan en el plasma lo que causa una elevación de catecolaminas endógenas, pero por otro lado, inhibe los receptores beta-adrenérgicos y la función de los canales sensibles al calcio, deteriorando aún más la función cardíaca^(21,25,26).

Tiopental

La administración de tiopental causa hipotensión hasta en un 30% durante los primeros 5 minutos y disminución del gasto cardíaco, además de aumentar la frecuencia cardíaca en un 20% siendo mayor al minuto de su administración, ambos efectos producen una reducción de la contractilidad miocárdica, con vasodilatación que pueden afectar los tiempos de llenado y la precarga. En pacientes con disfunción diastólica puede alterar el estado hemodinámico de forma brusca en un breve período de tiempo. Los efectos deletéreos sobre el volumen-latido condicionado por el tiopental están relacionados con la disminución de la función de acortamiento durante la sístole más que en la diástole.

Mather al comparar el tiopental y propofol observa que ambos producen disminución de la relación dp/dt_{max} y del volumen-latido con incremento del flujo sanguíneo coronario y de la frecuencia cardíaca, esta última poco apreciada con propofol, estos cambios ocurren dentro del primer minuto y medio, pero el gasto cardíaco, la presión arterial media y la presión venosa central se mantienen prácticamente sin cam-

bios. En el electrocardiograma, el intervalo QTc incrementa hasta en un 13% cuando se administra tiopental^(20,22).

Opioides

En general, los opioides tienen relativamente pocos efectos sobre la función cardíaca; no causan depresión, por el contrario, están relacionados con efectos cardioprotectores, con actividad antiarrítmica, especialmente las asociadas a isquemia-reperusión. Su mecanismo protector está relacionado a los efectos sobre el potencial de acción, donde prolongan el tiempo de despolarización, asociada a los receptores de los opioides δ y κ . Se ha documentado el efecto cardioprotector de la morfina y otros opioides al producir precondicionamiento farmacológico, mediado por los efectos de la proteína C-kinasa y a la activación de los canales ATP, tanto en la superficie celular como en la mitocondria y el retículo sarcoplásmico. El remifentanyl y fentanyl median esta respuesta a través de los receptores δ y κ . A dosis terapéuticas, los opiáceos no producen depresión miocárdica importante; pueden producir vasodilatación periférica tanto venosa como arterial, el empleo de este grupo de fármacos en los pacientes con disfunción diastólica debe estar enfocado a mantener la precarga para evitar un llenado insuficiente de las cámaras ventriculares y, aunque la disminución de las resistencias vasculares sistémicas puede disminuir el estrés de la pared y el consumo de oxígeno, se deberá prevenir la disminución de presión diastólica que pueda afectar la presión de perfusión coronaria^(14,17,27).

Anestésicos inhalados

Los anestésicos inhalados, incluidos el desflurano, sevoflurano, isoflurano y halotano, reducen la contractilidad miocárdica en forma dosis-dependiente al alterar la homeostasia del calcio, con deterioro de la función contráctil que se manifiesta hemodinámicamente con alteración de la relación presión sistólica final del ventrículo izquierdo-volumen del ventrículo izquierdo, con incremento de la PCP y de la PDFVI. El halotano produce aproximadamente un 20% mayor depresión contráctil que isoflurano, desflurano y sevoflurano⁽²⁸⁾. Este efecto inotrópico negativo es la causa principal por la cual los anestésicos inhalados reducen el gasto cardíaco. Este grupo de fármacos prolonga la relajación isovolumétrica y reduce el índice de llenado temprano del ventrículo izquierdo, sin afectar las propiedades elásticas del miocardio, es decir, se asocian al efecto inotrópico negativo pero no lusiotrópico negativo (relajación). Otro efecto más relacionado a los anestésicos volátiles es la reducción de la contribución auricular (patada auricular)^(23,29).

Se ha documentado sobre el isoflurano, sevoflurano y desflurano y los efectos cardioprotectores mediados por la acción de los canales ATP-K. Debido a los efectos inotrópicos negativos de estos agentes, estos pacientes suelen necesitar

de apoyo inotrópico. No se han documentado diferencias significativas entre el sevoflurano y desflurano sobre la función contráctil. La taquicardia que induce el isoflurano, y en menor medida el desflurano, podrían hacer suponer que al reducir el llenado ventricular podría reducir el gasto cardíaco. Sin embargo, los efectos sobre la relajación ventricular y la dinámica del llenado ventricular al prolongar la fase diastólica hacen seguro el empleo de los anestésicos inhalados en los pacientes con falla ventricular diastólica⁽²⁹⁾.

Específicamente, respecto a la función diastólica existen resultados contradictorios; algunos estudios mencionan un deterioro directo sobre la relajación diastólica y del llenado ventricular por los anestésicos volátiles. Otros mencionan efectos negativos indirectos sobre la función diastólica causada por la depresión de la función sistólica del VI⁽¹⁴⁾. Sin embargo, en un estudio reciente comparó los efectos a un CAM de la función diastólica con sevoflurano, desflurano e isoflurano; en el estudio se encontró que los tres anestésicos afectaron la función diastólica del VI en forma similar, siendo discretamente menos afectada con desflurano. El E' (refleja el movimiento del anillo mitral durante la fase de llenado rápido, y está relacionado con la relajación del miocardio), medido por ecocardiografía se redujo ligeramente más en el grupo con sevoflurano. Los tres anestésicos volátiles alteran la función auricular al presentar una disminución de la A' (es la velocidad anular que ocurre durante la última fase de llenado, se relaciona con la contracción auricular activa, puede ser utilizada como marcador de la función sistólica auricular global), el deterioro de la función auricular afecta de manera potencial la función diastólica (Figura 6)^(28,30).

Al comparar la administración de los anestésicos volátiles con anestesia endovenosa con administración de propofol en diversos estudios, se ha observado que la depresión causada por los primeros, rápidamente puede recuperarse tras su administración, mientras que en los pacientes con propofol los efectos depresores sobre la contractilidad, frecuencia cardíaca, presión arterial y vasodilatación pueden prolongarse por más de 30 minutos^(21,31).

CARDIOPROTECCIÓN CON ANESTÉSICOS INHALADOS

Los anestésicos volátiles inducen efectos cardiovasculares complejos y alteración sobre la homeostasia del calcio. Sin embargo, existen conflictos sobre los efectos que tienen en la función diastólica. Existen diversos estudios donde se han documentado efectos inotrópicos negativos con el uso de anestésicos volátiles y depresión sistólica, sin embargo, también se ha documentado que no afectan la función diastólica en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda⁽³⁰⁾.

En 1986, Reimer estudió la depleción del ATP en el origen del daño miocárdico en un modelo experimental en perros,

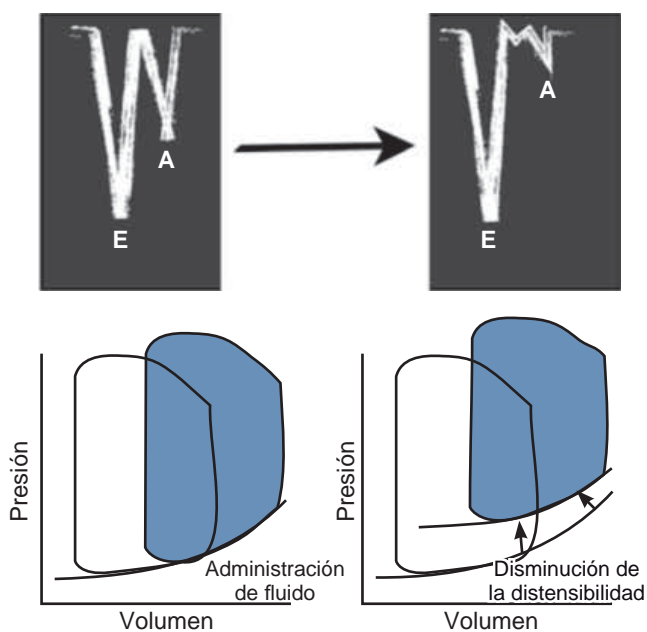


Figura 6. Comportamiento de la cámara ventricular izquierda con la administración de volumen y reducción de la distensibilidad.

el cual consistía en aplicar breves períodos de isquemia en el miocardio, esperando que a medida que éstas fueran sumándose, la disminución de ATP fuera mayor. Sin embargo, encontró que efectivamente existía una disminución de ATP en el primer episodio de isquemia, pero en los episodios restantes no había variación significativa en los niveles de ATP además de que no aparecía zona de infarto. Posteriormente Murry, basado en los resultados de Reimer, postuló que al someter el miocardio a períodos repetidos de isquemia, el consumo de ATP disminuía en el miocito como un proceso de adaptación a la isquemia, y comprobó su hipótesis al realizar una serie de períodos de isquemia de 5 minutos seguidos de 5 minutos de perfusión intercalados por un período de 40 minutos. Murry concluyó basado en sus observaciones los mismos generales implicados en la protección miocárdica: el primero debido a una reducción en el agotamiento de ATP y el segundo a la limitación de la acumulación de catabolitos durante los episodios de isquemia. Basado en sus observaciones concluyó que los breves períodos de isquemia y perfusión protegían del daño isquémico reduciendo en un 25% el tamaño del infarto⁽³²⁾.

Actualmente se considera que el preconditionamiento libera o activa mediadores como los de la adenosina, bradikinina, opioides, norepinefrina, radicales libres, inhibición de proteínas de unión de nucleótidos de guanina, proteína C-cinasa, y eventualmente en la mitocondria y en el sarcolema, la activación de canales ATP-K, que confieren cardioprotección durante el período de isquemia y perfusión.^(21,33) La vía

clásica de cardioprotección o preconditionamiento temprano ocurre dentro de las 2 a 3 horas. Una segunda ventana de cardioprotección ocurre después de las 12 a las 24 horas, es conocido como preconditionamiento tardío y puede durar hasta 72 horas. Contrario al preconditionamiento temprano, el tardío depende de la transcripción genética y de la síntesis de nuevas proteínas. Los anestésicos volátiles son lipofílicos y pueden fácilmente difundir hacia las membranas celulares y subcelulares. Es de esta manera como otros fármacos lipofílicos pueden alterar el transporte mitocondrial de electrones que puede actuar como un disparador del preconditionamiento y conducir a la activación de la proteína C-kinasa, a la apertura de canales de potasio y a la regulación diferencial genética⁽³³⁻³⁵⁾. Un importante marcador de la función mitocondrial es la reducción del NADH (adenin-dinucleótido de nicotinamida). La escasez de oxígeno durante la isquemia da paso a una acumulación anormal de NADH. Este mecanismo se ha descrito con diversos anestésicos inhalados (desflurano-sevoflurano), y éstos confieren mejor protección durante la isquemia, un mecanismo más involucrado en cardioprotección involucra a los poros de transición mitocondrial. En

condiciones de isquemia estos poros se abren permitiendo el flujo de calcio al interior de la célula con subsecuente lisis celular. Tanto el desflurano como el sevoflurano se han visto involucrados en este mecanismo evitando la apertura de estos poros, y por el mismo mecanismo, la entrada masiva de calcio al interior de la mitocondria preservando la función mitocondrial^(35,36).

Los cambios con sevoflurano y desflurano sobre la función diastólica son clínicamente irrelevantes. Sin embargo, los efectos de estos anestésicos sobre la función hemodinámica han mostrado afectar más la función sistólica tanto en la contracción auricular como en la ventricular⁽³⁰⁾. De Hert comparó los efectos sobre la cardioprotección de los anestésicos volátiles contra la anestesia total intravenosa, y dentro de los datos relevantes encontró que la mortalidad a un año de someter a pacientes a revascularización coronaria era del 12.3% en quienes se había administrado anestesia total intravenosa contra 3.3 y 6.9% para sevoflurano y desflurano, respectivamente. De la misma forma, los niveles de troponina I fueron mayores en este grupo de pacientes comparado con los que recibieron anestesia inhalada^(37,38).

REFERENCIAS

1. Aurigemma G, Zile M, Gaasch W. Contractile behavior of the left ventricle in diastolic heart failure. With emphasis on regional systolic function. *Circulation* 2006;113:296-304.
2. Magner JJ, Royston D. Heart failure. *Br J Anaesth* 2004;93:74-85.
3. Satpathy C, Mishra T. Diagnosis and management of diastolic dysfunction and heart failure. *Am Fam Physician* 2006;75:841-6.
4. Angeja B, Grossman W. Evaluation and management of diastolic heart failure. *Circulation* 2003;107:659-663.
5. Ramani G, Uber P, Mehra M. Chronic heart failure: contemporary diagnosis and management. *Mayo Clinic Proc* 2010;85:180-195.
6. Chemla D, Coirault C, Hebert J, Lecarpentier Y. Mechanics of relaxation of the human heart. *News Physiol Sci* 2000;15:78-83.
7. Guyton & Hall. *Textbook of Medical Physiology*. Chapter 9: Heart Muscle; the heart as a pump and function of the heart valves. 11th edition. Editorial Elsevier Saunders; 2006:103-114.
8. Vargas C. Fisiología cardiovascular. Capítulo 2. En: Luna P. *Anestesia en el cardiópata*. 2^a edición. Editorial Alfil; 2009: 11-22.
9. Matyal R, Skubas N, Sherman S, Mahmood F. Perioperative assessment of diastolic dysfunction. *Anesth Analg* 2011;113:449-72.
10. Mundiña-Weilenmann C, Vittone L, Said M, Mattiazzi A. Phospholamban: una pequeña proteína que regula la contractilidad miocárdica. *Rev Fed Arg Cardiol* 2001;30:651-8.
11. Eichhorn E, Willard J, Álvarez L, Kim A, Glamann D, Risser R, Grayburn P. Are contraction and relaxation coupled in patients with and without congestive heart failure? *Circulation* 1992;85:2132-2139.
12. Halley C, Houghtaling P, Khalil K, Thomas J, Jader W. Mortality rate in patients with diastolic dysfunction and normal systolic function. *Arch Intern Med* 2011;171:1082-1087.
13. Couture P, Denault A, Shi Y, Deschamps A, Cossette M, et al. Effects of anesthetic induction in patients with diastolic dysfunction. *Can J Anesth* 2009;56:357-65.
14. Armstrong C, Hoover J, Fox C, Field A, Richards T, Islam S. Anesthesia and congestive heart failure: Pathology, medical and surgery Management. *MEJ Anesth* 2006;18:825-51.
15. Sprung J, Ogletree M, Moravec C. The effects of etomidate on the contractility of failing and non failing human heart muscle. *Anesth Analg* 2000;91:68-75.
16. Forman S. Clinical and molecular pharmacology of etomidate. *Anesthesiology* 2011;114:695-707.
17. Bovill JG. Intravenous anesthesia for the patient with left ventricular dysfunction. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;10:43-48.
18. Hanouz J, Persehaye E, Zhu L, Lammens S, Lepage O, Massetti M, Babatasi G, et al. The inotropic and lusitropic effects of ketamine in human atrial myocardium: The effect of adrenoceptor blockade. *Anesth Analg* 2004;99:1689-95.
19. Filipovic M, Michaux I, Wang J, Hunziker P, Skarvan K, Seeherber M. Effects of sevoflurane and propofol on left ventricular diastolic function in patients with pre-existing diastolic dysfunction. *Br J Anaesth* 2007;98:12-18.
20. Mather LE, Duke CC, Ladd LA, Copeland SE, Gallagher G, Chang D. Direct cardiac effects of coronary site-directed thiopental and its enantiomers: A comparison to propofol in conscious sheep. *Anesthesiology* 2004;101:354-64.
21. Royse F, Liew D, Wright C, Angus J. Persistent depression of contractility and vasodilatation with propofol but not with sevoflurane or desflurane in rabbits. *Anesthesiology* 2008;108:87-93.
22. Riznyk L, Fijalkowska M, Przesmycki K. Effects of thiopental and propofol on heart rate variability during fentanyl-based induction of general anesthesia. *Pharmacological Reports* 2005;57:128-134.
23. Gare M, Parail A, Milosavljevic D. Conscious sedation with midazolam or propofol does not alter left ventricular diastolic performance in patients with preexisting diastolic dysfunction. A transthoracic echocardiography study. *Anesth Analg* 2001;93:865-71.
24. Gable BD, Shiga T, Murray PA, Damron DS. Propofol increases contractility during α_{1A} adrenoceptor activation in adult rat cardiomyocytes. *Anesthesiology* 2005;103:335-243.
25. Fudickar B. Propofol infusion syndrome: update of clinical manifestation and pathophysiology. *Minerva Anestesiol* 2009;75:339-44.

26. Salengros J, Velghe C, Bollens R, Engelman E, Barvais L. Lactic acidosis during propofol-remifentanyl anesthesia in an adult. *Anesthesiology* 2004;101:241-3.
27. Luna P, Serrano X, Lupi E, Pastelín G. Efecto de los opiáceos sobre el corazón. *Rev Mex Anest* 2006;29:92-102.
28. Filipovic M, Wang J, Michaux I, Hunziker P, Skarvan K, Seebeger D. Effects of halothane, sevoflurane and propofol on Leith ventricular diastolic function in humans Turing spontaneous and mechanical ventilation. *Br J Anaesth* 2004;94:186-92.
29. De Hert S, Cromheecke S, ten Broecke P, Mertens E, De Blier I, Stockman B, et 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.
30. Bollinger D, Seebeger M, Kasper J, Bernheim A, Schumann R, Skarvan K, et al. Different effects of sevoflurane, desflurane, and isoflurane on early and late Leith ventricular diastolic function in young healthy adults. *Br J Anaesth* 2010;104:547-54.
31. Lucchinetti E, Hoffer C, Bestmann L, Herberger M, Feng J, Zhu M, Furrer L, et al. Gene regulatory control myocardial energy metabolism predicts postoperative cardiac function in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology* 2007;106:444-57.
32. Murry C, Jannings R, Reimer K. Preconditioning with ischemia: a delay of letal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124-1136.
33. Riess M, Stowe D, Warltier D. Cardiac pharmacological preconditioning with volatile anesthetics: from bench to bedside? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;286:H1602-H1607.
34. Lucchinetti E, Aguirre J, Feng J, Zhu M, Suter M, Spahn D, Harter L, Zaugg M. Molecular evidence of late preconditioning alter sevoflurane inhalation in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2007;105:629-49.
35. Obal D, Dettwiler S, Favocchia C, Scharbatke H, Preckel B, Schlack W. The influence of mitochondrial KATP-channels in the cardioprotection of preconditioning and postconditioning sevoflurane in the rat *in vivo*. *Anesth Analg* 2005;101:1252-60.
36. Piriou V, Chiari P, Gateau-Roesch O, Argaud L, Muntean D, Salles D, Loufouat J, Gueugniadu P, Lehot J, Ovize M. Desflurane-induced preconditioning alters calcium-induced mitochondrial permeability transition. *Anesthesiology* 2004;100:581-8.
37. De Hert S, Vlasselaers D, Barbé R, Dekegel D, Donnadonni J, Milier J, Wouters P. A comparison of volatile and non volatile agents for cardioprotection during on-pump coronary surgery. *Anesthesia* 2009;64:954-960.
38. Gare M, Schwabe D, Hettrick D, Kersten J, Warltier D, Pagel P. Desflurane, sefovlurane and isoflurane affect left atrial active and passive mechanical properties and impair left atrial-left ventricular coupling *in vivo*. *Anesthesiology* 2001;95:689-98.