

## Neuroprotección farmacológica durante cirugía cardíaca y circulación extracorpórea

Dr. Francisco Javier Molina-Méndez\*

\* Jefe del Departamento de Anestesiología Cardiovascular. Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez» México, D.F.

El concepto de neuroprotección equivale a mejorar la tolerancia de las células cerebrales a la isquemia, interviniendo así en el proceso de recuperación funcional.

A pesar de las investigaciones por más de 30 años en neuroprotección por diferentes investigadores, el déficit neuropsicológico después de cirugía cardíaca permanece como una causa importante de morbilidad postoperatoria. La intervención farmacológica es uno de los métodos más importantes de neuroprotección durante cirugía cardíaca.

Existen factores que contribuyen a la disfunción neurológica y neurocognitiva después de cirugía cardíaca, los cuales pueden recaer en dos categorías: Aquellos que pueden ser modificados (Embolismo cerebral, ateroma aórtico, duración de la circulación extracorpórea y perfusión cerebral, manejo ácido-base, y temperatura) y aquellos que no pueden ser modificados (características de los pacientes y comorbilidades preoperatorias).

La incidencia de disfunción del sistema nervioso central después de cirugía cardíaca ha permanecido casi constante durante los últimos 30 años. La incidencia de stroke postoperatorio oscila entre 3-9% en pacientes mayores de 75 años de edad. La incidencia de disfunción neurocognitiva en pacientes postoperados de injertos aortocoronarios oscila entre 79-88% dentro de la primera semana del postoperatorio. Existen comunicaciones de estudios que reportan una proporción de 22.5% de déficit cognitivo hasta 2 meses después de cirugía cardíaca.

Existen cientos, si no miles, de agentes potenciales solos o combinados que tienen un potencial teórico para proteger el cerebro.

Agentes neuroprotectores farmacológicos utilizados en trabajos publicados en cirugía cardíaca: Acadesine, aprotinina, betabloqueadores, inhibidores del complemento C5, dextrometorfanos, gangliosidos- GMI, lidocaína, nimodipina, pergorgotefina, antagonistas del factor activador de plaquetas, propofol, prostaciclina, remacemide, tiopental, etc.

### AGENTES GABA (ÁCIDO GAMMA-AMINOBUTÍRICO)

**Barbitúricos.** En 1974, Michenfelder demostró en perros que los barbitúricos reducen la tasa metabólica cerebral de oxígeno ( $CMRO_2$ ) al disminuir la actividad sináptica espontánea. La reducción máxima de  $CMRO_2$  fue coincidente con un trazo cercano a una línea isoelectrica electroencefalográfica. Por lo que se creía que la protección cerebral por barbitúricos era mediada por la vía de reducción de  $CMRO_2$ . Existiendo otros posibles mecanismos neuroprotectores como son la inhibición de la peroxidación de lípidos, atenuación en la liberación de ácidos grasos libres en el cerebro, (especialmente de ácido araquidónico, y esteárico), y recogedor de radicales libres. El primer reporte de los efectos benéficos de los barbitúricos en isquemia cerebral fue publicado por Nussmeier y cols. Randomizando 89 pacientes programados para operaciones ventriculares abiertas los cuales recibieron tiopental (39.5 mg/kg) para mantener silencio electroencefalográfico desde antes de la canulación de las aurículas hasta terminar la circulación extracorpórea, mientras 93 pacientes controles recibieron sólo fentanyl. En el primer día postoperatorio cinco pacientes con tiopental (5.6%) y ocho pacientes que recibieron fentanyl (8.6%) exhibieron anomalías neuropsiquiátricas. Al décimo día postoperatorio los pacientes que recibieron tiopental mostraron resolución de sus problemas neuropsiquiátricos, pero persistieron en siete (7.5%) de los pacientes que recibieron sólo fentanyl ( $p < 0.025$ ). En un estudio similar de pacientes programados para injertos aortocoronarios, Zaidan y cols., reportaron que la inducción isoelectrica electroencefalográfica con tiopental (33.1 mg/kg) durante la circulación extracorpórea no tenía ningún efecto neuroprotector. Recientemente, una evaluación retrospectiva de 227 pacientes para cirugía de corazón abierto demuestra que el tiopental (38.1 mg/kg) no tuvo efecto benéfico en la recuperación neurológica.

gica. El efecto originalmente dado por el barbitúrico que es la disminución del CMRO<sub>2</sub> podría verse dado por una disminución del flujo sanguíneo cerebral que lo lleva a disminuir la cantidad de embolizaciones dañinas al cerebro.

**Propofol:** Droga que tiene similar efecto en el CMRO<sub>2</sub> que el tiopental. Recientes estudios muestran que el propofol es efectivo contra isquemia cerebral focal, estrés oxidativo o toxicidad por glutamato en animales de experimentación tanto *en vitro* como *en vivo*. La estimulación con propofol de receptores complejos GABA-A/benzodicepinas induce la entrada de cloro dentro de las células neuronales. Esta hiperpolarización de la membrana sináptica suprime la liberación de aminoácidos excitatorios desencadenados por la isquemia cerebral. Roach y cols. reportan que la inducción de silencio electroencefalográfico con propofol durante cirugía cardíaca (cambio valvular) no mejora el estado neurológico o neuropsicológico cuando es comparado con anestesia con opiodes de base. Kadoi y cols. reportan que el propofol (85 µg.kg.min) preservan la oxigenación cerebral estimada por la saturación de oxígeno venoso en la yugular durante la circulación extracorpórea, comparado con un grupo de fentanyl, mientras que el propofol no afecta la disfunción cognitiva postoperatoria.

Los antagonistas del receptor GABA como el clometiazole ha sido evaluado en cirugía de puentes aortocoronarios no obteniendo resultados benéficos en la disfunción neurocognitiva. A pesar de que se considera un neuroprotector en isquemia global y focal experimental.

**Antagonistas de los canales de calcio:** En 35 pacientes programados para puentes aortocoronarios o cirugía cardíaca valvular la nimodipina preservó la función neuropsicométrica después de la circulación extracorpórea cuando se administró a dosis de 0.5 µg.kg.min asesados por una batería de exámenes cognitivos a los 5 días y seis meses postoperatorios en las áreas de lenguaje y de retención visual a los seis meses cuando se compara con un grupo control. Contrariamente otro grupo reporta disparidad en mortalidad por lo que el trabajo fue suspendido por falta de eficacia y seguridad del producto, donde los pacientes que recibieron nimodipina tuvieron mayor sangrado por lo que no se debe de usar en pacientes programados para cambio valvular.

**Antagonistas NMDA:** Existe evidencia que demuestra que la liberación de una cantidad excesiva de glutamato juega un papel pivote en la patogénesis y desarrollo de daño cerebral. La administración de un antagonista del receptor NMDA puede reducir el volumen del infarto y el déficit neurológico después de isquemia cerebral. Arrowsmith y cols reportan 171 pacientes randomizados para colocación de injertos aortocoronarios los cuales recibieron remacemide (150 mg cada 6 h) o placebo 4 días antes de la cirugía y seis días en el postoperatorio, mostró mejoría en un score z

y tres test individuales, otros estudios muestran lo contrario en animales.

Recientemente, los efectos neuroprotectores de S(+)-ketamina, un anestésico usado frecuentemente que es también un antagonista de los receptores-NMDA fue evaluado en 106 pacientes de cirugía cardíaca. La incidencia de disfunción neurocognitiva diez semanas después de la cirugía al parecer mostró poco cambio cuando se compara con un grupo control. Actualmente no existe otro trabajo de ketamina y neuroprotección en cirugía cardíaca.

**Lidocaína:** Un agente bloqueador de los canales de sodio, que también posee potencialmente acciones antiinflamatorias ha sido investigado algunas veces como un neuroprotector en cirugía cardíaca. En un estudio de 55 pacientes programados para cirugía valvular, una infusión de lidocaína a 1 mg/min fue dado preinducción y mantenida por 48 horas después de la cirugía. Se les practicaron test neurocognitivos preoperatoriamente a los ocho días, dos y seis meses en el postoperatorio, comparado al grupo placebo el área cognitiva fue mejor a los ocho días en el grupo de lidocaína. Sin embargo series más grandes fallaron en demostrar este hallazgo. Actualmente no se recomienda su uso rutinario en cirugía cardíaca como neuroprotector.

**Betabloqueadores:** Aunque los betabloqueadores son usados ampliamente para la prevención de eventos cardíacos, su relación con eventos neurológicos seguidos a cirugía cardíaca también son estudiados. En un estudio retrospectivo de cerca de 3,000 pacientes se estudio stroke y encefalopatía. Los pacientes que recibieron betabloqueadores tuvieron una menor incidencia de déficit neurológico *versus* los que no recibieron. Aunque las razones para este beneficio potencial no está claro, existen algunas razones potenciales por lo que pueden ser eficaces, incluyendo la modulación del tono cerebrovascular y los eventos inflamatorios relacionados a la circulación extracorpórea. Apoyando este efecto observacional de un efecto neuroprotector de los betabloqueadores es que el carvedilol, al cual se le conoce un efecto antagonista adrenérgico mixto, actuando como un antioxidante e inhibidor de apoptosis.

**Corticoesteroides.** Considerados como potenciales agentes cerebroprotectores es en parte dado por su habilidad a reducir la respuesta inflamatoria. La inflamación es considerada como un factor importante en la propagación del daño cerebral mediado por isquemia. En contraste, los corticoesteroides pueden exacerbar el daño cerebral isquémico. Sapolsky revisó los tres posibles tipos de efectos deletéreos en el cerebro: Atrofia inducida por glucocorticoides, neurotoxicidad, y alteraciones en el hipocampo. Un reciente estudio mostró que la inmunidad de endotoxina preoperatoria es un predictor de disfunción cognitiva postoperatoria en pacientes mayores de 65 años programados para injertos aortocoronarios. Es conocido que los glucocorticoides pue-

den suprimir la respuesta inflamatoria inducida por la circulación extracorpórea, aunque no existen datos en la disfunción cognitiva durante la circulación extracorpórea. El estudio CRASH demostró un incremento de riesgo relativo de muerte en esos que recibieron dosis altas de esteroides dentro de las primeras 8 horas del daño. La pérdida de efecto protector puede ser secundario a la hiperglicemia que generalmente sigue a su administración. La hiperglicemia, en modelos animales y estudios en humanos han sido asociados con alteraciones en el déficit neurológico. La hiperglicemia también se asocia a déficit neurológico después de la circulación extracorpórea. La administración de esteroides en un intento de conferir neuroprotección durante cirugía cardíaca no es recomendado.

**Antagonistas del factor de activación plaquetario:** Estos tienen demostrados efectos neuroprotectores en modelos experimentales de isquemia cerebral. En una reciente investigación en 150 pacientes de cirugía cardíaca los cuales recibieron placebo o una de dos diferentes dosis de leixaphant no tuvieron efecto protector en el área cognitiva tres meses después de cirugía cardíaca. (se necesitan más estudios con poder).

**Terapia antioxidante:** La generación de especies de oxígeno reactivo (ROS) está bien descrito como mecanismo fisiopatológico de daño por reperfusión isquémica. Esto, combinado con la respuesta inflamatoria total corporal asociada con la circulación extracorpórea ha abierto el campo de neuroprotección en cirugía cardíaca a terapias antioxidantes. La dismutasa superóxido está envuelta en el catabolismo de radicales libres logrando tener efecto benéfico en la isquemia experimental. El pegorgotein ha sido estudiado en cirugía cardíaca en 67 pacientes electivos para cirugía aortocoronaria divididos en tres grupos. (Placebo, 200UI/kg o 50,00UI/kg de pegorgotein) no mostró efecto significativo en el área neurocognitiva.

**Recogedores de radicales libres:** La circulación extracorpórea induce la activación del complemento y neutrófilos polimorfonucleares (PMNs). Los PMNs son reconocidos como especies oxidantes extracelulares. La desferrioxamine un quelador de hierro, tiene la habilidad de inhibir la generación catalizada del hierro de radicales hidroxyl y también recoger especies de oxígeno activados (ROS). Menasche y cols reportó que la desferrioxamine fue dada intravenosamente (30 mg/kg treinta minutos antes y treinta minutos después de la circulación extracorpórea) en doce pacientes programados para cirugía cardíaca y como un aditivo en la solución cardiopléjica. Los PMNs extraídos de los pacientes tratados con desferrioxamine produjeron pocos radicales superóxidos en comparación con el grupo control. Sin embargo no se estudió el estado neurológico de estos pacientes. Otro estudio mostró que la desferrioxamine induce tolerancia tardía contra isquemia cerebral *in vivo* y *in vitro*.

El manitol, un recogedor de radicales libres usado frecuentemente para terapia de neuroprotección durante neuroanestesia, se ha reportado que el manitol al 15% (1 g.kg en bolo) disminuye significativamente el tamaño del infarto y el número de células apoptoicas en ratas. Actualmente no existen estudios del manitol en circulación extracorpórea y el área neurocognitiva durante cirugía cardíaca. Recientemente, el edaravone un recogedor de radicales libres ha sido disponible en la clínica en Japón. Suzuki y cols. muestran que edaravone tiene un efecto protector significativo en el daño por isquemia-reperfusión en el cordón espinal por suprimir los niveles de especies de radicales libres en un modelo de conejo. No se ha estudiado durante cirugía cardíaca.

**Prostaciclina:** Es el metabolito vasoactivo del ácido araquidónico en arterias y venas, y es el más potente inhibidor endógeno de agregación plaquetaria. Inhibe la agregación plaquetaria estimulando la enzima adenilciclase de la plaqueta. El microembolismo en el cerebro por agregados de plaquetas puede contribuir al daño cerebral y a la disfunción cognitiva postoperatoria después de cirugía cardíaca. Por lo tanto, la prostaciclina tiene un rol potencial en reducir el microembolismo cerebral inducido por agregación plaquetaria, resultando en una disminución en la incidencia de disfunción cognitiva postoperatoria. Fish y cols. examinaron el efecto de la prostaciclina en la incidencia y severidad de la disfunción neuropsicológica en pacientes programados para puentes aortocoronarios en un estudio randomizado doble ciego. Los test psicológicos demostraron similar declinación en el área cognitiva en los grupos tratados con prostaciclina y grupo control una semana después de la operación.

**GM1 (Monosialogangloside):** Es reportado como efectivo en la prevención de muerte celular cerebral apoptoica potencialmente mediado en parte por receptores kinasa-tirosina. El estudio de Stroke agudo italiano de pacientes tratados con GM1 ganglioside con hemodilución durante los primeros quince días mostraron un mayor grado de mejoría durante los primeros diez días comparados con el grupo control-placebo con sólo hemodilución. Se ha reportado un grupo piloto de pacientes programados para revascularización coronaria tendiendo a mejorar el área neurológica y neuropsicológica, no encontrando diferencia significativa.

**Precondicionamiento anestésico:** El término de «Precondicionamiento» fue introducido por Murray y cols. en 1986. El mecanismo central de preconditionamiento inducido por anestésicos es que los agentes anestésicos volátiles activan los canales ATP-potasio, los receptores A1adenosina, la proteína-kinasa mitogen-P38, la sintetasa del óxido nítrico inducible y la proteína Kinasa C. Numerosos estudios muestran evidencia que los anestésicos volátiles pueden tener efecto preconditionante tanto en el cere-

## Estudios randomizados, control-placebo para neuroprotección farmacológica en adultos durante cirugía cardíaca

Droga	Mecanismo primario propuesto	Autor	n	Tipo de cirugía	Hallazgos principales
Tiopental	↓ CMRO <sub>2</sub>	Nussmeier y cols.	182	Valvular	El tiopental disminuye las complicaciones 10 días después de la cirugía
		Zaidman y cols	300	Revascularización coronaria	No existe diferencia en la disfunción neurológica entre el grupo tiopental y placebo
Propofol	CMRO <sub>2</sub>	Roach y cols	225	Valvular	No existe diferencia en complicaciones cognitivas a los 5-7 días o 50-70 días después de cirugía entre propofol <i>versus</i> controles
Nimodipina	Bloque canales de Ca	Legault y cols	150	Valvular	No existe evidencia en este estudio
Prostaciclina	↓ Agregación plaquetaria ↓ Inflamación	Fish y cols	100	Revascularización coronaria	No existe diferencia entre lo cognitivo entre los grupos tratados después de la cirugía
Gangliósido GM1	↓ Aminoácidos excitatorios	Grieco y cols	29	Revascularización coronaria ± valvulares	No existe diferencia entre los grupos con o sin tratamiento
Remacemide	Antagonistas de receptores NMDA	Arrowsmith y cols	171	Revascularización coronaria	La remacemide tiene mejor rendimiento en las mediciones psicométricas y en la función cognitiva global
Pergorgotein	Antioxidante	Butterworth y cols	67	Revascularización coronaria	Estudio suspendido por no tener acción en el área cognitiva
Aprotinina	Mecanismos desconocidos pueden ser dados por la inflamación/ ↓ de aspiración pericárdica	Levy y cols	287	Revascularización coronaria	No stroke con dosis altas y bajas comparado por grupos control
		Harmon y cols	36	Revascularización coronaria	Más baja en grupo aprotinina que con placebo
Lidocaína	Bloquea los canales de sodio, estabiliza ↓ la membrana y la liberación de aminoácidos excitatorios	Mitchell y cols	55	Valvulares	Mejor después de 10 días y 10 semanas pero no a los seis meses
		Wang y cols	42	Revascularización coronaria	Mejora la función cognitiva con lidocaína 9 días después de la cirugía
Clometiazole	Agonista de receptores GABA	Kong y cols	219	Revascularización coronaria	No existe diferencia significativa entre la droga y los grupos control a las 4-7 semanas
Pexelizumab	↓ C5a y C5b-9	Mathew y cols	800	Revascularización coronaria	No tiene efecto en la cognición global pero sí en lo visual después de cirugía cardíaca cuando se compara con placebo

CMRO<sub>2</sub> = Tasa metabólica de oxígeno, NMDA = N-methyl-D-Aspartato, GABA = Ácido-Amino-Butírico

bro como en el corazón, por lo tanto pueden mejorar el estado neurológico durante un insulto a nivel cerebral. No existe estudio clínico que demuestre este efecto neuroprotector durante cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. Se necesitan estudios para demostrar que los anestésicos volátiles son realmente benéficos durante el período perioperatorio, para proteger contra el daño cerebral durante cirugía cardíaca.

**Estimulación de receptores opiáceos:** Los opiáceos son comúnmente usados como agentes anestésicos para el tratamiento del dolor. Recientes reportes tienen demostrado que los opioides también poseen la habilidad de inducir efecto preconditionante en el corazón y en el cerebro. Recientes comunicaciones demuestran que la activación de los receptores opioides-delta también protegen contra la isquemia

cerebral. Zhang y cols. demostraron que en neuronas corticales, la activación del sistema receptor opioide delta protege las neuronas corticales contra el estrés inducido por glutamato, donde la activación de los receptores mu-o-kappa no ofrecen neuroprotección en forma significativa. Recientemente en células de Purkinje se ha postulado que esta neuroprotección puede ser dependiente del receptor opioide delta 1 y puede involucrar la activación de los canales de potasio sensitivos del ATP mitocondrial y producción de radicales libres. En contraste a sus efectos benéficos en isquemia cerebral, esto puede ser deletéreo en la isquemia espinal. Al igual que los anestésicos volátiles se necesitan más estudios para demostrar el efecto benéfico de los opioides en el cerebro durante cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.

### LECTURAS RECOMENDADAS

1. Levy JH, Pifarre R, Schaff HV, Horrow JC, Albus R, Spiess B, et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of aprotinin for reducing blood loss and the requirement for donor blood transfusion in patients undergoing repeat coronary artery bypass grafting. *Circulation* 1995;92:2236-44.
2. Arrowsmith JE, Grocott HP, Reves JG, Newman MF. Central nervous system complications of cardiac surgery. *Brit J Anaesth* 2000;84:378-93.
3. van Dijk D, Keizer AM, Diephuis JC, Durand C, Vos LJ, Hijman R. Neurocognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery: a systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:632-9.
4. Korenkov AI, Pahnke J, Frei K, Warzok R, Schroeder HW, Frick R, et al. Treatment with nimodipine or mannitol reduces programmed cell death and infarct size following focal cerebral ischemia. *Neurosurg Rev* 2000;23:145-50.
5. Suzuki K, Kazui T, Terada H, Umemura K, Ikeda Y, Bashir AH, et al. Experimental study on the protective effects of edaravone against ischemic spinal cord injury. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:1586-92.
6. Amory DW, Grigore A, Amory JK, Gerhardt MA, White WD, Smith PK, et al. Neuroprotection is associated with beta-adrenergic receptor antagonists during cardiac surgery: evidence from 2,575 patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16:270-7.
7. Kirino T. Ischemic tolerance. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002;22:1283-96.
8. De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, Meeus R, Nelis A, Van Reeth V, 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.
9. Ardehali H. Role of the mitochondrial ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels in cardioprotection. *Acta Biochim Pol* 2004;51:379-90.
10. Kakinohana M, Marsala M, Carter C, Davison JK, Yaksh TL. Neuraxial morphine may trigger transient motor dysfunction after a noninjurious interval of spinal cord ischemia: a clinical and experimental study. *Anesthesiology* 2003;98:862-70.
11. Zheng S, Zuo Z. Isoflurane preconditioning reduces purkinje cell death in an *in vitro* model of rat cerebellar ischemia. *Neuroscience* 2003;118:99-106.