

Anestésicos volátiles para reducir la mortalidad en la cirugía de injerto de derivación de arteria coronaria

Volatile anesthetics to reduce mortality in coronary artery bypass graft surgery

Giovanni Landoni

Università Vita-Salute San Raffaele, Milán, Italia



Landoni describe para SIIC su artículo editado en *New England Journal of Medicine* 380:1214-1225, Mar 2019.

La colección en papel de *New England Journal of Medicine* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2005.

Indizada en CrossRef, Summons, Ex Libris, Medline, PubMed y SIIC Data Bases.

 www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siicsalud.com/lmr/ppselecthtm.php

Milán, Italia (*especial para SIIC*)

Coronary artery bypass graft (CABG) is among the most frequently performed major surgical procedures worldwide. It is still considered a high-risk procedure, and even in high-income countries, remains associated with a relatively high incidence of complications, with a one-year mortality of about 3%. Modern anesthesia can be performed by administration of intravenous agents, inhalational halogenated agents (volatile anesthetics), or a combination of both intravenous and inhalational agents. Evidence from animal studies and initial studies in human suggest that volatile agents may have some pharmacological properties that help to protect the heart during the critical phase of the procedure when patient heart is stopped and cardiac and respiratory function are taken over by the heart-lung machine. These studies suggested that administration of volatile anesthetics during coronary artery bypass graft may reduce mortality from 3% to about 2%. However, a clear and definitive evidence on this beneficial effect is lacking. If this was confirmed, it would translate in saving several thousands of lives every year. Therefore, we planned and conducted a clinical trial comparing an anesthetic regimen including volatile agents with total intravenous anesthesia in patients undergoing CABG.

The study was performed in 36 hospitals in 13 countries. Patients undergoing elective CABG were randomly assigned to receive either volatile agents or total intravenous anesthesia (TIVA) during surgery. Patients undergoing emergency surgery, combined cardiac surgical procedures (e.g. CABG + valve surgery) and receiving medications that could interfere with cardioprotection induced by volatile agents were excluded. The study was single-blinded, meaning that patients were unaware of

El injerto de derivación de arteria coronaria (CABG, por su sigla en inglés) se encuentra entre los procedimientos quirúrgicos importantes realizados con mayor frecuencia en todo el mundo. Todavía se considera un procedimiento de alto riesgo, e incluso en países de ingresos altos sigue asociado con una incidencia relativamente alta de complicaciones, con una mortalidad al año de alrededor del 3%.

La anestesia moderna se puede realizar mediante la administración de agentes intravenosos, agentes inhalatorios (anestésicos volátiles) o una combinación de agentes tanto por vía intravenosa como por inhalación.

Los datos de estudios en animales y estudios iniciales en seres humanos sugieren que los agentes volátiles pueden tener algunas propiedades farmacológicas que ayudan a proteger el corazón durante la fase crítica del procedimiento, cuando el corazón del paciente se detiene y la función cardíaca y respiratoria es asumida por la máquina corazón-pulmón. Estos estudios sugirieron que la administración de anestésicos volátiles durante el CABG puede reducir la mortalidad del 3% a aproximadamente el 2%. Sin embargo, faltan pruebas claras y definitivas sobre este efecto beneficioso. Si esto se confirma, significaría miles de vidas salvadas cada año. Por lo tanto, planificamos y realizamos un ensayo clínico que compara un régimen anestésico que incluye agentes volátiles con anestesia intravenosa total en pacientes sometidos a CABG.

Este estudio fue realizado en 36 hospitales en 13 países. Los pacientes sometidos a CABG electiva fueron asignados de manera aleatoria para recibir agentes volátiles o anestesia intravenosa total (AIVT) durante la cirugía. Los pacientes sometidos a cirugía de emergencia, procedimientos quirúrgicos cardíacos combinados (p. ej., CABG + cirugía valvular) y que recibían medicación que pudiera interferir con la cardioprotección inducida por los agentes volátiles fueron excluidos. El estudio fue a simple ciego, lo que significa que los pacientes desconocían la asignación del grupo de ensayo. Los evaluadores de resultados y el especialista en estadística que realizaba el análisis para del resultado primario también ignoraban la asignación del grupo de estudio. El resultado primario del estudio fue la mortalidad un año después del procedimiento. Los resultados adicionales fueron la mortalidad a los 30 días, la mortalidad cardíaca a los 30 días y al año, la tasa de aparición de infarto de miocardio posoperatorio, la lesión e insuficiencia renal, el accidente cerebrovascular, la hemorragia y la duración de la estadía en la unidad de

trial group assignment. Outcome assessors and statisticians performing analysis for the primary outcome were also blinded to study group assignment. The primary outcome of the study was mortality one-year after the procedure. Additional outcomes were 30-days mortality, 1-year and 30-days cardiac mortality, occurrence rate of postoperative myocardial infarction, kidney injury and failure, stroke, bleeding and length of stay in the intensive care unit (ICU) and in the hospital. Safety outcomes included anesthesia-related adverse events. With the exception of study treatment, all of the perioperative management strategies were left at discretion of the attending clinicians. Anesthesiologists were instructed to perform strategies to enhance the cardioprotective effects of volatile agents: these include maintaining a specific dose for at least 30 minutes, and perform wash-in/wash-out periods. The study originally planned to enroll 10 600 patients, but was interrupted early as interim analyses (performed after enrolment of 50% of planned sample size) demonstrated that the probability to observe a significant difference in outcome between the two groups was close to 0, even after completing enrolment. From 2014 to 2017, a total of 5400 patients were enrolled in the study, with 2709 patients assigned to the volatile group and 2691 assigned to the TIVA group. More than 99% of enrolled patients were followed up to one-year after randomization. Only 2.3% of enrolled patients crossed-over from one treatment arm to the other. In the volatile group, more than 97% of patients received at least one of the recommended strategies to enhance the cardioprotective effects. After one year from the operation, we observed no significant difference in the occurrence of death from any cause between the two groups: mortality was 2.8% in the volatile anesthetics group and 3.0% in the TIVA group; relative risk = 0.94; 95% confidence interval [CI] = 0.69 to 1.29; $P = 0.71$ (with data available for 5353 patients [99.1%]). Similarly, mortality rate were similar also at 30 days (1.4% and 1.3%, respectively; relative risk = 1.11; 95% CI = 0.70 to 1.76, with data available for 5398 patients [99.9%]). One-year and 30-days mortality due to cardiac causes were comparable between groups. There were no significant differences between the two groups in terms of incidence of perioperative myocardial infarction, kidney injury, stroke, bleeding or length of ICU and hospital stay. The overall incidence of anesthesia-related adverse events was negligible, with only 9 cases (0.2%) of allergic reactions reported. We did not identify any subgroup of patients in which one of the treatments was superior to the other. Our study is the largest study ever performed on this topic and showed that use of volatile anesthetics during CABG did not reduce one-year mortality or other major clinical outcomes. In addition, it demonstrated that modern anesthesia techniques are both equally safe in this patient population. The multicenter design and large sample size ensure that our results have a high external validity. Even if the study was interrupted early, the analyses we performed suggested that it is highly unlikely that enrolling the planned sample size would have yielded different results. Our study has some limitations. We did not specify a specific anesthetic management protocol, because we aimed at replicating real-life clinical practice. We allowed for co-administra-

cuidados intensivos (UCI) y en el hospital. Los resultados de seguridad incluyeron los efectos adversos relacionados con la anestesia. Con la excepción del tratamiento del estudio, todas las estrategias de abordaje perioperatorio se dejaron a discreción de los médicos a cargo.

Se instruyó a los anestesiólogos para realizar estrategias para potenciar los efectos cardioprotectores de los agentes volátiles: estas incluyeron mantener una dosis específica durante al menos 30 minutos y realizar períodos de captación y eliminación. El estudio originalmente planeó inscribir a 10 600 pacientes, pero se interrumpió temprano ya que los análisis intermedios (realizados después de la inscripción del 50% del tamaño de muestra planificado) demostraron que la probabilidad de observar una diferencia significativa en el resultado entre los dos grupos era cercana a cero, incluso después de completar la inscripción. De 2014 a 2017, se inscribieron en el estudio un total de 5400 pacientes, con 2709 pacientes asignados al grupo de anestésicos volátiles y 2691 asignados al grupo de AIVT. Más del 99% de los pacientes incluidos fueron seguidos hasta un año después de la aleatorización. Solo el 2.3% de los pacientes inscritos pasaron de una rama de tratamiento a otra. En el grupo de anestésicos volátiles, más del 97% de los pacientes recibieron al menos una de las estrategias recomendadas para potenciar los efectos cardioprotectores.

Después de un año de la operación, no observamos diferencias significativas en la aparición de muerte por cualquier causa entre los 2 grupos: la mortalidad fue del 2.8% en el grupo de anestésicos volátiles y del 3.0% en el grupo de AIVT; riesgo relativo: 0.94; intervalo de confianza del 95% (IC 95%): 0.69 a 1.29; $p = 0.71$ (con datos disponibles para 5353 pacientes [99.1%]). De igual manera, la tasa de mortalidad fue similar también a los 30 días (1.4% y 1.3%, respectivamente; riesgo relativo: 1.11; IC 95%: 0.70 a 1.76, con datos disponibles para 5398 pacientes [99.9%]). La mortalidad a un año y a los 30 días por causas cardíacas fue comparable entre los grupos. No hubo diferencias significativas entre los 2 grupos en términos de incidencia de infarto de miocardio perioperatorio, lesión renal, accidente cerebrovascular, hemorragia o duración de la estancia en la UCI y en el hospital. La incidencia global de eventos adversos relacionados con la anestesia fue insignificante, con solo 9 casos (0.2%) de reacciones alérgicas notificadas. No identificamos ningún subgrupo de pacientes en el que uno de los tratamientos fuera superior al otro.

Nuestro estudio es el estudio más grande jamás realizado sobre este tema y demostró que el uso de anestésicos volátiles durante la CABG no redujo la mortalidad al año ni dio otros resultados clínicos importantes. Además, demostró que las técnicas modernas de anestesia son igualmente seguras en esta población de pacientes. El diseño multicéntrico y el gran tamaño de la muestra aseguran que nuestros resultados tengan una alta validez externa. Incluso al haber interrumpido el estudio de manera temprana, los análisis que realizamos sugirieron que es muy poco probable que la inclusión del tamaño de muestra planificado hubiera arrojado resultados diferentes. Nuestra investigación tiene algunas limitaciones. No especificamos un protocolo de abordaje anestésico específico, porque nuestro objetivo era replicar la práctica clínica de la vida real. Permitimos la coadministración de propofol (el anestésico intravenoso más utilizado) en el grupo de anestésicos volátiles.

tion of propofol (the most commonly used iv anesthetic) in the volatile group. Some studies suggest that propofol administration may jeopardize the cardioprotective effect of volatile agents; however, previous studies also showed that the beneficial effect of volatile anesthetics is maintained also when propofol is co-administered. In addition, we enrolled relatively low-risk patients undergoing elective, isolated CABG. Although these comprises the vast majority of CABG patients, we cannot exclude a beneficial effect of volatile agents in patients with a higher risk of perioperative complications or undergoing different type of cardiac surgery. Nevertheless, previous studies showed no evidence of benefit from volatile agents in patients undergoing high-risk combined cardiac surgery. In conclusion, our study showed that among patients undergoing elective, isolated CABG, an intraoperative anesthetic regimen including volatile anesthetics did not result in significantly lower 30 days or 1 year mortality than a regimen of TIVA. Furthermore, both techniques can be considered safe.

Diversos estudios sugieren que la administración de propofol puede poner en peligro el efecto cardioprotector de los agentes volátiles; sin embargo, estudios previos también demostraron que el efecto beneficioso de los anestésicos volátiles se mantiene aun cuando se coadministra propofol. Además, inscribimos a pacientes de riesgo relativamente bajo que se sometieron a CABG electiva y aislada. Aunque estos comprenden la gran mayoría de los pacientes sometidos a CABG, no podemos excluir un efecto beneficioso de los agentes volátiles en individuos con mayor riesgo de complicaciones perioperatorias o sometidos a diferentes tipos de cirugía cardíaca. Sin embargo, estudios previos no demostraron pruebas de beneficio de los agentes volátiles en pacientes sometidos a cirugía cardíaca combinada de alto riesgo. En conclusión, nuestro estudio demostró que entre los pacientes sometidos a CABG electiva y aislada, el régimen anestésico intraoperatorio que incluía anestésicos volátiles no resultó en una mortalidad significativamente menor a los 30 días o al año que un régimen de AIVT. Además, ambas técnicas pueden considerarse seguras.

Conexiones temáticas



Otros artículos publicados por el autor

Bove T, Landoni G, Calabró MG, Aletti G, Marino G, Cerchierini E, et al. Renoprotective action of fenoldopam in high-risk patients undergoing cardiac surgery: a prospective, double-blind, randomized clinical trial. *Circulation* 111(24):3230-3235, 2005.

Bove T, Zangrillo A, Guarracino F, Alvaro G, Persi B, Maglioni E, et al. Effect of fenoldopam on use of renal replacement therapy among patients with acute kidney injury after cardiac surgery: a randomized clinical trial. *JAMA* 312(21):2244-2253, 2014.

Crescenti A, Borghi G, Bignami E, Bertarelli G, Landoni G, Casiraghi GM, et al. Intraoperative use of tranexamic acid to reduce transfusion rate in patients undergoing radical retropubic prostatectomy: double blind, randomised, placebo controlled trial. *BMJ* 343:d5701, 2011.

Hajjar LA, Vincent JL, Barbosa Gomes Galas FR, Rhodes A, Landoni G, Osawa EA, et al. Vasopressin versus norepinephrine in patients with vasoplegic shock after cardiac surgery: the VANCS randomized controlled trial. *Anesthesiology* 126(1):85-93, 2017.

Hajjar LA, Zambolim C, Belletti A, de Almeida JP, Gordon AC, Oliveira G, et al. Vasopressin versus norepinephrine for the ma-

agement of septic shock in cancer patients: the VANCS II randomized clinical trial. *Crit Care Med* 47(12):1743-1750, 2019.

Landoni G, Lomivorotov VV, Alvaro G, Lobreglio R, Pisano A, Guarracino F, et al.; CHEETAH Study Group. Levosimendan for hemodynamic support after cardiac surgery. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa1616325. [Epub ahead of print] PMID: 28320259, 2017.

Myles PS, Smith JA, Forbes A, Silbert B, Jayarajah M, Painter T, et al.; ATACAS Investigators of the ANZCA Clinical

Sartini C, Lomivorotov V, Pieri M, Delgado JCL, Baiardo Redaelli M, Hajjar L, et al. A systematic review and international web-based survey of randomized controlled trials in the perioperative and critical care setting: interventions reducing mortality. *J Cardiothorac Vasc Anesth* pii: S1053-0770(18)31044-9, 2018.

Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, Collet JP, Landoni G, Castella M, et al. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 53(1):5-33, 2018.