

Manejo específico de los halogenados en la paciente obstétrica con cardiopatía

Dr. Carlos Vargas-Trujillo*

* Médico Anestesiólogo Cardiovascular. Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez». Hospital Juárez de México.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los anestésicos inhalados actúan a nivel del sistema nervioso central interrumpiendo la transmisión sináptica normal por interferencia con la liberación de neurotransmisores en la terminal presináptica del nervio por alteración de la recaptación de neurotransmisores, por cambio en la unión del neurotransmisor a los receptores postsinápticos o por influencia sobre los cambios de conductancia iónica que siguen a la activación de los receptores postsinápticos por los neurotransmisores. Existe evidencia de la probable interacción directa con la membrana neuronal al unirse con lípidos y proteínas de la membrana neuronal, aunque también se sugiere la presencia de segundos mensajeros. Debido a que no está claro el mecanismo mediante el cual se produce la anestesia, se han postulado varias teorías a fin de explicar el mecanismo de acción.

Una de las teorías más aceptadas es la de Meyer-Overton en la cual se describe la correlación entre liposolubilidad de los anestésicos inhalados y el CAM y sugiere que la anestesia aparece cuando un número suficiente de moléculas de anestésico inhalado se disuelve en los lípidos de membrana celular. Esta teoría no describe cómo ocurre la anestesia, Mullins amplió esta teoría agregando la llamada hipótesis del volumen crítico, donde afirma que la absorción de moléculas anestésicas podría expandir el volumen de una región hidrófoba dentro de la membrana y consecutivamente deformar los canales necesarios para el flujo de iones sodio y el desarrollo de potencial de acción necesarios para la transmisión sináptica. De tal forma que la anestesia se produce con el aumento significativo en el volumen de los solventes hidrofóbicos y es reversible por compresión de la región hidrofóbica expandida de la membrana celular.

Se han postulado otras teorías como la del receptor proteico, la teoría de activación directa sobre el receptor GABA

y la teoría unitaria de la narcosis, pero sin que se haya encontrado evidencia total sobre estos mecanismos.

CONSIDERACIONES EN LA PACIENTE EMBARAZADA

Cerca del 1.5 a 2% de las pacientes embarazadas requieren de alguna intervención quirúrgica, por ende, de anestesia. En la Unión Americana 75,000 mujeres embarazadas requieren de cirugía no obstétrica; entre las más frecuentes se encuentran el cerclaje, cistectomía de ovarios, apendicectomía y colecistectomía, donde deben estar presentes los cambios fisiológicos propios del embarazo y los efectos de los fármacos sobre el binomio madre-producto.

La incidencia de operación cesárea se estima cerca del 40% en la Unión Americana, con una morbilidad y mortalidad 5 veces mayor al parto; en la década de los 90 constituyó la sexta causa de muerte materna relacionada con la anestesia, siendo la principal causa el manejo de la vía aérea.

Dentro de los cambios más relevantes durante el embarazo están un mayor volumen de distribución, aumento del gasto cardíaco, mayor agua corporal total, incremento de la filtración glomerular, mayor cantidad de ácidos grasos libres y esteroides, alteración de la actividad enzimática, disminución de albúmina sérica y mejoría en el intercambio alvéolo capilar, mismas que van a modificar el patrón de transferencia placentaria con repercusión directa sobre el producto⁽⁷⁾. Los fármacos a su vez se verán influenciados por tener un mayor volumen de distribución, vida media incrementada por alterarse la unión a proteínas, con mayor fracción libre de fármaco y mayor metabolismo tanto renal como hepático. Lo que cambiará los patrones de farmacocinética.

Con respecto a la placenta se habla de transferencia placentaria encontrando tres tipos.

1. Transferencia placentaria completa. Donde el fármaco pasa del ambiente materno al placentario y finalmente al producto con niveles equiparables, teniendo mismas concentraciones en los tres sitios. Tal ocurre con el magnesio, la digoxina, la cocaína y los barbitúricos.
2. Transferencia rápida fetal. Donde después de administrar el fármaco, éste pasa rápidamente del ambiente materno al fetal, logrando en este último la mayor concentración; los fármacos con este patrón son lorazepam, diazepam, ampicilina, penicilina y gentamicina.
3. Transferencia fetal incompleta. El fármaco administrado a la madre atraviesa mínimamente la barrera hemato-placentaria con mínimos efectos en el producto.

Los anestésicos inhalados en fases iniciales, en la inducción, tienen un mecanismo similar al de transferencia completa; posteriormente, una vez logrado el equilibrio, el comportamiento es de transferencia fetal incompleta.

La técnica de inducción universalmente recomendada en anestesia general superficial (anestesia «light») continúa siendo con tiopental sódico, succinilcolina y mantenimiento anestésico con halogenado a 0.5 CAM más 50% de óxido nítrico (N_2O) con el objeto de disminuir los efectos depresores de los anestésicos en el neonato.¹⁰ Sin embargo, se compromete el sistema neurovegetativo de la madre y la perfusión útero-placentaria, desde la liberación de catecolaminas al momento de la intubación e incisión quirúrgica, incrementando la presión arterial en la madre condicionada por vasoconstricción secundaria a la estimulación de los α -receptores, acompañado de incrementos en la frecuencia cardíaca, con disminución del gasto cardíaco y por consiguiente de la perfusión útero-placentaria que puede ser grave en pacientes pre-eclámpticas o en casos de sufrimiento fetal.

Actualmente se ha comprobado que la administración de halogenados a dosis analgésicas de 0.5 a 1 CAM con o sin N_2O , no demuestra mayor repercusión en el neonato, ni en la contracción uterina.

Los cambios fisiológicos durante el embarazo como el incremento en la ventilación alveolar y la disminución de la capacidad funcional residual explicarían porqué la paciente embarazada requeriría dosis convencionales de anestésico halogenado durante la operación cesárea; sin embargo, se ha asociado a los cambios hormonales durante el embarazo con reducciones de los requerimientos de anestésico. Se ha atribuido específicamente a la progesterona ser la responsable de la disminución de estos requerimientos por estar asociada con efectos directos sobre el sistema nervioso central disminuyendo la actividad eléctrica y sensorial favoreciendo sedación e incluso con pérdida de la conciencia. En mujeres embarazadas, las hormonas sexuales modulan la excitabilidad neuronal por efecto directo sobre los canales iónicos responsables de la neurotransmisión espinal y supraespinal.

En estudios realizados con desflurano se ha demostrado que los pacientes de sexo femenino requieren 20% más que los de sexo masculino; sin embargo, no se encuentran diferencias al comparar pacientes embarazadas con los de sexo masculino. En mujeres embarazadas se ha evidenciado que se requieren menos CAM con halotano, enflurano, isoflurano y sevoflurano. El CAM con la edad también se modifica en pacientes postmenopáusicas, requiriendo mayores dosis de halogenados, probablemente por tener menor niveles hormonales.

En pacientes sometidas a cirugía durante el primer trimestre del embarazo, debe evitarse el uso de óxido nítrico, pues se ha demostrado que afecta el metabolismo intracelular al inhibir la actividad metionina sintetasa, llave para la síntesis de S-denosil metionina y en el ciclo del tetrahidrofolato, afectando directamente los depósitos de mielina y folatos. De la misma forma, por otro lado, considerando la inmadurez del hígado en el producto, el halotano no debe ser empleado hasta después de rebasar el segundo trimestre del embarazo. No se ha detectado mutagenicidad en concentraciones que van de 0.1 a 30% en enflurano, isoflurano halotano ni desflurano; en el caso del sevoflurano, se ha observado daño al DNA persistiendo de 1 a 3 días después de la anestesia, sin que sea claro que estas lesiones sean secundarias al halogenado o al estrés quirúrgico.

MECANISMO DE CONTRACCIÓN UTERINA

Al término del embarazo al iniciar la labor de parto, tres grupos de proteínas contráctiles juegan un papel muy importante. Estas proteínas actúan dentro del útero, una vez que se inicia el trabajo de parto; el primer grupo son las que aumentan la interacción entre la actina y miosina, provocando la contracción del músculo; para que esta condición ocurra la actina debe pasar de una forma globular (como se encuentra durante la mayor parte del embarazo) a una forma filamentosa; también debe conectarse al citoesqueleto de la membrana celular para provocar tensión; el complejo actina-miosina es activado cuando es fosforilada la calmodulina y el calcio intracelular incrementa esta actividad; después de que se despolariza el miocito, existe un influjo importante de calcio al interior de la célula por los canales voltaje-dependientes de calcio, además de liberación intracelular de calcio favoreciendo aún más la interacción de la actina-miosina. El manejo de calcio antagonistas como la nifedipina impide el trabajo de parto al bloquear los canales de calcio dependientes de voltaje. Por otro lado, las prostaglandinas E y F, junto con la oxitocina, favorecen la apertura de los canales dependientes de voltaje, activando la proteína G, unida a la fosfolipasa C, estimulando la proteína C-cinasa (CPK) y al inositol trifosfato, liberando calcio de los depósitos intracelulares.

El siguiente grupo de proteínas es el que incrementa la excitabilidad de miocito-miocito. Antes de que dé inicio el trabajo de parto, el miocito mantiene un gradiente eléctrico negativo en el interior de la célula mediante la acción de la bomba Na-K ATPasa; el componente principal de este proceso es el canal de potasio que es regulado por los canales de calcio dependientes de voltaje que regula y permite la salida de potasio incrementando la diferencia del potencial de membrana celular haciendo menos probable la despolarización. Los efectos simpaticomiméticos de los receptores β_2 y β_3 que favorecen la apertura de los canales de potasio declinan al momento de la labor de parto favoreciendo la contracción celular.

El último grupo de proteínas promueve la conectividad intercelular. Un aspecto importante durante el trabajo de parto es la sincronía. Esta sincronía es conseguida por la conducción eléctrica a través de miofibrillas que transmiten la actividad eléctrica a las fibras cercanas de músculo uterino; esta activación de miocitos libera prostaglandinas que actúan de modo parácrino para despolarizar a miocitos cercanos, resultando en una ola de actividad cuando más y más miocitos son reclutados en cada contracción.

EFFECTOS SOBRE LA CONTRACCIÓN UTERINA

Los anestésicos volátiles, como el halotano, isoflurano, enflurano y sevoflurano pueden inducir atonía uterina, seguido de hemorragia durante la realización de cesárea o legados. Aunque no está claro el mecanismo por el que se presenta la atonía existe evidencia de que el calcio libre intracelular es un regulador primario de la contracción del músculo liso uterino, y los canales dependientes de calcio juegan un importante papel en el influjo de calcio al interior de la célula. Estudios sugieren directamente que los efectos del halotano, isoflurano y sevoflurano inhiben la contracción del músculo liso acompañado de una disminución de la entrada de calcio, dosis dependiente, por inhibición directa de los canales dependiente de calcio. Además se ha observado una disminución de la actividad de la oxitocina por los diferentes halogenados; por ejemplo, el halotano suprime la contracción inducida por la oxitocina en un 15%, el isoflurano en 67% y el sevoflurano en 57%. De la misma forma, Kalafi et al. encontraron relación directa sobre el bloqueo de canales K^+ ATP-sensitivos con sevoflurano inhibiendo las contracciones uterinas espontáneas.

EFFECTOS CARDIOVASCULARES DE LOS ANESTÉSICOS

Óxido nitroso. *In vitro* deprime directamente la contractilidad miocárdica. La presión arterial, el gasto cardíaco y la frecuencia esencialmente se mantienen sin cambios. La de-

presión miocárdica puede ser enmascarada en pacientes con enfermedad coronaria o hipovolemia severa, incrementa el tono vascular pulmonar y con ello la presión diastólica final del ventrículo derecho. Debe tenerse especial cuidado en pacientes preeclápticas, ya que estimula la liberación de catecolaminas endógenas favoreciendo la presencia de arritmias cardíacas y mayor vasoespasmio; por otro lado incrementa la presión intracraneal y consumo metabólico de oxígeno; no se ha evidenciado efectos directos sobre la contracción uterina.

Halotano. Disminuye dosis dependiente de la presión arterial por suprimir directamente la contracción miocárdica. 2 MAC de halotano reduce en un 50% la presión sanguínea y el gasto cardíaco; la supresión cardíaca se realiza por interferencia del intercambio en los canales de sodio y la utilización de calcio intracelular, condicionando un incremento en la presión del atrio derecho, inhibe los barorreceptores en el arco aórtico y la bifurcación carotídea causando disminución de la respuesta vagal y una compensación del ritmo cardíaco en situaciones de bajo gasto; también disminuye la velocidad de impulsos del nodo sinusal; no hay efecto directo sobre las resistencias vasculares sistémicas; a nivel cerebral disminuye las resistencias vasculares incrementando la presión intracraneal. A nivel uterino es el anestésico inhalado que reduce más el tono uterino por un doble efecto directo sobre los canales de calcio, disminuyendo la entrada de calcio a la célula y por disminuir su recaptación.

Isoflurano. A bajas dosis mantiene el gasto cardíaco y las resistencias vasculares sistémicas, dosis mayores a 1.5 CAM incrementa la frecuencia cardíaca compensando el gasto cardíaco con incremento en las resistencias vasculares por liberación de norepinefrina al plasma, es un vasodilatador coronario, pero en pacientes con lesiones en dichos vasos incrementa el secuestro en vasos con mala perfusión favoreciendo el llamado robo coronario. A nivel cerebral reduce el consumo metabólico de oxígeno, a nivel renal disminuye el flujo sanguíneo renal, la filtración glomerular y el gasto urinario, por lo que debe emplearse con cautela en pacientes con hipovolemia o hemorragia aguda. Puede emplearse con seguridad en pacientes eclápticas y preeclápticas siempre a dosis menores de 1 CAM. Los efectos sobre la contracción uterina son mínimos y parece sólo estar involucrado el bloqueo de canales iónicos al calcio en forma parcial.

Desflorano. Tiene un comportamiento similar al del isoflurano, sólo que a dosis mayores de 1 CAM tiene un discreto aumento en la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la presión arterial pulmonar. A nivel cerebral disminuye el consumo metabólico de oxígeno y la presión intracraneal; no ha demostrado afectar el flujo renal ni el gasto urinario; sobre los efectos directos sobre el útero no se ha evidenciado al momento efecto alguno.

Sevoflurano. Se ha demostrado discreta disminución de la frecuencia cardíaca y la presión arterial dosis dependiente; además de prolongar el intervalo QT, puede incrementar la presión intracraneal, misma que puede corregirse con hiperventilación, concentraciones mayores a 1.5 CAM disminuyen la presión intracraneal y el consumo metabólico de oxígeno por el miocardio. Disminuye discretamente el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración, favorece la presencia de atonía uterina siendo más evidente con dosis mayores a 1.5 CAM.

CONDICIONES ESPECIALES

Paciente cardíaca. Existen condiciones específicas en las cuales es importante mantener la resistencia vascular periférica, incluso la técnica de anestesia regional no está indicada por tener efectos directos sobre estas resistencias. Tal es el caso de la valvulopatía estenótica aórtica y la coartación de la aorta descendente. La paciente embarazada con estas alteraciones tiene imposibilidad para incrementar el gasto cardíaco por mantener las resistencias vasculares fijas. Durante el embarazo se incrementa la presión diastólica final del ventrículo izquierdo y la presión sistólica del mismo, condicionando mayor riesgo de falla cardíaca e isquemia; entonces el manejo de los halogenados debe estar encaminado hacia los efectos directos sobre el miocardio y las resistencias vasculares; el halotano y el sevoflurano, por disminuir la respuesta de impulsos provenientes del nodo sinusal, favorecen directamente el tiempo de llenado ventricular incrementando el estrés de la pared, y por ende la presión pico-pico entre la cámara ventricular y la aórtica; existe una relación inversa entre el estrés de la pared y la fracción de eyección, y si el remodelamiento hipertrófico es inadecuado el estrés de la pared será mayor. Por otro lado, disminuyen las resistencias vasculares periféricas dosis dependiente, aumentando la complianza vascular, condicionando una disminución de la postcarga del ventrículo izquierdo que podría favorecer la velocidad de flujo transaórtico y la presencia de síntomas severos como angina, datos de baja perfusión cerebral o falla cardíaca congestiva. El isoflurano, por otra parte, mantiene o incrementa de forma discreta las resistencias vasculares, manteniendo la presión de perfusión favorecida por su efecto cronotrópico positivo; dosis mayores a 1.5

CAM se han asociado con incrementos considerables de las resistencias vasculares; estas elevaciones, resultan importantes, disminuyen la fracción de eyección. El desflurano, al tener mínimos efectos sobre las resistencias vasculares periféricas, es uno de los fármacos que pueden emplearse en estas condiciones. Por el riesgo de presentar hipoperfusión cerebral o incluso en situaciones que se haya presentado síncope, el enflurano debe evitarse por tener el umbral más bajo a la actividad convulsiva.

En pacientes con estenosis valvular mitral con presión pulmonar alta, debe evitarse el uso de desflurano por estimular de forma directa las resistencias pulmonares y la presión diastólica final del ventrículo derecho; el isoflurano debe manejarse a dosis menores a 1 CAM para evitar sus efectos directos sobre la frecuencia cardíaca, ya que este tipo de pacientes deben manejar frecuencias cardíacas bajas para tener un llenado ventricular izquierdo adecuado.

Aunque la enfermedad preecláptica no es considerada en el rubro de la paciente cardíaca, los cambios fisiopatológicos de ésta tiene importantes repercusiones hemodinámicas. Valhard, desde 1918, describió en esta patología el concepto de vasoespasmo, basado directamente en la observación de pequeños vasos sanguíneos al fondo de ojo y en la conjuntiva bulbar; esta constricción vascular condiciona mayor resistencia y consecuentemente mayor hipertensión, al mismo tiempo de presentar daño endotelial con fuga intersticial y activación de plaquetas, fibrinógeno y desnaturización de proteínas, llevando a la paciente preecláptica a una mala distribución del flujo sanguíneo, isquemia, necrosis y a lesión orgánica; por otro lado, las mujeres con preeclampsia también desarrollan una mayor respuesta a los vasopresores como norepinefrina y angiotensina II y disminuyen la producción de prostaglandinas, principalmente la PGI₂ y la producción de óxido nítrico que son potentes vasodilatadores sintetizados de L-arginina por células endoteliales. Con estas condiciones que se presentan en la paciente preecláptica, es necesario conocer los efectos de los anestésicos inhalatorios sobre las resistencias vasculares y su efecto directo sobre el óxido nítrico; paradójicamente, el óxido nítrico incrementa la presión intracraneal; en eclampsia se ha demostrado que existe pérdida de la autorregulación cerebral que lleva al desencadenamiento de convulsiones.

www.medigraphic.com