

## Xenón

Dr. Raúl Carrillo-Esper,\* Dr. Rogelio Sánchez-García,\*\* Dra. Elsa Elisa Jiménez-Morales\*\*\*

- \* Academia Mexicana de Cirugía, Academia Nacional de Medicina. Jefe UTI, Fundación Clínica Médica Sur.
- \*\* Residente de la Especialidad de Medicina del Enfermo Adulto en Estado Crítico.
- \*\*\* Residente de la Especialidad de Anestesiología.

### *Solicitud de sobretiros:*

Dr. Raúl Carrillo-Esper  
Colegio Mexicano de Anestesiología, A.C.  
Nueva York No. 32 despacho 803  
Col. Nápoles, CP 03810  
México, D.F. Tels 5669-1457  
E-mail: seconcapcma@mail.medinet.net.mx

*Recibido para publicación:* 05-01-09  
*Aceptado para publicación:* 13-02-09

### RESUMEN

El Xenón es un gas presente en muy bajas concentraciones en la atmósfera terrestre. Tiene propiedades anestésicas y analgésicas, destacando la neuroprotección y estabilidad hemodinámica. Se ha demostrado en un buen número de estudios clínicos su seguridad y eficacia en la práctica de diversos procedimientos anestésicos/quirúrgicos pero su elevado costo de producción ha limitado su empleo en la práctica cotidiana. El objetivo de este trabajo es revisar los conceptos actuales de este interesante gas anestésico.

**Palabras clave:** Xenón, neuroprotección, anestesia.

### SUMMARY

*Xenon is a gas that is present at very low concentrations in the earth atmosphere. It has anesthetic and analgesic properties, especially neuroprotection and hemodynamic stability. It has been demonstrated by a good number of clinical studies that xenon is very efficient and secure in diverse anesthetic/surgical procedures. However, and due to its high production cost, its use is limited in daily medical practice. The objective of this work is to review the current concepts about this interesting anesthetic gas.*

**Key words:** Xenon, neuroprotection, anesthesia.

### INTRODUCCIÓN

El xenón deriva su nombre del griego, «extraño», debido a su escasa presencia en el planeta, ya que representa el 8.75 x 10<sup>-6</sup>% de los gases atmosféricos. En forma natural, existen nueve isótopos del cual el xenón<sup>(1)</sup>, con un peso atómico medio de 131.293, es el más abundante.

Fue descubierto en 1898 por Traves y Ramsay, es el elemento número 54 en la tabla periódica de los elementos y existe como gas monoatómico. Se produce por medio de destilación fraccional del aire, y actualmente tiene varias aplicaciones, entre las que destacan el láser, lámparas de alta intensidad, como mecanismo de propulsión en aeronaves, tubos de rayos X y como gas anestésico.

El xenón se ha utilizado en forma experimental en anestesia desde el año 1950, y se ha demostrado en cientos de pacientes quirúrgicos su seguridad y efectividad<sup>(1)</sup>.

Sus beneficios en la estabilidad anestésica, hemodinámica y protección neurológica no se han igualado por otro gas, pero su alto costo ha limitado la expansión en su uso<sup>(2)</sup>.

En los últimos diez años, se ha renovado el interés por su uso, ya que los clínicos y los investigadores han encontrado en el xenón un probable sustituto para el óxido nítrico<sup>(3)</sup>.

Estudios recientes han demostrado las siguientes ventajas del xenón sobre otros anestésicos inhalados:

- a) Beneficio farmacocinético como resultado del coeficiente de partición sangre/gas muy bajo, lo que resulta en un inicio rápido de acción<sup>(4)</sup>.
- b) Menor depresión cardiovascular<sup>(5)</sup>.
- c) Neuroprotección<sup>(6)</sup>.
- d) Analgesia profunda<sup>(7)</sup>.

El objetivo de este trabajo es revisar los conceptos actuales del xenón como gas anestésico.

## MECANISMO DE ACCIÓN

El xenón ha demostrado inhibir los receptores de N-metil-D-Aspartato (NMDA) en forma no competitiva, además de un efecto menor sobre los receptores GABA<sub>A</sub>, y glutamatergicos no NMDA. Los efectos presinápticos del xenón son mínimos, esto se ha demostrado en los canales iónicos dependientes de voltaje en miocardio, los cuales no se ven afectados aun en concentraciones clínicamente importantes de xenón<sup>(8)</sup>.

Yamakura y colaboradores demostraron, posteriormente, que el xenón y el óxido nitroso pueden inhibir los receptores nicotínicos para la acetilcolina, y es importante recordar que la activación de estos receptores provoca antinocicepción<sup>(10)</sup>.

Estudios recientes han postulado la probable implicación de los canales de potasio de dominio de dos poros (TREK y TASK, por sus siglas en inglés) los cuales modulan la excitabilidad neuronal, y que son activados por el xenón. El 80% de la actividad sobre estos receptores, la tiene sobre los canales TREK-1, y un pobre efecto sobre los TASK-3. La activación de estos canales lleva a la hiperpolarización neuronal lo cual reduce su excitabilidad, manteniendo un adecuado nivel anestésico en los pacientes<sup>(11)</sup>.

Por lo tanto, no es posible hasta ahora, determinar con precisión cuál de los efectos sobre los distintos canales iónicos antes mencionados son los responsables de los efectos analgésicos y anestésicos del xenón, aunque la tendencia de las investigaciones sugiere que el antagonismo de los receptores NMDA sean en buena parte los responsables<sup>(10)</sup>.

## CONCENTRACIÓN ALVEOLAR MÍNIMA

Cullen y colaboradores estimaron un valor de 71% a una atmósfera de presión, aunque estudios posteriores han demostrado que es menor al 63%<sup>(12)</sup>. Es de tomar en cuenta, que los estudios que han dado los resultados mencionados, se realizaron usando algún otro gas anestésico como halotano o sevoflurano, y esto dado que la posibilidad de provocar hipoxia en pacientes a los que sólo se administra xenón en un circuito cerrado a concentraciones mayores de 70% es muy alta<sup>(13)</sup>.

## PROPIEDADES ANESTÉSICAS

El xenón tiene un coeficiente de partición sangre/gas de 0.1153<sup>(3)</sup>, considerablemente más bajo que otros gases anestésicos (óxido nitroso 0.47, sevoflurano 0.65, desflurano 0.42), lo que condiciona tiempos de inducción y emergencia muy cortos, y en procedimientos anestésicos prolonga-

dos el xenón no incrementa el tiempo de emergencia. Dingley y colaboradores reportaron un tiempo de emergencia menor para el xenón cuando se compara en pacientes con una misma profundidad anestésica a base de propofol (3 minutos 11 segundos vs 25 minutos 23 segundos)<sup>(14)</sup>. Estas características lo posicionan como una buena alternativa en cirugía ambulatoria y en pacientes sometidos a cirugía cardíaca en donde una emergencia rápida y estabilidad hemodinámica son prioritarios<sup>(15)</sup>.

## EFFECTOS CARDIOVASCULARES

Lachmann sugiere que la estabilidad hemodinámica del xenón es el resultado de la baja estimulación simpática, lo que se demostró mediante la estabilidad en los niveles de epinefrina durante la anestesia con xenón. Comparando la anestesia por xenón con la de óxido nitroso, se requiere menos fentanyl para mantener estabilidad hemodinámica con el primero<sup>(2)</sup>.

Dingley y colaboradores demostraron que en pacientes postoperados de cirugía cardíaca no existieron cambios significativos en la presión arterial media, frecuencia cardíaca, presiones de llenado ventricular, y resistencias vasculares sistémicas en quienes se utilizó xenón, a diferencia de aquellos pacientes en quienes fue utilizado propofol<sup>(16)</sup>.

La función ventricular estudiada mediante ecocardiografía transesofágica, no se altera cuando se utiliza xenón como anestésico. En forma experimental también se comprobó este hecho mediante el aislamiento de fibras miocárdicas de cerdos de Guinea, en donde se comparó el efecto del xenón y de isoflurano; este último deprimió la fuerza de contracción ventricular en un 30% mientras que el xenón no tuvo ningún efecto<sup>(9)</sup>. En un estudio donde se involucraron 20 pacientes sometidos a bypass coronario, el xenón, a diferencia del óxido nitroso, no provocó deterioro de la función ventricular, y el gasto cardíaco y el tono simpático se mantuvo, aun en aquellos pacientes que ya presentaban reservas cardiovasculares limitadas, lo que mostró el beneficio de su uso en paciente con disfunción miocárdica<sup>(17)</sup>.

## NEUROPROTECCIÓN

La activación de los receptores de NMDA es parte fundamental de los procesos fisiológicos que median el daño y muerte neuronal en varios tipos de lesiones, y, como ya se comentó, el xenón bloquea estos receptores<sup>(18)</sup>. Esta observación ha dado origen a múltiples investigaciones en modelos animales en un intento de describir sus efectos neuroprotectores.

En un primer estudio en donde se utilizaron cultivos de neuronas y glia de ratones, se provocó daño mediante la administración de NMDA, glutamato o privación de oxí-

geno. En todos los casos, el xenón mostró neuroprotección, utilizando MAC menor de 63% que es la estimada para dicho gas, lo que sugiere que a diferencia de otros gases anestésicos, la neuroprotección puede llevarse a cabo mediante MAC subanestésica, lo que lo hace útil en escenarios fuera del quirófano<sup>(19)</sup>.

En otro estudio llevado a cabo en ratas, las cuales fueron sometidas a daño neurológico mediante el empleo de un modelo de bypass cardiopulmonar, se demostraron los beneficios bioquímicos y morfológicos del xenón a nivel neurológico, ya que la disfunción neurocognitiva fue menor en el grupo del xenón que en el grupo en donde se utilizaba otro antagonista selectivo de los receptores de NMDA (Dizolcipina)<sup>(20)</sup>.

Es importante resaltar que los últimos estudios animales han mostrado que durante los primeros minutos de la administración del xenón, el flujo sanguíneo cerebral se incrementa, lo que se piensa puede ser manejado con algunas otras estrategias como la hiperventilación controlada, favoreciendo al paciente con los efectos neuroprotectores del xenón<sup>(21)</sup>.

En relación al metabolismo cerebral se han realizado estudios como el de Frietsch y colaboradores en donde no se pudo demostrar incrementos significativos en el metabolismo, aunque el uso de glucosa cerebral disminuyó en 18 de 40 estructuras cerebrales estudiadas<sup>(21)</sup>, mientras que en el estudio de Plougmann, el xenón no parece ser metabólicamente neutral, ya que encontró fluctuaciones en las diferencias arteriovenosas de oxígeno. Por esta razón son necesarios más estudios que evalúen el efecto del xenón sobre el metabolismo cerebral<sup>(22)</sup>.

## PROPIEDADES ANALGÉSICAS

En los estudios realizados hasta este momento el xenón tiene una mayor acción analgésica que el óxido nitroso, el cual es el único gas anestésico con verdaderas propiedades analgésicas. Cuando se compararon los efectos de ambos gases en el ámbito clínico, aquellos pacientes en quienes se utilizó xenón requirieron dosis más bajas de fentanyl y también disminuyeron las dosis de otros analgésicos como suplemento<sup>(2)</sup>.

Cuando se comparó el xenón con el sevoflurano en cuanto a sus características analgésicas, se demostró que en los pacientes en quienes se utilizaba xenón como gas anestésico, se bloqueaba la respuesta cardiovascular a las incisiones con el triple de eficacia, utilizando concentraciones MAC equivalentes<sup>(23)</sup>.

El estudio de Adachi y colaboradores, permitió postular que la acción antinociceptiva del xenón era mayor a nivel de la médula espinal que la provocada por el óxido nitroso, en la cual no se involucran las vías inhibitoras descendentes,

y tampoco ningún antagonista opioide y alfa dos adrenérgico<sup>(24)</sup>.

## EFFECTOS SISTÉMICOS DEL XENÓN

Hasta este momento, no se han encontrado efectos deletéreos del xenón sobre algún órgano. Con respecto a la coagulación y al sistema inmune, existen estudios que han descartado efectos secundarios producidos por el xenón<sup>(25-27)</sup>. No existen reportes de hipertermia maligna, efectos mutagénicos, carcinogénicos, o de alergias<sup>(28)</sup>.

## EQUIPO NECESARIO PARA LA DISTRIBUCIÓN Y ADMINISTRACIÓN DEL XENÓN. IMPLICACIONES ECONÓMICAS

La dificultad para recuperar el xenón de la atmósfera, representa la principal limitante para su uso, ya que para extraer un litro de este gas, se precisa un gasto de aproximadamente 10 dólares. El Grupo de Estudio para el Xenón, determinó que para una cirugía de 4 horas de duración, en un paciente ASA I de 70 kilogramos, costaría alrededor de 356 dólares, es decir, 90 dólares por hora de anestesia. Dingley y colaboradores, en base a su experiencia en el uso del xenón con circuitos cerrados, y cirugías prolongadas, sugieren que des-



**Figura 1.** Se muestra el dispositivo de administración de xenón para procedimientos anestésicos.

pués de cuatro horas de su administración, el costo es comparable al de otros anestésicos (Figura 1)<sup>(29)</sup>.

Entre otros beneficios del xenón, y dado que es un componente normal de los gases atmosféricos, no representa un riesgo de contaminación, a diferencia del óxido nitroso, el cual tarda alrededor de 120 años en degradarse<sup>(30)</sup>.

Hasta el día de hoy, no existen mecanismos que permitan el reciclamiento de este gas, lo que podría romper la barrera económica para su uso en la práctica cotidiana.

## CONCLUSIONES

El xenón es un gas con propiedades anestésicas que tiene un peculiar mecanismo de acción. Se caracteriza por mantener estabilidad hemodinámica, proveer analgesia profunda y potente neuroprotección. En diversos estudios clínicos ha demostrado su amplio margen de seguridad y la facilidad técnica de aplicación, así como ciertas ventajas sobre otros anestésicos inhalados, pero su elevado costo ha limitado su uso en la práctica cotidiana de la anestesiología.

## REFERENCIAS

- Cullen SC, Gross EG. The anaesthetic properties of xenon in animals and human beings, with additional observations on krypton. *Science* 1951;113:580-582.
- Lachmann B, Armbruster S, Schairer W. Safety and efficacy of xenon in routine use as an inhalational anaesthetic. *Lancet* 1990;335:1413-1418.
- Goto T, Suwa K, Uezono S, Ichinose F, Uchiyama M, Morita S. The blood-gas partition coefficient of xenon may be lower than generally accepted. *Br J Anaesth* 1998;80:255-261.
- Nakata Y, Goto T, Morita S. Comparison of inhalation inductions with xenon and sevoflurane. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:1157-1218.
- Boomsma F, Rupprecht J, Man in 't Veld AJ, de Jong FH, Dzoljic M, Lachmann B. Haemodynamic and neurohumoral effects of xenon anaesthesia. A comparison with nitrous oxide. *Anaesthesia* 1990;45:273-281.
- Ma D, Wilhelm S, Maze M, Franks NP. Neuroprotective and neurotoxic properties of the 'inert' gas, xenon. *Br J Anaesth* 2002;89:739-746.
- Nakata Y, Goto T, Saito H. Plasma concentration of fentanyl with xenon to block somatic and hemodynamic responses to surgical incision. *Anesthesiology* 2000;92:1043-1051.
- De Sousa SL, Dickinson R, Lieb WR, Franks NP. Contrasting synaptic actions of the inhalational general anesthetics isoflurane and xenon. *Anesthesiology* 2000;92:1055-1111.
- Stowe DF, Rehmer GC, Kwok WM, Weigt HU, Georgieff M, Bosnjak ZJ. Xenon does not alter cardiac function or major action currents in isolated Guinea pig hearts or myocytes. *Anesthesiology* 2000;92:516-528.
- Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM, Mennerick S. Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nature Med* 1998;4:460-463.
- Sanders RD, Ma D, Maze M. Xenon: elemental anesthesia in clinical practice. *British Medical Bulletin* 2005;71:115-135.
- Cullen SC, Eger EI, Cullen BF, Gregory P. Observations on the anesthetic effect of the combination of xenon and halothane. *Anesthesiology* 1969;31:305-314.
- Nakata Y, Goto T, Ishiguro Y. Minimum alveolar concentration (MAC) of xenon with sevoflurane in humans. *Anesthesiology* 2001;94:611-615.
- Goto T, Nakata Y, Saito H, Ishiguro Y, Niimi Y, Morita S. The midlatency auditory evoked potentials predict responsiveness to verbal commands in patients emerging from anesthesia with xenon, isoflurane, and sevoflurane but not with nitrous oxide. *Anesthesiology* 2001;94:782-791.
- Cheng DC, Karski J, Peniston C. Early tracheal extubation after coronary artery bypass graft surgery reduces costs and improves resource use. A prospective, randomized, controlled trial. *Anesthesiology* 1996;85:1300-1310.
- Dingley J, King R, Hughes L. Exploration of xenon as a potential cardiostable sedative: a comparison with propofol after cardiac surgery. *Anaesthesia* 2001;56:829-864.
- Ishiguro Y. Cardiovascular effects of xenon. *Int Anesthesiol Clin* 2001;39:77-84.
- Lipton SA, Rosenberg PA. Excitatory amino acids as a common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med* 1994;330:613-622.
- Wilhelm S, Ma D, Maze M, Franks NP. Effects of xenon on *in vitro* and *in vivo* models of neuronal injury. *Anesthesiology* 2002;96:1485-1491.
- Ma D, Yang H, Lynch J, Franks NP, Maze M, Grocott HP. Xenon attenuates cardiopulmonary bypass-induced neurologic and neurocognitive dysfunction in the rat. *Anesthesiology* 2003;98:690-698.
- Frietsch T, Bogdanski R, Blobner M, Werner C, Kuschinsky W, Waschke KF. Effects of xenon on cerebral blood flow and cerebral glucose utilization in rats. *Anesthesiology* 2001;94:290-297.
- Plougmann J, Astrup J, Pedersen J, Gyldensted C. Effect of stable xenon inhalation on intracranial pressure during measurement of cerebral blood flow in head injury. *J Neurosurg* 1994;81:822-828.
- Fujinaga M, Maze M. Neurobiology of nitrous oxide-induced antinociceptive effects. *Mol Neurobiol* 2002;25:167-189.
- Miyazaki Y, Adachi T, Utsumi J, Shichino T, Segawa H. Xenon has greater inhibitory effects on spinal dorsal horn neurons than nitrous oxide in spinal cord transected cats. *Anesth Analg* 1999;88:893-897.
- Horn NA, Hecker KE, Bongers B, Baumert HJ, Reyle-Hahn SM. Coagulation assessment in healthy pigs undergoing single xenon anesthesia and combinations with isoflurane and sevoflurane. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;45:634-638.
- de Rossi LW, Horn NA, Baumert JH. Xenon does not affect human platelet function *in vitro*. *Anesth Analg* 1993;77:635-640.
- Bedi A, McBride WT, Armstrong MA, Murray JM. Xenon has no effect on cytokine balance and adhesion molecule expression within an isolated cardiopulmonary bypass system. *Br J Anaesth* 1999;83:546-560.
- Burov NE, Kornienko LI, Makeev GN, Portapov VN. Clinical and experimental study of xenon anesthesia. *Anesteziol Reanimatol* 1998;23:56-60.
- Rossaint R, Reyle HM, Schulte AM. Xenon Study Group (2003) Multicenter randomized comparison of the efficacy and safety of xenon and isoflurane in patients undergoing elective surgery. *Anesthesiology* 2003;98:6-13.
- Goto T. Is there a future for xenon anesthesia? *Can J Anesth* 1999;46:335-338.