

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
Departamento de Toxicología y Legislación Sanitaria



**VALORACIÓN DE LA INTERACCIÓN DE AGENTES  
ANESTÉSICOS (PROPOFOL, SEVOFLURANO) DE USO  
CONTAMINANTE EN LOS EFECTOS  
ELECTROFISIOLÓGICOS DEL REMIFENTANILO EN UN  
MODELO EXPERIMENTAL PORCINO**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**Brezo Belén del Blanco Narciso**

Bajo la dirección de los doctores

Matilde Zaballos García  
María José Anadón Baselga  
Jesús Almendral Garrote

**Madrid, 2012**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE TOXICOLOGÍA Y LEGISLACIÓN SANITARIA**



**VALORACIÓN DE LA INTERACCIÓN DE AGENTES ANESTÉSICOS  
(PROPOFOL, SEVOFLURANO) DE USO CONCOMITANTE EN LOS  
EFECTOS ELECTROFISIOLÓGICOS DEL REMIFENTANILO EN UN  
MODELO EXPERIMENTAL PORCINO**

**TESIS DOCTORAL**

**BREZO BELÉN DEL BLANCO NARCISO**

**MADRID, 2012**

## **DIRECTORES DE TESIS**

**Dra. MATILDE ZABALLOS GARCÍA**

Profesora Asociada de Toxicología y Legislación Sanitaria  
Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid

**Dra. MARÍA JOSÉ ANADÓN BASELGA**

Profesora Titular de Toxicología y Legislación Sanitaria  
Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid

**DR. JESÚS ALMENDRAL GARROTE**

Profesor asociado de Medicina Interna.  
Facultad de Medicina. Universidad CEU San Pablo

Dña. MATILDE ZABALLOS GARCÍA, profesora titular del Departamento de Toxicología y Legislación Sanitaria de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, Dña. MARÍA JOSÉ ANADÓN BASELGA, profesora titular del Departamento de Toxicología y Legislación Sanitaria de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y Don JESÚS ALMENDRAL GARROTE, profesor asociado del Departamento de Medicina Interna de la Facultad de Medicina CEU San Pablo.

CERTIFICAN:

Que Dña. Brezo Belén del Blanco Narciso, ha realizado bajo nuestra dirección y asesoramiento el presente trabajo titulado: “VALORACIÓN DE LA INTERACCIÓN DE AGENTES ANESTÉSICOS (PROPOFOL, SEVOFLURANO) DE USO CONCOMITANTE EN LOS EFECTOS ELECTROFISIOLÓGICOS DEL REMIFENTANILO EN UN MODELO EXPERIMENTAL PORCINO”, el cual consideramos que reúne las condiciones y la calidad científica deseadas para optar al grado de doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que así conste, expedimos el presente informe en Madrid a once de Mayo de dos mil doce.

Fdo: M. aballos García

Fdo: M.J. Anadón García

Fdo: J. Almendral Garrote

## **Agradecimientos:**

Quiero manifestar mi sincero agradecimiento a los compañeros que han realizado conmigo el trabajo experimental y que han dedicado su tiempo y su valía para poder llevar a cabo este estudio. Agradecer a mis directores de tesis su dedicación, estímulo y capacidad docente. De manera especial, quiero agradecer su dedicación a la Dra. Matilde Zaballos, de ella he aprendido especialmente que la tenacidad y perseverancia son dos armas infalibles a la hora de conseguir los logros propuestos.

A Carla, porque su sonrisa es el motivo de mi felicidad diaria.

A mi madre, la persona que más ha creído en mí siempre.

A mi padre, ejemplo de sacrificio por su familia.

A mi hermana, de quien siempre he admirado su capacidad de trabajo.

A Luismi, por su apoyo y estímulo para la realización de este trabajo.

## **PALABRAS CLAVES:**

Electrofisiología cardiaca. Sistema de conducción cardiaco.  
Efectos electrofisiológicos. Bradiarritmias. Opioides.  
Remifentanilo. Anestésicos. Propofol. Sevoflurano.

## LISTADO DE ABREVIATURAS

AMPc: Adenosín monofosfato cíclico

ATP: Adenosín trifosfato

ASA I: Evaluación preoperatoria del riesgo quirúrgico según la sociedad americana de anestesiología “American Society of Anesthesiologists”. Paciente sin ninguna patología asociada.

ASA II: Evaluación preoperatoria del riesgo quirúrgico según la sociedad americana de anestesiología “American Society of Anesthesiologists”. Paciente con enfermedad sistémica leve bien controlada.

ASA III: Evaluación preoperatoria del riesgo quirúrgico según la sociedad americana de anestesiología “American Society of Anesthesiologists”. Paciente con enfermedad sistémica grave que limita su actividad física pero que no le incapacita para la vida ordinaria.

ASA IV: Evaluación preoperatoria del riesgo quirúrgico según la sociedad americana de anestesiología “American Society of Anesthesiologists”. Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante.

AV: auriculoventricular

BFSNA: Bloqueo farmacológico del sistema nervioso autónomo

BIS: Índice biespectral.

EEG: Electroencefalograma

Ca<sup>++</sup>: Calcio

CAM: Concentración alveolar mínima

CSB: Ciclo sinusal basal

CGRP: Péptido relacionado con el gen de la calcitonina

Cl<sup>-</sup>: Cloro

CMRO<sub>2</sub>: Consumo de oxígeno cerebral

CO<sub>2</sub>: Dioxido de carbono

DE<sub>50</sub>: Dosis media efectiva

FA: Fibrilación auricular

FC: Frecuencia cardiaca

FSC: Flujo sanguíneo cerebral  
FSH: Hormona foliculoestimulante  
HFIP: Hexafluoroisopropanolol  
GABA: Ácido gamma-aminobutírico  
GC: Gasto cardiaco  
GTP: Guanosín trifosfato  
IC: Índice cardiaco  
IECAS: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina  
ITDA: Instituto Tecnológico de Desarrollo Agrario  
K<sup>+</sup>: Potasio  
Ke0: Constante de eliminación del sitio de efecto  
LH: Hormona luteinizante  
Lpm: latidos/minuto  
Na<sup>+</sup>: Sodio  
PA: Presión arterial  
PAD: Presión arterial diastólica  
PAM: Presión arterial media  
PAS: Presión arterial sistólica  
PAT: Potenciales de acción transmembrana  
PH: Logaritmo decimal de la concentración molar de iones hidrógeno, hidrogeniones e iones hidrónio, con el signo cambiado,  $\text{pH} = -\log [\text{H}^+]$   
Pka: Valor del pH en un ácido, para el que el 50% se encuentra disociado.  
 $\text{PKa} = -\log \text{Ka}$   $\text{pKb} = -\log \text{Kb}$   
PIC: Presión intracraneal  
PIO: Presión intraocular  
PRE: Periodo refractario efectivo  
PREAD: Periodo refractario efectivo de aurícula derecha  
PRF: Periodo refractario funcinal  
PRENAV: Periodo refractario efectivo del nodo auriculoventricular  
PREVD: Periodo refractario efectivo de ventriculo derecho  
PRF: Periodo refractario funcinal  
PW: Punto de Wenckebach

RVS: Resistencias vasculares sistémicas

SNA: Sistema nervioso autónomo

SNC: Sistema nervioso central

SNP: Sistema nervioso periférico

$T_{1/2} Ke0$ :  $T_{1/2}$  de equilibrio al sitio efector, es un concepto que describe el tiempo de equilibrio entre el compartimiento central y el cerebro a un 50% en un proceso de primer orden

TCI: "Target control infusion". Infusión controlada por objetivo

TCSA: Tiempo de conducción sinoauricular

TRS: Tiempo de recuperación sinusal

TRNS: Tiempo de recuperación del nodo sinusal

TRNSC: Tiempo de recuperación del nodo sinusal corregido

TRT: Tiempo de recuperación total

TSH: Hormona estimulante tiroide o tirotroponina

UMCE: Unidad de medicina y cirugía experimental

VA: ventriculoauricular

WPW: Wolff Parkinson-White

# ÍNDICE

<b>JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....</b>	<b>1</b>
<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>5</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>9</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>13</b>
1.1. AGENTES ANESTÉSICOS, OPIOIDES Y TRASTORNOS DEL RITMO CARDIACO.....	15
1.2. OPIOIDES.....	19
1.2.1. MECANISMO DE ACCION. RECEPTORES OPIOIDES.....	20
1.2.2. CLASIFICACIÓN DE LOS OPIOIDES.....	23
1.2.3. CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE LOS OPIOIDES.....	25
1.2.4. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS DE LOS OPIOIDES.....	28
1.3. REMIFENTANILO.....	33
1.3.1. FARMACOLOGÍA BÁSICA.....	33
1.3.2. FARMACOCINÉTICA.....	34
1.3.3. FARMACODINAMIA.....	37
1.3.4. PRECAUCIONES EN EL EMPLEO DEL REMIFENTANILO.....	42
1.4. PROPOFOL.....	44
1.4.1. FARMACOLOGÍA BÁSICA.....	44
1.4.2. FARMACOCINÉTICA.....	44
1.4.3. FARMACODINAMIA.....	48
1.4.4. UTILIZACIÓN PRÁCTICA.....	54
1.5. ANESTÉSICOS INHALATORIOS. SEVOFLURANO.....	58
1.5.1. FARMACOLOGÍA BÁSICA.....	58
1.5.2. FARMACOCINÉTICA.....	60
1.5.3. FARMACODINAMIA.....	65

1.6. ELECTROFISIOLOGÍA CARDIACA.....	76
1.6.1. CONCEPTOS BÁSICOS.....	76
1.6.2. ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA CARDIACA.....	80
1.6.3. FUNCIÓN SINUSAL.....	84
1.6.4. SISTEMA DE CONDUCCIÓN AV.....	92
1.6.5. DEFINICIONES.....	105
1.7. MODELOS ANIMALES DE ESTUDIO DE ARRITMIAS EN ANESTESIA.....	107
<b>2. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>109</b>
2.1. LEGISLACIÓN.....	111
2.2. MATERIAL.....	113
2.3. MÉTODOS.....	116
2.4. DESCRIPCIÓN DE LOS PROTOCOLOS DE ESTUDIO ELECTROFISIOLÓGICO.....	119
2.5. DESCRIPCIÓN DE LOS PARÁMETROS Y MEDIDAS ELECTROFISIOLÓGICAS.....	121
2.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	124
<b>3. RESULTADOS.....</b>	<b>131</b>
3.1. TABLAS DE RESULTADOS INDIVIDUALIZADOS.....	133
3.2. RESULTADOS ANESTÉSICOS.....	139
3.3. RESULTADOS ELECTROFISIOLÓGICOS.....	143
3.4. GRUPO CONTROL.....	148
<b>4. DISCUSIÓN.....</b>	<b>159</b>
4.1 FUNCIÓN DEL NODO SINUSAL.....	162
4.2. FUNCIÓN DEL NODO AV.....	168
4.3. SISTEMA HIS-PURKINJE.....	173
4.4. REFRACTARIEDAD.....	175
4.5. PROPOFOL VERSUS SEVOFLURANO. ANÁLISIS DE LOS PARÁMETROS ELECTROFISIOLÓGICOS DEL ESTUDIO BASAL.....	177
4.6. GRUPO CONTROL.....	180
4.7. IMPLICACIONES CLÍNICAS.....	181

<b>5. CONCLUSIONES.....</b>	<b>189</b>
<b>6. RESUMEN.....</b>	<b>195</b>
<b>7. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>203</b>

# JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO



## JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Las expectativas que creó el desarrollo y conocimiento del remifentanilo fueron en un principio muy esperanzadoras al ser un opioide con un rápido comienzo y cese de acción. Sus características le hacían recomendable para el estricto control de la respuesta a la estimulación quirúrgica y le conferían una gran versatilidad.

Los diferentes estudios clínicos mostraron que la administración de remifentanilo inducía en determinadas circunstancias, alteraciones cardiovasculares tales como bradicardia e hipotensión, e incluso de mayor gravedad como episodios de asistolia (DeSouza et al, 1997; Kurdi et al, 2001).

La bradiarritmia y la hipotensión provocadas por el remifentanilo se han observado en diferentes tipos de cirugía incluyendo la cirugía de revascularización coronaria donde la estabilidad hemodinámica ha de ser mantenida tanto antes, como durante y después de finalizada la intervención quirúrgica.

Diversos autores han reportado una mayor incidencia de dichas alteraciones hemodinámicas cuando los pacientes estaban tomando de forma concomitante fármacos beta-bloqueantes (DeSouza et al, Dershwitz et al, 1995), bloqueantes de los canales del calcio (Dershwitz et al, 1995), o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAS). De igual manera dichos efectos adversos se han relacionado con otros factores como el modo de administración del fármaco (Reid & Mirakhur, 2000; Elliot et al, 2000), así, disminuye su incidencia cuando se inyecta lentamente. La presencia de situaciones quirúrgicas con elevada estimulación vagal (Wang et al, 1999) o la administración de otros agentes utilizados de forma habitual durante la anestesia con un conocido efecto bradicardizante como el vecuronio, potencian su aparición. De hecho, el remifentanilo no se usa como agente anestésico único, sino siempre asociado a otros. Por ello, es especialmente interesante el conocimiento de sus efectos asociado a otros fármacos que se pueden usar de forma concomitante.

Actualmente, con el aumento de la edad de la población, la probabilidad de que los pacientes estén en tratamiento con alguna de las medicaciones referidas y de que precisen alguna intervención quirúrgica es elevada. En estos enfermos las ventajas farmacocinéticas del remifentanilo son de gran utilidad, sin embargo, el conocimiento de su seguridad en cuanto a sus acciones en el sistema de conducción cardiaco nos facilitaría una utilización más racional de fármaco.

Los mecanismos por los que el remifentanilo presenta acciones adversas de bradiarritmias en la práctica clínica, pueden ser coincidentes con los descritos con otros opioides, aunque las observaciones clínicas sugieren que sus efectos cronotrópicos negativos son más intensos (Sebel et al, 1995; Shinohara et al, 2000; Saeki et al, 1995).

Estos efectos del remifentanilo en la conducción cardiaca fueron constatados en un estudio electrofisiológico transesofágico previo (Fattorini et al, 2003). Sin embargo sabemos que los estudios electrofisiológicos transesofágicos aunque son de gran utilidad, presentan serias limitaciones, debido al limitado número de parámetros que pueden ser evaluados.

Así mismo, nosotros observamos que la asociación de remifentanilo y propofol inducía un efecto depresor intenso de la función sinusal y nodal en comparación con el propofol aislado en un modelo experimental porcino (Zaballos et al, 2004). La interpretación de estos hallazgos plantea la alternativa entre un efecto intrínseco del remifentanilo, o un efecto sinérgico entre propofol y remifentanilo de forma que se potencien mutuamente. La mejor manera de aclarar esta disyuntiva sería estudiar la asociación del remifentanilo con otro fármaco anestésico, químicamente diferente. Si el efecto de remifentanilo se mantiene es más probable un efecto intrínseco, mientras que si era por sinergismo con propofol, el efecto se verá disminuido o desaparecido. Esto justifica la presente tesis en la que pretendemos comparar los efectos ya observados del remifentanilo y propofol con los de su asociación con otro agente anestésico prototipo de la anestesia clínica inhalatoria: el sevoflurano.

# HIPÓTESIS



## HIPÓTESIS

En virtud de las consideraciones previas atribuidas al remifentanilo, proponemos las siguientes hipótesis:

1. Que el remifentanilo deprime la función sinusal y la conducción auriculo-ventricular de forma independiente al agente anestésico utilizado de forma concomitante: propofol o sevoflurano.
2. Que el remifentanilo asociado a los anestésicos propofol o sevoflurano, no afecta el sistema His-Purkinje, ni la refractariedad auricular ni ventricular.



## OBJETIVOS



## OBJETIVOS

Los objetivos de esta tesis doctoral se pueden resumir en los siguientes puntos:

- Conocer los efectos de la asociación de remifentanilo y propofol versus remifentanilo y sevoflurano en la electrofisiología de la función sinusal.
- Conocer los efectos de la asociación de remifentanilo y propofol versus remifentanilo y sevoflurano en la electrofisiología de la función del nodo AV.
- Conocer los efectos de la asociación de remifentanilo y propofol versus remifentanilo y sevoflurano en la electrofisiología del sistema His Purkinje.
- Conocer los efectos de la asociación de remifentanilo y propofol versus remifentanilo y sevoflurano en la refractariedad auricular y ventricular.
- Comparar los efectos de la asociación de remifentanilo y propofol versus remifentanilo y sevoflurano en los parámetros electrofisiológicos de valoración de la conducción eléctrica del corazón.



# INTRODUCCIÓN



## 1.1. AGENTES ANESTÉSICOS, OPIOIDES Y TRASTORNOS DEL RITMO CARDIACO

La definición tradicional de la anestesia general incluye además de la pérdida de la consciencia y la ausencia de movimiento otros componentes como la analgesia y la atenuación de la respuesta al estrés. La antinocicepción durante la intervención quirúrgica se consigue impidiendo que el estímulo nociceptivo aferente alcance los centros superiores mediante la administración de sustancias analgésicas que actúan sobre los receptores opioides y no opioides localizados en el sistema nervioso central (SNC).

Los fármacos opioides proporcionan antinocicepción y forman una parte esencial de la anestesia. Pueden ser utilizados de forma aislada o en combinación con otros agentes como los sedantes y anticolinérgicos como parte de la premedicación. Durante la inducción de la anestesia general los opioides son utilizados con el objetivo de prevenir la respuesta hemodinámica a la intubación orotraqueal, y posteriormente, durante el mantenimiento anestésico su uso está destinado a bloquear el estímulo nociceptivo causado por la agresión quirúrgica.

Durante años los opioides se utilizaron en altas dosis como componente principal de la anestesia en cirugía cardíaca, si bien esta práctica está hoy en desuso. En la anestesia general actual no se concibe el uso exclusivo de opioides y se combinan con fármacos hipnóticos, bien intravenosos como el propofol o bien inhalatorios como el sevoflurano, isoflurano y desflurano. Durante el mantenimiento de la anestesia general los opioides son titulados en función del efecto deseado, basándose en el estímulo nociceptivo quirúrgico y en las características individuales del paciente, como la edad, situación de la volemia, estado neurológico, función hepática y renal entre otras (Coda, 2001).

Los opioides en las dosis utilizadas habitualmente producen analgesia conservando la estabilidad hemodinámica. Sin embargo, pueden provocar bradicardia, en general de forma dosis dependiente, probablemente tanto por mecanismos simpaticolíticos como parasimpaticomiméticos (Coda,

2001). Así mismo, se han descrito asistolias tras la administración de opioides, especialmente cuando se han asociado a estímulos vagales como la laringoscopia o fármacos como la succinilcolina (Wang et al, 1998; Rivard & Lebowitz, 1988; Egan & Brock-Utne, 1991; Taylor & MacEwen, 1989).

Si bien la incidencia de bradiarritmias graves perioperatorias que precisan tratamiento es escasa, cuando éstas suceden producen inestabilidad circulatoria que precisa de un manejo y tratamiento inmediato. En un estudio multicéntrico en el que se incluyeron 17.021 pacientes sometidos a anestesia general, la incidencia de bradiarritmias graves se situó en torno al 0,4% (Forrest et al, 1990; Forrest et al, 1992). Estas alteraciones del ritmo durante la anestesia pueden ser secundarias a enfermedad cardiovascular asociada, a la presencia de otras enfermedades sistémicas, a alteración del sistema nervioso autónomo o a los efectos de los fármacos administrados de forma concurrente.

Los pacientes con enfermedad cardiovascular como miocardiopatía dilatada, con afectación de la función diastólica o en tratamiento con fármacos betabloqueantes o calcioantagonistas pueden presentar un deterioro hemodinámico muy importante como consecuencia de dichas bradiarritmias.

La prevención y tratamiento de las bradiarritmias y de los trastornos de la conducción asociadas al uso de opioides, dependerá en gran medida del conocimiento y estudio de cómo estos agentes influyen en las propiedades eléctricas del corazón. En general, ninguno presenta en las dosis clínicas habituales, propiedades depresoras de la conducción y del automatismo en sí mismo, pero todos ellos pueden contribuir a la aparición de bradiarritmias, como resultado de sus efectos centrales y periféricos en el sistema nervioso autónomo (SNA), unido a las interacciones que desarrollan con otros fármacos.

Otro aspecto de gran interés que justifica el conocimiento de los efectos electrofisiológicos de los opioides es en el caso de enfermos con vías accesorias, síndromes de preexcitación o pacientes pediátricos que precisan de tratamiento mediante técnicas de ablación con radiofrecuencia para el

control definitivo de las arritmias. En estos pacientes es necesaria la administración de agentes sedantes o de anestesia general, especialmente en los niños. En estas circunstancias, si los fármacos que nosotros administramos modifican las propiedades electrofisiológicas del sistema de conducción normal o la refractariedad de las vías accesorias pueden confundir la interpretación de los estudios de ablación y determinar el éxito o fracaso de la técnica (Gomez-Arnau et al, 1983; Sharpe et al, 1992; Sharpe et al, 1994; Sharpe et al, 1999).

El remifentanilo es el último de los agentes opioides introducido en la práctica anestésica. Presenta una farmacocinética especial debido a la introducción de un grupo metil-éster en la cadena N-acil del anillo de piperidina que permite su hidrólisis por esterasas inespecíficas, y por tanto, una eliminación rápida con el cese de sus efectos. Esto permite obtener un bloqueo máximo del estímulo doloroso preservando una extubación precoz y sin el riesgo de apnea secundaria en la recuperación. Conseguidas estas características ideales, se ha convertido en uno de los opioides más utilizados actualmente en anestesia. Sin embargo su empleo no está exento de efectos adversos cardiovasculares que han sido reflejados en diversas publicaciones, e incluso se ha descrito la aparición de asistolia tras su uso. (DeSouza et al, 1997; Reid et al, 2000; Elliott et al, 2000; Kurdi et al, 2001).

Los efectos electrofisiológicos cardiacos producidos por el remifentanilo han sido parcialmente estudiados, sin embargo, sus acciones en la conducción cardiaca aún no están definidas con suficiente claridad. En este sentido nuestro grupo de trabajo llevó a cabo un estudio en el que se investigaron los efectos del remifentanilo en la electrofisiología cardiaca en un modelo experimental porcino. Dicho estudio evaluó en 18 animales los efectos electrofisiológicos del remifentanilo asociado a propofol en dosis similares a las utilizadas en la práctica clínica habitual (Zaballos et al, 2009). Los principales hallazgos obtenidos fueron que el remifentanilo produjo una modificación intensa de la función sinusal y de la mayoría de los parámetros de la función del nodo AV. Sin embargo, las acciones electrofisiológicas encontradas a nivel sinusal y en la conducción

auriculoventricular pudieron ser debidas a diversos factores como: la influencia del remifentanilo en el sistema nerviosos autónomo, una supuesta acción directa del fármaco sobre el nodo sinusal, liberación de histamina con efecto a nivel miocárdico, o a una acción sinérgica o aditiva como consecuencia de su asociación con otro fármaco administrado de forma concomitante: el propofol.

Los efectos del propofol en el sistema de conducción cardiaco son controvertidos, así algunos autores no han observado efectos significativos tanto en estudios en animales como en humanos, mientras que otros han reportado una modificación en el periodo refractario del nodo auriculoventricular y depresión del sistema His-Purkinje en cerdos (Romano et al, 1994; Sharpe et al, 1995; Warpechowski et al, 2006; Napolitano et al, 1996).

Para evaluar la singularidad de los efectos del remifentanilo y descartar que las acciones en el sistema de conducción cardiaco fueran debidas a una posible interacción con el anestésico propofol, parece lógico profundizar en la investigación previa y evaluar si los efectos del remifentanilo son reproducibles al sustituir el propofol por otro prototipo anestésico como es el agente sevoflurano, uno de los representantes más relevantes de la práctica anestésica inhalatoria disponible en la actualidad. Los hallazgos de la presente investigación nos permitirán corroborar si las observaciones descritas en la práctica clínica son congruentes con las acciones del remifentanilo en la electrofisiología cardiaca. Este estudio de tesis doctoral nos permitirá hacer un manejo global más racional de los pacientes durante la anestesia general.

## 1.2. OPIOIDES

Los opioides son un grupo de fármacos derivados del opio que poseen una gran potencia analgésica y se utilizan en el manejo del dolor de una forma muy amplia. Tienen afinidad selectiva por los receptores opioides, su efecto analgésico es debido a su unión con el receptor, producen farmacodependencia y ocasionan efectos psicológicos de características e intensidad variables.

El opio es obtenido desde el exudado de la semilla de la amapola *Papaver somniferum* o adormidera, conociéndose sus efectos desde el siglo III a.C, utilizándose con fines tanto religiosos como medicinales (Jafe & Martin, 1985). El opio contiene una mezcla de 20 alcaloides opiáceos.

Fue un farmacéutico alemán llamado Sertürner, quien en 1806 extrajo el primer principio activo del opio al que denominó morfina en referencia a Morfeo, dios griego de los sueños (Jafe & Martin, 1985). Posteriormente, se aislaron otros alcaloides y el uso de la morfina se extendió, describiéndose los efectos secundarios del fármaco hasta ese momento no conocidos, como la depresión respiratoria severa que concluyó con la muerte de pacientes (Sexton, 1905).

El desarrollo de los opioides en anestesia fue mayor a partir de 1950, debido a su utilización en la cirugía cardiaca, sintetizándose desde entonces diferentes fármacos tales como la fenoperidina, derivada de la normeperidina en 1957 y el fentanilo, derivado de la 4-anilinopiperidina en 1960 (Stanley, 1992).

Estos opioides sintéticos eran más potentes y tenían un mayor margen de seguridad que la meperidina, pero los avances en las técnicas quirúrgicas crearon la necesidad de obtener opioides potentes con un comienzo de acción rápido, una duración predecible y un margen máximo de seguridad para su uso en la anestesia clínica. Con estas premisas entre 1974 y 1976 se desarrollaron el sufentanilo, el alfentanilo y otros derivados del fentanilo. El remifentanilo ha sido el opioide desarrollado más recientemente en un intento de obtener una mayor seguridad y flexibilidad

en la clínica (Feldman et al, 1991).

A la propuesta inicial de la existencia de dos tipos de receptores que mediaban la acción de los opioides se añadieron las teorías de Martin, quien define la existencia de múltiples tipos de receptores, así como la teoría de la redundancia farmacológica, según la cual más de un receptor podría mediar una función fisiológica como la analgesia (Martin et al, 1976). Estas ideas se desarrollaron al conocerse que drogas como la nalorfina que poseía un conocido efecto antagonista de la morfina, sin embargo, tenía propiedades analgésicas, o como la pentazocina que también antagonizaban algunos efectos de la morfina. Una droga podría ser un agonista potente, un agonista parcial o un antagonista competitivo en uno o más de los diferentes tipos de receptores. De esta forma se han descrito varias familias de péptidos opioides y múltiples categorías de receptores opioides.

### **1.2.1. MECANISMO DE ACCION. RECEPTORES OPIOIDES**

Los efectos antinociceptivos de los opioides están mediados a través de los receptores opioides. Los receptores opioides más conocidos son los mu ( $\mu$ ), delta ( $\delta$ ) y kappa ( $\kappa$ ), correspondiendo a cada uno de ellos una familia de endomorfina. Cada uno de los opioides presenta una afinidad mayor o menor para cada tipo de receptor: las endorfinas por los receptores  $\mu$ , las encefalinas por los  $\delta$ , y las dinorfinas por los  $\kappa$  (Chauvin, 1995).

Los receptores opioides están distribuidos por el sistema nervioso central y periférico, así como en el sistema inmune y en el tejido reproductor, donde sus funciones no se han esclarecido.

En el sistema nervioso central se ha realizado un verdadero estudio cartográfico por el que se conoce la distribución de los receptores en las diversas estructuras que lo constituyen. Su distribución y concentración no son uniformes, no teniendo relación la densidad de los mismos en una zona determinada con su potencia analgésica al ser activados (Chauvin, 1995).

La localización espinal de los receptores opioides se localiza principalmente en la sustancia gelatinosa y en la zona marginal de Waldeyer, es decir, en zonas superficiales de la médula, existiendo una

mucha menor cantidad en zonas profundas de la misma. Se encuentran al final de las fibras C y A $\delta$  (localización presináptica) y sobre las dendritas de las deutoneuronas correspondientes (localización postsináptica). Estas localizaciones pre o postsinápticas varían con cada tipo de receptor de manera que se conoce una acción presináptica para los receptores  $\mu$  y  $\delta$ , pero no para los  $\kappa$  (Besse et al, 1990). Los dos primeros están implicados en todos los test de antinocicepción a excepción de las estimulaciones químicas viscerales para las cuales los receptores  $\delta$  son menos efectivos. Los efectos medulares de la sustancias kappaérgicas parecen moderados.

A la localización espinal de los receptores opioides hay que añadir una localización supraespinal de los mismos, de forma que existen receptores  $\mu$  a nivel de la sustancia periacueductal, núcleo dorsal y medio del rafe, corteza, tálamo e hipocampo, receptores  $\delta$  en la corteza, putamen y globus pallidus, y receptores  $\kappa$  en el hipocampo y en el tálamo.

A nivel del sistema nervioso periférico se encuentran localizados en el plexo mioentérico y submucoso, vejiga urinaria y conductos deferentes. También se encuentran en las terminaciones de los nervios periféricos que son los posibles responsables del procesado del dolor en el área de inflamación.

La acción analgésica de los opioides es debida a la interacción de los mismos a nivel tanto presináptico como postsináptico. Al unirse al receptor presináptico situado en las terminaciones nerviosas de las fibras C y A $\delta$  en el asta dorsal de la médula, se produce la inhibición de la liberación de neurotransmisores excitadores como sustancia P, glutamato, aspartato, adenosín trifosfato (ATP), péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), etc. Al unirse a los receptores postsinápticos situados en las neuronas nociceptivas específicas y de rango dinámico alto del asta dorsal de la médula se produce una disminución del impulso nociceptivo y de la respuesta dolorosa.

La activación de los receptores neuronales medulares y de centros mesencefálicos produce un aumento de la actividad inhibitoria de la vía descendente.

Los receptores opioides afectan a la regulación celular a través de un segundo mensajero intracelular y pertenecen a la familia de receptores acoplados a las proteínas G (Dickenson et al, 1991). Son proteínas hidrófobas que atraviesan la membrana neuronal, uniendo la porción extracelular del receptor a la porción intracelular, que interaccionan con las proteínas G. Las proteínas G se unen a la superficie interna de la membrana celular y, una vez activada, afectan la producción enzimática del segundo mensajero intracelular, el adenosín monofosfato cíclico (AMP<sub>c</sub>). Las diferentes proteínas G poseen efectos inhibitorios, excitatorios u otros sobre las enzimas celulares y/o los canales iónicos.

Entre las acciones importantes de la unión proteína–receptor acoplado con proteína G se encuentran: la inhibición de la adenil-ciclase para la formación de AMP<sub>c</sub>, la activación de los canales de potasio, lo que provoca un aumento del flujo del mismo, la hiperpolarización de la membrana celular y la disminución de la respuesta e inhibición de los canales de calcio, lo que restringe la entrada de calcio a la célula y limita la despolarización y la respuesta celular.

La proteína G tiene distintas subunidades de estructura y función variables. La proteína Gi interviene en la inhibición de la adenil-ciclase, la proteína Go, que es muy abundante en el sistema nervioso central, posiblemente está relacionada con la regulación de los canales de calcio. En cambio la proteína Gs es la responsable de la estimulación de la actividad de la adenil-ciclase e interviene en el efecto de excitación que poseen algunas neuronas. Este efecto excitatorio explica algunos efectos farmacológicos de algunos los opioides tales como la hiperalgesia y el prurito.

Otros factores que podrían explicar la complejidad de las acciones de los opioides son los múltiples subtipos de adenil-ciclase, la modificación del receptor por la fosforilación y la compleja regulación genética del receptor (Swarm et al, 2001).

El fenómeno de tolerancia, que tiene lugar tras el uso crónico de algunos opioides, se puede explicar por un aumento en la actividad de la adenil-ciclase, con el consiguiente aumento del AMP<sub>c</sub> por un trastorno en el

proceso de fosforilación (Guignar et al, 2000).

### 1.2.2. CLASIFICACIÓN DE LOS OPIOIDES

Los opioides han sido clasificados siguiendo distintos criterios, pero la forma más utilizada es la que les valora según su estructura química y su afinidad al receptor (tablas 1 y 2). De esta manera, los opioides pueden ser:

**Agonistas puros:** son agonistas de los receptores  $\mu$ , con máxima actividad intrínseca. Pertenecen a este grupo: morfina, codeína, heroína, oximorfona, oxicodona, etorfina, levorfanol, meperidina, fentanilo, sufentanilo, alfentanilo, remifentanilo, metadona y tramadol.

**Agonista parcial:** poseen actividad intrínseca inferior a la máxima, es decir, tienen efecto techo y de forma competitiva pueden desplazar al agonista puro, si se administran juntos, y actuar como antagonista. Un opioide con estas características es la buprenorfina.

**Agonista-antagonista:** poseen actividad agonista sobre los receptores  $\kappa$  y antagonista-agonista parcial sobre los receptores  $\mu$ . Nalorfina, nalbufina, levalorfán, butorfanol, pentazocina y dezocina pertenecen a este grupo.

**Antagonista puro:** no poseen actividad intrínseca pero sí afinidad por los receptores siendo ejemplos de este tipo naloxona, naltrexona y nalmefene.

**Tabla 1 – Clasificación de los opioides según su naturaleza**

---

#### **Naturales**

Morfina

Codeína

Papaverina

Tebaína

#### **Semisintéticos**

Heroína

Dihidromorfona/morfinona

Derivados de la Tebaína (buprenorfina)

---

---

**Sintéticos**

Derivados de la morfina (levorfanol, butorfanol)

Derivados de la difenilpropilamina (metadona)

Derivados de la benzomorfinina (pentazocina)

Derivados de la fenilpiperidina (meperidina, fentanilo, sufentanilo, alfentanilo, remifentanilo)

---

**Tabla 2 – Clasificación de los opiáceos según su estructura química y afinidad**

<b>Agonista puro</b>	<b>Agonista parcial</b>	<b>Agonista-antagonista</b>	<b>Antagonista puro</b>
Morfina	Buprenorfina	Nalorfina	Naloxona
Codeína		Nalbufina	Naltresona
Heroína		Levalorfan	Nalmefene
Oxicodona		Butorfanol	
Oximorfona		Pentazocina	
Meperidina		Dezocina	
Etorfina			
Fentanilo			
Sufentanilo			
Alfentanilo			
Remifentanilo			
Metadona			
Tramadol			

---

La potencia analgésica de cada uno de los opioides se relaciona con la de la morfina considerando esta como la unidad (Glass et al, 1999a). Así los opioides pueden tener una potencia débil (codeína 0,1, dextropropoxifeno 0,2), intermedia (meperidina 0,5, tramadol 0,1-0,5, pentazocina 0,5) o potente (morfina 1, metadona 1,5, heroína 3-4, buprenorfina 30-50, fentanilo 80-100, remifentanilo 80-100, alfentanilo 70, sufentanilo 500-1000).

Esta forma de valorar la potencia se refiere a la que poseen en caso de

administración del opioide en forma de bolo. Actualmente los opiáceos se administran como dosis única o en forma de administración intravenosa y, con la llegada de los sistemas de liberación farmacológica controlada por objetivo, a una concentración plasmática objetivo o a una concentración objetivo en el lugar donde ejercen su acción. Por ello, han surgido diversos métodos de valoración, siendo uno de ellos el que la valora en función de la capacidad de cada uno de los opioides para disminuir la concentración alveolar mínima (CAM) de isoflurano (Brunner et al, 1994; Lang et al, 1996; McEwan et al, 1993; (Tabla 3).

**Tabla 3 – Potencias relativas de los agonistas opioides  $\mu$  según su habilidad de disminuir la MAC del isoflurano un 50%**

Opioide	Potencia relativa al fentanilo
Fentanilo	1
Sufentanilo	12
Alfentanilo	1/16
Remifentanilo	1,2

MAC = Concentración anestésica alveolar mínima.

### 1.2.3. CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE LOS OPIOIDES

La farmacocinética determina la relación entre la dosis de una sustancia y su concentración en el sitio de acción. La farmacocinética de los opioides sigue un modelo bi o tricompartmental, pero hay que destacar una gran variabilidad en los parámetros farmacocinéticos publicados debido a diferencias reales en la población como edad o enfermedades intercurrentes, y por otra parte, por la diferencias en los diseños de los estudios. En la tabla 4 quedan reflejadas las características fisicoquímicas y farmacocinéticas de los opioides más utilizados.

### **Absorción**

Todas las vías de administración son posibles. La biodisponibilidad tras la administración intravenosa o intramuscular es prácticamente del 100%. Este efecto es sin embargo menor cuando se administran vía oral a causa del fenómeno de primer paso hepático. Por vía transdérmica y mucosa la absorción es muy buena para los opioides más lipofílicos. Si se utiliza la vía subaracnoidea, los opioides actuarán directamente sobre los receptores localizados en la médula.

Los cambios en la dosis no alteran el perfil farmacocinético, y la biodisponibilidad del opioide en los receptores se encuentra limitada por la unión del fármaco a las proteínas plasmáticas.

### **Distribución**

Esta fase se refiere a la disminución de los niveles plasmáticos del fármaco tras el pico secundario a la fase de absorción. La concentración del fármaco en los tejidos es dependiente del flujo sanguíneo, siendo máximo en hígado, riñón, cerebro y pulmón. La liposolubilidad del opioide le permitirá de forma directamente proporcional el paso de la barrera hematoencefálica, siendo su tamaño molecular, el grado de ionización y su unión a proteínas otros factores de los que va a depender su llegada al sistema nervioso central que es su lugar de acción. La barrera placentaria es atravesada, alcanzando el fármaco la circulación fetal. Su vida media de eliminación es corta, y si se administran en dosis elevadas la disminución de su concentración plasmática va a depender de la biotransformación.

### **Biotransformación**

La gran mayoría presenta metabolización hepática, a excepción del remifentanilo que es hidrolizado por esterasas inespecíficas. La biotransformación hepática sigue dos tipos de procesos metabólicos. Las reacciones de fase I incluyen reacciones oxidativas y reductivas tales como las catalizadas por el sistema del citocromo P-450. Las reacciones de fase II

incluyen la conjugación de los fármacos o sus metabolitos con un sustrato endógeno como el ácido glucurónico. Los efectos de los opioides, por tanto, se verán prolongados si existe una disminución de la función hepática así como del flujo sanguíneo hepático. Los metabolitos de la mayoría de los opioides no son activos con la excepción de un metabolito de la meperidina y de la morfina.

El efecto de la morfina también se prolonga en caso de insuficiencia renal. Existe una correlación positiva entre el consumo de alcohol y la necesidad de suplementos de opioides y una disminución del metabolismo de los opioides en relación a la edad.

### Eliminación

Los opioides se eliminan vía renal mediante filtración glomerular y secreción tubular activa. De la morfina administrada, un 7% se elimina por heces, siendo el sistema biliar otra ruta de eliminación de opioides.

**Tabla 4 – Características fisicoquímicas y farmacocinéticas de los agonistas opioides comúnmente utilizados en adultos**

Parámetro	Morfina	Meperidina	Fentanilo	Sufentanilo	Alfentanilo	Remifentanilo
pK <sub>a</sub>	7,9	8,5	8,4	8,0	6,5	7,26
% no ionizado (pH 7,4)	23	7	8,5	20	89	58
Unión a proteínas (%)	35	70	84	93	92	66-93
Aclaramiento (ml/min)	1050	1020	1530	900	238	4000
Volumen de distribución (l)	224	305	335	123	27	30
Vida media rápida de redistribución (min)			1,2-1,9	1,4	1,0-3,5	0,4-0,5
Vida media corta de redistribución (min)	1,5-4,4	4-16	9,2-19	17,7	9,5-17	2,0-3,7
Vida media de eliminación (h)	1,7-3,3	3-5	3,1-6,6	2,2-4,6	1,4-1,5	0,17-0,33

#### **1.2.4. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS DE LOS OPIOIDES**

Las variables farmacodinámicas relacionan la concentración de una sustancia en su sitio de acción, que en el caso de los opioides son los receptores opioides localizados en cerebro y otros tejidos, y la intensidad de sus efectos.

##### **Acciones sobre el sistema nervioso central (SNC)**

Los opioides pueden tanto inhibir como estimular el SNC. La depresión del SNC es la responsable de la analgesia, de la depresión respiratoria, de la somnolencia y de ciertas modificaciones electroencefalográficas. Las acciones excitadoras están constituidas por la miosis, las náuseas y vómitos y la posibilidad de activación del sistema límbico.

Los opioides, a diferencia de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) producen analgesia con independencia de que exista inflamación.

Ocasionalmente dan lugar a comportamientos opuestos, dado que pueden provocar sedación en los pacientes con dolor, o una agitación psicomotora que es más frecuente en ancianos, niños y pacientes caquéticos. Desde el punto de vista psicoafectivo, los opioides producen euforia con sensación de bienestar asociado a una depresión de la emotividad y de la agresividad, pero también, aunque más raramente, provocan disforia con sensación de angustia y alucinaciones.

Por estimulación directa sobre de la zona gatillo del cuarto ventrículo inducen náuseas y vómitos, no existiendo diferencias en ninguna vía de administración (Watcha & White, 1992). Esta acción emetizante de los opioides está particularmente presente cuando persiste un nivel elevado de dolor residual.

Pueden ocasionar nistagmus o movimientos oculares inespecíficos a la flexión de una extremidad. Está descrita la aparición de actividad tónico-clónica de una o varias extremidades a dosis elevadas, e incluso convulsiones debidas a cambios en la concentración de catecolaminas en las vías dopaminérgicas.

Por afectación hipotalámica alteran la temperatura corporal y ocasional diaforesis. Y por acción sobre el núcleo de Edinger-Westphal provocan miosis; tan solo la meperidina produce midriasis intrínsecamente por acción directa sobre el núcleo del nervio oculomotor.

Los opioides inhiben el reflejo tusígeno actuando a nivel medular.

### **Acciones sobre el sistema respiratorio**

Los opioides provocan depresión respiratoria dosis dependiente al reducir la respuesta de los centros respiratorios bulbares ante los estímulos hipoxémicos e hipercápnicos. Igualmente, deprimen los centros bulbares implicados en la regulación de la frecuencia respiratoria lo que se traducirá en bradipnea, prolongación de la espiración y la aparición de una respiración periódica similar a la de Cheynes-Stokes. La edad hace más sensibles a los pacientes de padecer una depresión respiratoria por opioides, y contrariamente, el dolor la antagoniza.

Sobre la pared torácica provocan rigidez que puede en ocasiones disminuir de forma importante la distensibilidad torácica, llegando a hacer imposible la insuflación pulmonar. El mecanismo probable es supraespinal y estaría relacionado con los receptores  $\mu$  situados en las interneuronas gabaérgicas del núcleo caudado, aunque también podrían verse implicadas las vías serotoninérgicas a nivel del núcleo del rafe (Benthuisen et al, 1986).

El movimiento broncociliar puede estar disminuido (Florez & Faura, 2002), y algunos opioides pueden provocar broncoconstricción secundaria a la histaminoliberación.

### **Acciones cardiovasculares**

Los efectos cardiacos directos de los opioides, en especial en los mecanismos de contractilidad miocárdica, son menos significativos que los producidos por otros muchos anestésicos intravenosos e inhalatorios.

Los opioides histaminolibradores provocan una vasodilatación arterial y venosa, dependiente de la dosis, con su consiguiente efecto hipotensor. El resto de ellos, no modifican ni la precarga ni la postcarga

cuando el sistema nervioso simpático no está estimulado.

La bradicardia que inducen los opioides está mediada sobre todo por el SNC. Así mismo, se ha descrito el efecto directo de los opioides en las células marcapasos cardiacas. La bradicardia provocada por los opioides puede seguirse de asistolia. La premedicación concomitante con fármacos depresores cardiacos como betabloqueantes o calcioantagonistas puede exacerbar la bradicardia producida por los opioides (Fukuda, 2005).

Los opioides pueden provocar bradicardia por estímulo directo sobre el núcleo del X par craneal y disminución de la actividad simpática, a excepción de la meperidina que puede producir taquicardia por su efecto anticolinérgico.

El alfentanilo produce un descenso significativo en la frecuencia de contracción auricular y del nodo sinoauricular dosis dependiente en tejido aislado cardiaco de rata (Zhang et al, 1990).

El fentanilo hace más lenta la conducción del nodo auriculoventricular y prolonga en intervalo RR, el periodo refractario del nodo auriculoventricular y la duración del potencial de acción de las fibras de Purkinje (Royster et al, 1988; Blair et al, 1989). Los opioides también pueden alargar el intervalo QT (Blair et al, 1997).

Sin embargo, tanto el sufentanilo como alfentanilo carecen de efectos electrofisiológicos sobre las vías de conducción normales y las vías accesorias de los pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) (Sharpe et al, 1992; Sharpe et al, 1994).

El efecto de los los opioides en la anestesia es antiarritmogénico (Atlee & Bosnjak, 1990). Se ha sugerido como mecanismo antiarritmogénico un efecto directo en los canales iónicos del músculo cardiaco. También se ha publicado que los opioides antagonistas tienen una actividad antiarritmogénica mayor que los opioides agonistas en ratas (McIntosh et al, 1992). Algunas de los efectos electrofisiológicos de los opioides rememoran a los efectos de los fármacos antiarritmicos de la clase III (Fukuda, 2005).

### **Acciones sobre el tubo digestivo**

Los opioides retrasan el vaciamiento gástrico en relación con la estimulación que provocan sobre los receptores opioides del plexo mientérico, aunque también es responsable una acción central a través del X par craneal. La acción periférica se produce por atonía de las fibras longitudinales gástricas y por hipertonía del píloro.

La atonía de las fibras longitudinales y la hipertonía de las fibras circulares y de los esfínteres del resto del tubo digestivo explican el retraso del tránsito intestinal con aparición de estreñimiento.

Finalmente, y aunque tenga escasa repercusión clínica, los opioides aumentan la presión en la vía biliar y el tono del esfínter de Oddi.

### **Acciones sobre el aparato urinario y útero**

Los opioides aumentan el tono de las fibras circulares del esfínter vesical, disminuyendo la tonicidad y la actividad de las fibras longitudinales, ocasionando retención urinaria con bastante frecuencia. Si los opioides se administran vía peridural la incidencia de retención urinaria es más elevada.

Sobre el útero los opioides disminuyen el tono, la frecuencia y la amplitud de las contracciones.

### **Acciones sobre la piel**

Dan lugar a rubor y prurito por liberación de histamina por los mastocitos y basófilos.

### **Acción neuroendocrina**

Los opioides interactúan con los receptores a nivel hipotálamo-hipófisis, y aunque a dosis analgésicas esto no tiene relevancia clínica, a dosis anestésicas aumenta la liberación de ACTH, cortisol y prolactina y disminuye la de FSH, TSH y LH. Sobre la hormona antidiurética tienen un efecto dual, puesto que por un lado estimulan la secreción de esta hormona por activación de los receptores  $\epsilon$  y por otro lado la inhiben por activación de

los receptores  $\kappa$ .

El tratamiento adecuado y agresivo del dolor agudo tiene una gran relevancia, no solo por el alivio del sufrimiento y del discomfort, sino también por otras ventajas como la mejoría en la curación de las heridas quirúrgicas y la reducción en la incidencia de infecciones, probablemente como resultado de un incremento en el contenido subcutáneo de oxígeno (Akca et al, 1999).

Además, el inadecuado control del dolor agudo puede llevar a largo plazo a cambios neurológicos y de comportamiento que pueden provocar el desarrollo posterior de dolor crónico o alteraciones en la sensibilidad.

A pesar de los efectos secundarios que poseen los opioides, que en ocasiones pueden poner en peligro la vida del paciente, son en la actualidad una gran herramienta para aliviar el dolor, considerándose como el primer tratamiento del dolor perioperatorio y del dolor oncológico (Akca et al, 1999).

### 1.3. REMIFENTANILO

El remifentanilo es un opioide, agonista de los receptores  $\mu$ , sintetizado por Feldman et al. en 1991 (Feldman et al, 1991). En 1996 fue aprobada su utilización en la clínica como suplemento de la anestesia general por la US Food and Drugs Administration, tras haberse realizados múltiples estudios sobre su perfil farmacocinético (Egan et al, 1993), farmacodinamia (Egan et al, 1996; Minto et al, 1997) y metabolismo (Feldman et al, 1991), así como de utilización en poblaciones especiales (Hoke et al, 1997; Dershwitz et al, 1996). Su potencia analgésica es similar a la del fentanilo, pero su metabolismo se realiza mediante esterasas no específicas que producen la hidrólisis de la estructura éster. Su rápida eliminación sistémica, con una vida media de 8-10 minutos, le concede una gran ventaja farmacocinética al ser predecible la terminación de sus efectos, siendo sin embargo su farmacodinamia indistinguible de la de otros opioides. Por las características del fármaco, el remifentanilo es el primer opioide de verdadera acción ultracorta.

#### 1.3.1. FARMACOLOGÍA BÁSICA

El remifentanilo es un derivado piperidínico, un éster metílico del ácido 3-(4-metoxicarbonil-4-[(L-oxopropil)-fenilamino]-Lpiperidina) propanoico. Se suministra como clorhidrato de remifentanilo, un polvo liofilizado blanco que debe ser reconstituido y diluido antes de su utilización. Su formulación actual contiene glicina como vehículo amortiguador de la solución, lo que contraindica su utilización en anestesia del neuroeje. Una vez reconstituido, tiene un pH:  $\pm 3$  y un pK: 7,07. Es liposoluble, con un coeficiente de partición octanol/agua a un pH de 7,4 de 17,9. El porcentaje de unión a proteínas del remifentanilo es del 92%.

Al igual que el resto de las anilidopiperidinas, actúa sobre los receptores  $\mu$ , siendo mediado su efecto analgésico a través del acoplamiento al nucleótido guanina de la proteína de unión (proteína G). Esta unión produce a nivel presináptico una inhibición de la liberación del

neurotransmisor excitatorio, y postsinápticamente, una inhibición de la monofosfatasa de adenosina cíclica, supresión de los canales de calcio voltaje sensibles e hiperpolarización de la membrana postsináptica a través del incremento de la conductancia del potasio.

Los estudios de afinidad por los receptores han demostrado que la selectividad y afinidad del remifentanilo por los receptores opioides  $\mu$  es mucho mayor que para los receptores opioides  $\delta$  o  $\kappa$  (James et al, 1991), pudiéndose ser demostradas mediante el antagonismo competitivo de la naloxona (Amin et al, 1995).

El principal metabolito del remifentanilo es el ácido remifentanílico que posee menor afinidad por los receptores, siendo su potencia entre 800 y 2000 veces menor que la del remifentanilo (Westmoreland et al, 1993).

### 1.3.2. FARMACOCINÉTICA

La introducción de un grupo metil-éster en la cadena N-acil del anillo de piperidina, le confiere una mayor susceptibilidad al metabolismo por hidrólisis mediante las esterasas inespecíficas de la sangre y los tejidos, y por lo tanto, una terminación rápida de su efecto (Figura 1).

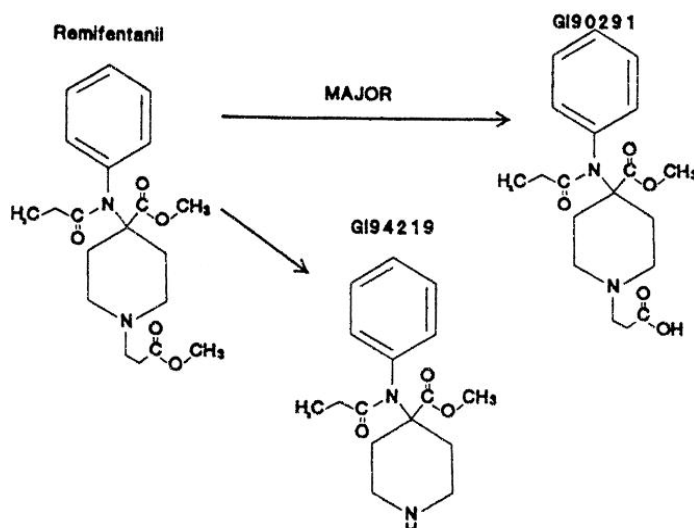


Figura 1. Estructura y metabolismo del Remifentanilo

Las pruebas in vitro han demostrado que su degradación no se ve alterada por la inhibición de la colinesterasa plasmática ni por los estados

de alteración de la función de esta última enzima (Stiller et al, 1995). Del mismo modo, el remifentanilo no altera la degradación ni la duración de acción de otros compuestos metabolizados por esterasas, como la succinilcolina y el esmolol.

El comienzo de acción rápido del remifentanilo queda demostrado por la breve semivida que tarda en conseguir el equilibrio entre el plasma y el lugar donde va a ejercer su efecto, siendo  $t^{1/2}k_{e0}$  de 1-1,5 minutos. Este corto  $t^{1/2}k_{e0}$  junto con la rápida redistribución se traduce en un tiempo de 1,5 minutos para conseguir el máximo efecto farmacológico después de un bolo, convirtiéndole en un opioide cuya dosis es fácil de ajustar.

Todos los estudios coinciden en señalar que la concentración de remifentanilo desciende con mucha rapidez después de finalizar su administración, poniéndose de manifiesto por la semivida sensible al contexto que es extremadamente corta (tiempo que tarda en disminuir la concentración efectiva al 50% después de interrumpir la perfusión del fármaco), siendo de 3-5 minutos, con independencia de la duración de la perfusión intravenosa. La semivida sensible al contexto tiene en cuenta la contribución tanto de la eliminación como de la redistribución en la velocidad de disminución de la concentración del fármaco. Cuando el remifentanilo se administra dentro de un intervalo clínico apropiado, por su corta semivida sensible al contexto y su rápida  $k_{e0}$ , tiene como resultado un final muy rápido del efecto opiáceo cuando ha finalizado la administración del fármaco. La línea de decremento sensible al contexto para el remifentanilo es independiente del tiempo.

El metabolismo esterásico del remifentanilo hace que su farmacocinética sea independiente de la insuficiencia de los órganos responsables de su eliminación farmacológica, no alterándose en caso de existir insuficiencia hepática o insuficiencia renal (Hoke et al, 1997; Dershwitz et al, 1996). En los pacientes con hepatopatía es posible que se precisen dosis menores para producir un efecto determinado por una mayor sensibilidad a los opioides, siendo la recuperación igual de rápida tras el cese de la administración del mismo. Esta sensibilidad aumentada no se

observa en los pacientes con afectación renal. El pulmón no parece participar en el metabolismo del remifentanilo, al no estar sometido a los efectos de primer paso que tiene lugar tras la administración intravenosa de otros fármacos (Duthie et al, 1995).

El metabolito principal del remifentanilo es dependiente de la excreción renal, pero posee una baja potencia, por lo que aunque se acumule en los pacientes con insuficiencia renal no alcanza concentraciones clínicas significativas ni tan siquiera tras la administración intravenosa prolongada (Hoke et al, 1997). Trabajos realizados en pacientes con alteración moderada-severa de la función renal ingresados en unidades de Cuidados Intensivos han confirmado estos hallazgos (Pitsiu et al, 2004).

La farmacocinética del remifentanilo en los pacientes pediátricos entre dos y doce años no difiere de la de los adultos (Davis et al, 1995). En los ancianos el fármaco tiene un comienzo de acción más lento, existiendo además en ellos una mayor sensibilidad, al igual que a todos los agonistas de los receptores  $\mu$  (Minto et al, 1997). El menor volumen de distribución y el aclaramiento más bajo que poseen los pacientes ancianos hace que la dosificación del remifentanilo se deba disminuir conforme aumenta la edad. De esta manera es recomendable la disminución a la mitad de la dosis de carga inicial ajustando posteriormente según las necesidades quirúrgicas.

El remifentanilo atraviesa fácilmente la placenta, al igual que otros opioides de la clase piperidina, pero a diferencia de ellos, el feto lo metaboliza rápidamente (Kan et al, 1998).

La formulación actual del remifentanilo contiene glicina por lo que no puede ser utilizada vía epidural.

La farmacocinética del remifentanilo no se ve influida por el peso del paciente, de modo que estudios comparativos entre obesos mórbidos y pacientes sin sobrepeso han demostrado que los parámetros farmacocinéticos están más relacionados con la masa magra que con el peso total. El cálculo de la dosis se hará por tanto en función del peso corporal ideal o de la masa magra. Un obeso mórbido no precisa aumento de dosis proporcional a su peso, aunque suela requerir más dosis, nunca será la que

correspondería a su peso total (Egan et al, 1998).

### **1.3.3. FARMACODINAMIA**

#### **Potencia relativa**

Para la descripción de la farmacodinamia del remifentanilo, al igual que de cualquiera de los agonistas de los receptores  $\mu$ , es necesaria la determinación de sus potencias relativas. Los primeros trabajos ya demostraron, utilizando la reducción de la concentración alveolar mínima y métodos electroencefalográficos, que la potencia del remifentanilo es muy cercana a la del fentanilo (Egan et al, 1996; Minto et al, 1997; Lang et al, 1996), siendo entre 40 y 70 veces más potente que el alfentanilo (Glass et al, 1999 b) y la décima parte que el sufentanilo (Brunner et al, 1994). Tabla 3.

Respecto al metabolito del remifentanilo GI90291, estudios adicionales han demostrado su menor potencia respecto al propio remifentanilo en un orden de magnitud tal que se considera inactivo incluso en los casos en los que podría existir acumulación del metabolito como en la insuficiencia renal (Cox et al, 1999).

#### **Efectos respiratorios**

La administración de remifentanilo produce, al igual que todos los opioides  $\mu$ , una depresión respiratoria dosis dependiente. El grado de depresión respiratoria va a depender además de otros factores diferentes de la dosis como son la edad, el estado de salud del paciente, la presencia de dolor y otros estímulos. La principal ventaja del remifentanilo es que a pesar de utilizarse durante la anestesia con ventilación controlada a dosis altas, que producen un efecto analgésico intenso con efecto depresor respiratorio también importante, una vez se ha terminado la perfusión permite, sin embargo, una ventilación espontánea adecuada a los diez minutos de la finalización de la perfusión. De igual manera, si se observa depresión respiratoria en un paciente con respiración espontánea durante la administración de remifentanilo, la reducción o la finalización de la

perfusión restaurará con rapidez el estímulo ventilatorio adecuado (Glass et al, 1999). En caso necesario, puede utilizarse naloxona para anular el efecto de depresión respiratoria del remifentanilo (Amin et al, 1995).

La depresión respiratoria que sigue a la administración de una dosis bolo de  $0,5 \mu\text{g.kg}^{-1}$  ha sido estudiada por algunos autores que han valorado su efecto sobre el electroencefalograma (EEG) y la ventilación, observando que existen diferencias regionales en la respuesta a los opioides en el sistema nervioso central. La traducción clínica es la posibilidad de que un paciente esté en apnea mientras aún está despierto tras la administración del bolo de remifentanilo (Babenco et al, 2000).

La monitorización respiratoria, por lo tanto, es imprescindible cuando se utiliza este fármaco para sedación en pacientes en ventilación espontánea (Egan et al, 2004).

Desde el punto de vista ventilatorio, a la depresión respiratoria hay que añadir el grado de rigidez muscular y torácica que son efectos igualmente dependientes de la dosis y que pueden dificultar la ventilación. Al igual que otros opioides  $\mu$ , remifentanilo produce un aumento de la incidencia de rigidez muscular dosis dependiente. Por tanto, la dosis inicial de remifentanilo no debe superar  $1 \mu\text{g.kg}^{-1}$  administrado durante un minuto. Tampoco se ha observado rigidez si se utiliza antes de la inducción anestésica, cuando se administra un hipnótico en los 30-60 segundos posteriores a la administración de remifentanilo (Glass et al, 1999).

### **Efectos sobre el Sistema Nervioso Central**

El remifentanilo produce supresión en el EEG de forma dosis dependiente (Glass et al, 1999), no habiéndose demostrado convulsiones durante su administración (Moore et al, 1995). Al igual que otros opioides, el remifentanilo carece de efectos en el metabolismo cerebral, aunque está reflejado un descenso en el flujo sanguíneo cerebral (Hoffman et al, 1993). Sin embargo, cuando se utiliza remifentanilo a dosis elevadas que conllevan alteración hemodinámica, sí se puede producir una reducción en la presión de perfusión cerebral (Hindman et al, 1994).

Otros autores sin embargo, consideran que el remifentanilo puede producir descensos tanto del metabolismo cerebral como de la presión intracraneal, con mínimos cambios en la presión de perfusión cerebral y en el flujo sanguíneo cerebral (Ostapkovich et al, 1998; Guy et al, 1997).

El remifentanilo permite la evaluación neurológica temprana una vez que se suspende su administración, siendo un fármaco con un gran potencial en neurocirugía (Viviand & Garnier, 2004) y en los pacientes con patología cerebral ingresados en unidades de reanimación. Así mismo, se pueden realizar maniobras como la aspiración traqueal sin provocar aumentos en la presión intracraneal (Tipps et al, 2000) manteniéndose la estabilidad hemodinámica.

Un efecto a tener en cuenta con el uso de los opioides de acción corta es el desarrollo de tolerancia, o necesidad de incrementar la dosis para compensar la respuesta reducida. Esta se considera secundaria a la desensibilización de los receptores. En el caso de los receptores  $\mu$ , se cree que la tolerancia está relacionada con la unión de una proteína,  $\beta$ -arrestin-2, a dichos receptores (Bohn et al, 2000). En el postoperatorio de pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor ha quedado demostrada la aparición de tolerancia aguda a los opioides de acción corta como alfentanilo y remifentanilo (Guignard et al, 2000). Los autores sugieren que la activación de los receptores  $\mu$  produce un incremento en la neurotransmisión glutamatérgica, lo cual reduce el efecto  $\mu$  analgésico.

### **Efectos hemodinámicos**

De forma similar a otras anilidopiperidinas, el remifentanilo provoca alteraciones sobre la frecuencia cardiaca, en forma de ligera bradicardia, y descenso de un 15%-20% de la presión arterial (Glass et al, 1999; Dershwitz et al, 1995).

La máxima depresión cardiovascular tiene lugar tras la administración de la primera dosis de remifentanilo, y puede ser prevenida mediante la premedicación con glicopirrolato (Pitts et al, 1992). En el paciente anciano se requieren una monitorización cuidadosa y unas dosis

adaptadas, puesto que la inducción con las dosis teóricamente recomendadas puede asociarse a una profunda hipotensión (Minto et al, 1994).

A los primeros estudios en los que se demostraba una ligera bradicardia tras la administración de remifentanilo (Dershwitz et al, 1995) se han ido añadiendo publicaciones en las que se comunican bradicardias severas tras su infusión (Reid & Mirakhur, 2000; DeSouza et al, 1997; Kurdi et al, 2001; Elliott et al, 2000).

Existe la aceptación generalizada de que la bradicardia inducida por los opioides está mediada por estimulación vagal, aboliéndose el efecto por la vagotomía bilateral (Reitan et al, 1978), siendo un factor importante la velocidad de infusión, de forma que la experiencia clínica sugiere que la bradicardia puede minimizarse mediante la infusión lenta (Liu et al, 1976).

Factores asociados como la bradicardia previa del paciente o el tratamiento concomitante con fármacos betabloqueantes o bloqueantes de los canales del calcio, o la utilización de relajantes neuromusculares como el vecuronio, que no posee propiedades vagolíticas, hace que aumente la incidencia de bradiarritmias con la utilización del remifentanilo (Reid & Mirakhur, 2000; DeSouza et al, 1997).

Las propiedades del remifentanilo en el control de la frecuencia cardiaca han propiciado que se utilice en situaciones como la fibrilación auricular (FA) rápida para controlar la respuesta ventricular (Williams & Spoelstra, 2002). El nodo AV está inervado por el sistema nervioso simpático y parasimpático. La inervación parasimpática se origina predominantemente desde el nervio vago izquierdo (Antoni, 1989). Los opioides por estimulación del nervio vago y por su acción simpaticolítica disminuyen la frecuencia cardiaca (Bailey et al, 2000). El remifentanilo favorece el enlentecimiento de la conducción AV, y por tanto la respuesta ventricular en el contexto de una FA rápida (Williams & Spoelstra, 2002).

Al igual que otras anilidopiperidinas como fentanilo y sufentanilo (Rosow et al, 1982; Rosow et al, 1984) el remifentanilo no produce liberación de histamina (Sebel et al, 1995) y a dosis de inducción de  $1\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$

elimina la respuesta al estrés, medida por la ausencia de modificaciones en la concentración de adrenalina y noradrenalina, después de una esternotomía en cirugía cardíaca (Glass et al, 1999).

En los pacientes con antecedentes de isquemia miocárdica, o bien de riesgo de isquemia, uno de los objetivos de la anestesia es evitar nuevos fenómenos isquémicos. Su prevención requiere la reducción de la demanda de oxígeno, siendo la hipertensión y la taquicardia los dos determinantes más importantes de la misma. La técnica anestésica con utilización de altas dosis de opioides conseguía esta meta (Mangano et al, 1992), pero conllevaba una depresión respiratoria más prolongada con mayor necesidad de soporte ventilatorio en el postoperatorio. Aunque este aspecto no era considerado como relevante, la tendencia actual hacia una mayor eficiencia en el uso de los recursos, ha valorado como uno de los objetivos el de la recuperación precoz de la ventilación espontánea en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca u otra cirugía mayor. En este sentido el remifentanilo es un fármaco ideal para alcanzar estos objetivos de recuperación rápida.

En dos estudios multicéntricos realizados separadamente en Europa y Norteamérica en pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria, se ha demostrado la eficacia del remifentanilo en este tipo de cirugía. Su empleo proporciona una gran estabilidad hemodinámica intraoperatoria, además de la posibilidad de mantener la perfusión de remifentanilo una vez finalizada la cirugía durante las dos o tres horas postrreperusión, que son el periodo considerado de máximo riesgo de nuevos episodios isquémicos, sin incrementar los tiempos de extubación (Camu & Royston, 1999).

Los opioides se han relacionado con un efecto cardioprotector similar al desarrollado por el preconditionamiento isquémico. Recientemente se ha demostrado este efecto con la utilización del remifentanilo en un estudio experimental realizado en ratas (Zhang et al, 2004). En este estudio se sometió a todos los animales a 30 minutos de oclusión de la arteria coronaria izquierda con dos horas posteriores de reperusión. Antes de los 30 minutos de oclusión se realizaba la técnica de preconditionamiento

mediante isquemia (precondicionamiento isquémico: 5 minutos de oclusión, 5 minutos de perfusión repetido en tres ocasiones), o bien pretratamiento con remifentanilo realizando la misma secuencia (3 X 5 minutos de infusión) utilizando 0,2, 0,6, 2, 6 o 20  $\mu\text{.kg}^{-1}\text{.min}^{-1}$  intravenoso. El experimento se repitió posteriormente pero administrando por vía sistémica, antes de inducir el precondicionamiento, antagonistas selectivos de los diferentes receptores opioides  $\delta$ ,  $\kappa$  y  $\mu$ , observándose como el efecto protector se atenuó significativamente.

Estudios posteriores han investigado en preparaciones de corazón aislado de rata si el efecto protector del fármaco era por acción directa sobre el corazón, donde no existen receptores  $\mu$ . Se piensa que el efecto cardioprotector del remifentanilo está probablemente mediado por los receptores opioides  $\delta$  y  $\kappa$  cardiacos, al abolirse dicho efecto cardioprotector al administrar antagonistas de los receptores  $\delta$  y  $\kappa$ , y no bloquearse con antagonistas de los receptores  $\mu$  (Zhang et al, 2005). Y todo ello, pese a que el remifentanilo es un opioide con una alta selectividad por los receptores  $\mu$ , y baja afinidad por los  $\delta$  y  $\kappa$ .

#### **1.3.4. PRECAUCIONES EN EL EMPLEO DE REMIFENTANILO**

Las precauciones que se deben considerar serán las adecuadas para evitar los principales efectos secundarios como la rigidez muscular en el paciente sin relajación neuromuscular asociada y aún no intubado, los recuerdos intraoperatorios, la bradicardia e hipotensión arterial perioperatorias y el dolor con agitación y escalofríos al despertar.

Debe adaptarse la velocidad de perfusión del fármaco ante la intensidad de los distintos estímulos nociceptivos, evitando una gran velocidad en la infusión del bolo. Se debe garantizar una dosis mínima del agente anestésico asociado para asegurar la hipnosis perioperatoria y es obligatorio la administración de analgésicos de rescate antes de la finalización de la perfusión del remifentanilo.

Se aconseja que la infusión de remifentanilo se realice en un sistema lo más cercano a la entrada del acceso venoso.

Para asegurar la pérdida de consciencia y prevenir el despertar intraoperatorio el remifentanilo ha de asociarse a una dosis mínima de agente hipnótico que es variable de un paciente a otro y que idealmente puede ser determinado mediante el índice biespectral (Guignard et al, 2000b).

Cuando se está utilizando remifentanilo en un paciente intubado, es recomendable que la perfusión sea suspendida antes de la extubación por el riesgo de apnea y de rigidez torácica que pueden tener lugar pese a una vigilancia estrecha del paciente, habiendo administrado previamente la analgesia postoperatoria que estaba planificada.

Existen estudios en los que el remifentanilo se administra mediante sistema de analgesia controlada según concentración diana, permitiendo la analgesia postoperatoria del remifentanilo en pacientes conscientes en respiración espontánea (Schraag et al, 1998).

## 1.4. PROPOFOL

El propofol es el último agente hipnótico intravenoso introducido en la práctica anestésica. Representa una nueva clase de anestésicos intravenosos que no guardan relación química con los agentes barbitúricos, esteroides o eugenoles. Es un producto innovador ya que es el primer agente intravenoso que se beneficia de un nuevo modo de administración: anestesia intravenosa con un objetivo de concentración (TCI: *target controlled infusión*) (White & Kenny, 1989).

El mecanismo exacto por el que ejerce su acción no está aclarado del todo; hay datos que sugieren que una parte considerable de su efecto hipnótico lo produce al favorecer la corriente de cloro inducida por el ácido gamma-aminobutírico (GABA), mediante la unión a la subunidad  $\beta_1$  (Reves et al, 2005).

### 1.4.1. FARMACOLOGÍA BÁSICA

El propofol es el 2,6-disopropilfenol. Su peso molecular es de 178. Es muy poco soluble en el agua (coeficiente octanol/agua de 15 para un pH de 7,4), y tiene un pKa en el agua de 11. Su disolvente es una emulsión lipídica a base de aceite de soja, fosfolípidos de huevo y glicerol (Intralipid al 10%). En esta preparación es isotónico y posee un pH neutro. El propofol debe ser almacenado entre 2°C y 25°C (Sebel & Lowdon, 1989).

### 1.4.2. FARMACOCINÉTICA

#### Administración en dosis única (en bolo)

El inicio de la hipnosis después de una dosis de 2.5 mg.kg<sup>-1</sup> de propofol es rápido (es el tiempo de circulación entre el brazo y el cerebro), apreciándose el efecto máximo entre los 90-100 segundos. La dosis media efectiva (DE<sub>50</sub>) para la pérdida de conciencia después de un bolo es de 1-1,5 mg.kg<sup>-1</sup>. La duración del efecto hipnótico es dosis dependiente: después de 2-2,5 mg.kg<sup>-1</sup> la duración de la hipnosis es de 5-10 minutos. La edad afecta de forma llamativa a la dosis de inducción, ésta debe ser mayor en niños

menores de 2 años ( $DE_{50}$  de  $2,88 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), y debe reducirse en el paciente anciano (Reves et al, 2005).

Después de una inyección intravenosa en bolo, las concentraciones sanguíneas de propofol disminuyen rápidamente debido a fenómenos simultáneos de distribución y de eliminación. Se distribuye hacia los compartimentos periféricos superficiales (músculos) y sobre todo profundos (grasa) debido a la liposolubilidad de la molécula. La farmacocinética del propofol obedece a un modelo tricompartmental. Se une en un 97-98% a las proteínas, sobre todo a la albúmina y a los eritrocitos. Su metabolismo es debido a glucuroconjugación y sulfoconjugación hepática. Los productos de degradación se excretan por el riñón (más del 88% de la dosis inyectada). Menos del 1% de la dosis se elimina sin modificar en la orina, y el 2% en las heces. El volumen del compartimento central es del orden de 15 a 20 L, y el volumen de distribución en estado de equilibrio es de 150 y 700 L. El aclaramiento metabólico del propofol es muy elevado del orden de 25 a 35  $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ . Es superior al flujo sanguíneo hepático, lo que hace suponer la existencia de otros lugares de biotransformación como lo han demostrado los estudios farmacocinéticos realizados durante la fase anhepática del trasplante hepático. Se han utilizado las modificaciones electroencefalográficas inducidas por el propofol como reflejo de la evolución de las concentraciones cerebrales.

### **Administración en perfusión continua**

La farmacocinética del propofol administrado en perfusión continua y a las dosis habitualmente utilizadas es lineal: la concentración en el estado de equilibrio es directamente proporcional al flujo de la perfusión. El tiempo necesario para observar un equilibrio entre las concentraciones sanguíneas y cerebrales durante una perfusión continua está comprendido entre 10 y 15 minutos (Cockshott, 1985). Cuando finaliza la perfusión, la curva de disminución de las concentraciones sanguíneas se caracteriza por dos periodos sucesivos. En primer lugar, se observa una disminución muy pronunciada y rápida de las tasas sanguíneas. Esta disminución es

secundaria a la transferencia del propofol de la sangre hacia los compartimentos periféricos. Durante esta fase, que se produce a los 5 a 10 minutos, es cuando tiene lugar el despertar inmediato (apertura de los ojos cuando se habla al paciente). Posteriormente, la disminución de las concentraciones es debida al metabolismo de la molécula y al retorno muy lento del propofol desde el compartimento profundo hacia la sangre. Esto explica que la vida media de eliminación terminal del propofol sea larga (del orden de 3,5 horas). La discordancia entre la rapidez del despertar clínico y la duración de la vida media ( $T_{1/2b}$ ) condujo a Hugues et al. a proponer un parámetro para predecir el despertar independientemente de la duración de la administración del agente intravenoso (Hugues et al, 1992). Se ha llamado a este parámetro, la “vida media sensible al contexto” (context-sensitive half-time). Es el tiempo necesario para obtener una disminución de la concentración del 50% al suspender una perfusión de duración determinada. En caso de perfusión de corta duración, la vida media sensible al contexto del propofol es del orden de 5 a 10 minutos. Si la duración de la perfusión aumenta, la vida media sensible al contexto también aumenta, lo que traduce fenómenos de acumulación, sin no obstante llegar al valor de la  $T_{1/2b}$  (Servin, 1997). El propofol es el hipnótico cuya vida media sensible al contexto es más corta.

Para el mantenimiento anestésico con propofol se pueden utilizar perfusiones del fármaco controladas manualmente, o más recientemente, se utilizan sistemas de perfusión TCI. Dichos modelos de perfusión se basan en un modelo farmacocinético tricompartmental y permiten predecir la dosis de bolo inicial y la perfusión de mantenimiento para alcanzar una concentración prefijada, ya sea concentración sanguínea de propofol o concentración de propofol en sitio efecto o diana a nivel cerebral. El objetivo de la perfusión TCI es controlar y mantener un nivel terapéutico del fármaco con un estrecho margen de seguridad.

## **Factores de variación de la farmacocinética**

### **Sexo**

En la mujer el volumen de distribución está disminuido y el aclaramiento aumentado cuando se expresan los parámetros en función del peso. La implicación clínica de estas modificaciones parece leve pero podría explicar un despertar más rápido en relación al hombre (Glass et al, 1996).

### **Edad**

La edad es el factor principal de variación de la farmacocinética del propofol. La disminución del volumen del compartimento central V1 y del aclaramiento, menos del 20%, explicaría que para una dosis idéntica, la concentración medida es más importante en el anciano que en el adulto joven. La disminución de la proteinemia también produce un aumento de la concentración del propofol libre. Finalmente, debido a una disminución del gasto cardíaco, se produce una alteración también en los fenómenos de distribución. Sin embargo los parámetros de farmacodinamia no parecen diferentes a los del adulto joven (Langley & Heel, 1988).

### **Obesidad**

Existe una correlación positiva entre el peso, el aclaramiento metabólico y el volumen de distribución en estado de equilibrio en el caso obesidad mórbida. El volumen inicial de distribución y la vida media de eliminación terminal permanecen sin modificaciones. Estas modificaciones farmacocinéticas explican que la dosis de inducción sea similar a la de un paciente con peso normal, sin embargo la dosis de mantenimiento debe ser aumentada (Servin et al, 1993).

### **Insuficiencia renal y hepática**

La farmacocinética del propofol en los pacientes cirróticos e insuficientes renales no difiere de la del adulto sano (Stark et al, 1985). Sin embargo en el paciente con alcoholismo crónico algunos autores han encontrado que las dosis que precisan para la inducción son más elevadas.

### 1.4.3. FARMACODINAMIA

Los efectos farmacodinámicos que se describen a continuación se refieren a pacientes sin patología subyacente.

#### **Efectos sobre el sistema nervioso central**

El propofol es sobre todo un agente hipnótico. El lugar de actuación es a nivel del receptor GABA, pero diferente al lugar donde actúan las benzodiazepinas. Después de una inyección en bolo de  $2,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  en 20 segundos, la pérdida de consciencia es rápida (tiempo brazo-cerebro de aproximadamente 30 segundos), y la duración media de 5 a 10 minutos. Es dos veces más potente que el tiopental. Produce amnesia aunque inferior a la producida por las benzodiazepinas para un mismo grado de sedación. Sin embargo, el riesgo de memoria implícita persiste en el curso de una sedación con propofol.

A diferencia de los barbitúricos, el propofol no actúa como antianalgésico. A dosis por debajo de las hipnóticas colabora en el diagnóstico y el tratamiento del dolor central pero no del neuropático (Reves et al, 2005). El propofol tiene dos efectos secundarios interesantes: el efecto antiemético incluso a bajas dosis y la sensación de bienestar que se aprecia después de la administración. El propofol aumenta la concentración de dopamina en el núcleo accumbens (un fenómeno que ocurre en la drogadicción y el comportamiento hedonista). La acción antiemética del propofol se debe a la disminución de los niveles de serotonina que tiene lugar en el área postrema, probablemente a través de su acción en receptores GABA.

Aunque in vitro el propofol produce vasodilatación, los efectos in vivo son de vasoconstricción produciendo un aumento de las resistencias vasculares y disminución del flujo sanguíneo cerebral (FSC). El consumo de oxígeno cerebral (CMRO<sub>2</sub>) disminuye y la relación FSC-CMRO<sub>2</sub> está conservada. También produce una disminución de la presión intracraneal (PIC). La autorregulación cerebral y la reactividad al CO<sub>2</sub> se mantienen en el paciente sano.

Los efectos en el electroencefalograma (EEG) y los potenciales

evocados están en función de la propofolemia. Para una dosis responsable de una sedación clínica con conservación de la consciencia, el ritmo normal alfa se transforma en un ritmo rápido beta. Cuando se pierde la consciencia, aparecen ondas lentas y amplias (ritmo delta) intercaladas con periodos de silencio eléctrico (“burst suppression”). Con dosis mayores se produce un trazado isoelectrico. La evolución inversa se produce durante la disminución de la concentración de propofol. El propofol administrado en perfusión continua modifica poco los potenciales evocados somestésicos y permite una monitorización fiable de la función medular durante la cirugía del raquis (Viviand, 1998).

### **Efectos cardiovasculares**

Los efectos cardiovasculares del propofol son pronunciados, asociando clásicamente hipotensión arterial. Una dosis de inducción de  $2,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  se acompaña de una disminución del 25% al 40% de la presión arterial (sistólica, media y diastólica). Este efecto es más marcado que el del tiopental. La disminución del gasto cardíaco (-15%) y del volumen sistólico (-20%) es más moderada. También se produce disminución de la resistencias vasculares sistémicas (-15% a -25%) y del índice del trabajo del ventrículo izquierdo (-30%).

En los pacientes de menos de 65 años ASA I-II, y después de un bolo en 15 segundos, el efecto hemodinámico máximo se produce con una dosis de  $2 \text{ mg} \cdot \text{Kg}^{-1}$ . La administración conjunta de un opioide (fentanilo) puede disminuir aún más la presión arterial sistólica. Los factores de riesgo de hipotensión son una edad superior a 65 años, la administración concomitante de opioides, la cirugía abdominal y ortopédica, el sexo femenino, la toma de benzodiazepinas, betabloqueantes y los pacientes ASA III-IV. En los pacientes ASA III-IV, a menudo hipovolémicos, se han descrito colapsos, incluso paradas cardíacas durante la inducción anestésica. La administración de atropina y la intubación endotraqueal disminuye el riesgo de hipotensión arterial (Egan & Brock-Utne, 1991). La hipotensión característica tras la inducción con propofol remonta hasta los valores

basales en los 15 primeros minutos de anestesia, debido a la disminución de las concentraciones sanguíneas y a la presencia de estímulos anestésicos y quirúrgicos como la intubación endotraqueal y la incisión cutánea.

Durante el mantenimiento de la anestesia, la presión arterial tiene tendencia a ser inferior con propofol en comparación con otros agentes anestésicos y el nivel de hipotensión arterial se correlaciona con la concentración sanguínea de propofol.

Varios mecanismos permiten explicar las modificaciones hemodinámicas observadas. En primer lugar, estos efectos son en parte una adaptación del organismo a la disminución global del consumo de oxígeno producido por el estado de anestesia general.

El propofol posee un efecto vasodilatador arterial sistémico y pulmonar aumentando la complianza e impedancia aórtica. Estas modificaciones se deben a una acción simpaticolítica rápida e intensa y a un efecto vasodilatador directo. Esta simpaticolisis tiene un efecto más pronunciado a nivel del lecho venoso que arterial. La disminución de la precarga explicaría la mala tolerancia del propofol en los pacientes con alteración de la relajación del ventrículo izquierdo. También se ha invocado a un efecto vasodilatador directo, sobre todo con dosis elevadas, pero el mecanismo no está claro (prostaglandinas, óxido nítrico, efecto antagonista del calcio). El componente simpático de la actividad barorefleja cardíaca está alterado (Ebert & Muzi, 1994; Kamijo et al, 1992).

La sensibilidad barorefleja se correlaciona con las concentraciones sanguíneas de propofol, lo que explica que su acción sea máxima durante la inducción de la anestesia. La actividad barorefleja está disminuida cuando se utilizan dosis de  $12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  pero parece conservada a dosis de  $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ . El componente vagal está conservado y su integridad se traduce por la aparición de bradicardia ante un episodio de hipertensión arterial.

El efecto inotrópico negativo del propofol está muy debatido. Los resultados de múltiples estudios experimentales son discordantes en función de la especie animal y del modelo utilizado. En relación al tiopental y a concentraciones compatibles con las utilizadas en clínica, el propofol no

produce efecto inotrópico negativo notable ni en el animal (Riou et al, 1992), ni en el hombre (Gelissen et al, 1996).

La existencia de miocardiopatía hipertrófica no es un factor de riesgo.

En el paciente coronario produce una disminución del consumo de oxígeno miocárdico y del flujo sanguíneo coronario con conservación de la relación aporte-demanda y ausencia de producción de lactato. Posee efecto vasodilatador coronario in vitro. El uso del propofol podría ser interesante en caso de situación de isquemia-reperfusión miocárdica captando los radicales libres peróxidos coronarios.

La frecuencia cardiaca no cambia significativamente después de la dosis de inducción del propofol. Se ha sugerido que éste modifica o inhibe el reflejo a la presión a nivel de los baroreceptores carotídeos y aórticos, y por tanto, reduce la respuesta en forma de taquicardia que desencadena la hipotensión (Ebert et al, 1994; Cullen et al, 1987). El propofol disminuye el tono parasimpático de forma proporcional al grado de hipnosis que produce (Kanaya et al, 2003). Se ha visto que el propofol disminuye la respuesta de la frecuencia cardiaca a la atropina de un modo dosis dependiente: Horiguchi y Nishikawa compararon los efectos en la frecuencia cardiaca de la administración de dosis crecientes de atropina asociada o no a diferentes perfusiones de propofol. Observaron que el incremento de la FC producido por una dosis de  $10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  de atropina fue menor en los pacientes con perfusiones de  $5 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  y  $10 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  con relación al grupo control. (Horiguchi & Nishikawa, 2002).

El propofol no parece tener un efecto electrofisiológico notable a nivel del nódulo sinusal y de la conducción auriculo-ventricular (Romano et al, 1994; Sharpe et al, 1995; Warpechowski et al, 2006).

Tiene un efecto protector del efecto arritmogénico de la adrenalina (Hug et al, 1993). También se ha descrito la supresión de extrasístoles supraventriculares con la administración de propofol. (Dos Santos, 1998; Wu, 1998).

## **Efectos respiratorios**

El propofol posee un efecto depresor respiratorio más pronunciado que el tiopental. Después de la inyección de un bolo de  $2,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  en el paciente sano se ha observado una disminución del volumen corriente en un 60% en los primeros 15 minutos, y un aumento de la frecuencia respiratoria de aproximadamente el 40%. Respecto a la mecánica respiratoria el propofol modifica fundamentalmente el componente abdominal. Se pueden producir apneas transitorias (Duvaldestin, 1987). La frecuencia de estas apneas depende de la dosis administrada, de la velocidad de inyección y de la asociación con otros fármacos (en particular con los utilizados durante la premedicación anestésica y con los mórnicos). Para concentraciones de propofol del orden de  $1 \mu\text{g} \cdot \text{mL}$ , que corresponde a una sedación clínica, es decir sin pérdida de la conciencia, los parámetros ventilatorios no están significativamente alterados. La administración conjunta de un opioide potencia la hipoventilación alveolar, demostrándose por un aumento del  $\text{CO}_2$  espirado recogido a nivel faringeo (Rosa et al, 1992).

El propofol y el tiopental disminuyen de forma similar la pendiente de la respuesta al  $\text{CO}_2$ . Este efecto está también presente en un paciente despierto tras una anestesia, ya que la normalización de la respuesta al  $\text{CO}_2$  necesita aproximadamente 20 minutos. La respuesta ventilatoria a la hipoxia está también disminuida, sin embargo, la vasoconstricción pulmonar hipóxica está mantenida y esta propiedad es importante dentro de la cirugía torácica. El propofol tiene un efecto favorable sobre la broncomotricidad. En relación con el tiopental y con el etomidato, las resistencias respiratorias y la complianza toracoabdominal parecen estables durante la inducción anestésica en los pacientes sanos. El mismo resultado se demuestra en los pacientes con hiperreactividad bronquial. A nivel de las vías aéreas superiores, el propofol produce una mejor relajación y una disminución de la sensibilidad orofaríngea en relación con el tiopental. Sin embargo, este efecto se acompaña de una disminución del diámetro anteroposterior de la faringe a nivel del paladar blando, responsable de una disminución del volumen de la cavidad orofaríngea y de riesgo de una apnea

obstructiva. Estos efectos pueden en parte ser inhibidos por la administración de PEEP (presión positiva espiratoria) nasal de 10 cm de H<sub>2</sub>O. (Viviand, 1998).

### **Efectos sobre la presión intraocular**

La administración de propofol durante la inducción anestésica disminuye en aproximadamente un 30 a un 40% el valor de la presión intraocular (PIO). La intubación traqueal se acompaña de una subida de la PIO pero sin sobrepasar los valores preoperatorios (Lévêque et al, 1987).

### **Efectos musculares**

El propofol no presenta ningún efecto sobre el electromiograma de superficie o provocado. No produce potenciación de los efectos de los relajantes despolarizantes y no despolarizantes. El propofol está indicado en los pacientes sensibles a la hipertermia maligna o portadores de una miopatía.

### **Efectos alérgicos**

Se han descrito la presencia de rashes cutáneos en un 0,2% de los pacientes. Algunas reacciones anafilácticas verdaderas han sido demostradas con tests paraclínicos (Mc Hale & Konieczko, 1992). Es la molécula de propofol y no el disolvente el causante de dicha reacción. Se ha descrito también la posibilidad de alergia cruzada con los relajantes no despolarizantes (Laxenaire et al, 1992).

### **Efectos digestivos, hepáticos y renales**

El propofol disminuye el reflejo de deglución pero la recuperación es rápida. No disminuye el tránsito digestivo y disminuye de forma leve el flujo sanguíneo hepático y renal en el animal. En el hombre, los tests hepáticos postoperatorios no están modificados. La función renal tampoco se altera. Durante perfusiones de larga duración, puede aparecer una coloración verde de la orina, que está provocada por uno de los metabolitos

del propofol: un derivado quinol (Stark et al, 1985).

### **Efectos endocrinos, metabólicos, sanguíneos y sobre la reproducción**

El propofol no produce inhibición de la función corticosuprarrenal. No modifica las funciones hematológicas o de la coagulación a pesar de su disolvente lipídico. Tiene propiedades antioxidantes *in vitro*, aunque las implicaciones clínicas parecen poco importantes, ya que las concentraciones mínimas necesarias para observar este efecto son 10 veces superiores a las utilizadas en clínica, y que además el Intralipid® inhibe esas propiedades.

De los datos publicados en la literatura se sabe que el propofol ha sido utilizado con éxito para la inducción y mantenimiento de los pacientes portadores de una porfiria hepática asintomática y que se puede considerar que este agente puede ser utilizado en todo paciente portador de una porfiria asintomática. Se recomienda dosificar las porfirinas y sus precursores antes y después de la intervención. Finalmente, el propofol no es teratógeno en el animal (Conseiller et al, 1994).

#### **1.4.4. UTILIZACIÓN PRÁCTICA**

Las dosis de inducción en el paciente de menos de 60 años es del orden de 2 a 2,5 mg · kg<sup>-1</sup>. La dosis de inducción adecuada en los pacientes de más de 60 años es de 1,6 a 1,7 mg · kg<sup>-1</sup>. Esta dosis debe ser reducida aún más en los grandes ancianos (del orden de 0,7 mg · kg<sup>-1</sup>). La existencia de premedicación o la administración concomitante de opioides conlleva una disminución de la dosis de propofol necesaria para obtener la pérdida de la conciencia (Carrasco et al, 1991). En niños la DE<sub>95</sub> para la inducción es mayor, del orden de 2-3 mg · kg<sup>-1</sup>.

### **Efectos indeseables**

Los efectos indeseables durante la inducción de la anestesia (tos, hipo, agitación, mioclonias) son raros en el adulto y disminuyen con la edad.

El principal efecto indeseable es la disminución de la presión arterial. Varios medios permiten limitar este efecto hemodinámico. El primer

método es practicar una inducción lenta por perfusión continua de propofol con un flujo de  $50 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1}$  en los pacientes de más de 60 años. Esta técnica permite además la disminución de la incidencia de apnea y bradicardia. La administración de efedrina junto con el propofol permite mantener la presión arterial en los pacientes ASA I sin que se observe taquicardia reactiva. La dosis mínima de efedrina debe ser de 10 mg. La expansión de la volemia previa a la inducción de la anestesia es igualmente eficaz (Reves et al, 2005).

### **Control de la vía aérea superior e intubación traqueal**

El propofol es un agente adaptado a las técnicas de intubación traqueal sin relajantes. En relación con el tiopental, la laringoscopia es más cómoda y las cuerdas vocales se visualizan mejor. La utilización de propofol sólo a dosis de  $3,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  permite una intubación traqueal por vía nasal en el 73% de los pacientes pero al precio de tos y movimientos en más del 90% de los pacientes. La asociación de  $2,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  de propofol y de  $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  de alfentanilo permite obtener condiciones de intubación satisfactorias en el 73% de los pacientes ASA I-II. Si se administra además  $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  IV de lidocaína disminuye la aparición de tos y aumenta la tasa de éxitos al 93%. de benzodiazepinas durante la premedicación o en la inducción ( $0,05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  de midazolam) y la realización de una anestesia tópica son factores que aumentan la tasa de éxitos (Sebel & Lowdon, 1995).

### **Hemodinámica en la intubación endotraqueal**

Las modificaciones hemodinámicas durante la intubación endotraqueal difieren de las observadas con el tiopental. En la fase que precede a la intubación traqueal, la presión arterial sistólica es inferior en el grupo propofol. Por el contrario, se observan menos reacciones hipertensivas después de la laringoscopia y la intubación orotraqueal. La respuesta simpática se caracteriza por un aumento de las concentraciones sanguíneas de adrenalina y de noradrenalina en los dos grupos, con un aumento más limitado de adrenalina en el grupo propofol.

En conclusión, el propofol asegura unas mejores condiciones de intubación que el tiopental. Sin embargo sólo la administración de un opioide permite evitar un aumento de la presión arterial sistólica después de la intubación, y este efecto depende de la dosis administrada.

### **Mantenimiento de la anestesia**

Numerosos esquemas posológicos han sido recomendados. Roberts et al. preconizaron: un bolo de  $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  seguido por perfusiones secuenciales de  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  durante 10 minutos, después  $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  durante otros 10 minutos, y finalmente,  $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  hasta el final de la intervención. (Roberts et al, 1988). Este esquema permite mantener una concentración sanguínea de propofol comprendida entre 3 y  $4 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ . Después de la dosis de inducción a menudo se precisan dosis de infusión entre  $100\text{-}200 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ . La velocidad de infusión se ajustará a las necesidades individuales y al tipo de estímulo quirúrgico. Cuando el propofol se combina con opioides, benzodiazepinas o clonidina, las dosis que se requieren son menores. Los niveles plasmáticos de propofol para producir pérdida de conciencia son de  $2,5\text{-}4,5 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ , mientras que los niveles plasmáticos requeridos para realizar la cirugía si se combinan con un opioide son de  $2,5\text{-}8 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$  (Reves et al, 2005). Las dosis necesarias deben ser disminuidas en el anciano. En el paciente obeso el esquema posológico de mantenimiento tendrá en cuenta el peso real y no el peso ideal.

### **Anestesia ambulatoria, despertar, náuseas y vómitos**

#### **Despertar**

El despertar inmediato (apertura de los ojos) se obtiene generalmente en menos de 10 minutos. El despertar intermedio (aptitud para el retorno al domicilio acompañado) es igualmente rápido. Sin embargo, la recuperación completa de los tests psicomotores que exploran las funciones superiores (actitud para conducir, para estar en la vía pública) necesita varias horas y se correlaciona con las tasas residuales de propofol. Este despertar se caracteriza por que los pacientes subjetivamente se encuentran con sensación placentera y con mente “clara”. El despertar inmediato es más

rápido utilizando una técnica de anestesia total intravenosa con propofol en relación con otras técnicas totales intravenosas, y en relación a las que asocian en la inducción un agente intravenoso y en el mantenimiento un halogenado. La duración del despertar intermedio y de la estancia en la sala de despertar postoperatoria parece en favor de la anestesia total con propofol (Conseiller et al, 1994).

### **Efecto sobre las náuseas y vómitos**

El efecto beneficioso del propofol respecto a las náuseas y vómitos ha sido comprobado. Este efecto es máximo cuando el propofol es utilizado a la vez para la inducción y el mantenimiento de la anestesia y en caso de cirugía de riesgo (cirugía oftalmológica como la del estrabismo, cirugía ginecológica).

El propofol está en la base de la renovación clínica de las técnicas de anestesia intravenosa total. Ha permitido igualmente el desarrollo de nuevos conceptos farmacocinéticos y farmacodinámicos. Es el sucesor del tiopental como agente inductor de referencia. La rapidez y la calidad del despertar obtenido, asociado a un efecto antiemético, lo hace un agente particularmente adaptado a la práctica ambulatoria y a la anestesia de los pacientes ancianos. Sus efectos hemodinámicos pueden ser fácilmente prevenidos o corregidos si no se administra a pacientes hipovolémicos o con una función cardiovascular precaria.

## **1.5. ANESTÉSICOS INHALATORIOS. SEVOFLURANO**

Los anestésicos inhalatorios tienen varias características exclusivas, entre ellas destaca que son los únicos anestésicos que se administran por vía pulmonar.

Los anestésicos inhalatorios que se utilizan con más frecuencia en la anestesia general son: el sevoflurano, el desflurano y el isoflurano.

Al principio de su uso clínico, los anestésicos volátiles se componían de gases inflamables, entre ellos se incluían el dietil éter y el ciclopropano. Los avances en la química del flúor y las sustituciones posteriores de éste por otros halógenos en la molécula de éter redujeron el punto de ebullición, incrementaron la estabilidad, redujeron la inflamabilidad, y en general, disminuyeron la toxicidad.

Entre los años 1959 y 1966 Terrel et al. de Ohio Medical Products, sintetizaron más de 700 compuestos halogenados. El compuesto n° 347 fue el enflurano, el 467 el isoflurano y el 653 el desflurano. A principio de los años 70 Wallin et al. describieron el isopropil éter fluorado, que se comercializó en la práctica clínica en 1995 bajo el nombre de sevoflurano.

Las diferencias más importantes de los anestésicos inhalados más recientes (sevoflurano y desflurano) frente al isoflurano incluyen su menor solubilidad en sangre y en los tejidos, lo que permite una rápida inducción y recuperación anestésica.

### **1.5.1. FARMACOLOGÍA BÁSICA**

El sevoflurano es un metil-isopropil-éter completamente fluorado (halogenado sólo con flúor) que puede ser administrado en un vaporizador convencional. Al igual que otros halogenados no es inflamable ni explosivo.

El sevoflurano es un fármaco de potencia media con una concentración alveolar media de 1,8% y baja solubilidad en sangre. Tiene un olor agradable y no irrita la vía aérea, por lo que puede utilizarse como agente inductor tanto en pacientes adultos como pediátricos. El sevoflurano es estable y no precisa de estabilizadores químicos para su conservación.

En comparación con otros halogenados como el isoflurano, el sevoflurano es menos soluble en sangre y tejidos con un coeficiente de partición sangre: gas de 0,65, frente a un coeficiente de partición sangre:gas de 1,49 que presenta el isoflurano, esto permite una inducción y educación anestésica más rápidas. El sevoflurano es menos potente y carece de propiedades vasodilatadores de las arterias coronarias, lo que determina que a dosis clínicas no se produzca “robo coronario”.

En comparación con el desflurano el coeficiente de partición:sangre gas es mayor, pero a diferencia de este último, el sevoflurano tiene una pungencia mínima lo que permite su administración a través de mascarilla a pacientes despiertos.

El sevoflurano sufre una biotransformación hepática con producción de hexafluoroisopropanolol (HFIP), iones de fluoruro inorgánico y dióxido de carbono. La desfluoración intrarrenal de los compuestos de fluoruro inorgánico se ha asociado con toxicidad renal con otros halogenados como el metoxiflurano, sin embargo, en la anestesia clínica con sevoflurano no se han descrito casos de toxicidad renal por producción de fluoruro inorgánico.

El metabolismo del sevoflurano produce HFIP, sustancia que no estimula la formación de anticuerpos que pueden inducir hepatitis inmunomediada, a diferencia del halotano, cuyo metabolito el trifluoroacetato sí se relacionó con esta complicación.

El sevoflurano se degrada a haluro de vinilo (compuesto A) en presencia de absorbentes de dióxido de carbono secos como la cal sodada. La degradación del sevoflurano se produce dentro del aparato de anestesia a partir de la extracción de un protón ácido, desde el anestésico inhalatorio, por efecto de una base fuerte (absorbente de dióxido de carbono). El compuesto A se comporta como una nefrotoxina dosis dependiente en ratas. La producción de compuesto A se incrementa con las temperaturas elevadas y los flujos bajos de gas fresco inspirado (Delgado-Herrera et al, 2001).

El factor clave para determinar la toxicidad del sevoflurano por el compuesto A es la exposición total más que la concentración absoluta; siendo la exposición total el producto de la concentración por el tiempo. De los

múltiples estudios publicados se concluye que el umbral mínimo para cambios renales relacionados con el compuesto A se aproxima a 150 partes por millón/hora. Con un flujo de gas fresco inspirado de 2 litros/minuto esta concentración sólo se observa en situaciones de exposición prolongada al sevoflurano, que no se dan en la mayor parte de los pacientes sometidos a anestesia. En pacientes con exposiciones prolongadas al sevoflurano en las que se han producido alteraciones renales, estas han sido transitorias. El compuesto A puede tener interés académico, pero no se ha asociado a toxicidad renal clínica significativa tras la utilización de sevoflurano (Martin & Njoku, 2005).

### **1.5.2. FARMACOCINÉTICA**

Los anestésicos halogenados son vapores de líquidos volátiles, mientras que el óxido nítrico es un gas.

El estado gaseoso y la vía de administración pulmonar se combinan para dar lugar a la característica más beneficiosa de los anestésicos inhalados, que es la capacidad de reducir las concentraciones plasmáticas con la misma facilidad y rapidez con las que aumentan.

El objetivo de administrar anestésicos inhalatorios consiste en producir un estado anestésico a través del establecimiento de una concentración específica (presión parcial) en el SNC. Ello se consigue estableciendo la presión parcial deseada en los pulmones, que finalmente se equilibra con el cerebro y la médula espinal. En estado de equilibrio, la presión parcial en el SNC es igual a la presión parcial de la sangre, que a su vez es igual a la presión parcial alveolar.

#### **Captación y distribución de los anestésicos volátiles. Coeficiente de partición sangre:gas**

Los anestésicos inhalatorios siguen una ruta en varias etapas desde la máquina de anestesia hasta alcanzar la presión parcial deseada en el SNC.

Un modo habitual de evaluar la captación del anestésico consiste en

hacer un seguimiento de la relación entre la concentración de anestésico en los alveolos ( $F_A$ ) y la concentración de anestésico inspirado ( $F_I$ ) en el tiempo: ( $F_A/F_I$ ). Los factores que incrementan o reducen la velocidad de aumento de la relación  $F_A/F_I$  determinarán la velocidad de inducción de la anestesia. El factor más importante en la velocidad de incremento de la relación  $F_A/F_I$  es la  $F_A$ , debido a la gran captación de anestésico de los alvéolos hacia el torrente circulatorio. Los anestésicos inhalatorios con menor solubilidad en la sangre presentan el incremento más rápido en la  $F_A/F_I$ , lo que conlleva a una inducción y una eliminación anestésica más rápida. Después de 10 a 15 minutos de administración (aproximadamente tres constantes de tiempo) la pendiente de la curva se reduce, lo que refleja la saturación de los tejidos ricos en vasos y la subsiguiente reducción de la captación del anestésico inhalado. Figura 2.

Los factores que modifican la velocidad de incremento de  $F_A/F_I$  son varios:

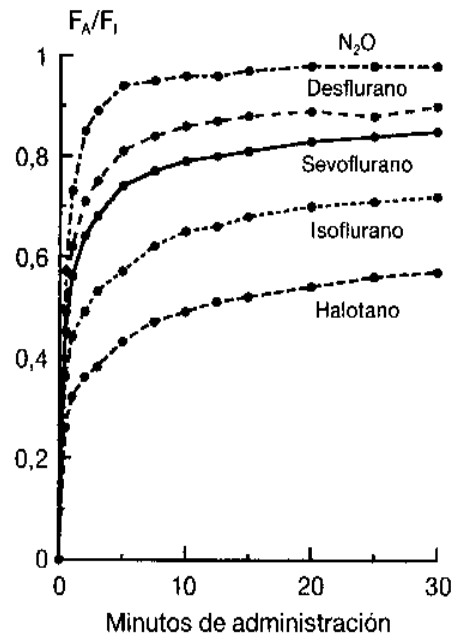
Cuanto menor es la solubilidad en la sangre (coeficiente de partición sangre-gas bajo), más rápido es el incremento  $F_A/F_I$ . El coeficiente de partición gas-sangre describe la afinidad relativa de un anestésico por sus dos fases, y por tanto, el reparto de dicho anestésico entre dos fases en equilibrio. Un coeficiente de partición sangre-gas más alto produce una mayor captación y una menor relación  $F_A/F_I$ .

A menor gasto cardiaco, más rápido es el incremento  $F_A/F_I$ . Cuanta más sangre pase a través de los pulmones, más anestésico es captado, con lo que disminuye la  $F_A$  del anestésico, retrasándose por tanto la inducción.

Cuanto mayor es la ventilación minuto del paciente, más rápido es el incremento  $F_A/F_I$ . Durante la inducción, el aumento de la ventilación alveolar acelera la  $F_A$ , y por consiguiente la velocidad de ascenso de la relación  $F_A/F_I$ .

La alta presión parcial pulmonar arterial frente a la venosa aumenta la velocidad de incremento  $F_A/F_I$ . Al principio de la inducción, el gradiente de presión parcial pulmonar  $F_A/F_I$  respecto a la de sangre venosa es de cero, pero aumenta rápidamente. Posteriormente, durante el mantenimiento

anestésico, la presión parcial de sangre venosa pulmonar aumenta de forma más lenta, por lo que  $F_A/F_I$  se incrementa más lentamente.



**Figura 2. Curva de relación  $F_A/F_I$ - tiempo**

### **Efecto de sobrepresión o concentración y efecto del segundo gas**

Otra característica farmacológica propia de los agentes inhalatorios es el efecto sobrepresión o de concentración. El hecho de administrar a un paciente una  $F_I$  mayor que la  $F_A$  realmente deseada se denomina sobrepresión y equivale a la administración de un bolo intravenoso. El efecto de concentración (cuanto mayor es la  $F_I$  de un fármaco, más rápida es la velocidad de incremento  $F_A/F_I$ ) es un método que permite acelerar la inducción de la anestesia. Un caso especial del efecto de concentración consiste en la administración de dos gases de forma simultánea (óxido nítrico y un agente inhalatorio potente como el sevoflurano), en el cual la captación de alto volumen de óxido nítrico incrementa la  $F_A$  del anestésico volátil; es el denominado efecto de segundo gas.

### **Recuperación o educación anestésica**

La recuperación de la anestesia, al igual que la inducción, depende de

la solubilidad del fármaco (principal determinante), de la ventilación y del gasto cardiaco.

**Tabla 5. Propiedades fisico-químicas de los anestésicos volátiles**

	Sevoflurano	Desflurano	Isoflurano	Enflurano	Halotano	Óxido nitroso
Punto de ebullición (°C)	59	24	49	57	50	-88
Presión de vapor a 20 °C (mmHg)	157	669	238	172	243	38.770
Peso molecular (g)	200	168	184	184	197	44
Coefficiente de partición aceite/gas	47	19	91	97	224	1.4
Coefficiente de partición sangre/gas	0.65	0.42	1.46	1.9	2.50	0.46
Solubilidad cerebro/sangre	47.5	27.2	44.9	36	51.1	2.3
Solubilidad músculo/sangre	3.1	2.0	2.9	1.7	3.4	1.2
CAM en O <sub>2</sub> ,30-60 años,37°C PB 760(%)	1.8	6.6	1.17	1.61	0.75	104
CAM en óxido nitroso al 60%-70%	0.66	2.38	0.560	0.57	0.29	
CAM >65 años (%)	1.45	5.17	1	1.55	0.64	
Conservante	No	Si	No	No	Timol	No
Estable en carbono húmedo	No	Si	Si	Si	No	Si
Inflamabilidad (%) en óxido nitroso al 70%y O <sub>2</sub> al 30%	10	17	7	5.8	4.8	
Recuperación en forma de metabolitos (%)	2-5	0.02	0.2	2.4	20	

## **Concentración alveolar mínima (CAM)**

Los efectos farmacodinámicos de los anestésicos inhalados guardan relación con la dosis, lo que se describe como *concentración alveolar mínima* o CAM. La CAM es la concentración alveolar de un anestésico, a una atmósfera de presión y 37°C, que evita el movimiento en respuesta al estímulo quirúrgico en el 50% de los pacientes. Es el equivalente a la dosis efectiva 50 de los fármacos intravenosos. Tiene utilidad a la hora de comparar potencia entre distintos fármacos inhalatorios. El estímulo para determinar la CAM en el ser humano suele ser la incisión quirúrgica en la piel. Los valores de la CAM son prácticamente aditivos (0,5 CAM de un anestésico volátil más 0,5 CAM de óxido nítrico equivalen a 1 CAM de anestésico volátil). Eger define también la CAM awake (despertar) como la concentración alveolar del anestésico que suprime la adecuada respuesta a órdenes en el 50% de los pacientes. La pérdida de memoria o ausencia de recuerdo intraoperatorio acontece cuando se alcanza la CAM despertar (Eger, 2001). La CAM BAR es definida como la concentración de anestésico que bloquea la respuesta autonómica a la incisión. Para sevoflurano la CAM es de 1,8% y la CAM BAR 2,2 veces la CAM. La CAM disminuye de forma significativa cuando se administra opioides de forma simultánea a sevoflurano. En animales de experimentación el estímulo doloroso suele consistir en pinzar la cola o en una corriente eléctrica mediante electrodos subcutáneos. La concentración anestésica que anula el reflejo de enderezamiento en el 50% de los animales se emplea con frecuencia para medir la potencia anestésica del halogenado en animales de pequeño tamaño. La CAM para pinzamiento de la cola y la CAM para reflejo de enderezamiento no son idénticas. La CAM para pinzamiento de la cola es mayor que la CAM para reflejo de enderezamiento, y la relación medida entre ambas es aproximadamente de 2 (Quasha & Eger, 1980).

Manohar & Parks en un trabajo en el que evalúan el flujo sanguíneo a través de radionucleidos marcados en 9 cerdos anestesiados con sevoflurano consideran la CAM del sevoflurano para el animal de  $2,66\% \pm 0,20\%$  (Manohar & Parks, 1984).

### 1.5.3. FARMACODINAMIA

#### Sevoflurano y el Aparato Circulatorio

##### Efectos del sevoflurano en la frecuencia cardiaca y la presión arterial

El uso del sevoflurano en la clínica a las dosis anestésicas habituales no se ha asociado con modificaciones significativas de la frecuencia cardiaca (FC).

En voluntarios sanos el sevoflurano, el desflurano y el halotano hasta aproximadamente una CAM provocan cambios mínimos en la FC, mientras que el isoflurano se asocia con un aumento de la FC correlacionado con el incremento de la CAM. Así mismo el desflurano a una CAM de 1,5 produce un aumento significativo de la FC a diferencia con el sevoflurano. Figura 3. (Ebert et al, 1995). Los incrementos rápidos del desflurano también provocan elevación de forma transitoria de la FC y de la presión arterial. Este efecto no se ha visto cuando se utiliza sevoflurano.

La administración de un opioide suaviza las respuestas de la frecuencia cardiaca provocada por los anestésicos volátiles, incluidas aquellas respuestas asociadas a incrementos súbitos de la concentración administrada.

Ebert et al. estudiaron la respuesta hemodinámica en voluntarios sanos administrando dosis entre 0,4-1,2 CAM de sevoflurano constatando la gran estabilidad hemodinámica que producía este agente (Ebert et al, 1995).

Años antes de los estudios de Ebert, Manohar y Parks demostraron la estabilidad en la frecuencia cardiaca utilizando sevoflurano para la anestesia en cerdos sanos (Manohar & Parks, 1984).

No obstante, a pesar de la aparente estabilidad en la FC mostrada en estudios en humanos y en algunos modelos animales, otros autores han constatado resultados diferentes.

Así, Harkin et al. en un estudio realizado en perros instrumentados estudiaron los efectos en la FC del sevoflurano en dosis crecientes de 1, 1,25, 1,5 y 1,75 MAC con o sin bloqueo del SNA asociado. Los autores observaron que la administración de sevoflurano produjo un aumento significativo de la FC en el animal con los reflejos autonómicos intactos, que se acompañaba de

una disminución de la presión arterial (PA) y del gasto cardiaco (GC). Los efectos en la PA y GC fueron independientes de si el animal estaba o no bajo los efectos de bloqueo autonómico. Los autores concluyeron que en su modelo de experimentación el sevoflurano se comportó como un agente inotrópico y lusotrópico negativo (Harkin et al, 1994).

Bernard et al. compararon los efectos hemodinámicos del isoflurano versus sevoflurano en perros, encontrando como única diferencia significativa un aumento de la frecuencia cardiaca para el grupo de animales anestesiados con sevoflurano (Bernard et al, 1990).

En pacientes pediátricos se ha demostrado que la incidencia de bradicardias y de arritmias es menor con sevoflurano que con otros agentes inhalatarios como el halotano (Ebert et al, 1995).

El sevoflurano, a diferencia de lo que ocurría con el halotano, no favorece la aparición de arritmias ni taquicardia cuando se administra de forma conjunta con adrenalina.

En un grupo de pacientes ASA I y II sometidos a cirugía transesfenoidal se estudió la posible sensibilización del miocardio a los efectos de la adrenalina con la administración de sevoflurano. Con la administración de concentraciones de sevoflurano e isoflurano de 1 a 1,3 CAM se analizó la aparición de extrasístoles ventriculares prematuras tras la infiltración con adrenalina de la mucosa nasal y oral. No se observó ninguna extrasístole ventricular con dosis de adrenalina inferiores a  $5 \mu\text{g} \cdot \text{Kg}^{-1}$  (Navarro et al, 1994). Así mismo, el sevoflurano ha sido ampliamente utilizado en pacientes intervenidos de feocromocitoma sin observarse efectos arritmogénicos.

Todos los anestésicos volátiles producen una reducción dosis dependiente de la presión arterial sistémica (PAS), que también ha sido descrita por el sevoflurano (Figura 4). El sevoflurano a dosis de 1, 2 CAM se ha asociado con un descenso de la PAM de hasta el 30%. A diferencia de lo que ocurre con el halotano, que reduce la presión arterial principalmente a través de una disminución del gasto cardiaco, los otros anestésicos volátiles disminuyen la presión arterial principalmente reduciendo la resistencia

vascular sistémica (RVS) a la par que mantienen el gasto cardiaco (GC) (Figura 5 ,6 y 7).

El sevoflurano produce una disminución menor de la RVS frente a otros agentes inhalatorios como el desflurano, el enflurano y el isoflurano (Figura 7).

La contractilidad miocárdica se reduce de modo dosis dependiente con todos los agentes volátiles, incluyendo el sevoflurano. Los anestésicos halogenados disminuyen la contractilidad en el miocardio ventricular normal en el siguiente orden: halotano = enflurano > isoflurano = desflurano =sevoflurano. Un estudio realizado en cerdos mostró que el sevoflurano producía menor depresión miocárdica que concentraciones equipotentes de halotano (Wendell et al, 1999).

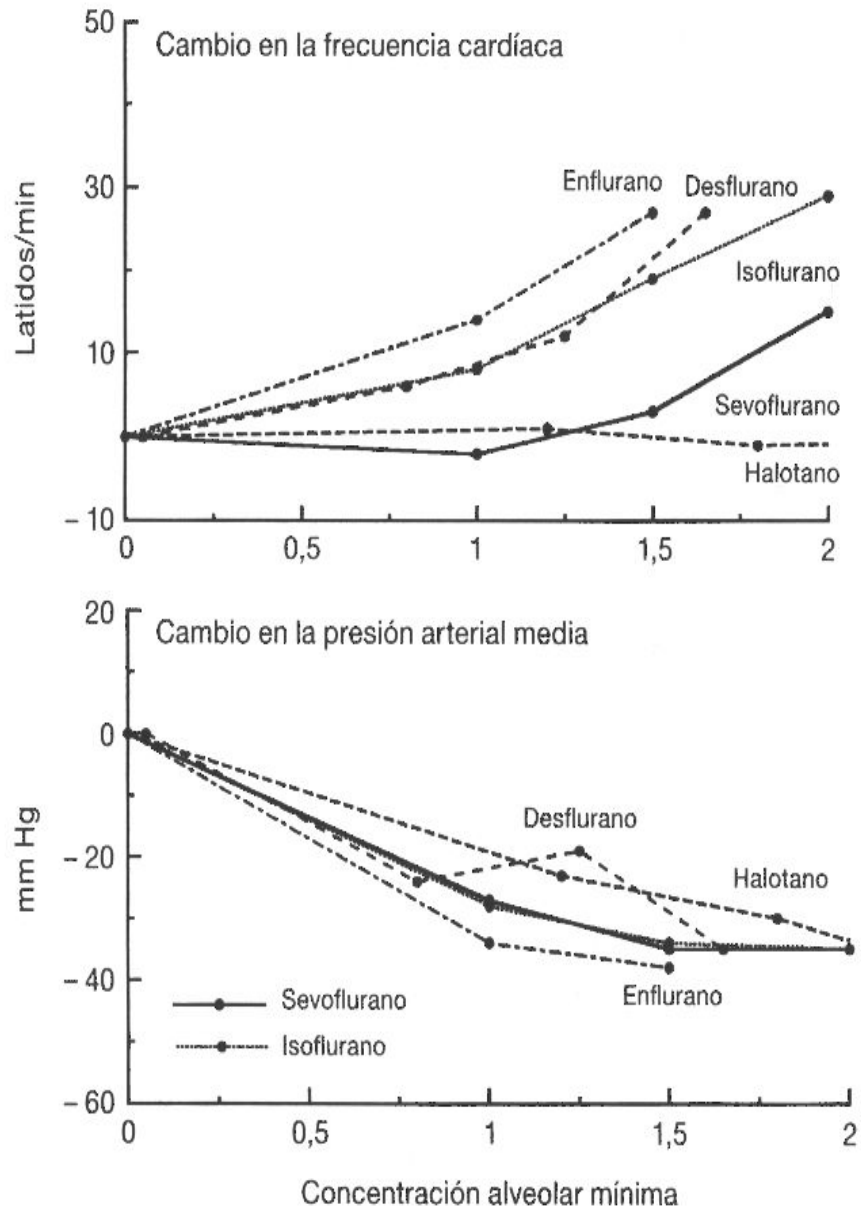
Bernard et al. En un estudio realizado en perros observaron una disminución dosis dependiente del volumen sistólico cuando se incrementó la dosis de sevoflurano de 1,2 CAM a 2 CAM.

Malan et al. en voluntarios sanos compararon los efectos del sevoflurano versus isoflurano en los principales parámetros hemodinámicos con dosis de 1, 1,5 y 2 CAM. El estudio objetivó que el sevoflurano no producía alteraciones de la frecuencia cardiaca, pero sí disminuía la PAM y la presión en arteria pulmonar (PAP). El sevoflurano disminuyó los índices de postcarga y el índice cardiaco (IC). Los autores concluyeron que el sevoflurano utilizado a dosis de 1 y 1,5 CAM es bien tolerado en voluntarios sanos anestesiados sin cirugía. La utilización del sevoflurano a 2 CAM y con una PAM mayor de 50 mmHg no ocasiona efectos adversos cardiovasculares. Así mismo, observaron que el sevoflurano producía una depresión miocárdica similar a la producida por el isoflurano (Malan et al, 1995).

Los estudios existentes sugieren que los anestésicos volátiles como sevoflurano e isoflurano actúan modificando la sensibilidad de los canales de calcio del miocito y el calcio intracelular. Así lo demuestra un estudio experimental utilizando músculo papilar ventricular procedente de hurones a los que se les había sometido a un modelo de hipertrofia ventricular por

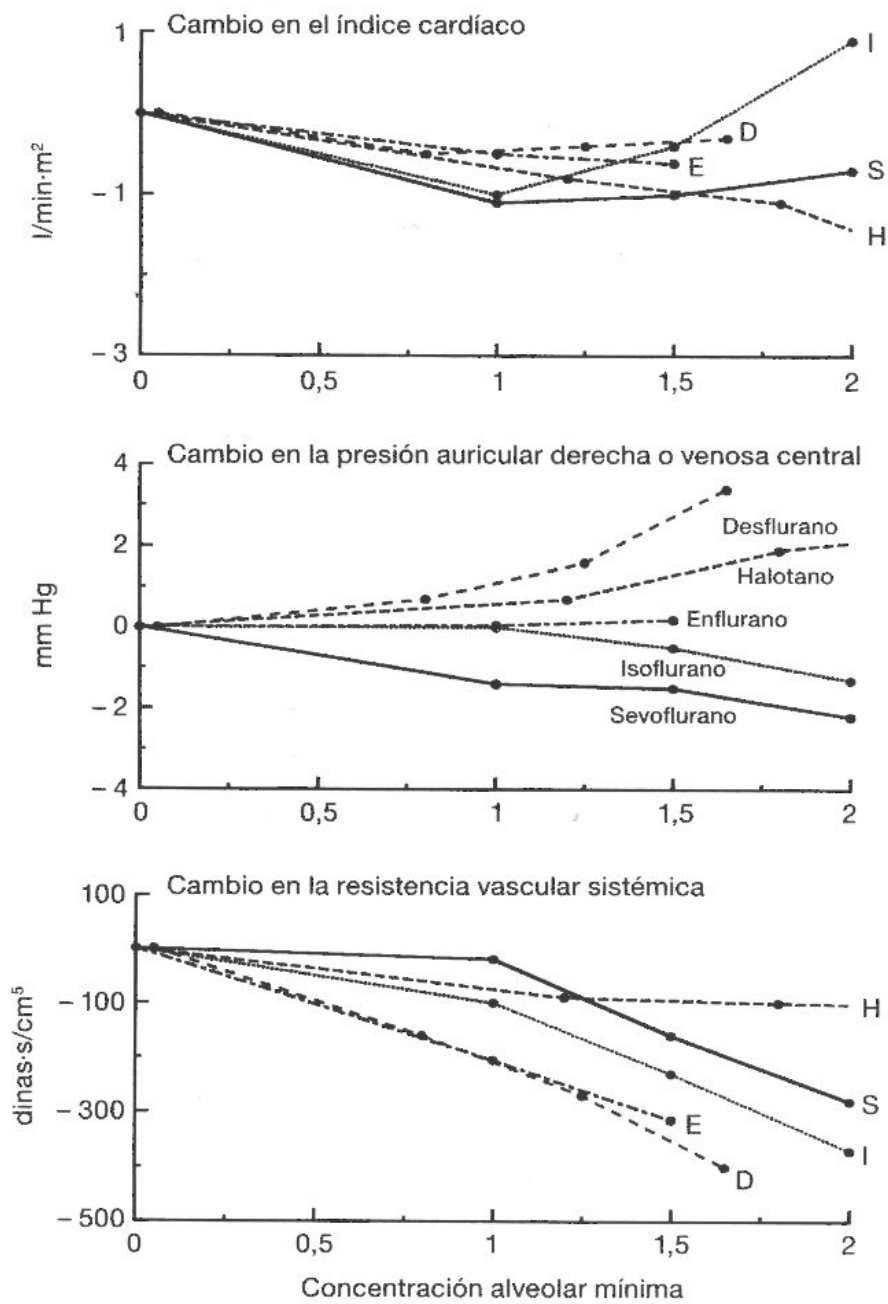
sobrecarga de presión. En dicho modelo observaron que en estas condiciones se producía una depresión de la contractilidad por el isoflurano y sevoflurano, y que esta podía deberse a la disminución del flujo pico de calcio al interior de la célula, con disminución de la sensibilidad al calcio, disminuyendo la pendiente de la relación concentración de calcio y fuerza (James et al, 2004). Este hallazgo implicaría a nivel clínico que en situaciones de hipertrofia del ventrículo izquierdo e insuficiencia cardiaca, donde existe una disminución de la sensibilidad al calcio, los efectos de los inhalatorios serían más acusados.

Lecomte et al. diseñaron un estudio para investigar si el efecto inotrópico negativo que posee el sevoflurano era mediado por la vía del óxido nítrico. El estudio fue realizado en músculo papilar cardiaco de rata sometido a dosis crecientes de sevoflurano de 1, 2 y 3 CAM. Los autores objetivaron que el efecto inotrópico negativo mediado por el sevoflurano no revertía con dosis crecientes de isoproterenol, y que no estaba mediado por la vía del oxido nítrico ni por la vía de la guanosina trifosfato (GTP) (Lecomte et al, 2003).



**Figura 3,4. Cambios en la frecuencia y presión arterial media**

El sevoflurano y halotano produjeron pocos cambios en la FC a niveles inferiores a 1,5 CAM. Cambio en la PAM (respecto al periodo basal en vigilia) en voluntarios que recibieron anestesia general con un anestésico inhalatorio. Todos los anestésicos produjeron reducciones similares en la PA.



Figuras 5, 6 y 7. Índice cardíaco, presión venosa y resistencia vascular sistémica. Cambios en el índice cardíaco, resistencia vascular sistémica y presión venosa central respecto al periodo basal en vigilia en voluntarios que reciben anestesia general con un anestésico volátil.

### **Efectos autonómicos y sobre baroreceptores.**

El sevoflurano produce una depresión dosis dependiente del control reflejo del sistema simpático similar a la que produce el isoflurano. El desflurano es el único agente halogenado que provoca una mayor estimulación del sistema nervioso simpático, lo que se refleja en el incremento de las concentraciones plasmáticas de catecolaminas cuando la concentración administrada de este fármaco se incrementa de forma súbita (Ebert et al, 1995).

Durante la administración de sevoflurano no se producen cambios en la actividad nerviosa simpática ni en la concentración de norepinefrina plasmática, esto sugiere que no produce un estímulo simpático como ocurría con el desflurano (Ebert et al, 1995). Así mismo la administración rápida de altas fracciones inspiradas de sevoflurano no se ha asociado con signos de activación simpática como taquicardia o hipertensión arterial.

### **Conducción cardiaca**

Los anestésicos inhalatorios sintetizados previamente al sevoflurano como halotano, enflurano e isoflurano disminuyen la frecuencia de descarga del nodo sinoauricular por efectos en la automaticidad tanto directos como indirectos (Atlee et al, 1986).

El halotano, el enflurano, y en alguna medida el isoflurano acortan la duración del potencial de acción cardiaco y del periodo refractario efectivo en fibras de Purkinje normales, pero prolongan los tiempos de conducción His-Purkinje y ventricular (Atlee & Rusy, 1977).

Los estudios indican que las acciones directas de los anestésicos inhalatorios sobre el nodo sinoauricular pueden producir bradicardia y anomalías en la conducción sinoauricular. Sin embargo, las alteraciones primarias de la conducción sinoauricular que producen bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, probablemente no aparecen en seres humanos en ausencia de enfermedad o fármacos que prolonguen directamente el tiempo de conducción auriculoventricular (Atlee & Bosnjak, 1990; Atlee et al, 1990).

Sharpe et al. estudiaron las propiedades electrofisiológicas del

sistema de conducción auriculoventricular normal y de las vías accesorias en pacientes con Síndrome de Wolff-Parkinson-White sometidos a anestesia con sevoflurano para procedimientos ablativos. Utilizaron sevoflurano a una CAM del 2% y compararon los efectos electrofisiológicos con otro estudio realizado previamente en los mismos pacientes anestesiados con alfentanilo, midazolam y vecuronio. Concluyeron que el sevoflurano no posee efectos significativos en la conducción auriculoventricular ni en la conducción a través de la vía accesoria. Sin embargo observaron que sí afectaba de forma significativa la función sinusal, aunque sin repercusión clínica (Sharpe et al, 1999).

El sevoflurano se ha asociado con la prolongación del intervalo QT, como también ocurre con el halotano, el enflurano y el isoflurano. La utilización de dichos halogenados en pacientes con síndrome de QT largo de origen idiopático o adquirido puede facilitar el desarrollo de Torsade de Pointes durante la anestesia, por lo que se contraindica su uso en pacientes con Síndrome de QT largo (Han et al, 2010; Nakao et al, 2010).

### **Flujo coronario**

El sevoflurano produce mínima vasodilatación coronaria, no predisponiendo al efecto de robo coronario. El sevoflurano no produce cambios en la velocidad del flujo sanguíneo coronario estudiado por eco dopler, pero sí disminuye las resistencias vasculares coronarias.

En un modelo experimental de corazón de rata perfundido se midieron el flujo coronario y la reserva de flujo coronario, definida ésta como la diferencia entre el flujo coronario durante la administración de sevoflurano y el flujo coronario máximo producido por la administración de adenosina. El estudio concluyó que el sevoflurano disminuye el flujo de reserva coronario en menor medida que el isoflurano y el halotano. A diferencia de lo que ocurre con el isoflurano en dosis crecientes, las dosis crecientes de sevoflurano no producen una mayor disminución de la reserva de flujo coronario (Larach & Schuler, 1991).

Se ha confirmado que no se produce robo coronario a concentraciones

de sevoflurano de hasta 1,5 CAM. No obstante, la isquemia miocárdica parece guardar una mayor relación con episodios que alteran el suministro y la demanda de oxígeno miocárdico que con el fármaco anestésico seleccionado. En pacientes con enfermedad coronaria la elección del anestésico inhalatorio y opioide (sevoflurano, desflurano, isoflurano, fentanilo, sufentanilo) no modifica los resultados en cuanto a infarto o muerte de causa cardiovascular (Kersten et al, 1994).

Existen estudios en humanos que no demuestran un aumento de la morbimortalidad con la utilización de sevoflurano durante la cirugía de revascularización coronaria, y por tanto concluyen que se trata de un anestésico seguro en este tipo de pacientes.

Los anestésicos volátiles imitan el pre-acondicionamiento isquémico e inician una cascada de episodios intracelulares que confieren protección miocárdica frente a la isquemia y protección frente a las lesiones por repercusión. Parece ser que dicha protección persiste más allá de la eliminación del anestésico.

Es probable que la cardioprotección que produce el sevoflurano reduzca el daño miocárdico durante la cirugía cardíaca con o sin derivación cardiopulmonar.

En animales de experimentación a los que se les somete a oclusión coronaria y posterior reperfusión, el sevoflurano produce una acción protectora, incluso disminuye el tamaño del miocardio infartado y acelera la recuperación funcional del miocardio aturdido.

Este efecto protector parece estar mediado por varios mecanismos: preservación de los niveles de energía de la célula (ATP) durante la isquemia, disminución de la concentración de calcio intracelular, inhibición de la actividad de los radicales libres y activación de canales de potasio dependientes de ATP (Ross & Foex, 1999).

### **Aparato respiratorio**

Todos los anestésicos volátiles reducen el volumen corriente, pero ejercen un efecto menor sobre la disminución de la ventilación minuto

debido a una respuesta de compensación con aumento de la frecuencia respiratoria.

El sevoflurano, al igual que el resto de anestésicos inhalados, produce una depresión de la respuesta ventilatoria a la hipercapnia dosis-dependiente. Incluso las concentraciones subanestésicas de agentes volátiles (0,1 CAM) producen depresión de los quimiorreceptores responsables de la respuesta ventilatoria a la hipoxia.

Una de las principales ventajas de la anestesia con sevoflurano es que produce una buena tolerancia a la inducción inhalatoria, tanto en niños como en adultos, lo que se debe sobretodo a su olor agradable y a que prácticamente no produce efectos irritativos de las vías aéreas.

El sevoflurano produce relajación del músculo liso bronquial actuando tanto de forma directa como indirecta. De forma directa produce reducción de la contractilidad y de forma indirecta produce inhibición de las vías reflejas neurales. El sevoflurano inhibe más el aumento de la resistencia de vías aéreas provocado por la intubación endotraqueal que el halotano y el isoflurano (Wendell et al, 1999).

### **Sistema Nervioso**

El sevoflurano deprime la actividad electroencefalográfica de forma dosis dependiente y no provoca actividad convulsiva. Aumenta el flujo sanguíneo cerebral y disminuye el consumo metabólico de oxígeno.

Los cambios en el flujo sanguíneo cerebral y de la presión intracraneal son similares a los que produce el isoflurano. No modifica los mecanismos de autorregulación cerebral, pero produce depresión de la función cortical y un aumento discreto de la PIC.

En cuanto a los efectos neuromusculares, se ha observado que potencia el efecto de los relajantes musculares no despolarizantes de forma similar a los demás anestésicos fluorados derivados del éter. Este efecto se ejerce a nivel postsináptico en los receptores nicotínicos de acetilcolina (Wendell et al, 1999).

El sevoflurano, al igual que el resto de los anestésicos volátiles actúa

como desencadenante de hipertermia maligna en pacientes predispuestos genéticamente.

### **Gastrointestinal**

El sevoflurano administrado por encima de 2 CAM preserva el flujo hepático a pesar de descender la PAM y el gasto cardiaco. El flujo portal también se mantiene con CAM mayores de 1.

### **Renal**

A nivel renal se ha comprobado que no modifica el flujo sanguíneo renal, siempre y cuando la tensión arterial media se mantenga por encima de 70 mmHg. Existe controversia sobre la potencial nefrotoxicidad del sevoflurano, que se ha observado en animales de experimentación. Aunque se han detectado niveles elevados de flúor en algunos pacientes anestesiados con sevoflurano, se sabe que la nefrotoxicidad por flúor no se relaciona con los valores pico, sino con el área bajo la curva de los niveles plasmáticos de flúor. El sevoflurano se elimina rápidamente por vía respiratoria, debido a ello la metabolización renal es menor, y por tanto, el área bajo la curva de los niveles plasmáticos de flúor es más pequeña condicionando escasa toxicidad ( Martin & Njoku, 2005).

## 1.6. ELECTROFISIOLOGÍA CARDIACA

Los estudios electrofisiológicos representan unas de las herramientas más útiles para el diagnóstico y evaluación entre otros, de los efectos de los fármacos en las propiedades eléctricas del corazón.

### 1.6.1. CONCEPTOS BÁSICOS

Gracias a la utilización de microelectrodos de vidrio con una punta inferior a una micra de diámetro, se han podido estudiar los cambios de voltaje que ocurren en el interior de una célula cardiaca durante su activación así como el sustrato eléctrico del automatismo celular (Cosín et al, 1988).

El potencial medido entre dos microelectrodos no introducidos en la célula, colocados en el líquido nutricio de alrededor se considera potencial "0". En reposo, al introducir el electrodo en el interior de la célula cardiaca, se produce una diferencia de potencial entre  $-70$  y  $-90$  mV, siendo el interior de la célula negativo respecto al exterior. Se obtiene así el denominado "**potencial de reposo transmembrana**" o potencial diastólico de reposo, cuyo valor es diferente según la célula cardiaca a que se refiera:  $-60$  mV en el nodo sinusal y en el nodo AV, y  $-90$  en las células de Purkinje. La diferencia en la concentración de iones sodio ( $\text{Na}^+$ ), potasio ( $\text{K}^+$ ), calcio ( $\text{Ca}^{++}$ ) y cloro ( $\text{Cl}^-$ ) a ambos lados de la membrana de la célula cardiaca es la responsable de dicho potencial de reposo.

La conductancia de la membrana para los diversos iones dependerá del número de canales específicos que la atraviesan y de las propiedades individuales de dichos canales, los cuales no se comportan como meros conductores pasivos sino que lo hacen de forma diferente según la dirección en que sean utilizados.

Durante el periodo diastólico o de potencial de reposo, la membrana

de las células miocárdicas es impermeable a todos los iones excepto al  $K^+$ . La concentración intracelular de  $K^+$  permanece alta, y la de  $Na^{++}$  baja gracias a la acción de la bomba de  $Na^{++}$  que depende de la energía aportada por la sodio-potasio adenosin trifosfatasa ( $Na^{++}$ ,  $K^+$  ATPasa). La bomba de  $Na^{++}$  transporta tres iones de sodio fuera de la célula, por medio del gradiente electroquímico, por cada dos iones de  $K^+$  hacia el interior.

Al mantenimiento de la negatividad intracelular contribuyen las cargas negativas de grandes iones como las proteínas que no atraviesan la barrera.

Los iones de  $Cl^-$  se distribuyen pasivamente de acuerdo con el potencial de membrana de reposo, siendo su concentración baja en el interior de la célula en reposo debido a que el potencial negativo dentro de la célula conduce dichos iones hacia fuera de la célula.

Los iones  $Ca^{++}$  contribuyen escasamente al potencial de membrana de reposo, aunque cambios en su concentración dentro de la célula pueden afectar a la permeabilidad de la membrana a otros iones como por ejemplo a la conductancia de  $K^+$  que aumenta al incrementarse el  $Ca^{++}$  intracelular. La concentración de  $Ca^{++}$  dentro de la célula depende de varios mecanismos, fundamentalmente de la captación por el retículo sarcoplásmico, pudiendo existir también un intercambio sodio-calcio a través de la membrana celular, que depende en parte del mantenimiento del gradiente de concentración del ión sodio por la bomba de sodio. En condiciones normales se intercambia un ión de calcio intracelular por dos o tres iones de sodio extracelulares.

Si la célula se estimula artificialmente o por activación propagada, desaparece el potencial de reposo y el interior puede llegar a ser 30 mV positivo con respecto al exterior. Esta fase se denomina despolarización rápida o “**fase 0**” y da origen al “**potencial de acción**” cardiaco (Figura 8). La diferencia entre el potencial de reposo y el nivel máximo del potencial de acción es la “amplitud del potencial de acción”.

Para que ocurra la despolarización, el estímulo debe llevar el potencial de reposo de la membrana a un cierto valor denominado “**potencial umbral**”. El flujo iónico que condiciona la despolarización es, en la mayoría

de las células, una corriente de entrada de  $\text{Na}^{++}$  ( $I_{\text{Na}}$ ), que al estar cargado positivamente hace menos negativo al potencial de membrana. La velocidad máxima a la que ocurre la despolarización durante la fase 0 (fase 0 max) es la medida de la rapidez de entrada del sodio (corriente de entrada rápida) que es un canal ión-específico y es el mayor determinante de la velocidad de conducción para la propagación del potencial de acción. De esta forma, las fibras auriculares y las células de trabajo ventriculares poseen una despolarización rápida y una velocidad de conducción rápida. En el nodo sinusal y en el nodo AV sin embargo, el flujo iónico responsable de la despolarización es una corriente lenta de entrada de iones calcio ( $I_{\text{Ca-L}}$ ) de forma que las fibras del marcapasos sinusal y del nodo AV poseen unos potenciales de reposo menores, una fase lenta de despolarización rápida y una velocidad de conducción lenta.

La siguiente fase de **repolarización rápida** de la membrana celular o “**fase 1**”, se produce por la inactivación de las corrientes de entrada de  $\text{Na}^{++}$  y la activación de una corriente rápida y transitoria de  $\text{Cl}^-$  hacia el exterior de la célula ( $i_{\text{qr}}$ ).

Durante la “**fase 2**” de meseta o de **repolarización lenta** los movimientos iónicos que ocurren son los de intercambio sodio-potasio dependientes de la bomba de sodio por las que el  $\text{K}^+$  sale al exterior celular y los del calcio dependiente de corrientes lentas que se dirigen hacia el interior de la célula a través de los canales lentos específicos.

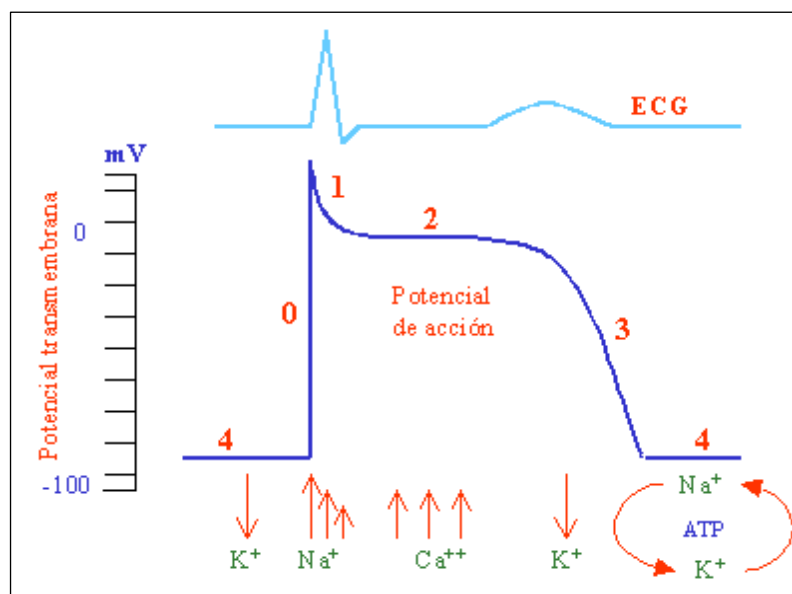
La “**fase 3**” de **repolarización final rápida** es el resultado de la salida de la célula de los iones  $\text{K}^+$  o también llamada corriente rectificadora tardía ( $I_{\text{K}}$ ) produciéndose la negativización del potencial en su interior. No obstante, simultáneamente a la salida del ión  $\text{K}^+$ , hay una entrada de iones  $\text{Ca}^{++}$  y en menor medida de  $\text{Na}^{++}$ . Por tanto, la duración de la repolarización depende de flujos iónicos contrapuestos, lo que la transforma en un proceso lento y vulnerable de forma que su duración puede verse modificada.

Durante la “**fase 4**”, que es la fase de reposo, se produce la restitución de la concentración normal de iones realizado por las bombas de  $\text{Na}^{++}$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Ca}^{++}$ , proceso que consume energía.

La parte rápida del potencial de acción coincide en el tiempo y da origen al complejo QRS del electrocardiograma, que supone la activación de toda la masa celular de ambos ventrículos. Durante la porción lenta del mismo se produce el intervalo ST-T del electrocardiograma de superficie y las células recuperan su situación de reposo y su excitabilidad; Es el periodo de más dispersión en la actividad eléctrica de las diferentes células cardiacas.

Durante la fase de meseta (fase 2) del potencial de acción transmembrana de una célula activable eléctricamente, esta es inexcitable, cualquiera que sea la intensidad del estímulo (periodo refractario absoluto).

En la fase de reposo (fase 4) la célula ya es excitable y en general la intensidad umbral para activarla es estable si lo es el potencial de reposo de la fase 4, porque la membrana se ha reconstituido totalmente. Durante la fase 3 o de repolarización, a partir de cierto momento en que ya existe una recuperación parcial de la membrana, la célula va haciéndose excitable, pero se necesitan intensidades mucho mayores que durante la fase 4 para provocar su activación (periodo refractario relativo).



**Figura 8. Potencial de acción de las células cardiacas**

## 1.6.2. ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA CARDIACA

### Bases de la estimulación cardiaca

La estimulación eléctrica programada del corazón es la base de los estudios electrofisiológicos en el hombre (García Civera et al, 1999).

Las células cardiacas tienen la capacidad de responder ante estímulos mecánicos, eléctricos o químicos, generando un potencial de acción transmembrana. Esta propiedad de las células cardiacas se denomina **excitabilidad**. Una vez generado el potencial de acción en una célula, se estimulan las células vecinas, propagándose el estímulo y consiguiendo la despolarización del tejido. Esta capacidad de las células cardiacas de transmitir los impulsos se denomina **conductividad**.

La estimulación eléctrica del corazón tiene por objeto lograr una excitación propagable del miocardio en contacto con el electrodo de estimulación. Se denomina **captura** cuando la excitación iniciada por un estímulo eléctrico aplicado, se propaga.

Para que el corazón sea estimulado, la corriente eléctrica tiene que pasar a través de una parte del mismo para cerrar el circuito entre los polos de la batería. En electrofisiología clínica, la corriente se aplica al corazón a través de electrocatéteres conectados al estimulador. En el electrocatéter, la corriente es conducida desde el generador hasta los electrodos a través de hilos conductores aislados entre sí y del cuerpo del catéter. Los electrodos son piezas externas de un metal de alta conductividad que, una vez colocado el catéter en posición, quedan en contacto con el miocardio.

La estimulación cardiaca puede ser bipolar o monopolar, pero en electrofisiología clínica, es habitual la utilización de la estimulación bipolar.

De esta forma, el cátodo o polo negativo se conecta al electrodo distal, que habitualmente es el que tiene mejor contacto con el tejido, y el polo positivo o ánodo a un electrodo proximal cercano al anterior. La corriente que pasa por el miocardio fluye desde el electrodo negativo al positivo.

Los estímulos eléctricos emitidos por los estimuladores convencionales, consisten en pulsos cuadrangulares de corriente continua

que se caracterizan por su amplitud y duración. La programación de ambos parámetros se puede realizar en los estimuladores, aunque algunos emiten estímulos de duración fija entre 0.5 y 2 ms.

Se denomina **umbral de estimulación** a la mínima energía requerida para lograr una excitación propagable del miocardio en contacto con el electrodo de estimulación. Todo estudio electrofisiológico comenzará con la determinación del umbral de aquellos puntos que se van a estimular, siendo esto siempre el paso previo al inicio del estudio. Para determinar el umbral, primero se selecciona la duración del impulso, utilizando generalmente 2 ms, ya que a corriente constante, el umbral no disminuye significativamente para impulsos de más de 2 ms de duración.

En segundo lugar se selecciona una frecuencia de estimulación por encima de la sinusal y que permita la captura estable de la cavidad seleccionada.

La determinación del umbral se puede hacer de dos formas, estimulando el corazón con impulsos de intensidad progresivamente decreciente o progresivamente creciente.

Con el primer método, se selecciona una intensidad de estímulo alta (3-4 mA), que dé lugar a una captura constante, disminuyéndola en 0.5 mA cada 5 ó 6 estímulos. El umbral de estimulación será la intensidad más baja en la que no se produzca un fallo de captura en la cámara estimulada.

En el segundo método, se selecciona es una intensidad muy baja (0.1 mA) y se va aumentando esta intensidad en 0,1 mA cada 5 ó 6 estímulos. El umbral de estimulación será la intensidad más baja en la que se produzca captura continua en la cámara estimulada.

Calculando los umbrales por ambos métodos, los resultados no son iguales, siendo más alto cuando se calcula con estímulos de intensidad creciente. Se considera como el método preferido para llevar a cabo la determinación del umbral de estimulación.

Una vez determinado el umbral, la estimulación programada se realiza con una intensidad igual al doble del mismo.

Hay una serie de factores que pueden afectar al umbral de estimulación

(García Civera et al, 1999):

El punto de estimulación: dentro de una misma cavidad, el umbral varía según el punto de estimulación, por lo que debe determinarse de nuevo cada vez que el electrodo se desplace.

El contacto electrodo-tejido: cuanto mejor es el contacto, más bajo será el umbral.

La superficie del electrodo activo: el umbral de estimulación aumenta proporcionalmente al aumento de la superficie del electrodo activo, es decir, los umbrales son más bajos conforme los electrodos son más pequeños.

Tipo de estimulación: se obtienen mejores umbrales con la estimulación catódica frente a la anódica, y si la estimulación es con voltaje constante, el umbral resulta mayor con la estimulación bipolar que con la monopolar.

El **estimulador cardiaco** ha sido desarrollado y mejorado desde los comienzos de la electrofisiología clínica, ya que el valor de los estudios electrofisiológicos depende en gran medida del estimulador utilizado. Debe cumplir unas condiciones tales como poseer una fuente constante de corriente, preferiblemente y por seguridad aportada por baterías en lugar de por la red, no tener fugas de corriente, tener capacidad de estimular en un amplio rango de frecuencias con trenes de duración programable, ser capaz de introducir múltiples extraestímulos acoplados al tren basal de estimulación, con acoplamientos programables con una precisión de 1 ms, poder sincronizarse con las derivaciones del ECG o con los electrogramas apropiados durante los ritmos intrínsecos y estimulados, y tener la posibilidad de programar la energía de los estímulos variando su duración o su amplitud (Josephson, 1993).

### **Formas de estimulación cardiaca**

Las **formas de estimulación** vienen dadas por las características del estimulador, siendo básicamente de dos tipos: estimulación con frecuencias crecientes e introducción de extraestímulos (Gutiérrez et al, 1980).

**Estimulación con frecuencias crecientes:** las cámaras son estimuladas durante un periodo de tiempo con frecuencias progresivamente crecientes,

siempre superiores a la frecuencia espontánea del corazón. Cuando la cámara estimulada es la porción superior de la aurícula derecha, se puede estudiar el automatismo sinusal, mediante la medida del tiempo de recuperación sinusal (TRS) tanto basal como corregido, valorar la conductividad auriculoventricular mediante la determinación del punto de Wenckebach, estudiar la conductividad anterógrada de las vías accesorias AV e interrumpir o inducir arritmias. Cuando la aplicación del estímulo se hace en el ventrículo, se estudian la presencia y las características de la conducción ventrículoatrial, se analiza la secuencia de activación auricular retrógrada para valorar la presencia de vías accesorias AV, la conductividad retrógrada de las vías accesorias AV y la inducción e interrupción de ciertas taquicardias.

**Introducción de extraestímulos:** La estimulación programada consiste en la introducción de estímulos acoplados, bien durante el ritmo propio del paciente, o durante un ritmo estimulado. A los estímulos acoplados se les denomina extraestímulos, y el acoplamiento es el intervalo que existe entre el extraestímulo y el impulso precedente.

**Introducción de extraestímulos sobre un ciclo base:** El ciclo base de estimulación es el intervalo de tiempo que existe entre dos impulsos consecutivos del ritmo regular estimulado durante el cual van introducirse los extraestímulos. Los estímulos del ciclo base se denominan S1; A1, H1 y V1 son, respectivamente, los electrogramas de la aurícula, haz de His y el ventrículo que dependen de S1. Al primer extraestímulo se le denomina S2, e igualmente A2, H2 y V2 los electrogramas que genera. Si se acoplan más extraestímulos se designarán como S3, S4, etc.

Para determinar los periodos refractarios auriculares, las propiedades de la conducción anterógrada por el sistema de conducción AV y las vías accesorias, y para desencadenar taquicardias, se introducen los extraestímulos sobre un ciclo de base en la aurícula derecha. Los extraestímulos se introducirán sobre un ciclo de base en el ventrículo cuando lo que se quiere determinar es el periodo refractario ventricular, las propiedades de la conducción retrógrada por el sistema de conducción AV y

las vías accesorias y para desencadenar taquicardias. Cuando se utiliza un extraestímulo auricular o ventricular acoplado sobre un ciclo base, éste debe ser más corto que el ciclo sinusal para asegurar la captura de la cámara estimulada.

Se suelen utilizar 8 estímulos para el ciclo base porque se considera que es el número mínimo para que las condiciones electrofisiológicas sean estables. Es fundamental que todos los estímulos del ciclo base capturen la cámara estimulada, y para asegurarlo, el inicio del tren básico debe “acoplarse” al ritmo espontáneo del paciente con un intervalo igual al ciclo base.

Los extraestímulos se introducen acoplados al último estímulo del tren básico, con acoplamientos progresivamente decrecientes de 10 en 10 ms, hasta que un extraestímulo no produce captura en la cámara estimulada. Se considera entonces que se ha encontrado el periodo refractario efectivo de dicha cámara.

Con relativa frecuencia aparecen repuestas auriculares o ventriculares repetitivas durante la extraestimulación (Akhtar, 1981). Este tipo de respuestas plantea dos problemas, por un lado, que la inducción de respuestas repetitivas auriculares alerta sobre el riesgo de inducir fibrilación auricular con acortamientos posteriores del extraestímulo, y en segundo lugar, que si un extraestímulo desencadena dichas respuestas repetitivas y queremos acoplar un nuevo extraestímulo, el acoplamiento fijo del primer extraestímulo debe ser más largo que el acoplamiento al que se iniciaron las respuestas repetitivas.

**Introducción de extraestímulos sobre el ritmo del paciente:** En esta modalidad, el primer extraestímulo se acopla sobre el propio ritmo del paciente y se utiliza para medir el tiempo de conducción sinoauricular y con menor frecuencia para inducir ciertas taquicardias (Narula et al, 1978).

### 1.6.3. FUNCIÓN SINUSAL

La función sinusal básica viene dada por la generación y transmisión a la aurícula de los impulsos a una frecuencia que se adapte a las necesidades

biológicas del organismo. Para ello, el automatismo intrínseco de las células marcapasos del nodo sinusal está regulado por las influencias locales, endocrinas y sobre todo, por el sistema nervioso vegetativo.

El inicio del impulso cardiaco reside en la zona situada en la inserción de la vena cava superior en la aurícula derecha (Lewis et al, 1910; Eyster & Meek, 1914). Desde el punto de vista anatómico corresponde al nodo sinusal, estructura subepicárdica localizada en la región del sulcus terminalis (Davies et al, 1983).

El nodo sinusal está compuesto por un entramado de fibras de colágeno entre las que se distribuyen tres tipos de células: las células P (células claras), las células T (transicionales), y las células auriculares banales. También presenta numerosas terminaciones nerviosas tanto de tipo adrenérgico como colinérgico.

Siendo el nodo sinusal el marcapasos primario del corazón, se conoce que las células marcapasos en la aurícula tienen una distribución más compleja y probablemente excede los límites anatómicos del nodo sinusal. A lo largo del sulcus terminalis se distribuyen cada uno de estos centros de automatismo de forma que las frecuencias más altas corresponden al centro con una localización más alta en el sulcus y las frecuencias más bajas corresponden al centro inferior. La actuación farmacológica sobre el tono vegetativo produce el desplazamiento del origen de la activación de un centro a otro. Estas observaciones sugieren que pueden existir varios centros automáticos dentro del nodo sinusal, y que existen células marcapasos latentes fuera del mismo.

La introducción de las técnicas de registro intracelular con microelectrodos ha confirmado el origen del impulso cardiaco en el nodo sinusal (West, 1955), y también ha demostrado que la zona de origen no es fija (Lu, 1970). Clásicamente se ha sugerido que el automatismo se produce en las células P, mientras que la transmisión del impulso a las células miocárdicas comunes se realiza a través de las células transicionales (James et al, 1966). Sin embargo, estudios más recientes se han descrito tres tipos celulares nodales: células espinosas, células espinosas largas y células araña

(Verheijck et al, 1998). Todas ellas presentan una distribución uniforme en distintos puntos del nodo sinusal, y tienen capacidad de automatismo. Estos hallazgos deberían hacer revisar el concepto de especialización funcional de las células sinusales.

Las características electrofisiológicas de las células marcapasos son: tienen un potencial diastólico bajo (-50 a -65 mV), muestran despolarización diastólica espontánea, cuando el potencial diastólico alcanza el umbral, se inicia una fase de activación con una subida de potencial o “fase 0” relativamente lenta en relación con las células no especializadas del miocardio auricular, y la duración del potencial de acción de las células sinusales es mayor que el de las células no especializadas.

Respecto a las corrientes iónicas implicadas en la despolarización de fase 4 de las células marcapasos sinusales, es posible que la corriente de entrada de sodio contribuya a la despolarización, pero fundamentalmente se han implicado las corrientes de calcio y la corriente de potasio (Irisawa & Hagiwara, 1991).

Para que el impulso sea transmitido, se requiere que un grupo numeroso de células descarguen de forma sincrónica, aunque se desconocen los mecanismos de sincronización de estos grupos celulares.

La velocidad de conducción del impulso en el interior del nodo sinusal es muy baja (inferior a 0.05 m/s en las zonas centrales), posiblemente por la escasez de conexiones intercelulares, siendo también bajo el factor de seguridad de la transmisión, pudiendo producirse una conducción decremental, un bloqueo del impulso, etc.

Estudios en conejos han observado que la invasión de la aurícula por el impulso sinusal se produce a través de la zona de la crista terminalis adyacente al nodo, propagándose desde aquí a toda la aurícula (Sano & Yamagishi, 1965).

El sistema nervioso autónomo, a través de la acción de las terminaciones nerviosas del mismo en el nodo sinusal, es un regulador importante de la frecuencia cardiaca que forma parte de un sistema de regulación más amplio destinado a ajustar la hemodinámica circulatoria a

las necesidades de cada momento.

La frecuencia sinusal, en un momento estable, viene determinada por el equilibrio de la actividad del sistema nervioso simpático a través de las fibras cardioaceleradoras, y el parasimpático, cardioinhibidor, a través del vago. Cuando ocurre un cambio en esta situación, es detectado por los diversos receptores, que van a poner en marcha los reflejos vegetativos, que a su vez son regulados por los centros nerviosos superiores.

Un concepto a tener en cuenta es el de frecuencia cardíaca intrínseca (Jose, 1966), que es la frecuencia obtenida tras cinco minutos de bloqueo farmacológico del sistema nervioso autónomo, que permanece estable durante los 20 ó 30 minutos siguientes y que se correlaciona con la edad.

### **Evaluación electrofisiológica de la función sinusal**

La evaluación electrofisiológica de la función sinusal se lleva a cabo mediante la evaluación del automatismo y de la conducción sinoauricular mediante determinadas medidas electrofisiológicas.

#### **EVALUACIÓN DEL AUTOMATISMO:**

##### **Tiempo de recuperación del nodo sinusal (TRNS)**

La medida del **TRNS** como valoración del automatismo sinusal se introdujo basándose en los estudios experimentales de Lange y Mandel y col. (Lange, 1965; Mandel et al, 1971). Tras un tiempo de supresión de la actividad sinusal por sobreestimulación auricular, la interrupción de la estimulación va seguida de una depresión transitoria de la función automática del nodo sinusal, que produce una pausa. Tras esa pausa el nodo sinusal va recuperándose progresivamente, hasta alcanzar su frecuencia basal.

Se denomina TRNS al intervalo más largo entre el último latido auricular producido por sobreestimulación y el primer latido sinusal tras la estimulación, obtenido con cualquiera de las frecuencias y/o duraciones de la estimulación y expresado en milisegundos (Narula, 1972) (Figura 3). Se denomina Tiempo de recuperación del nodo sinusal corregido (TRNSC) a la diferencia en milisegundos, entre el TRNS y la duración del ciclo sinusal

basal (CSB):  $TRNSC=TRNS-CSB$ .

El tiempo total que tarda el nodo sinusal en alcanzar la frecuencia previa al inicio de la estimulación es el denominado tiempo de recuperación total (TRT) (Cosín Aguilar et al, 1988).



**Figura 9. Tiempo de recuperación del nodo sinusal a ciclo de 550 ms**

Para valorar el TRNS se debe tener en cuenta el efecto del tiempo durante el que se está estimulando y la frecuencia de estimulación que suele ser bipolar. Generalmente se utilizan periodos de estimulación de 30 segundos, con intervalos similares sin estimular, para facilitar la recuperación, que serán seguidos de nuevos periodos de estimulación de igual duración pero a frecuencias progresivamente mayores. La estimulación se inicia con una corriente dos veces superior al valor del umbral de estimulación, a una frecuencia discretamente por encima de la basal del paciente.

La frecuencia de estimulación es fundamental, pues a medida que se va aumentando la frecuencia, la pausa postestimulación aumenta, hasta

alcanzar un máximo con frecuencias entre 110 y 140 latidos/minuto o lo que es igual, entre ciclos de 550 y 450 milisegundos. A partir de esta frecuencia, el TRS disminuye. Esto depende de varios factores:

- 1) Con las frecuencias más altas se produce algún grado de bloqueo de entrada de los estímulos en el nodo, con lo que la frecuencia real con la que se despolarizan las células nodales disminuye.
- 2) La alteración hemodinámica producida por la estimulación más rápida es mayor, pudiendo desencadenarse reflejos compensadores.
- 3) Pueden aparecer “ecos” sinusales que acorten el ciclo postestimulación.

El valor del TRNS depende, al igual que la frecuencia cardiaca, del tono vegetativo del sujeto, y no existe unanimidad sobre cual es el límite superior de la normalidad.

Tampoco está aclarado el mecanismo por el cual la sobreestimulación auricular suprime la actividad marcapasos del nodo sinusal. Posiblemente se deba a una combinación de efectos entre los que cabe destacar:

- La liberación de acetilcolina en las terminaciones colinérgicas del nodo sinusal.
- El efecto de la estimulación alterando las funciones de la membrana, tales como alteración de las corrientes de  $K^+$  (Lange, 1965) o de  $Ca^{++}$  (Konishi, 1976).
- Otros factores, tales como el cambio en el origen celular del marcapasos y el fallo en la conducción del impulso desde el interior del nodo sinoauricular hasta las aurículas. El trabajo de Asseman concluyen la posibilidad de que el mecanismo responsable de la pausa postestimulación sea el bloqueo sinoauricular más que la supresión del automatismo (Asseman et al, 1983).

### **Frecuencia cardiaca intrínseca y TRNS tras bloqueo autonómico**

La sensibilidad diagnóstica de las pruebas electrofisiológicas aumenta en situación de bloqueo farmacológico del sistema nervioso autónomo (BFSNA). Asimismo, este bloqueo permite analizar la fisiopatología de una

disfunción sinusal. Cuando se realiza el bloqueo farmacológico en sujetos normales, suele obtenerse una frecuencia intrínseca superior y un TRS inferior al de la situación basal, lo que parece indicar la presencia de un predominio parasimpático “fisiológico”.

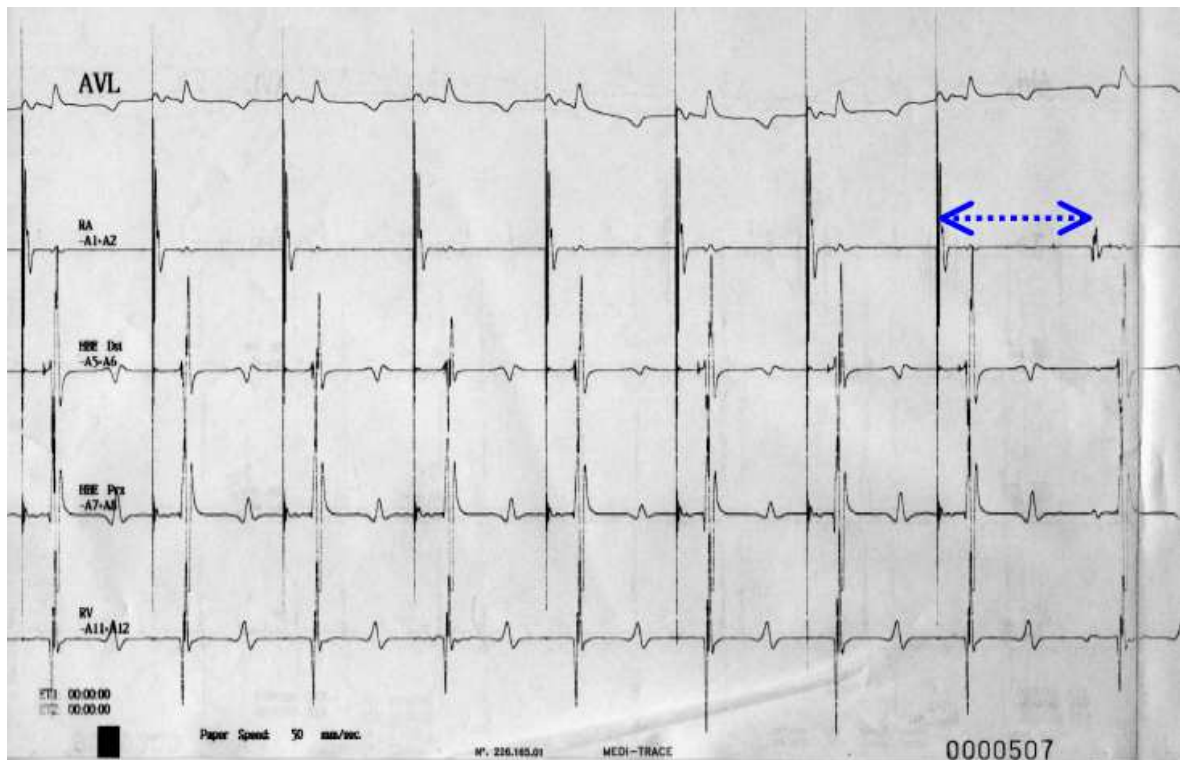
Cuando el TRNS basal y tras el BFSNA sean anormales, existe una disfunción sinusal intrínseca patente. La diferencia entre los valores del TRNS antes y después del BFSNA proporciona una idea del grado de compensación que ejerce el sistema nervioso autónomo. Si el TRNS basal es normal y tras el BFSNA es patológico, nos encontraremos ante una disfunción sinusal intrínseca basalmente oculta y compensada por una hiperactividad simpática. Si en situación basal el TRNS es anormal y tras el BFSNA se normaliza, estaremos ante una disfunción sinusal de carácter extrínseco debida a alteraciones de la regulación autónoma del nodo sinusal.

#### **EVALUACIÓN DE LA CONDUCCIÓN SINOAURICULAR:**

La conducción sinoauricular se ha evaluado mediante métodos de registro directo de potenciales del nodo sinusal y con métodos indirectos, los test de Strauss o de Narula que calculan el TIEMPO DE CONDUCCIÓN SINOAURICULAR (**TCSA**).

El test de Strauss (Strauss et al, 1973) está cimentado en el estudio de la conducción sinoauricular basado en la estimulación auricular programada. Es la también denominada “prueba de la estimulación auricular prematura”. La técnica consiste en la introducción de un extraestímulo auricular, de prematuridad creciente cada 8-10 latidos sinusales espontáneos, de modo que, comenzando en la última porción de la diástole, se va recorriendo ésta hasta encontrar el periodo refractario de la aurícula derecha. Narula (Narula et al, 1978) sugirió un nuevo método para calcular el TCSA: la “estimulación auricular continua”. Trenes cortos (ocho estímulos) de estimulación auricular lenta, a una frecuencia unos diez latidos por encima de la frecuencia sinusal más alta, deberían sobrepasar la arritmia sinusal y estabilizar la frecuencia sinusal, y probablemente no suprimiría de forma significativa el automatismo del nodo sinusal. Sugirieron que la finalización de esta secuencia de estimulación auricular

debería dar lugar a un ciclo auricular, que representa el tiempo de conducción de entrada y salida del nodo sinusal más la longitud del ciclo sinusal normal. Al ciclo postestimulación se le restaría el ciclo sinusal basal dividiéndose esta diferencia por dos y este resultado sería el TCSA. Esta medición se realiza tres o cuatro veces, y luego se obtiene la media de todas las mediciones. El método de Narula supone que la última aurícula estimulada penetra en el nodo sinusal (Figura 10).



**Figura 10. Tiempo de conducción del nodo sinusal mediante aplicación de 8 estímulos auriculares**

Entre ambos métodos existe una correlación razonable en ausencia de arritmias sinusales y de ritmos nodales, aunque el test de Narula tiene la ventaja de ser más rápido, no requiere ningún estimulador sofisticado y se puede aplicar en presencia de arritmia sinusal.

#### 1.6.4. SISTEMA DE CONDUCCIÓN AV

Desde los primeros años tras la introducción de la electrofisiología clínica, el estudio de las propiedades del sistema de conducción humano y las alteraciones de la conducción aurículo-ventricular (A-V) fueron temas de gran interés, surgiendo desde entonces importantes aportaciones en este campo (Josephson & Seides, 1979).

El sistema de conducción AV está compuesto de diferentes tipos de fibras con distintas características electrofisiológicas. La conducción, de forma general, se facilita cuando la fibra es gruesa y se dispone en sentido longitudinal.

La actividad eléctrica generada en el nodo sinusal se propaga a los tejidos vecinos y atraviesa la aurícula por rutas de conducción preferencial motivada por la disposición anatómica de los orificios naturales y la orientación de las bandas gruesas de la musculatura auricular. Se considera que existen vías de conducción preferencial internodal a través de los haces internodales anterior, medio y posterior.

El nodo AV es una estructura reticular situada en la parte derecha del tabique interauricular. Las ondas de activación llegan al nodo AV por un doble frente de ondas: una vía posterior a lo largo de la crista terminalis, que penetra en el nodo por debajo del orificio del seno coronario, y una entrada anterior, en forma de una amplia onda de activación, que lo aborda por arriba y por delante de este orificio (Janse et al, 1976).

Se considera el nodo AV como la zona de tejido de conducción especializado histológicamente distinto de las células de trabajo, que sirve de conexión entre las células miocárdicas auriculares y las ventriculares, y en la que la conducción se lentifica (Becker & Anderson, 1976). De este modo el nodo AV tiene función de filtro protector del ventrículo frente a ritmos rápidos auriculares.

En estudios realizados con microelectrodos en el corazón del conejo (Janse et al, 1976) se distinguieron tres zonas, no bien delimitadas

anatómicamente, pero con características electrofisiológicas diferenciales: una zona próxima a las células auriculares, o zona AN, una zona central más compacta o zona N, y una zona más próxima y enlazada con el haz de His, o zona NH. Los potenciales de acción transmembrana (PAT), así como la velocidad de conducción, van cambiando de una forma paulatina de una zona a otra.

Aunque las corrientes de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  pueden estar presentes en mayor o menor grado, son las corrientes de  $\text{Ca}^{++}$  las que tienen un papel relevante en el PAT del nodo AV. Es en la parte central del nodo AV o zona N, donde la conducción es más lenta, y donde se producen la mayor parte de los incrementos en los tiempos de conducción y el bloqueo de los impulsos. En la parte más distal, NH, la activación es más rápida y sincrónica. La conducción intranodal retrógrada sigue un patrón de activación inverso, siendo superponibles las zonas de retardo.

Existen también células nodales que no participan en la transmisión del impulso, aunque son excitadas, denominadas “vías muertas intranodales”(Janse et al, 1976).

A partir del nodo AV, la onda de excitación despolariza el tronco del haz de His, sus ramas y la red de Purkinje, hasta encontrar el miocardio ventricular. El sistema de Purkinje funciona como un cable aislado que trasmite el impulso sin activar el miocardio adyacente. La despolarización de las células se hace en sentido longitudinal, hasta llegar al miocardio, dada su disposición anatómica.

El sistema His Purkinje adopta una disposición trifascicular. El PAT del sistema His Purkinje posee una gran dependencia de la corriente de entrada rápida de  $\text{Na}^+$ , siendo la corriente de  $\text{Ca}^{++}$  de gran importancia en el mantenimiento y definición de la fase 2. La velocidad de conducción es alta y no homogénea, aumentando progresivamente desde el tronco del haz de His hasta la red de Purkinje. El tiempo de conducción global, definido en electrofisiología como el intervalo HV, oscila entre 35 y 55 ms.

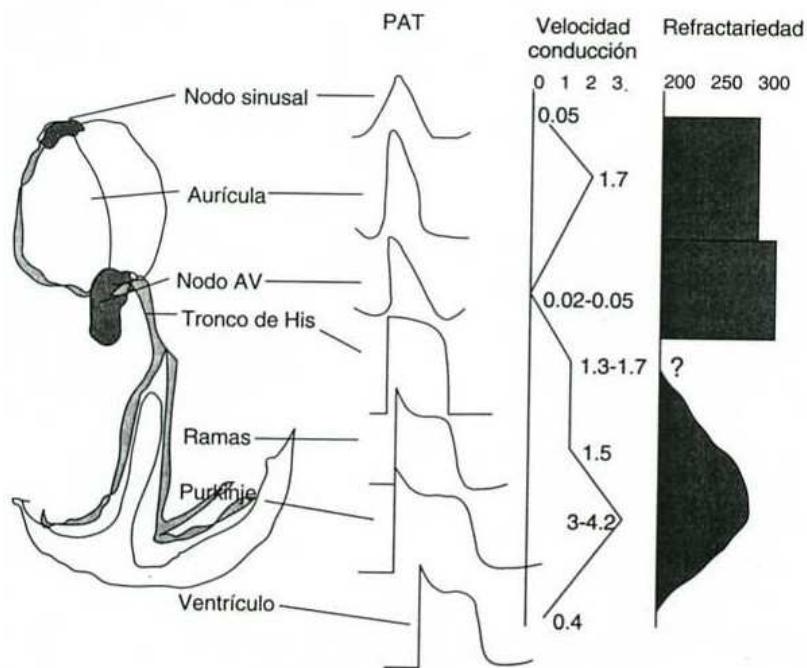
Las fibras de la unión red de Purkinje - fibra muscular tienen unas características diferentes a las fibras de Purkinje, tanto histológicas como

electrofisiológicas, constituyendo una discontinuidad anatomo-funcional. La duración del PAT es mayor y la velocidad de conducción disminuye, pudiéndose producir de forma anterógrada, bloqueos de la conducción, constituyendo una barrera de protección para el músculo ventricular ante frecuencias rápidas (Myerburg, 1971).

La secuencia de activación ventricular es bastante constante, comenzando de forma sincrónica entre áreas diferentes del endocardio de la cavidad ventricular izquierda, en la zona paraseptal anterior, debajo de la válvula mitral, en el centro del tabique interventricular, y en un área posterior paraseptal inferior entre el apex y la base (Sodi Pallarés et al, 1951). La activación avanza con gran rapidez en el endocardio y subendocardio del ventrículo izquierdo, confluyendo muy pronto estas tres áreas. A los 28 –50 ms, ya ha sido activado todo el endocardio ventricular izquierdo, salvo las zonas posterobasales, empezando a aparecer la activación en las porciones epicárdicas. La activación del ventrículo derecho comienza después que la del izquierdo, activándose primero la porción de endocardio que rodea la base del pilar anterior, progresando desde allí hacia el tabique y la pared libre del ventrículo derecho.

La activación epicárdica depende de la distribución de la propia red de Purkinje por el endometrio así como del grosor, de la ordenación fibrilar y de las propiedades anisotrópicas del miocardio ventricular. La primera zona epicárdica en activarse es el área pretrabecular del ventrículo derecho, a 20 – 35 ms de la activación endocárdica izquierda. Las últimas zonas en activarse son las posterobasales próximas al epicardio del tabique interventricular, en el ventrículo izquierdo, y las zonas del surco AV, de la pulmonar y del área posterobasal del epicardio del ventrículo derecho que corresponden a zonas sin aclopiamiento Purkinje-músculo.

En la Figura 11 se representa el sistema específico de conducción con los correspondientes potenciales de acción, velocidad de conducción y refractariedad en cada nivel.



**Figura 11. Representación esquemática del sistema de conducción específico, con los potenciales de acción, velocidad de conducción y refractariedad en cada nivel. Mod de López Merino (López Merino & Ferrero, 1997)**

### **Electrofisiología clínica de la conducción AV**

El método de estudio de la conducción AV requiere la obtención de los registros basales del electrograma del His, la estimulación con frecuencias progresivamente crecientes y la introducción de extraestímulos.

#### **Intervalos de conducción AV en el hombre:**

El análisis clásico del intervalo PR del electrocardiograma reproduce el conjunto de eventos que se producen entre la descarga sinusal y la despolarización ventricular. La introducción del registro del electrograma del His, deflexión bi o trifásica interpuesta entre los electrogramas auricular y ventricular, ha permitido descomponer la conducción AV en tres intervalos: PA, AH, VH, obteniéndose una información más detallada de los tiempos de conducción AV (Scherlag et al, 1969) (Figura 12).

**INTERVALO PA:** La secuencia normal de la activación auricular y el tiempo de conducción interauricular no se han estudiado

ampliamente. Muchos investigadores han utilizado el intervalo PA, medido desde el comienzo de la onda P al comienzo de la activación auricular en los electrogramas de registro del haz de His (EHH), como una medida de la conducción interauricular a pesar de los problemas técnicos. En todo caso reflejaría la conducción auricular derecha desde el nodo sinusal hasta la entrada del impulso en el nodo AV.

**INTERVALO AH:** Representa el tiempo de conducción del impulso desde la porción inferior de la aurícula derecha, a nivel del tabique interauricular, hasta la entrada del haz de His. Representa por tanto el tiempo de conducción nodal, y la medida se realiza desde el comienzo de la deflexión del electrograma auricular, al comienzo de la deflexión hisiana en los registros obtenidos en el EHH. Se modifica, fundamentalmente por las alteraciones del sistema nervioso autónomo, por la frecuencia de estimulación auricular y en menor medida por la edad.

**INTERVALO HV:** Representa el tiempo de conducción desde el tronco del haz de His proximal al miocardio ventricular. Corresponde al tiempo de conducción His-Purkinje, medido desde el comienzo de la deflexión hisiana al comienzo del ventriculograma o complejo QRS del electrograma de superficie. Se afecta poco por las variaciones del tono vegetativo y la frecuencia cardíaca, y puede reproducirse en el tiempo.

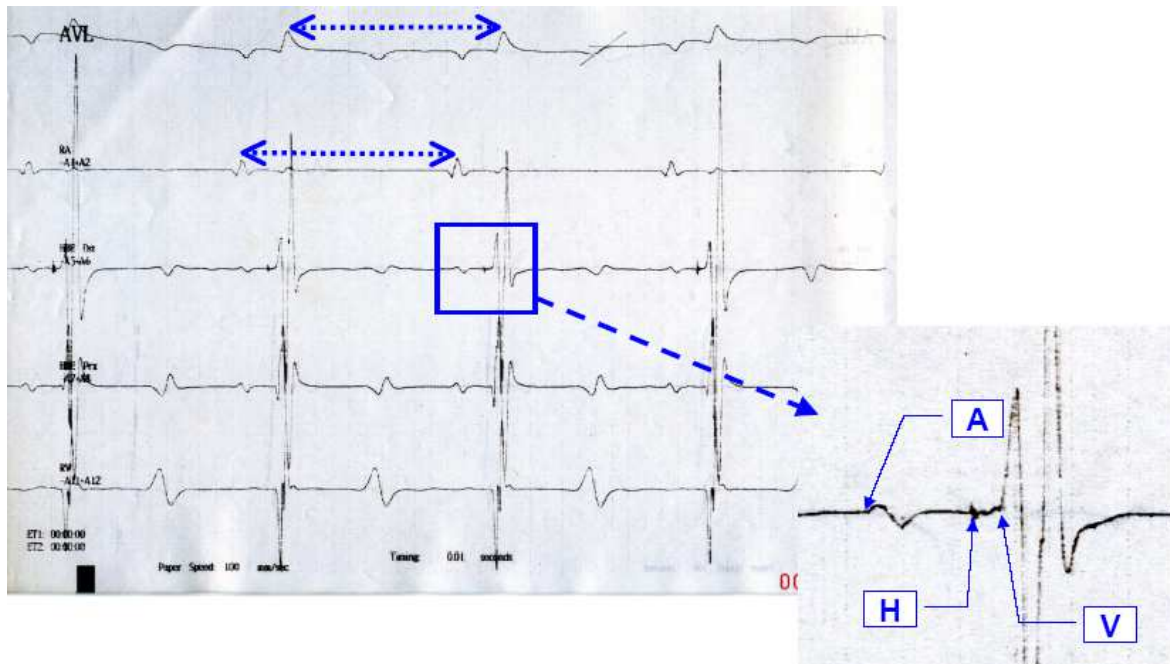


Figura 12. Intervalos de conducción aurículo-ventricular

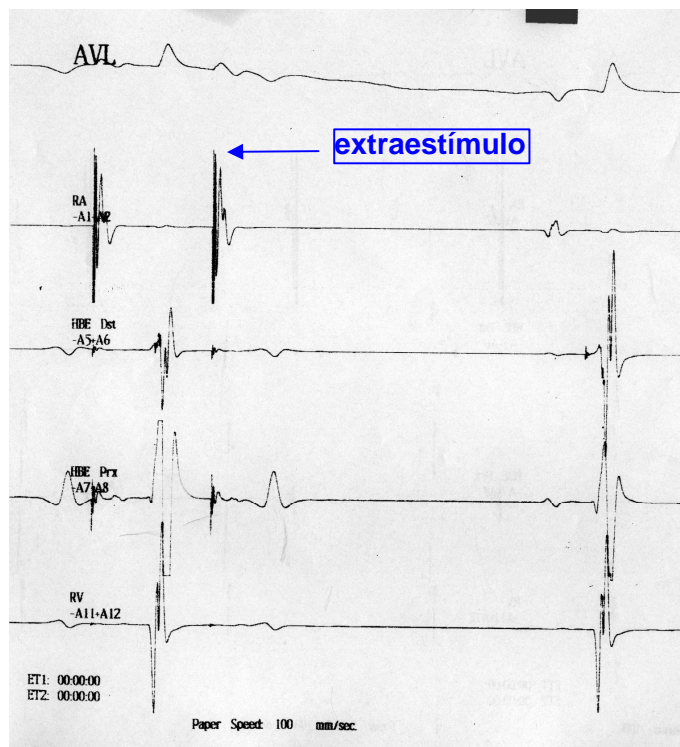
#### Respuesta al test del extraestímulo:

La refractariedad de los tejidos cardiacos puede definirse por la respuesta del tejido a la introducción de estímulos prematuros progresivamente decrecientes. Son dos los términos que expresan la refractariedad de un tejido: el **periodo refractario efectivo** (PRE), con un determinado ciclo de base, que es el intervalo de acoplamiento más largo del extraestímulo que no es propagado a los tejidos, y el **periodo refractario funcional** (PRF), que es el intervalo mínimo de dos impulsos consecutivos conducidos a los tejidos.

El concepto de periodo refractario debe aplicarse a cada componente del sistema de conducción AV, es decir, a la aurícula, nodo AV, sistema His-Purkinje y ventrículo, pudiendo estimarle de forma tanto anterógrada como retrógrada.

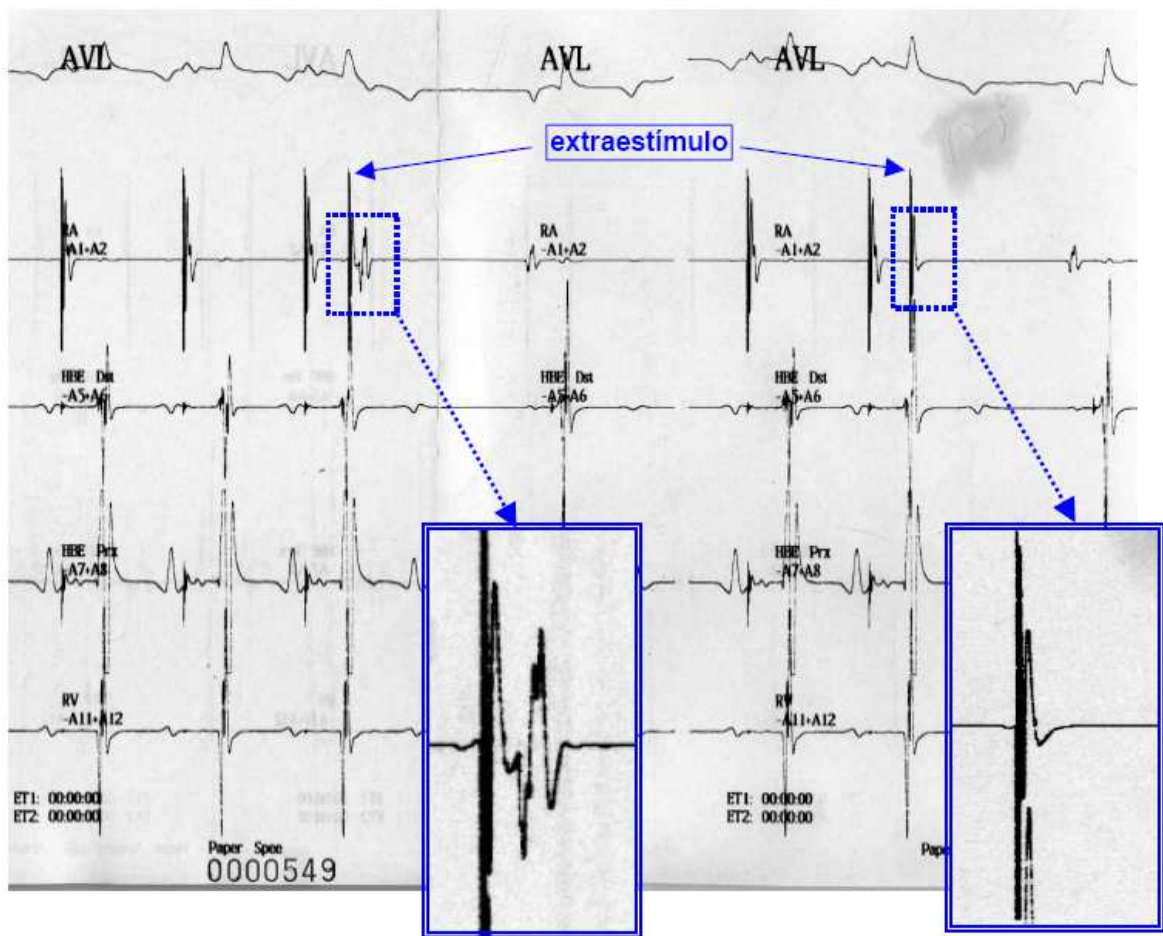
En electrofisiología cardiaca clínica, la refractariedad de los tejidos depende fundamentalmente de la intensidad de la corriente con que se estimula y de la longitud del ciclo de base. La medida de los periodos refractarios efectivos de la aurícula, del ventrículo, o de ambos, está inversamente relacionadas con la intensidad de la corriente. De forma estandarizada, los estudios en los laboratorios de electrofisiología se

realizan con estímulos doble del umbral diastólico, dado que tiene una gran capacidad de reproducción con muy baja incidencia de inducción de arritmias no clínicas. La refractariedad varía con los cambios previos de la longitud del ciclo, por lo que para evitar los cambios que podrían producir las variaciones del ritmo sinusal, latidos prematuros, etc, los periodos refractarios se obtienen manteniendo fija la frecuencia basal en valores fisiológicos, entre 1000 – 500 ms, mediante un tren de 8 – 10 latidos al que se acoplan extraestímulos con prematuridad decreciente hasta llegar a entrar en el periodo refractario efectivo. Las mediciones de los periodos refractarios auricular o ventricular se realizan en el lugar de estimulación, y el del nodo AV y el sistema His-Purkinje en los electrogramas del His (Denes et al, 1974). (Figuras 13,15 y 15).



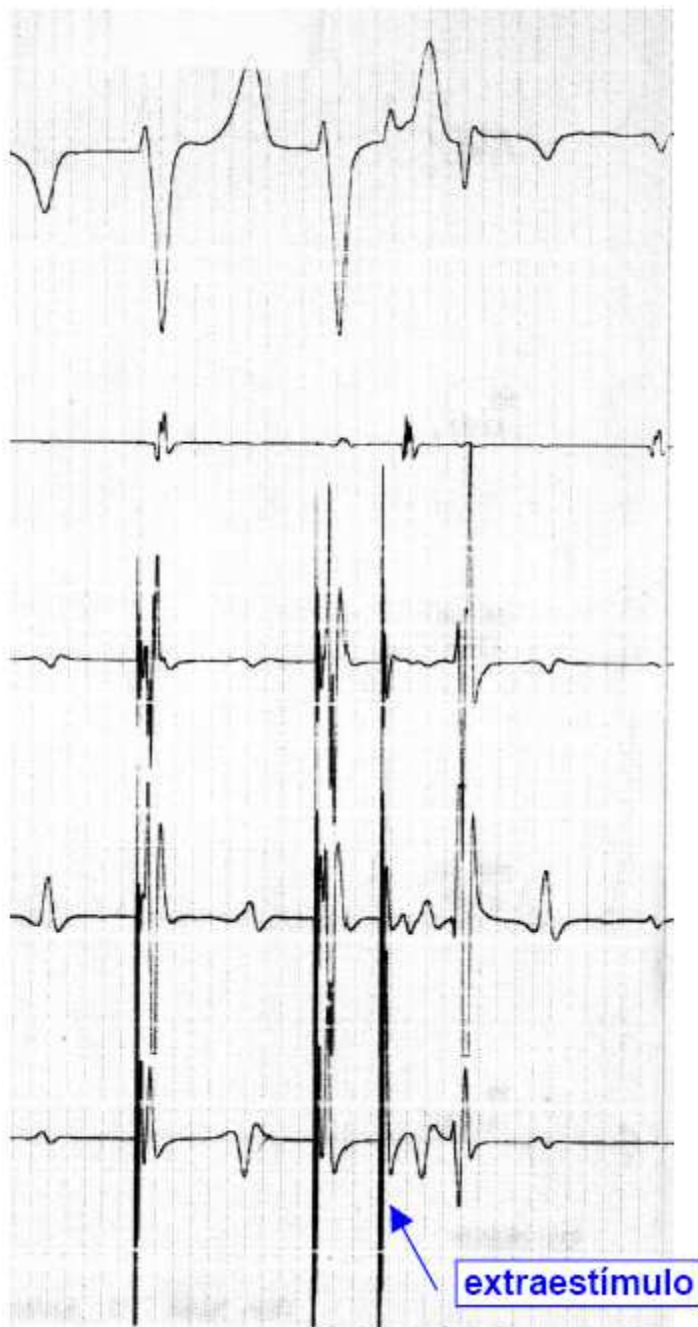
**Figura 13. Periodo refractario efectivo del nodo AV**

Existe una variación fisiológica de la refractariedad con las variaciones del ciclo base de estimulación. Habitualmente, los periodos refractarios efectivos auricular, del sistema His-Purkinje y ventricular disminuyen con la longitud del ciclo, contrariamente al comportamiento del nodo AV, cuyo periodo refractario efectivo aumenta al disminuir la longitud del ciclo. A este fenómeno se le ha relacionado con el “fenómeno de fatiga”, dado que la refractariedad del nodo AV es tiempo-dependiente y excede de la



duración de su potencial de acción (Simson et al,1978).

**Figura 14. Periodo refractario efectivo de la aurícula derecha**



**Figura 15. Periodo refractario efectivo del ventrículo derecho**

**□ Respuesta a la estimulación auricular rápida:**

El nodo AV ejerce un papel de filtro para que los estímulos reiterados que llegan desde la aurícula sufran un retraso en función de la frecuencia de llegada. La respuesta fisiológica a la estimulación con frecuencias progresivamente creciente es el alargamiento paulatino y progresivo del intervalo AH, transformándose en un bloqueo AV de segundo grado a partir de cierta frecuencia. Esta frecuencia crítica suele conocerse como **Punto de**

**Wenckebach** (PW), y en condiciones normales debe encontrarse por encima de 150 lat/min. La determinación del PW está relacionada con la refractariedad del nodo AV. Dadas las características de la estimulación con frecuencias crecientes, con aparición de fenómenos de acomodación y fatiga, el ciclo en el que se presenta el fenómeno no coincide con el PRE ni con el PRF del nodo AV determinados mediante la prueba del extraestímulo (Janse et al, 1976). Si se continúa aumentando la frecuencia de estimulación, se llegará a bloqueo AV 2:1 o de mayor grado. El intervalo HV no se suele modificar o lo hace mínimamente, con los aumentos de frecuencia.

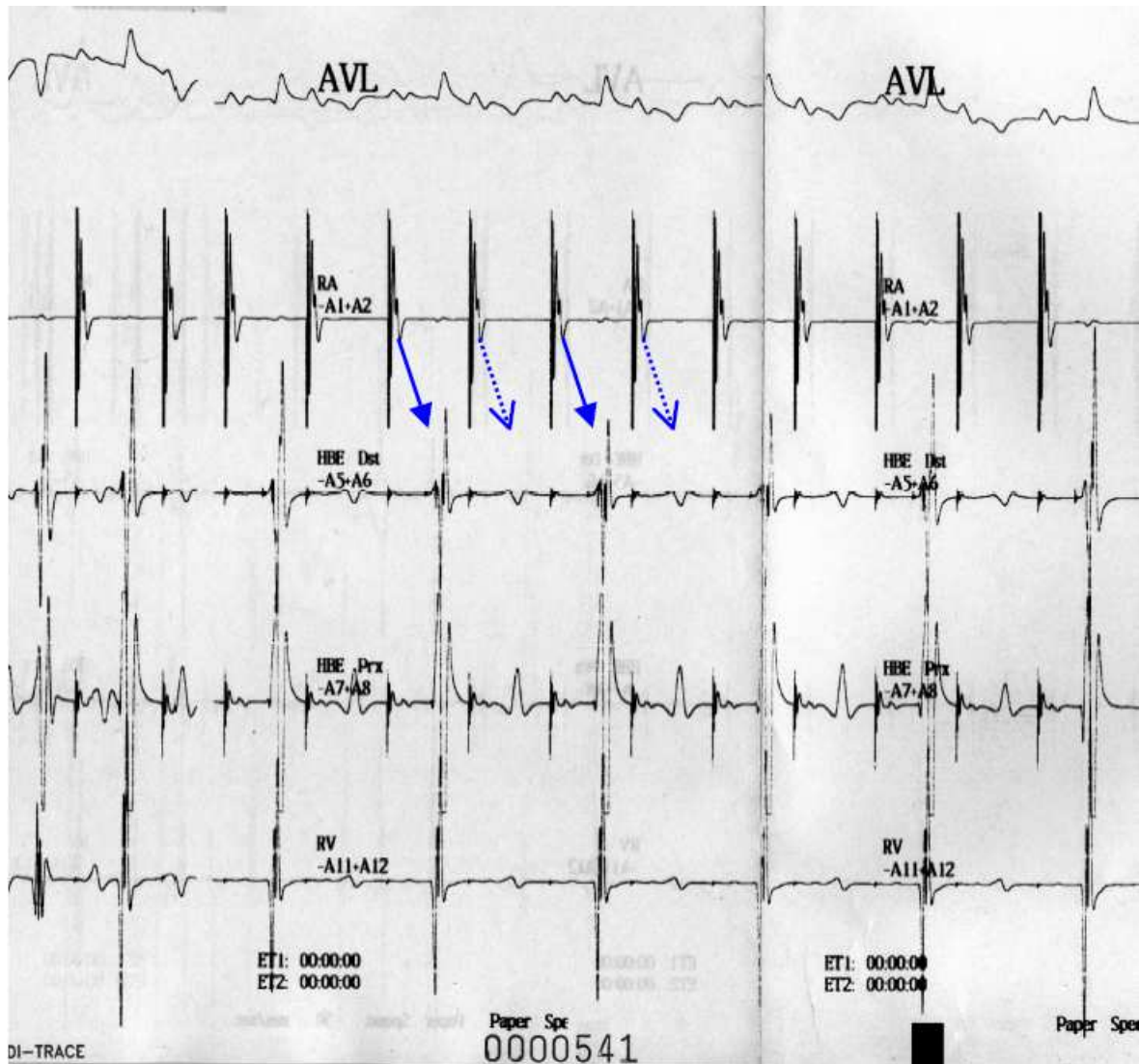
El **fenómeno de acomodación** se define como la aparición de cambios transitorios, en el intervalo de conducción AV, producidos al variar la frecuencia de estimulación y que desaparece al alcanzar una nueva situación estable.

Se define el **fenómeno de fatiga** como el empeoramiento de la conducción AV producido por una frecuencia rápida y mantenida (Lewis & Master, 1925).

Mediante estudios con microelectrodos, se ha observado que las respuestas bloqueadas en el nodo AV dan lugar a potenciales de acción con una menor amplitud y velocidad de ascenso a medida que avanzan en la estructura cardiaca. Es la llamada **conducción decremental**, que expresa la disminución de la amplitud del potencial de acción dependiente de la frecuencia.

### **Electrofisiología clínica de la conducción VA**

La conducción VA se encuentra en aproximadamente el 70% de los pacientes que mantienen indemne la conducción anterógrada. Desde el ápex del ventrículo derecho, y con frecuencias de estimulación progresivamente crecientes, en casi el 90% de los casos se produce en el nodo AV un bloqueo de segundo grado tipo Wenckebach (Figura 10).



**Figura 16. Punto de Wenckebach**

En algunos pacientes, aunque en un porcentaje pequeño, la conducción VA se mantiene constante, con mínimos incrementos hasta frecuencias máximas, debido probablemente a un nodo AV hiperconductor en sentido retrógrado. La presencia o no de conducción VA carece de significado clínico claro (Nieto et al, 1987).

La conducción retrógrada es más difícil de delimitar que la conducción anterógrada, debido a la ausencia de visualización de la deflexión hisiana que queda englobada en el ventriculograma (Josephson, 1993), por lo que la comparación entre ambas resulta imposible.

## **Sistema nervioso autónomo y conducción**

El nodo AV tiene una gran inervación, y aunque dicha inervación es bilateral, los nervios procedentes de la parte izquierda ejercen un mayor efecto sobre la conducción nodal que los derechos.

La estimulación vagal provoca una prolongación del tiempo de conducción nodal secundariamente a un efecto directo, no dependiendo de las variaciones de la frecuencia cardiaca. La estimulación vagal izquierda produce bloqueos AV de primer o segundo grado, con un alargamiento previo del intervalo AH. Sobre los periodos refractarios, la estimulación vagal produce un aumento significativo, sobre todo en el PRE del nodo AV. Sin embargo no se modifican ni el intervalo HV ni los periodos refractarios del sistema His-Purkinje (Valentín et al, 1987).

La estimulación simpática, o la utilización de fármacos que tengan acción sobre el sistema nervioso autónomo como isoproterenol o adrenalina, acelera la conducción del nodo AV, con acortamiento del intervalo AH, y disminución de los PRF y PRE del nodo AV. El intervalo HV se acorta ligeramente o no existen modificaciones significativas (Dhingra et al, 1973).

El efecto de la denervación quirúrgica o farmacológica sobre la conducción AV se ve influido por el estado autónomo basal previo a la denervación, así como por el modelo de estudio. En el hombre, con un predominio basal vagal, el bloqueo del sistema nervioso autónomo no provoca cambios significativos en el intervalo AH ni en el PW, pero el PRF y el PRE del nodo AV si disminuyen significativamente (Tonkin et al, 1980).

### **Alteraciones de la conducción AV**

La localización de los bloqueos AV ha sido posible gracias a la introducción en electrofisiología clínica del electrograma del haz de His. De esta forma, se han dividido en tres categorías: suprahisianos, intrahisianos e infrahisianos, según se encuentre el trastorno de conducción por encima de la deflexión hisiana, en el mismo tronco del haz de His o por debajo de él.

#### ❑ **Bloqueos suprahisianos.**

**Auriculares.** El trastorno de la conducción se encuentra entre el nodo sinusal y el aurículoventricular. El bloqueo de primer grado se reconoce por el alargamiento progresivo del intervalo PA. Se han observado bloqueos auriculares de segundo grado tras estimulación eléctrica auricular, provocándose un alargamiento progresivo entre los estímulos auriculares y la respuesta auricular (Cosín et al,1976), no habiéndose descrito bloqueos de mayor grado.

**Nodales.** Cuando el trastorno de conducción está en el nodo AV, la alteración aparece entre la inscripción del auriculograma y la del potencial hisiano. El alargamiento del intervalo AH pone de manifiesto un bloqueo de primer grado. Los bloqueos de segundo grado son de tipo Mobitz I o de mayor grado: 2:1, 3:1, etc. La falta de respuesta ventricular intermitente se traduce en los periodos de Wenckebach por un alargamiento progresivo del intervalo AH, terminando cada ciclo en un auriculograma que no va seguido de deflexión hisiana (García Civera et al, 1999).

**Bloqueos tronculares.** Se admite que el electrograma del haz de His refleja la despolarización de todo el tronco del His. Según esto se pueden diagnosticar bloqueos de primer grado, de segundo grado y bloqueos tronculares completos, siguiendo unos criterios diagnósticos (García Civera et al, 1999; Gutiérrez et al, 1980).

**Bloqueos infrahisianos.** Los bloqueos AV de primer grado infrahisianos se traducen por un alargamiento del intervalo HV con bloqueo de rama en el ECG. Los bloqueos de segundo grado Mobitz I se reconoce por un alargamiento progresivo del HV, hasta llegar al bloqueo de un latido después de la deflexión H. En el bloqueo tipo Mobitz II, el intervalo HV no varia en la secuencia de los latidos conducidos, produciéndose de forma brusca el bloqueo entre la deflexión H y V. El grado de bloqueo vendrá dado por el número de latidos conducidos antes del mismo. Los bloqueos infrahisianos de mayor grado se caracterizan porque cada dos o tres latidos, la conducción se interrumpe por debajo del tronco del His. El intervalo HV de los latidos conducidos puede ser normal o estar alargado.

En el bloqueo AV completo infrahisiano, el hisiograma demuestra una disociación completa entre la deflexión hisiana satélite al auriculograma y el complejo ventricular. El ritmo de escape será lento (García Civera et al, 1999).

#### 1.6.5. DEFINICIONES

Con objeto de facilitar la lectura del texto anterior, a continuación se definen las diferentes variables electrofisiológicas utilizadas (García Civera et al, 1999).

**Longitud del ciclo sinusal basal:** frecuencia cardiaca basal expresada en milisegundos

**Tiempo de recuperación del nodo sinusal:** el tiempo requerido para que retorne la actividad espontánea del nodo sinusal después de una estimulación auricular rápida durante un minuto.

**Tiempo de recuperación del nodo sinusal corregido:** la diferencia entre el tiempo de recuperación del nodo sinusal y el ciclo sinusal basal.

**Periodo refractario efectivo de la aurícula derecha:** la longitud del intervalo de acoplamiento de un estímulo atrial prematuro que sigue a un tren de 8 estímulos que no despolariza la aurícula.

**Periodo refractario efectivo del ventrículo derecho:** la longitud del intervalo de acoplamiento de un estímulo ventricular prematuro que no consigue despolarizar el ventrículo.

**Periodo refractario efectivo del nodo AV:** la longitud del intervalo entre dos impulsos auriculares que no llegan a propagarse al haz de His.

**Punto de Wenckebach anterógrado:** Es la frecuencia de estimulación auricular continua más lenta a la que la conducción AV deja de ser 1:1.

**Tiempo de conducción sinoauricular:** el tiempo que necesita el impulso desde el nodo sinusal para alcanzar el tejido auricular adyacente. Se mide indirectamente observando el efecto que un estímulo auricular prematuro provoca en el siguiente ciclo sinusal.

**Intervalo AH:** refleja el tiempo requerido en la conducción del nodo AV y se mide desde el electrograma auricular hasta la primera deflexión del His

realizado en el electrograma del His.

**Intervalo HV:** el intervalo de tiempo necesario para la conducción a través del sistema de His-Purkinje medido desde la deflexión del His hasta la más precoz evidencia de despolarización ventricular.

## 1.7. MODELOS ANIMALES DE ESTUDIO DE ARRITMIAS EN ANESTESIA

Aunque las características electrofisiológicas de los corazones de las especies animales y las del corazón humano son desiguales, indudablemente el desarrollo de un modelo estable animal que permita la valoración de los fármacos anestésicos en la electrofisiología cardíaca representa un gran avance para la investigación.

Numerosos modelos experimentales de exploración en el área de la electrofisiología han sido desarrollados previamente, algunos ejemplos son los estudios en corazones intactos, las técnicas de mapeo epicárdico, los estudios con toracotomía, las preparaciones de corazón aislado y perfusión de Langendorff, las técnicas con electrodos extracelulares para medición de potenciales de acción monofásicos, la estimulación programada auricular y ventricular e incluso técnicas de mapeo óptico entre otros.

El uso de modelos apropiados para el estudio de los agentes anestésicos en las propiedades electrofisiológicas cardíacas permite una evaluación preclínica de los diferentes fármacos, y la información obtenida facilitará un manejo óptimo de los enfermos, en especial en ciertos subgrupos de pacientes. El modelo empleado, de forma ideal debería imitar en lo posible a las condiciones clínicas habituales, tanto desarrollando modelos experimentales patológicos como modelos de corazón sano. Además el modelo debería ser utilizado en un número suficiente de animales de tal forma que las propiedades del fármaco puedan ser suficientemente valoradas.

La utilización del cerdo como animal de experimentación para estudios relacionados con el corazón, presenta ventajas sobre otras especies debido a la similitud del corazón del cerdo y el corazón humano (Hughes, 1986; Yarbrough & Spinale, 2003; White et al, 1986; Bergey et al, 1982). Así mismo la anatomía coronaria y la distribución del flujo coronario son muy similares en el corazón humano y en el corazón del cerdo (Weaver et al, 1986).

De igual manera, una parte importante de la investigación en el área de la electrofisiología que añade información relevante y útil para los seres humanos no puede llevarse a cabo en los pacientes por cuestiones éticas obvias. Algunos de estos estudios realizados en modelos animales han contribuido a clarificar el riesgo arritmogénico o no de los fármacos anestésicos.

Nuestro grupo de investigación ha ido desarrollado un modelo experimental porcino que ha facilitado la investigación de diversos aspectos relacionados con la anestesiología y la electrofisiología. Así se creó un modelo para el estudio de taquiarritmias auriculares facilitadas por la infusión de etanol (Zaballos et al, 2004). Dicho modelo se caracterizaba por ser no invasivo para el animal, con el tórax cerrado, y con mínima instrumentalización. Con este protocolo de estudio hemos avanzado en el conocimiento del mecanismo del alcohol en las taquiarritmias auriculares así como los efectos diferenciales en la inducción de arritmias con dos fármacos anestésicos: propofol y tiopental sódico (Zaballos et al, 2004).

Continuando con la línea de investigación de nuestro grupo en el área de la anestesiología y la electrofisiología, el siguiente modelo experimental que se desarrolló nos permitió evaluar los efectos del remifentanilo asociado al anestésico propofol. Dicho modelo perfectamente adaptado a las necesidades específicas que requería el estudio, y con mostrada estabilidad biológica del animal nos ha servido de referencia para la continuación de la investigación objeto de la presente tesis.

Sin embargo debemos tener presente, cuando utilizamos modelos de experimentación animal, las diferencias potenciales en las distintas interpretaciones y el riesgo en la extrapolación de los datos electrofisiológicos obtenidos con relación a la situación clínica en el paciente.

Considerando estas precauciones, creemos que la creación de modelos reproducibles y estables, para el estudio electrofisiológico de los agentes anestésicos, que respeten las condiciones fisiológicas del animal, son esenciales para el desarrollo de fármacos seguros para la práctica de la anestesia clínica.

# MATERIAL Y MÉTODOS



El estudio ha sido realizado en la Unidad de Medicina y Cirugía Experimental (UMCE) del Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid, utilizando cerdos de la raza Mini Pig (Foto 1).

Todos los animales recibieron el trato adecuado y se ha cumplido con la legislación que sobre animales de experimentación y otros fines científicos se ha promulgado en la Unión Europea, en el Estado Español y en la Comunidad Autónoma de Madrid.

Los animales procedían de la granja que el Instituto Tecnológico de Desarrollo Agrario (ITDA) de la Consejería de Medio Ambiente de la Comunidad de Madrid posee en el Complejo Agropecuario de Aranjuez (finca La Chimenea). El ITDA es un establecimiento autorizado inscrito con el nº EX 013\_C en el registro oficial de establecimientos de cría, suministradores y usuarios de animales para la experimentación y otros fines científicos de la Comunidad de Madrid, según la orden de 4 de Agosto de 1989 (BOCM de 24 de Agosto). El traslado del cerdo desde la granja de Aranjuez hasta las instalaciones de la UMCE se realizaba 24 horas antes del procedimiento, en una jaula individual en la que el animal permanecía hasta el momento de la intervención. El animalario dispone de un ambiente controlado con 20-22°C y humedad relativa del 55%.

## 2.1. LEGISLACIÓN

La legislación aplicada para la utilización de los animales durante los experimentos clínicos queda recogida a continuación:

- Ley 32/2007 de 7 de noviembre para el cuidado de los animales en su explotación, transporte, experimentación y sacrificio. B.O.E. Nº 268 de 8 de Noviembre de 2007, páginas 45914-45920.
- Directiva 2003/65/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 22 de julio de 2003, por la que se modifica la Directiva 86/609/CEE del Consejo relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros respecto a la protección de los animales utilizados para experimentación y otros

finés científicos. Diario oficial de las comunidades Europeas nº L 230 de 16 de septiembre de 2003.

- Real Decreto 1201/2005 de 10 de octubre sobre protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos B.O.E. Nº 252 de 10 de octubre de 2005, páginas 34367-34391.
- Consejería de Agricultura y Cooperación. Orden 4 de agosto de 1989 por la que se dan normas sobre la protección de animales utilizados para experimentación y otros fines científicos. B.O.C.M. 24 de agosto de 1989.
- Instrumento de ratificación del Convenio Europeo sobre protección de animales vertebrados utilizados con fines experimentales o científicos (Estrasburgo 18 de marzo de 1986). B.O.E. nº 256. 25 de octubre de 1990.
- Disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los estados miembros de la CEE respecto a la protección de los animales utilizados para la experimentación y otros fines científicos, de la Directiva del Consejo 86/609/CEE (leg. CC. EE. 4390) aprobada el 24 de noviembre de 1986.

## **2.2. MATERIAL**

### **ANIMALES**

El estudio se realizó en treinta y seis cerdos de la raza Mini Pig, procedentes de la granja de la Comunidad de Madrid en el complejo Agropecuario de Aranjuez.

Los cerdos fueron trasladados desde la granja al animalario del departamento 48 horas antes de la realización del estudio. Los animales permanecieron en ayuno para sólidos desde la noche previa al procedimiento.

### **MATERIAL ANESTÉSICO**

El material anestésico utilizado para la realización del estudio, fue el que se describe a continuación:

- ❑ Tubo oro-traqueal nº 4,5-6,5. Mallinckrodt®.
- ❑ Catéteres endovenosos Jelco® de calibre 20 G para vías periféricas. Ethicon Endo-Surgery. Johnson-Johnson Company.
- ❑ Catéteres endovenosos Introcath Safety®. Braun.
- ❑ Sistemas de infusión intravenosa por gravedad con toma de aire antibacteriana. Estéril, apirógeno y de un solo uso: Intrafix® Air de BRAUM.
- ❑ Bombas de infusión IVAC 560. IVAC Medical Systems.
- ❑ Bombas de infusión continua Alaris® 7231. Carefusion. UK.
- ❑ Catéteres para canalización arterial. 6 F (2 mm), 11 cm. Super Sheath. Boston Scientific. Medikit. Japon.
- ❑ Cateter venoso. 7 F (2,3 mm) Supersheat. Boston Scientific. Medikit. Japon.
- ❑ Sistemas arteriales de transductor único. Edwards Lifesciences.
- ❑ Monitor de ECG, pulsioximetría y de presión arterial invasiva. Kolormon mc. Kontron instruments. LTD. Inglaterra.
- ❑ Monitor de ECG, pulsioximetría y de presión arterial invasiva. Vision. IRGB. Medical devices. España.

- Monitor Life Scope G. Nihon Kohhen®
- Capnógrafo Ohmeda 5250 RGM. USA.
- Electrocardiógrafo ECG Lab 3.0. TECNOMED 2000 S.L. MADRID
- Monitor de profundidad anestésica: Monitor Índice Biespectral. (BIS VISTA, Módulo A 2000. Monitoring System, ASPECT Medical Systems.
- Respirador Engström ® ER-300. Engström Medical AB. Suecia.
- Respirador Dräger SA. España. Dräger Medical Hispania S.A., España
- Vaporizador Sevorane®. Abbott.
- Autoanalizador de gases. Instrumentation Laboratory. Modelo 1306.
- Autoanalizador de gases GEM®. Premier 3000. Modelo 5700. Instrumentation Laboratory.
- Sonda de ecográfica Dasonics Ultrasound Multisync M500 Cromaclear. CFM. Israel.
- Fármacos anestésicos:
  - Propofol al 1% (Diprivan®); 2,6 diisopropilfenol; peso molecular 178,3), emulsión estéril, no pirógena que contiene 10 mg/ml de propofol vehiculizado en una emulsión grasa al 10%, del laboratorio AstraZeneca.
  - Remifentanilo (Ultiva®); remifentanilo base en forma de hidrocloreto; excipientes: glicina, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio. Laboratorio GlaxoSmithKline.
  - Sevoflurano (fluorometil 2,2,2-trifluoro-1 [trifluorometil]etil éter). (Sevorane solución 100%®); Abbott Laboratories.

## **MATERIAL PARA EL ESTUDIO ELECTROFISIOLÓGICO**

- Catéteres para la canalización de vena femoral: introductor 7F. Medikit Super Sheath Set. Medikit CO. LTD. Tokio. Japón
- Electrocatéteres para estimulación y registro. Catéter tetrapolar Bard®, Marinr®, Medtronic. Cateter cuadripolar tipo Josephson de Medtronic.
- Estimulador cardiaco CS1. ASP Electronic
- Estimulador cardiaco tricameral CS3 Cardio-Stim
- Polígrafo de 24 canales Midas System Corporation (Foto 3)
- Polígrafo digital Power Lab 16/30, AD Instruments con alta velocidad

de 25-200 (Foto 6).

- Amplificador para obtención de señales intracardiacas y de ECG de superficie, adaptado del equipo “Medtronic 9790”
- Amplificadores: PANLAB Coupler Module ISO510, Registrador y multiplexor de Biopac System MP100A-CA.
- Papel térmico de registro
- Aparato para radioscopia Philips BV25, y monitor Philips BV25E. Holanda.
- Equipo de Rayos X portátil para visión fluoroscópica. Siemens Siremobil Compact L con monitor.

## 2.3. MÉTODOS

### DISEÑO EXPERIMENTAL

El modelo experimental se realizó en cerdos de la raza Mini Pig mediante anestesia general con intubación orotraqueal y con el tórax cerrado.

Los animales fueron premedicados de forma previa a la inducción de la anestesia general y de la intubación orotraqueal.

Se realizaron dos grupos consecutivos de dieciocho animales cada uno:

**A/ Grupo propofol.** En este grupo los animales recibieron propofol en la inducción anestésica y el mantenimiento anestésico se llevo a cabo también con propofol.

**B/ Grupo sevoflurano.** En este grupo los animales recibieron propofol en la inducción anestésica y el mantenimiento anestésico se llevo a cabo con sevoflurano.

En ambos grupos tras practicar la instrumentación necesaria se procedió a realizar un estudio electrofisiológico con el animal anestesiado con uno de los dos agentes anestésicos: propofol o sevoflurano, denominándose **protocolo propofol o protocolo sevoflurano**. A continuación se procedió a administrar **remifentanilo** mediante una dosis en bolo, manteniéndose posteriormente una perfusión continua, realizándose un nuevo estudio electrofisiológico, idéntico al efectuado previamente que se denominó: **protocolo propofol+remifentanilo o protocolo sevoflurano+remifentanilo**. Figuras 17 y 18.

### DESCRIPCIÓN DEL EXPERIMENTO

Todos los animales fueron premedicados con ketamina de forma previa a su traslado a quirófano. Una vez en el quirófano se canalizó una vena periférica del pabellón auricular y se realizó la inducción anestésica con propofol (Foto 1). Seguidamente se procedió a la intubación orotraqueal del animal cuando este alcanzaba un nivel de hipnosis adecuado, no se utilizó ningún tipo de relajante neuromuscular. Este manejo anestésico fue

común para los treinta y seis cerdos que se sometieron al experimento. En los animales del grupo propofol el mantenimiento anestésico se realizó con perfusión continua de propofol con una dosis media de  $13 \text{ mg.Kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ , mientras que en los animales del grupo sevoflurano el mantenimiento anestésico se realizó con sevoflurano a 1 MAC: concentración espirada de 2,6% en el animal (Manohar & Parks, 1984).

A continuación se procedió a la canalización percutánea o disección quirúrgica de la vena femoral, dependiendo de las características y dificultades anatómicas del animal, avanzándose los catéteres por una o por ambas venas femorales bajo control fluoroscópico (Fotos 2 y 3). La ubicación de los catéteres se realizó en diferentes localizaciones anatómicas intracavitarias: en la aurícula derecha, en la unión aurículo-ventricular derecha a nivel de la zona donde se registra la activación del haz de His y en el ventrículo derecho.

Seguidamente se procedió con el primer protocolo de estudio electrofisiológico con cada uno de los fármacos anestésicos del mantenimiento: propofol o sevoflurano (protocolo propofol o protocolo sevoflurano). Una vez finalizado dicho estudio basal, se procedía a administrar el bolo de remifentanilo en dosis de  $1 \mu\text{g.kg}^{-1}$ , y posteriormente, la perfusión de remifentanilo en dosis de  $0.5 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ . Transcurridos diez minutos del inicio de la infusión de remifentanilo, se realizaba un segundo estudio electrofisiológico (protocolo propofol+remifentanilo o protocolo sevoflurano+remifentanilo) idéntico al previo.

## **PROTOCOLO ANESTÉSICO**

### **Premedicación**

Unos minutos antes del comienzo del estudio, todos los animales fueron premedicados con Ketamina intramuscular en dosis de  $20 \text{ mg.Kg}^{-1}$  (Boschert et al, 1996). Cuando el animal presentaba signos de adecuada sedación como son: permanecer sin agitarse en la jaula, no ser capaz de levantarse y no pretender la huida ante la presencia del personal del animalario, se procedía a su traslado al quirófano.

## **Inducción y mantenimiento anestésico**

Una vez que el animal era trasladado al quirófano y colocado sobre la mesa quirúrgica, se canalizaba un acceso venoso con una cánula del calibre 20 G en el dorso del pabellón auricular y se procedía a su preoxigenación con oxígeno al 100% a través de una mascarilla facial (Foto 1). A continuación se realizaba la inducción anestésica con propofol a dosis de  $4,5 \text{ mg.Kg}^{-1}$ , seguido de la intubación endotraqueal con un tubo oro-traqueal del nº 5-6 dependiendo del peso del animal. En ningún momento del estudio se utilizaron relajantes neuromuscular para evitar los posibles efectos en la conducción cardiaca de estos fármacos que pudiesen actuar como factores de confusión.

La ventilación mecánica se instauró con una mezcla de oxígeno/aire al 100% y un flujo de gas fresco de 6 l/min, con un volumen tidal adaptado para mantener normocapnia (Foto 4).

A lo largo del estudio los animales recibieron como fluidoterapia suero salino al 0,9% con una dosis total de  $8 \text{ ml.Kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$

El mantenimiento anestésico de los animales del Grupo Propofol (18 primeros animales de experimentación) se llevó a cabo con propofol en perfusión continua con una dosis de  $13 \text{ mg.Kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ , siendo modificada si se presentaba algún signo clínico de superficialización anestésica. En este caso se aumentaba la velocidad de infusión continua, o se administraba un bolo adicional de 50 mg de propofol hasta conseguir el estado anestésico adecuado del animal (Cockshoott, 1992; Martín-Cancho, 2004). Tras finalizar el primer estudio electrofisiológico, a la perfusión continua de propofol se añadió una dosis en bolo de remifentanilo de  $1 \mu\text{g.Kg}^{-1}$ , iniciándose a continuación una perfusión continua de dicho fármaco en dosis de  $0,5 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  que se mantuvo hasta la finalización del segundo estudio electrofisiológico.

En el Grupo Sevoflurano tras la inducción con propofol en dosis idéntica de  $4,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ , el mantenimiento anestésico se llevó a cabo con sevoflurano a 1 MAC: 2,6% (Manohar & Parks, 1984).

Tras realizar el estudio electrofisiológico basal se administró la misma dosis de remifentanilo descrita previamente primero en bolo seguida de la perfusión continua ya mencionada.

## **Monitorización**

Durante la anestesia se monitorizó en todos los animales el electrocardiograma de superficie utilizando el sistema de derivaciones bipolares con tres electrodos. Así mismo se realizó control de la presión arterial de forma invasiva, previa canalización de la arteria femoral, bien por vía percutánea o mediante disección quirúrgica. A través de la misma se realizaron muestras de gasometría e iones durante las diferentes fases del estudio.

En un subgrupo de animales se utilizó monitorización de la profundidad anestésica mediante el monitor BIS, no pudiéndose realizar en todos ellos por falta de disponibilidad del mismo.

Durante el estudio se registraron los datos hemodinámicos de forma continua, utilizándose para el análisis estadístico los obtenidos tras la instrumentalización, tras la realización del estudio electrofisiológico basal con cada uno de los agentes anestésicos (propofol y sevoflurano) y tras el estudio electrofisiológico con remifentanilo asociado a ambos anestésicos. En estos mismos momentos se extrajeron analíticas para el control gasométrico y de iones que también se analizaron estadísticamente.

## **2.4. DESCRIPCIÓN DE LOS PROTOCOLOS DE ESTUDIO ELECTROFISIOLÓGICO**

### **Instrumentación**

Se utilizaron dos o tres catéteres cuadripolares (Catéter tetrapolar Bard® y Medtronic®) para la estimulación intracardiaca. Los filtros que se utilizaron se encontraban entre 70 y 500 Hz. Los catéteres se avanzaron guiados con control fluoroscópico hasta lograr su correcta colocación en la parte alta de la aurícula derecha y en la unión aurículo-ventricular derecha a nivel de la zona donde se registra la activación del haz de His (Foto 3). Cuando se utilizaron tres catéteres uno de ellos se colocó en el ápex del ventrículo derecho. Cuando se utilizaron sólo dos catéteres, el inicialmente colocado en aurícula derecha alta, se avanzaba hasta el ápex del ventrículo derecho para realizar la estimulación ventricular.

## **Protocolo de estudio electrofisiológico**

El estudio electrofisiológico consistió en la determinación de los parámetros que valoran tanto la función del nodo sinusal como la función del nodo AV, del sistema His-Purkinje y algunos parámetros electrofisiológicos de la aurícula y del ventrículo.

En primer lugar se obtuvo un registro continuo que sirvió para medir el ciclo sinusal basal, así como los intervalos AH y HV durante el ritmo sinusal. Antes de iniciar la estimulación a nivel auricular se determinó el umbral de estimulación auricular, y previamente al inicio de la estimulación ventricular se constató el valor del umbral ventricular. La estimulación eléctrica se realizó con impulsos cuadrangulares, de una amplitud cinco veces al umbral diastólico previamente determinado.

Se introdujeron trenes de impulsos auriculares a múltiples ciclos de estimulación, desde ciclos próximos al sinusal, hasta ciclos de 300 ms o aquellos necesarios para identificar el punto de Wenckebach. Se realizó la técnica de extraestímulo auricular, con extraestímulos únicos con acoplamiento descendente de 10 en 10 ms hasta alcanzar la refractariedad auricular, siempre precedidos de un tren de ocho impulsos auriculares con ciclos de 600 y 400 ms. Se realizó la técnica del extraestímulo ventricular, a nivel del ápex de ventrículo derecho, con extraestímulos únicos con acoplamiento descendente de 10 en 10 ms hasta alcanzar la refractariedad ventricular, siempre precedidos de un tren de ocho impulsos ventriculares con ciclos de 600 y 400 ms.

### **Estudio electrofisiológico basal con propofol o sevoflurano**

En todos los animales se llevó a cabo un estudio electrofisiológico en condiciones basales, bien bajo la infusión de propofol en perfusión continua, o bien bajo la administración inhalatoria de sevoflurano.

### **Estudio electrofisiológico basal con propofol+remifentanilo o sevoflurano + remifentanilo**

Al finalizar el estudio electrofisiológico basal se administró remifentanilo tal y como se ha descrito previamente. Transcurridos unos 10 minutos del inicio de la perfusión, y obtenido el registro del ciclo sinusal basal así como el valor del umbral de estimulación, se procedió a la realización de

un segundo estudio electrofisiológico midiendo los mismos parámetros.

## **2.5. DESCRIPCIÓN DE LOS PARÁMETROS Y MEDIDAS ELECTROFISIOLÓGICAS**

### **PARÁMETROS**

Para el desarrollo de esta investigación se analizaron los siguientes parámetros de estudio de la fisiología eléctrica de las diferentes estructuras cardiacas.

#### **Valoración de la función sinusal:**

- Longitud del ciclo sinusal (LCS)
- Estudio del tiempo de recuperación del nodo sinusal (TRNS) y del TRNS corregido (TRNSC).
- Estudio de la conducción sinoauricular medido mediante el tiempo de conducción sinoauricular (TCSA).

#### **Valoración de la función del nodo AV:**

- Medición del intervalo AH.
- Estudio de la refractariedad del nodo AV mediante la determinación del periodo refractario efectivo del nodo AV (PRENAV).
- Punto de Wenckebach nodal (PW).

#### **Valoración de la función del sistema His-Purkinje:**

- Medida del intervalo HV.

#### **Valoración de la función eléctrica auricular y ventricular:**

- Medida de periodo refractario efectivo de la aurícula derecha (PREAD).
- Medida del periodo refractario efectivo de ventrículo derecho (PREVD).

### **MEDIDAS**

Los valores de los distintos parámetros electrofisiológicos se obtuvieron como se refleja a continuación:

#### **TIEMPO DE RECUPERACIÓN DEL NODO SINUSAL**

Se define como el tiempo requerido para que retorne la actividad espontánea del nodo sinusal después de una estimulación auricular rápida de medio minuto de duración. Se midió utilizando diferentes ciclos de

estimulación decreciente de 600, 500, 400, 350 y 300 ms. La duración de la estimulación auricular en cada uno de los ciclos fue de 30 segundos, y fue seguida por otro periodo de 30 segundos de reposo, sin estimular para facilitar la recuperación del nodo sinusal. El intervalo entre el último latido auricular estimulado y el primer latido sinusal espontáneo tras el cese de la estimulación en milisegundos se consideró como el TRNS.

### **TIEMPO DE RECUPERACIÓN CORREGIDO DEL NODO SINUSAL**

Se calculó obteniendo la diferencia entre el TRNS y el ciclo sinusal basal previo a cada ciclo de estimulación: TRNS-CSB.

### **TIEMPO DE CONDUCCIÓN SINOAURICULAR**

Es el tiempo que necesita el impulso desde el nodo sinusal en alcanzar el tejido auricular adyacente. Se calculó utilizando el **Test de Narula** o prueba de estimulación auricular continua lenta. Se efectúa mediante trenes cortos de ocho estímulos a una frecuencia de estimulación ligeramente superior a la frecuencia sinusal. El fin de la secuencia de estimulación auricular, da lugar a un ciclo auricular que va a representar el tiempo de conducción de entrada y salida del nodo sinusal más la longitud del ciclo sinusal normal. El valor del TCSA se obtuvo por tanto, restando a la medida del ciclo sinusal postestimulación el ciclo sinusal basal y dividiendo esta diferencia entre dos. La medida se realizó tres veces para luego obtener la media de todas las mediciones.

### **PUNTO DE WENCKEBACH**

Es la frecuencia de estimulación auricular continua más lenta a la que la conducción AV deja de ser 1:1. Para medirlo se utilizaron frecuencias de estimulación auricular progresivamente crecientes. De esta manera, se consideró como PW cuando se alcanzó la frecuencia crítica en la que apareció un bloqueo AV de segundo grado.

### **INTERVALO AH**

Es el tiempo de conducción nodal. Se midió en los registros espontáneos es decir sin estimulación, desde el comienzo de la deflexión del electrograma auricular a nivel hisiano, al comienzo de la deflexión hisiana en el electrograma del His. Su valor expresa el tiempo que precisa el impulso desde la porción inferior de la aurícula derecha, a nivel del tabique interventricular,

hasta alcanzar el haz de His.

### **INTERVALO HV**

Es el tiempo de conducción desde el tronco del haz de His al miocardio ventricular y se midió desde el comienzo de la deflexión hisiana hasta el comienzo del ventriculograma, en el electrograma del His o en el QRS de superficie si este fuera más precoz.

### **INTERVALO HV**

Tiempo de conducción desde el auriculograma en la porción septal del anillo tricúspide, hasta el comienzo de la activación ventricular, medida en el registro ventricular del anillo tricúspide o en el QRS de superficie si este fuera más precoz. Este intervalo se añadió como consecuencia de que en algunos animales no se registró el hisiograma de forma continuada. Como en aquellos animales con hisiograma estable no se observó ninguna modificación en el intervalo HV en relación con la administración de remifentanilo, se ha asumido que las variaciones observadas en el intervalo AV, representarían variaciones del tiempo de conducción nodal.

### **PERIODOS REFRACTARIOS EFECTIVOS**

Los periodos refractarios efectivos de la aurícula, ventrículo y nodo AV, se obtuvieron aplicando trenes de 8 ó 10 estímulos a los que se acoplaron extraestímulos de prematuridad decreciente, hasta alcanzar el periodo en el que dicho extraestímulo no era propagado a los tejidos. La medida del **PREAD** y del **PREVD** se llevó a cabo en cada lugar de estimulación es decir, en aurícula y en ventrículo respectivamente, y el **PRENAV** en el electrograma del His. El proceso se realizó con ciclos de estimulación largo es nuestro protocolo a 600 ms y corto a 400 ms.

## 2.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico fue realizado con el programa estadístico SPSS versión 15.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA).

Los datos se expresan como media  $\pm$  desviación estándar. Se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la distribución normal de las variables. Para las variables paramétricas que cumplieron la hipótesis de la normalidad se empleó la test de Student para muestras independientes y para los que no presentaron distribución normal se empleó el test de la U de Mann-Whitney.

Los valores de los parámetros hemodinámicos y analíticos de ambos grupos fueron comparados en situación basal y al finalizar los dos estudios electrofisiológicos con el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney para muestras independientes.

Las comparaciones entre los parámetros electrofisiológicos entre ambos grupos antes de la administración de remifentanilo se realizó con el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney para muestras independientes.

Se determinó la modificación porcentual o incremento “ $\Delta$ ” de los diferentes parámetros electrofisiológicos con la administración de remifentanilo en los dos grupos de estudio. Las comparaciones de estos cambios fueron analizadas mediante el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney para muestras independientes. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa un valor de la  $P < 0,05$  con un test de bilateralidad.

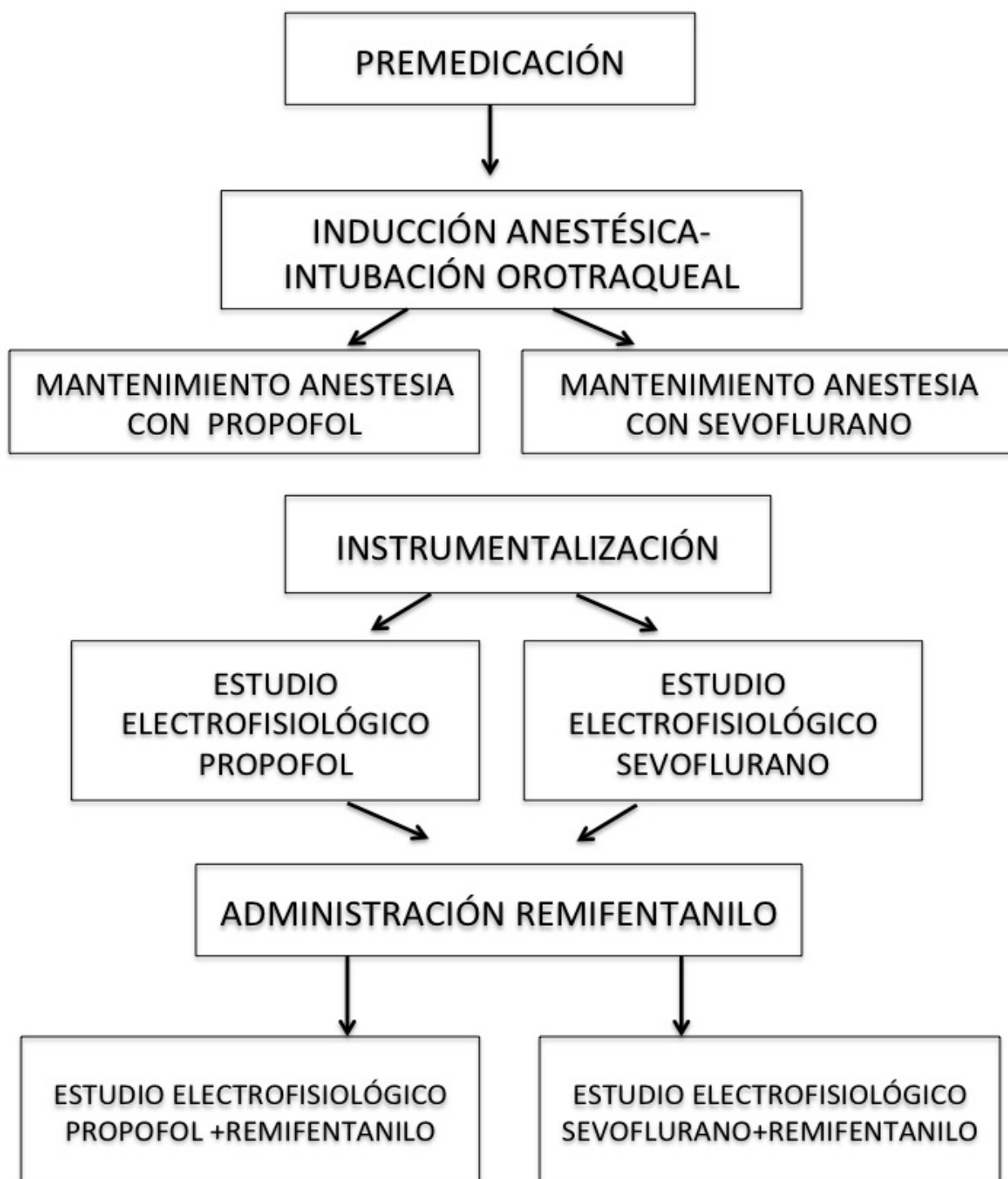
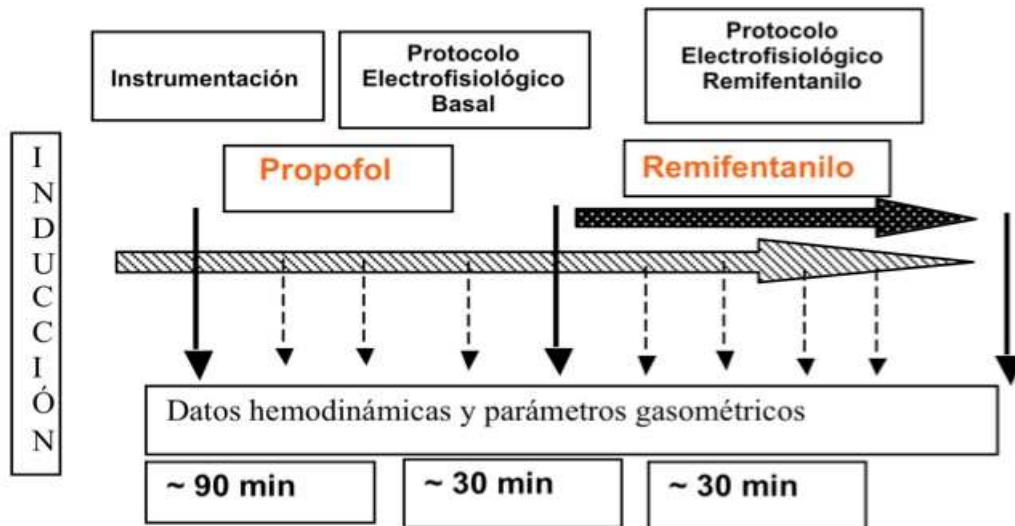


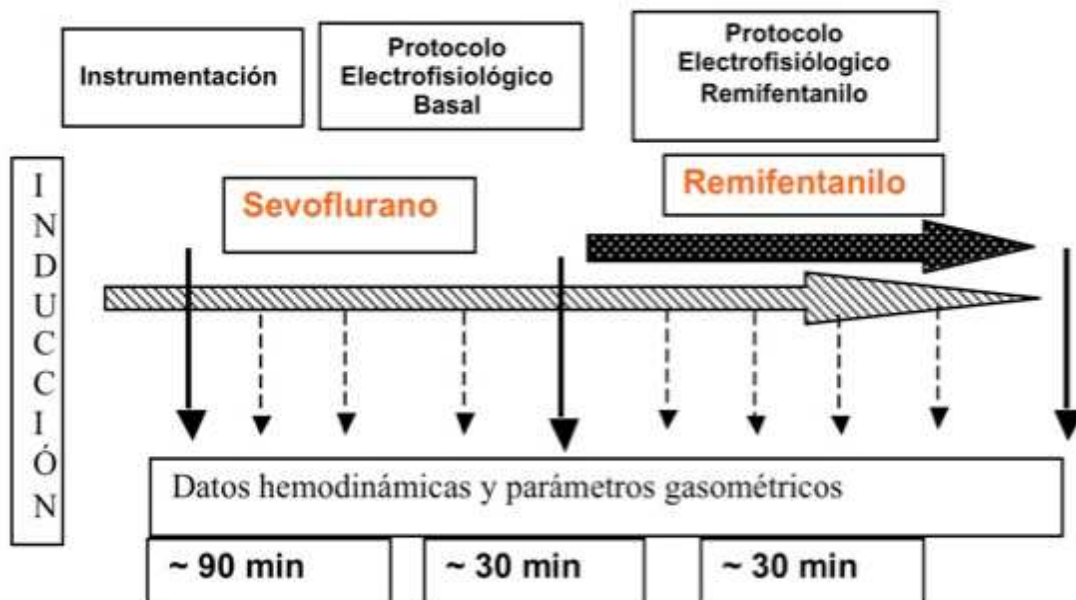
Figura 17. Diseño experimental

Figura 18. Representación esquemática de las diferentes fases del estudio con los dos agentes anestésicos

### GRUPO PROPOFOL



### GRUPO SEVOFLURANO





**Foto 1. Preoxigenación del animal**



**Foto 2. Canalización de vasos femorales mediante ecografía**



**Foto 3. Introducción de los electrocatéteres de estimulación y registro**



**Foto 4. Animal monitorizado y anestesiado previamente a la realización del protocolo**

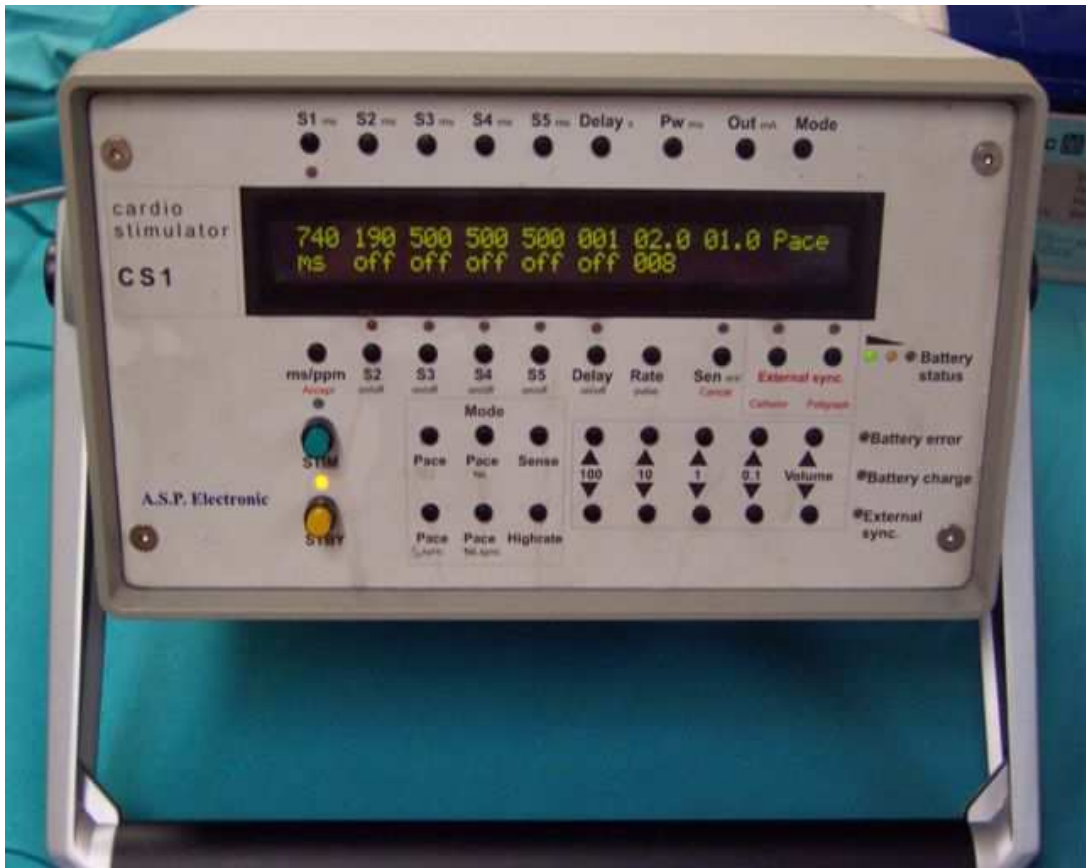


Foto 5. Estimulador cardiaco



Foto 6. Polígrafo



**Foto 7. Monitorización respiratoria y monitorización de la profundidad anestésica con BIS**

## RESULTADOS



### 3.1. TABLAS DE RESULTADOS INDIVIDUALIZADOS

Los resultados individualizados de las variables electrofisiológicas de los treinta y seis animales del estudio están representados en las tablas que aparecen a continuación.

#### GRUPO PROPOFOL

Tabla 6. Resultados individualizados de los parámetros electrofisiológicos. Grupo propofol

CASO Nº	LCS		TCSA		TRNS		TRCNS	
	P	P+R	P	P+R	P	P+R	P	P+R
1	420	640	--	--	560	760	100	180
2	690	590	--	--	670	720	105	120
3	730	720	53,3	71,6	820	1080	200	300
4	780	1060	56,6	93,3	1040	2390	250	1220
5	640	630	33,3	35,0	680	780	90	120
6	745	880	26,6	40,0	870	1480	160	620
7	720	935	26,6	48,5	830	1440	140	490
8	535	600	45,0	90,0	760	1220	220	320
9	640	840	48,0	84,1	840	1330	140	420
10	530	700	33,3	41,6	940	1500	270	600
11	710	960	33,3	56,0	680	1230	80	405
12	610	780	17,5	35,0	910	1820	190	780
13	560	955	26,6	33,3	660	550	90	70
14	590	510	36,6	10,0	720	800	140	150
15	575	620	27,5	25,0	660	660	80	100
16	385	550	17,5	26,6	450	480	20	50
17	520	600	40,8	48,3	600	780	100	190
18	680	650	51,6	61,6	770	950	180	220

**P:** Protocolo propofol, **P+R:** Protocolo propofol + remifentanilo. **LCS:** Longitud del ciclo sinusal, **TCSA:** Tiempo de conducción sinoauricular, **TRNS:** Tiempo de recuperación del nodo sinusal, **TRCNS:** Tiempo de recuperación corregido del nodo sinusal.

\*Tiempos en milisegundos (ms).

**Tabla 6. Resultados individualizados de los parámetros electrofisiológicos. Grupo propofol (continuación)**

CASO Nº	INTERVALO AH		INTERVALO HV		INTERVALO AV	
	P	P+R	P	P+R	P	P+R
1	55	80	4095	35	95	115
2	110	100	25	20	135	120
3	120	120	30	40	150	160
4	80	150	40	50	120	200
5	60	60	40	40	100	100
6	100	100	20	25	120	125
7	100	105	25	25	125	130
8	60	70	20	20	80	90
9	90	100	30	30	120	130
10	90	90	30	30	125	125
11	85	90	40	40	125	130
12	80	95	30	25	110	120
13	70	90	35	30	105	120
14	80	70	20	25	100	95
15	60	100	40	40	100	140
16	70	70	20	40	90	110
17	70	90	35	20	105	125
18	80	90	20	20	100	110

**P:** Protocolo propofol, **P+R:** Protocolo propofol + remifentanilo.

\*Tiempos en milisegundos (ms).

**Tabla 6. Resultados individualizados de los parámetros electrofisiológicos. Grupo propofol (continuación)**

CASO Nº	Punto de Wenckebach		PRENAV Ciclo corto		PRENAV Ciclo largo	
	P	P+R	P	P+R	P	P+R
1	150	199	--	200	--	--
2	219	299	290	340	330	--
3	280	320	280	330	310	350
4	240	600	280	--	350	560
5	240	280	260	270	310	320
6	300	260	260	275	280	300
7	280	310	260	270	285	330
8	270	310	280	280	300	340
9	240	240	180	240	240	250
10	220	230	260	260	280	310
11	260	300	240	250	270	280
12	250	260	260	260	300	340
13	200	180	250	230	290	220
14	210	--	240	260	260	310
15	240	200	240	240	280	260
16	180	240	220	200	240	250
17	180	220	220	230	270	280
18	250	320	260	240	330	340

**P:** Protocolo propofol, **P+R:** Protocolo propofol + remifentanilo; **PRENAV:** periodo refractario efectivo del nodo AV.

\*Tiempos en milisegundos (ms).

**Tabla 6. Resultados individualizados de los parámetros electrofisiológicos. Grupo propofol (continuación)**

CASO N°	Umbral auricular (mA)		PREAD Ciclo corto		PREAD Ciclo largo	
	P	P+R	P	P+R	P	P+R
1	--	0,10	140	190	--	--
2	0,10	--	140	150	140	--
3	0,40	0,20	180	170	170	230
4	2,60	1,20	130	120	120	90
5	0,20	0,10	190	200	200	200
6	0,40	1,00	180	170	180	150
7	0,30	0,50	180	170	170	190
8	0,80	0,40	140	190	170	210
9	0,80	0,80	190	180	200	180
10	0,50	0,20	130	130	170	130
11	1,00	1,30	130	110	130	110
12	0,40	0,60	150	110	135	120
13	0,20	0,20	130	130	120	140
14	0,40	0,30	160	180	150	180
15	0,40	0,40	130	140	120	140
16	0,90	1,30	140	150	140	150
17	1,10	0,30	120	150	130	130
18	0,70	0,20	170	160	160	160

**P:** Protocolo propofol, **P+R:** Protocolo propofol + remifentanilo; **PREAD:** periodo refractario efectivo de aurícula derecha.

\*Tiempos en milisegundos (ms).

**Tabla 6. Resultados individualizados de los parámetros electrofisiológicos. Grupo propofol (continuación)**

CASO N°	Umbral ventricular (mA)		PREVD Ciclo corto		PREVD Ciclo largo	
	P	P+R	P	P+R	P	P+R
1	0,20	1,50	--	230	--	--
2	1,60	--	250	260	--	--
3	0,10	0,50	250	260	280	320
4	1,60	2,30	190	200	220	300
5	0,40	0,50	310	270	330	310
6	0,80	0,50	230	260	280	290
7	0,50	0,70	170	230	190	240
8	0,90	0,20	200	230	240	290
9	1,00	0,80	250	240	260	260
10	0,60	0,50	220	210	--	--
11	0,70	1,00	230	220	--	--
12	0,40	0,40	230	220	260	280
13	0,50	0,60	200	210	230	240
14	0,70	0,30	200	210	--	260
15	0,80	0,80	190	230	220	280
16	0,40	0,30	220	220	240	250
17	0,40	0,80	210	220	260	270
18	0,30	0,10	250	280	310	370

**P:** Protocolo propofol, **P+R:** Protocolo propofol + remifentanilo; **PREVD:** periodo refractario efectivo de ventrículo derecho.

\*Tiempos en milisegundos (ms).

## GRUPO SEVOFLURANO

Tabla 7. Resultados individualizados de los parámetros electrofisiológicos. Grupo sevoflurano

CASO N°	LCS		TCSA		TRNS		TRCNS	
	S	S+R	S	S+R	S	S+R	S	S+R
1	577	759	40,0	58,0	762	1290	182	427
2	545	600	25,0	27,5	641	700	47	84
3	659	779	38,0	58,0	672	793	69	133
4	687	800	38,5	39,6	1001	926	168	175
5	937	1132	46,0	118,0	1560	6920	580	5480
6	743	851	53,0	63,5	1085	1354	257	434
7	680	1020	34,0	68,0	1070	2336	250	1136
8	595	630	39,0	54,0	630	670	133	142
9	535	560	35,0	52,5	727	783	157	213
10	891	1130	82,0	95,0	1224	2053	281	751
11	671	723	53,0	59,5	850	920	178	195
12	527	730	81,0	73,0	687	1180	152	460
13	577	707	51,5	47,5	915	877	183	163
14	545	960	34,0	38,0	933	1359	173	331
15	659	968	47,0	56,0	838	1892	124	1094
16	687	857	41,0	56,0	939	1169	289	349
17	937	714	25,0	78,0	906	948	181	163
18	743	756	23,0	32,0	892	972	128	192

S: Protocolo sevoflurano, S+R: Protocolo sevoflurano + remifentanilo. LCS: Longitud del ciclo sinusal, TCSA: Tiempo de conducción sinoauricular, TRNS: Tiempo de recuperación del nodo sinusal, TRCNS: Tiempo de recuperación corregido del nodo sinusal.

\*Tiempos en milisegundos (ms).

Tabla 7. Resultados individualizados de los parámetros electrofisiológicos. Grupo sevoflurano (continuación)

CASO N°	INTERVALO AH		INTERVALO HV		INTERVALO AV	
	S	S+R	S	S+R	S	S+R
1	74	95	45	52	119	147
2	--	--	--	--	--	--
3	52	86	47	52	99	138
4	--	--	--	--	--	--
5	--	--	--	--	--	--
6	45	45	40	40	85	85
7	61	70	46	48	107	118
8	60	73	39	41	99	114
9	--	--	--	--	--	--
10	39	39	52	52	91	91
11	--	--	--	--	--	--
12	70	85	--	--	100	115
13	59	75	45	45	104	120
14	--	--	--	--	95	135
15	--	--	--	--	112	135
16	--	--	--	--	128	134
17	--	--	--	--	140	135
18	--	--	--	--	148	135

S: Protocolo sevoflurano, S+R: Protocolo sevoflurano + remifentanilo.

\*Tiempos en milisegundos (ms).

**Tabla 7. Resultados individualizados de los parámetros electrofisiológicos. Grupo sevoflurano (continuación)**

CASO Nº	Punto de Wenckebach		PRENAV Ciclo corto		PRENAV Ciclo largo	
	S	S+R	S	S+R	S	S+R
1	280	380	280	400	290	370
2	240	310	260	262	290	--
3	340	390	280	320	360	390
4	300	350	260	280	340	350
5	340	370	--	--	--	--
6	260	290	--	--	--	--
7	280	380	--	--	340	380
8	280	280	270	260	290	320
9	190	200	250	250	290	280
10	340	450	320	360	390	600
11	330	350	280	290	310	380
12	230	280	240	230	280	290
13	190	230	250	290	320	370
14	200	230	280	290	370	390
15	220	240	290	300	360	370
16	250	250	260	260	320	340
17	280	220	270	280	330	340
18	350	400	240	310	360	390

**S:** Protocolo sevoflurano, **S+R:** Protocolo sevoflurano + remifentanilo PRENAV: periodo refractario efectivo del nodo AV.

\*Tiempos en milisegundos (ms).

**Tabla 7. Resultados individualizados de los parámetros electrofisiológicos. Grupo sevoflurano (continuación)**

CASO Nº	Umbral auricular (mA)		PREAD Ciclo corto		PREAD Ciclo largo	
	S	S+R	S	S+R	S	S +R
1	0,50	0,00	--	--	170	230
2	0,00	0,00	--	160	150	170
3	0,60	0,80	149	220	140	120
4	1,50	1,00	--	--	--	--
5	0,50	0,40	--	--	--	--
6	0,10	0,10	150	170	150	170
7	0,20	0,20	140	130	120	120
8	0,50	0,40	180	200	180	190
9	0,60	0,30	190	200	170	190
10	0,10	0,10	180	170	200	200
11	1,20	1,10	190	180	190	180
12	0,40	0,70	200	230	190	230
13	0,40	0,70	110	160	110	170
14	0,30	0,20	160	180	160	200
15	1,00	1,80	190	180	180	200
16	0,20	0,10	140	150	140	160
17	0,20	0,20	120	130	120	140
18	0,50	0,30	210	170	200	160

**S:** Protocolo sevoflurano, **S+R:** Protocolo sevoflurano + remifentanilo PREAD: periodo refractario efectivo de aurícula derecha.

\*Tiempos en milisegundos (ms).

**Tabla 7. Resultados individualizados de los parámetros electrofisiológicos. Grupo sevoflurano (continuación)**

CASO N°	Umbral ventricular (mA)		PREVD Ciclo corto		PREVD Ciclo largo	
	S	S+R	S	S+R	S	S +R
1	--	--	--	--	--	--
2	--	--	--	--	--	--
3	--	--	--	--	--	--
4	--	--	--	--	--	--
5	--	--	--	--	--	--
6	0,20	0,20	250	240	320	310
7	0,20	0,30	250	260	310	320
8	0,80	0,70	250	240	270	260
9	0,20	0,20	220	210	240	230
10	0,20	0,60	310	310	320	350
11	0,20	0,30	230	240	310	330
12	0,20	0,20	240	230	290	280
13	0,40	0,40	250	210	320	280
14	0,60	0,60	190	340	250	320
15	0,10	0,20	230	300	310	360
16	0,30	0,40	220	200	300	260
17	0,10	0,10	240	230	310	290
18	0,10	0,10	270	240	320	300

**S:** Protocolo sevoflurano, **S+R:** Protocolo sevoflurano + remifentanilo, **PREVD:** Periodo refractario efectivo de ventrículo derecho

\*Tiempos en milisegundos (ms)

### 3.2. RESULTADOS ANESTÉSICOS

Ambos grupos de animales fueron homogéneos en cuanto a las características generales de peso, agentes utilizados en la premedicación y dosis de propofol utilizado para la inducción. Así el peso en grupo propofol fue de  $33,6 \pm 12,5$  kg y en el grupo sevoflurano de  $40,4 \pm 13,6$  kg, la dosis de ketamina en la premedicación fue de  $20 \text{ mg.kg}^{-1}$  i.m., y la dosis de propofol en la inducción anestésica de  $4,5 \pm 1,3 \text{ mg.kg}^{-1}$  en el grupo propofol, y de  $5,3 \pm 1,7 \text{ mg.kg}^{-1}$  en el grupo sevoflurano,  $p=0,13$ ).

Para el mantenimiento anestésico, la dosis media administrada en el grupo propofol fue de  $13,5 \pm 3,8 \text{ mg}^{-1}.\text{kg.h}^{-1}$ , y en los animales del grupo sevoflurano la concentración de sevoflurano utilizada para el mantenimiento fue de 2,6% (dosis que representa 1 CAM en el modelo animal empleado) (Manohar & Parks, 1984).

La duración del estudio desde el comienzo de la inducción anestésica hasta que finalizaron los protocolos electrofisiológicos fue de  $153 \pm 50$  minutos para el grupo propofol y de  $174 \pm 26$  minutos para el grupo sevoflurano, sin diferencias significativas.

En la Tabla 8 se representan los datos de la monitorización del Índice biespectral (BIS) para la monitorización de la consciencia durante el estudio en el subgrupo de animales en los que se realizó dicha monitorización.

**Tabla 8. Valores de la monitorización del Índice biespectral (BIS) para la monitorización de la consciencia en las diferentes fases del estudio**

	<b>Propofol</b>	<b>Sevoflurano</b>	<b>p</b>
<b>BIS post inducción</b>	$46 \pm 8$	$40 \pm 15$	0,54
<b>BIS fin monitorización</b>	$38 \pm 9$	$33 \pm 2$	0,31
<b>BIS fin estudio basal</b>	$37 \pm 5$	$38 \pm 8$	1
<b>BIS fin estudio remifentanilo</b>	$36 \pm 7$	$40 \pm 11$	1

\*Los datos se expresan media  $\pm$  DS.

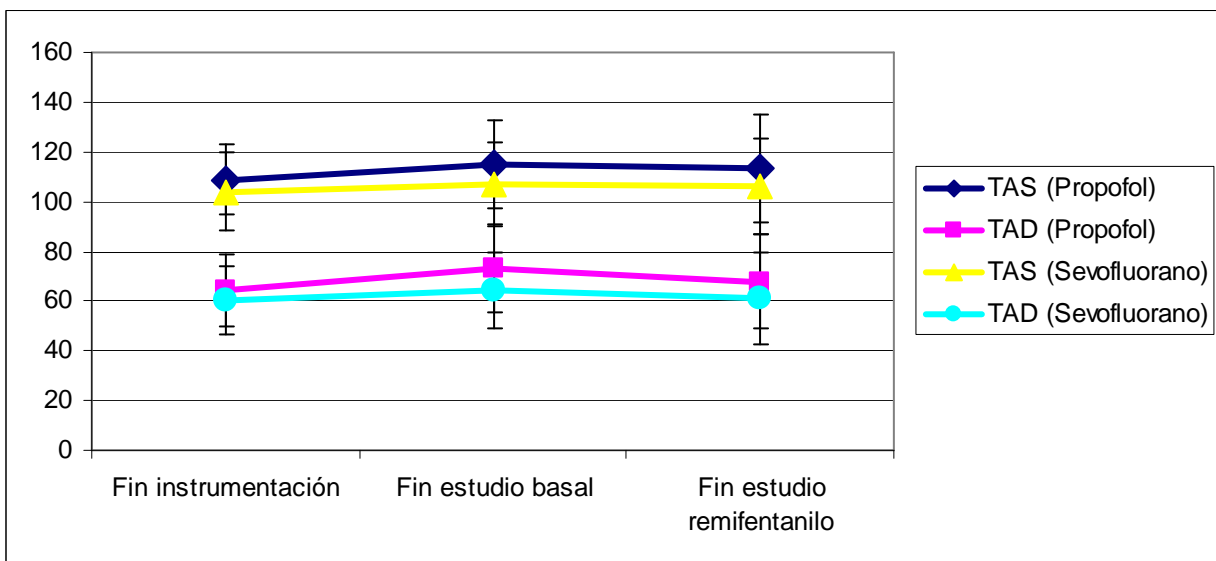
Los datos reflejados muestran que los valores de BIS durante el estudio fueron superponibles en los animales anestesiados con propofol o con sevoflurano.

### 3.2.1. Resultados hemodinámicos

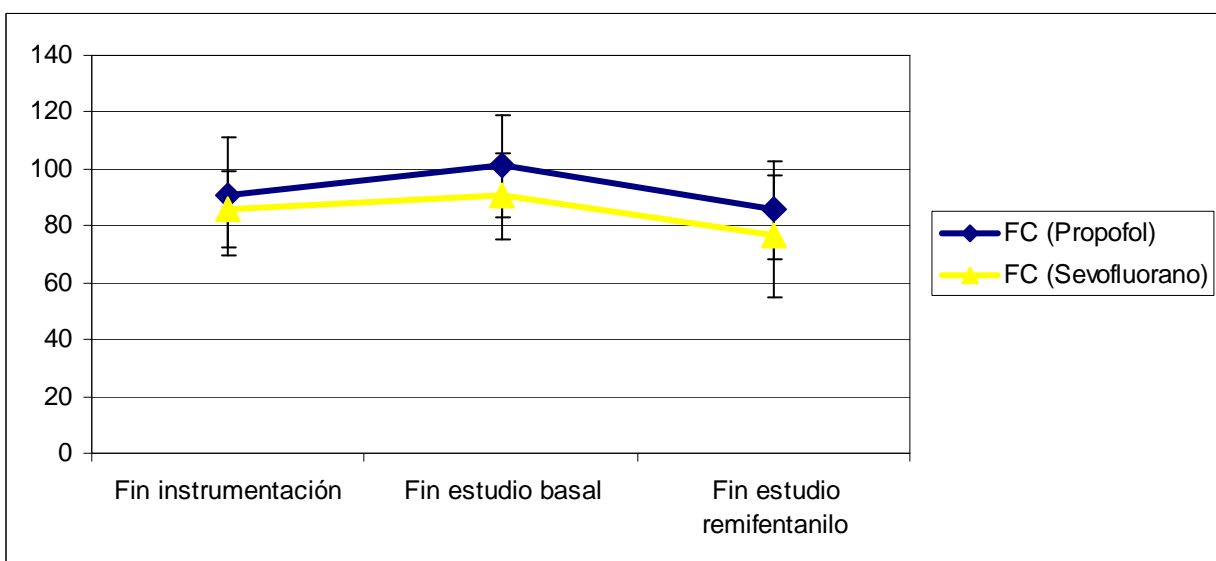
Desde el punto de vista hemodinámico los animales se mantuvieron estables durante todas las fases del estudio.

Para facilitar el análisis de los resultados se incluyeron los datos registrados en las fases mas relevantes del experimento: al finalizar la instrumentalización, al finalizar el estudio electrofisiológico basal con ambos anestésicos: propofol o sevoflurano, y al concluir el estudio electrofisiológico realizado tras la administración de remifentanilo en ambos grupos anestésicos.

Los mencionados parámetros hemodinámico se muestran en las figuras 19 y 20.



**Figura19. Variables hemodinámicas a lo largo del estudio. Tensión arterial sistólica (TAS), tensión arterial diastólica (TAD)**



**Figura 20. Frecuencia cardiaca en las diferentes fases del estudio (FC)**

Los valores de la presión arterial sistólica y presión arterial diastólica se mantuvieron constantes durante todas las fases del estudio. La administración de remifentanilo no modificó de forma significativa las cifras tensionales y no se observaron diferencias entre ambos grupos anestésicos.

Se apreció un descenso significativo en la frecuencia cardiaca después de la perfusión de remifentanilo en ambos grupos, si bien el descenso de la misma fue similar con ambos anestésicos.

### 3.2.2. Parámetros gasométricos

Los resultados de los valores gasométricos obtenidos en las diferentes fases del estudio están reflejados en las siguientes tablas:

**Tabla 9. Parámetros gasométricos al finalizar la instrumentalización**

Parámetros	Propofol	Sevoflurano	p
pH	7,51±0,06	7,48±0,04	0,31
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	464±126	491±53	0,43
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	34±5,6	37,4±4,2	0,06
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol litro <sup>-1</sup> )	27±2,4	28,4±2,2	0,11
EB (mmol litro <sup>-1</sup> )	4,6±1,7	5,1±2,5	0,58
SaO <sub>2</sub> (%)	99,9±0,2	100	0,27
Hcto (%)	23,6±3,1	26,8±7,1	0,14
Na <sup>+</sup> (mmol litro <sup>-1</sup> )	138,7±2,6	137,5±2,2	0,16
K <sup>+</sup> (mmol litro <sup>-1</sup> )	3,4±0,4	3,5±0,4	0,53
Ca <sup>2+</sup> (mmol litro <sup>-1</sup> )	1,3±0,1	1,3±0,1	0,07

\*Los datos se expresan media ± DS.

**Tabla 10. Parámetros gasométricos al finalizar el estudio electrofisiológico basal**

Parámetros	Propofol	Sevoflurano	p
pH	7,54±0,07	7,51±0,03	0,13
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	464±127	475±107	0,79
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	27,3±5,8	30,0±2,4	0,08
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol litro <sup>-1</sup> )	24,7±2,4	26,6±2,6	0,07
EB (mmol litro <sup>-1</sup> )	3,3±2,5	5,0±3,1	0,14
SaO <sub>2</sub> (%)	99,9±0,0	99,9±0,2	0,55
Hcto (%)	22,7±3,8	23,5±3,6	0,53
Na <sup>+</sup> (mmol litro <sup>-1</sup> )	137,9±2,6	138,2±2,2	0,66
K <sup>+</sup> (mmol litro <sup>-1</sup> )	3,5±0,4	3,6±0,3	0,62
Ca <sup>2+</sup> (mmol litro <sup>-1</sup> )	1,3±0,1	1,3±0,1	0,66

\*Los datos se expresan media ± DS.

**Tabla 11. Parámetros gasométricos al finalizar el estudio electrofisiológico con remifentanilo**

<b>Parámetros</b>	<b>Propofol +remifentanilo</b>	<b>Sevoflurano + remifentanilo</b>	<b>p</b>
<b>pH</b>	7,51±0,06	7,47±0,04	0,1
<b>PaO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	479±125	502±61	0,51
<b>PaCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	31,7±5,9	34,45±3,6	0,13
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (mmol litro<sup>-1</sup>)</b>	25,4±2,4	26,8±3,3	0,20
<b>EB (mmol litro<sup>-1</sup>)</b>	3±2,5	4,5±2,29	0,11
<b>SaO<sub>2</sub> (%)</b>	99,9±0,2	100	0,31
<b>Hcto (%)</b>	21,6±4	22,5±3,6	0,51
<b>Na<sup>+</sup> (mmol litro<sup>-1</sup>)</b>	138,2±2,4	138,5±2,9	0,81
<b>K<sup>+</sup> (mmol litro<sup>-1</sup>)</b>	3,6±0,4	3,6±0,3	0,96
<b>Ca<sup>2+</sup> (mmol litro<sup>-1</sup>)</b>	1,3±0,1	1,3±0,1	0,56

\*Los datos se expresan media ± DS.

Como puede observarse no hubo diferencias significativas entre ambos grupos en los parámetros gasométricos, iones y valores de hematocrito durante todas las fases del procedimiento.

### 3.3. RESULTADOS ELECTROFISIOLÓGICOS

Los datos electrofisiológicos basales de ambos grupos están reflejados en la Tabla 11.

Tabla 12. Parámetros electrofisiológicos basales: protocolo propofol y protocolo sevoflurano

Parámetros	Propofol (media ± DS)	Sevoflurano (media ±DS)	p
LCS	614±110	678±111	0,21
TCSA	36±12	44±16	0,21
TRNS	753±146	907±231	0,02
TRCNS	142±66	196±115	0,12
AH	81±18	56±12	0,002
HV	30±8	45±4	0,0001
AV	111±17	110±19	0,54
PW	234±39	272±54	0,03
PRENAV Ciclo Corto	252±27	269±21	0,11
PRENAV Ciclo Largo	290±30	327±34	0,002
Umbral Auricular (mA)	0,65±0,6	0,5±0,4	0,58
PREAD Ciclo corto	152±24	165±31	0,14
PREAD Ciclo largo	153±27	161±29	0,42
Umbral Ventricular (mA)	0,7±0,4	0,3±0,2	0,001
PREVD Ciclo corto	223±32	242±28	0,08
PREVD Ciclo largo	255±38	298±27	0,007

LCS: Longitud del ciclo sinusal, TCSA: Tiempo de conducción sinoauricular, TRNS: Tiempo de recuperación del nodo sinusal, TRCNS: Tiempo de recuperación corregido del nodo sinusal. AH: Intervalo auricular-His, HV: intervalo His-ventrículo, AV: intervalo aurículo-ventricular PW: Punto de Wenckebach, PRENAV: Periodo refractario efectivo del nodo AV, PREAD: Periodo refractario efectivo de aurícula derecha, PREVD: Periodo refractario efectivo de ventrículo derecho. Tiempos en milisegundos (ms).

Como puede observarse, encontramos diferencias entre ambos grupos en algunos de los parámetros electrofisiológicos obtenidos en el estudio realizado de forma basal: El TRNS fue más prolongado en el grupo sevoflurano, así como el punto de Wenckebach. Así mismo los periodos refractarios del nodo AV y del ventrículo derecho fueron más prolongados también en los animales anestesiados con sevoflurano.

## ESTUDIO TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE REMIFENTANILO

Los efectos electrofisiológicos tras la administración de remifentanilo en ambos grupos pueden observarse en las Tablas 12 y 13:

Tabla 13. Efectos del remifentanilo en los parámetros electrofisiológicos Grupo propofol

Parámetros	Propofol (media ± DS)	Propofol +Remifentanilo (media ± DS)	p
LCS	614±110	734±165	0,001
TCSA	36±12	50±24	0,005
TRNS	753±146	1111±492	0,001
TRCNS	142±66	353±303	0,003
AH	81±18	93±21	0,02
HV	30±8	31±9	0,64
AV	111±17	124±25	0,005
PW	235±40	280± 94	0,05
PRENAV Ciclo Corto	250±27	261± 35	0,09
PRENAV Ciclo Largo	287±30	315±76	0,06
Umbral Auricular (mA)	0,6±0,5	0,5±0,4	0,29
PREAD Ciclo corto	152±24	156±28	0,48
PREAD Ciclo largo	154±27	157±39	0,40
Umbral Ventricular (mA)	0,6±0,3	0,6±0,5	0,43
PREVD Ciclo corto	224±33	234±24	0,09
PREVD Ciclo largo	255±38	285 ±36	0,004

LCS: Longitud del ciclo sinusal, TCSA: Tiempo de conducción sinoauricular, TRNS: Tiempo de recuperación del nodo sinusal, TRCNS: Tiempo de recuperación corregido del nodo sinusal. AH: Intervalo auricular-His, HV: intervalo His-ventrículo, AV: intervalo aurículo-ventricular PW: Punto de Wenckebach, PRENAV: Periodo refractario efectivo del nodo AV, PREAD: Periodo refractario efectivo de aurícula derecha, PREVD: Periodo refractario efectivo de ventrículo derecho. Tiempos en milisegundos (ms).

Tabla 14. Efectos del remifentanilo en los parámetros electrofisiológicos. Grupo sevoflurano

Parámetros	Sevoflurano (media ± DS)	Sevoflurano +Remifentanilo (media ± DS)	p
LCS	678±111	815±168	0,0001
TCSA	44±16	60±22	0,001
TRNS	907±231	1508±1431	0,001
TRCNS	196±116	662,3±1242	0,001
AH	56±12	69±20	0,04
HV	45±4	47±5	0,06
AV	110±19	123±19	0,013
PW	272±54	311±74	0,004
PRENAV Ciclo Corto	269±21	292±43	0,01
PRENAV Ciclo Largo	330±34	371±72	0,001
Umbral Auricular (mA)	0,5±0,4	0,5±0,5	0,84
PREAD Ciclo corto	165±31	176±29	0,11
PREAD Ciclo largo	161±29	177±33	0,03
Umbral Ventricular (mA)	0,2±0,2	0,3±0,2	0,09
PREVD Ciclo corto	242±28	250±42	0,52
PREVD Ciclo largo	298±27	299±37	0,91

LCS: Longitud del ciclo sinusal, TCSA: Tiempo de conducción sinoauricular, TRNS: Tiempo de recuperación del nodo sinusal, TRCNS: Tiempo de recuperación corregido del nodo sinusal. AH: Intervalo auricular-His, HV: intervalo His-ventrículo, AV: intervalo aurículo-ventricular PW: Punto de Wenckebach, PRENAV: Periodo refractario efectivo del nodo AV, PREAD: Periodo refractario efectivo de aurícula derecha, PREVD: Periodo refractario efectivo de ventrículo derecho. Tiempos en milisegundos (ms).

El remifentanilo produjo en ambos grupos un aumento estadísticamente significativo en diversos parámetros de la función sinusal como la longitud del ciclo sinusal (LCS), el tiempo de conducción sinoauricular (TCSA), el tiempo de recuperación del nodo sinusal (TRNS) y el tiempo de recuperación corregido del nodo sinusal (TRCNS). De igual manera en ambos grupos se observaron aumentos en los parámetros de la función nodal como el intervalo AH, el punto de Wenckebach y los periodos refractarios nodales, siendo estos últimos en el grupo propofol en el límite de la significación estadística (Tabla 12), mientras que en el grupo sevoflurano sí alcanzaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 13).

En cuanto a los periodos refractarios auriculares, la asociación de propofol y remifentanilo no los modificó y sin embargo, la asociación de sevoflurano y remifentanilo sí prolongó la refractariedad auricular. En cambio, al analizar la refractariedad ventricular observamos un efecto diferente, ya que ésta fue prolongada en el grupo propofol y remifentanilo, sin objetivarse esta prolongación en el grupo de sevoflurano y remifentanilo. Finalmente, el remifentanilo no produjo diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de conducción His-Purkinje en ninguno de

los dos grupos. No obstante, un animal del grupo propofol desarrolló un bloqueo infra-His durante la fase de estimulación a 600 ms (Figura 21).

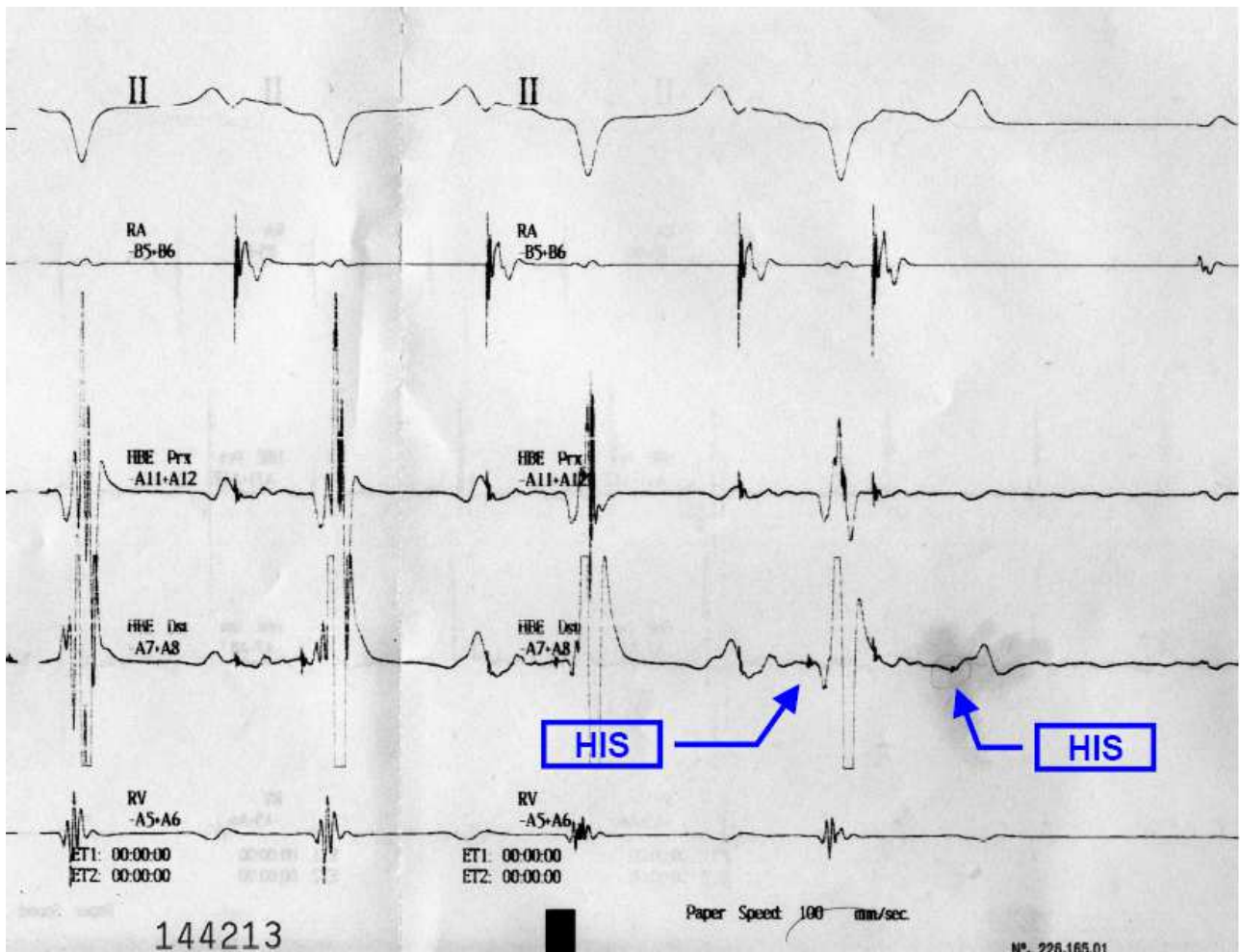


Figura 21 – Bloqueo infra-His durante el protocolo de PROPOFOL + REMIFENTANILO

## ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS EFECTOS DEL REMIFENTANILO EN AMBOS GRUPOS: PROPOFOL Y SEVOLURANO

Se evaluaron de forma comparativa los incrementos porcentuales producidos al administrar remifentanilo en los diferentes parámetros electrofisiológicos estudiados en los dos grupos. Los resultados se reflejan en la Tabla 15.

**Tabla 15. Incrementos ( $\Delta$ ) en los parámetros electrofisiológicos producidos con la administración de remifentanilo en ambos grupos**

Parámetros	Propofol + Remifentanilo (media $\pm$ DS)	Sevoflurano + Remifentanilo (media $\pm$ DS)	p
$\Delta$ LCS	20 $\pm$ 23	20 $\pm$ 12,5	0,83
$\Delta$ TCSA	40 $\pm$ 44	45 $\pm$ 58	0,48
$\Delta$ TRNS	43 $\pm$ 39	52 $\pm$ 83	0,54
$\Delta$ TRCNS	137 $\pm$ 137	162 $\pm$ 244	0,62
$\Delta$ AH	17 $\pm$ 26	22 $\pm$ 12	0,49
$\Delta$ HV	5 $\pm$ 29	5 $\pm$ 6	0,35
$\Delta$ AV	11 $\pm$ 17	13 $\pm$ 15	0,54
$\Delta$ PW	20 $\pm$ 37	14 $\pm$ 14	0,96
$\Delta$ PRENAV Ciclo Corto	5 $\pm$ 11	9 $\pm$ 13	0,62
$\Delta$ PRENAV Ciclo Largo	9 $\pm$ 17	12 $\pm$ 14	0,89
$\Delta$ PREAD Ciclo corto	3 $\pm$ 16	9 $\pm$ 19	0,26
$\Delta$ PREAD Ciclo largo	0,8 $\pm$ 18	11,4 $\pm$ 18	0,21
$\Delta$ PREVD Ciclo corto	5,5 $\pm$ 11	4,7 $\pm$ 25	0,13
$\Delta$ PREVD Ciclo largo	12,5 $\pm$ 13	0,8 $\pm$ 12	0,01

LCS: Longitud del ciclo sinusal, TCSA: Tiempo de conducción sinoauricular, TRNS: Tiempo de recuperación del nodo sinusal, TRCNS: Tiempo de recuperación corregido del nodo sinusal. AH: Intervalo auricular-His, HV: intervalo His-ventrículo, AV: intervalo aurículo-ventricular PW: Punto de Wenckebach, PRENAV: Periodo refractario efectivo del nodo AV, PREAD: Periodo refractario efectivo de aurícula derecha, PREVD: Periodo refractario efectivo de ventrículo derecho.

Como puede apreciarse no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos con la administración de remifentanilo en ninguno de los parámetros electrofisiológicos evaluados, excepto en el PREVD que fue mas intensamente prolongado en los animales del grupo anestésico de propofol.

### 3.4. GRUPO CONTROL

En 5 animales del grupo control pudo realizarse el estudio electrofisiológico completo. Un animal tuvo que ser anulado porque se desencadenó un episodio de fibrilación ventricular al realizar el protocolo de estimulación ventricular.

El peso medio de los animales fue de  $38,6 \pm 13$  kg, la dosis de ketamina en la premedicación fue de  $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  i.m., y la dosis de propofol en la inducción anestésica de  $5,6 \pm 0,86 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ . La duración del estudio desde el comienzo de la inducción anestésica hasta que finalizaron los estudios electrofisiológicos fue de  $166 \pm 22$  min.

### RESULTADOS HEMODINÁMICOS Y GASOMÉTRICOS

Desde el punto de vista hemodinámico los animales se mantuvieron estables durante todas las fases del estudio. Tabla 16

**Tabla 16. Parámetros hemodinámicos al finalizar cada uno de los estudios electrofisiológicos. Grupo control**

	Fin estudio basal Propofol	Fin de estudio Propofol + Salino	p
PAS	101±19	109±20	0,34
PAD	58±15	70±14	0,08
PAM	72±18	83±17	0,07
FC	102±13	104±15	0,58

**PAS:** Presión arterial sistólica, **PAS:** Presión arterial sistólica, **PAM:** Presión arterial media.  
**FC:** Frecuencia cardiaca. \*Los datos se expresan media  $\pm$  DS.

Los valores de la presión arterial sistólica, diastólica y media se mantuvieron constantes durante todas las fases del estudio. La administración de salino no modificó las cifras tensionales y no se observaron diferencias a lo largo del tiempo de estudio.

Los resultados de los valores gasométricos obtenidos en las diferentes fases del estudio están reflejados en la Tabla 17

**Tabla 17. Parámetros gasométricos durante el estudio. Grupo control**

<b>Parámetros</b>	<b>Fin estudio basal propofol</b>	<b>Fin de estudio Propofol + salino</b>	<b>p</b>
<b>pH</b>	7,47±0,01	7,46±0,02	0,06
<b>PaO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	495±96	504±80	0,71
<b>PaCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	38,2±4	36±4,5	0,58
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (mmol litro<sup>-1</sup>)</b>	27±2,07	26±3,4	0,71
<b>EB (mmol litro<sup>-1</sup>)</b>	3,6±2	2,3±4	0,68
<b>SaO<sub>2</sub> (%)</b>	100	100	1
<b>Hcto (%)</b>	26±3,8	24±5,5	0,22
<b>Na<sup>+</sup> (mmol litro<sup>-1</sup>)</b>	140±2,7	139±1,6	0,13
<b>K<sup>+</sup> (mmol litro<sup>-1</sup>)</b>	3,36±0,71	3,32±0,65	0,56
<b>Ca<sup>2+</sup> (mmol litro<sup>-1</sup>)</b>	1,3±0,09	1,3±0,07	0,14

\*Los datos se expresan media ± DS.

Como puede observarse no hubo diferencias significativas en los parámetros gasométricos e iones a lo largo del procedimiento.

## RESULTADOS ELECTROFISIOLÓGICOS GRUPO CONTROL

Los datos electrofisiológicos basales y con la administración de salino están reflejados en la tabla 18. No se observaron modificaciones en los parámetros electrofisiológicos desde la situación basal y tras la administración de salino.

**Tabla 18. Efectos de la administración de salino en los parámetros electrofisiológicos en el grupo control.**

Parámetros	Propofol (media ± DS)	Propofol Salino (media ± DS)	p
LCS	599±78	614±100	0,68
TCSA	34±12	32±7	1
TRNS	751±157	744±188	0,68
TRCNS	137±76	114±118	0,22
AV	119±12	122±12	0,35
PW	232±35	216±17	0,19
PRENAV Ciclo Corto	242±19	244±9	0,65
PRENAV Ciclo Largo	282±47	284±34	0,59
Umbral Auricular (mA)	0,74±0,9	0,34±0,1	0,70
PREAD Ciclo corto	174±28	166±30	0,18
PREAD Ciclo largo	190±16	182±40	0,85
Umbral Ventricular (mA)	0,4±0,2	0,4±0,2	0,65
PREVD Ciclo corto	230±28	240±27	0,10
PREVD Ciclo largo	298±27	299±37	0,33

LCS: Longitud del ciclo sinusal, TCSA: Tiempo de conducción sinoauricular, TRNS: Tiempo de recuperación del nodo sinusal, TRCNS: Tiempo de recuperación corregido del nodo sinusal. AV: intervalo aurículo-ventricular PW: Punto de Wenckebach, PRENAV: Periodo refractario efectivo del nodo AV, PREAD: Periodo refractario efectivo de aurícula derecha, PREVD: Periodo refractario efectivo de ventrículo derecho. Tiempos en milisegundos (ms).

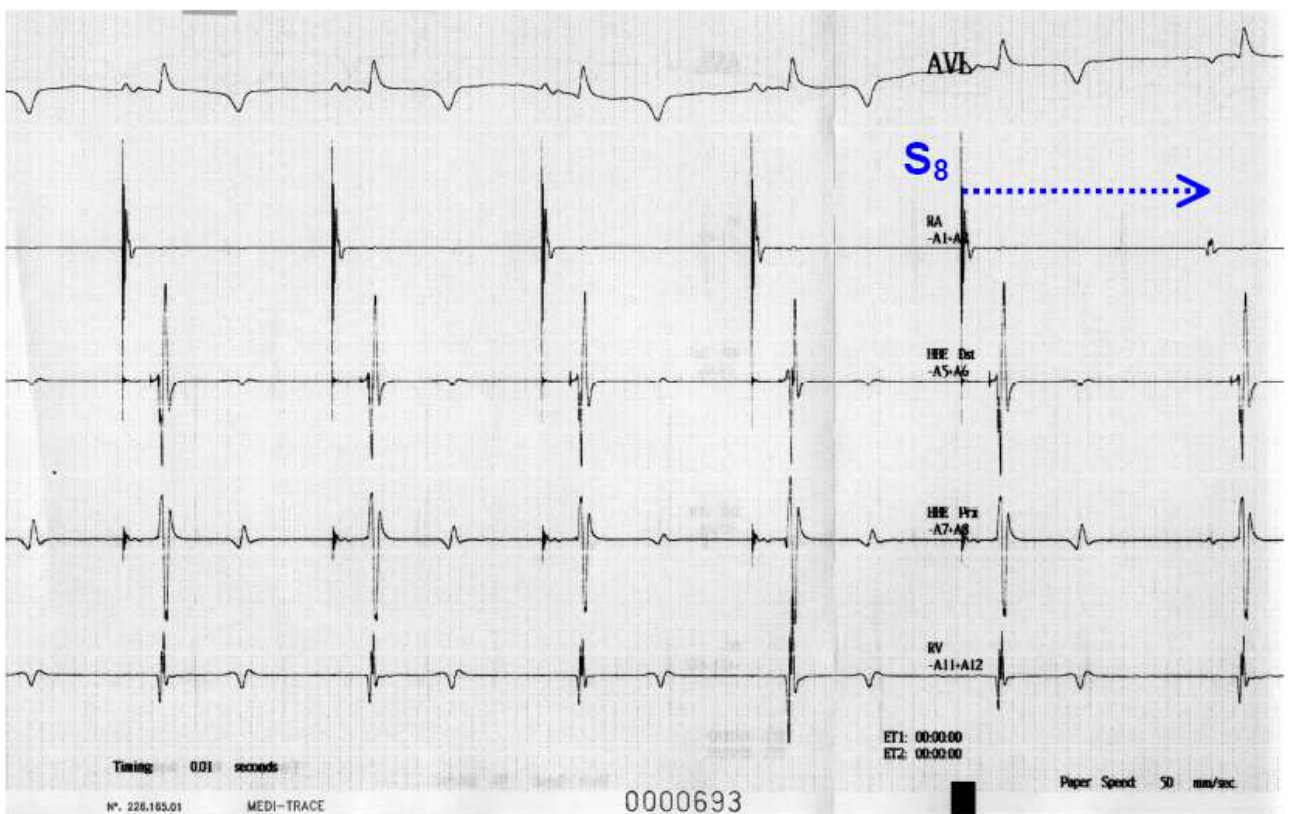
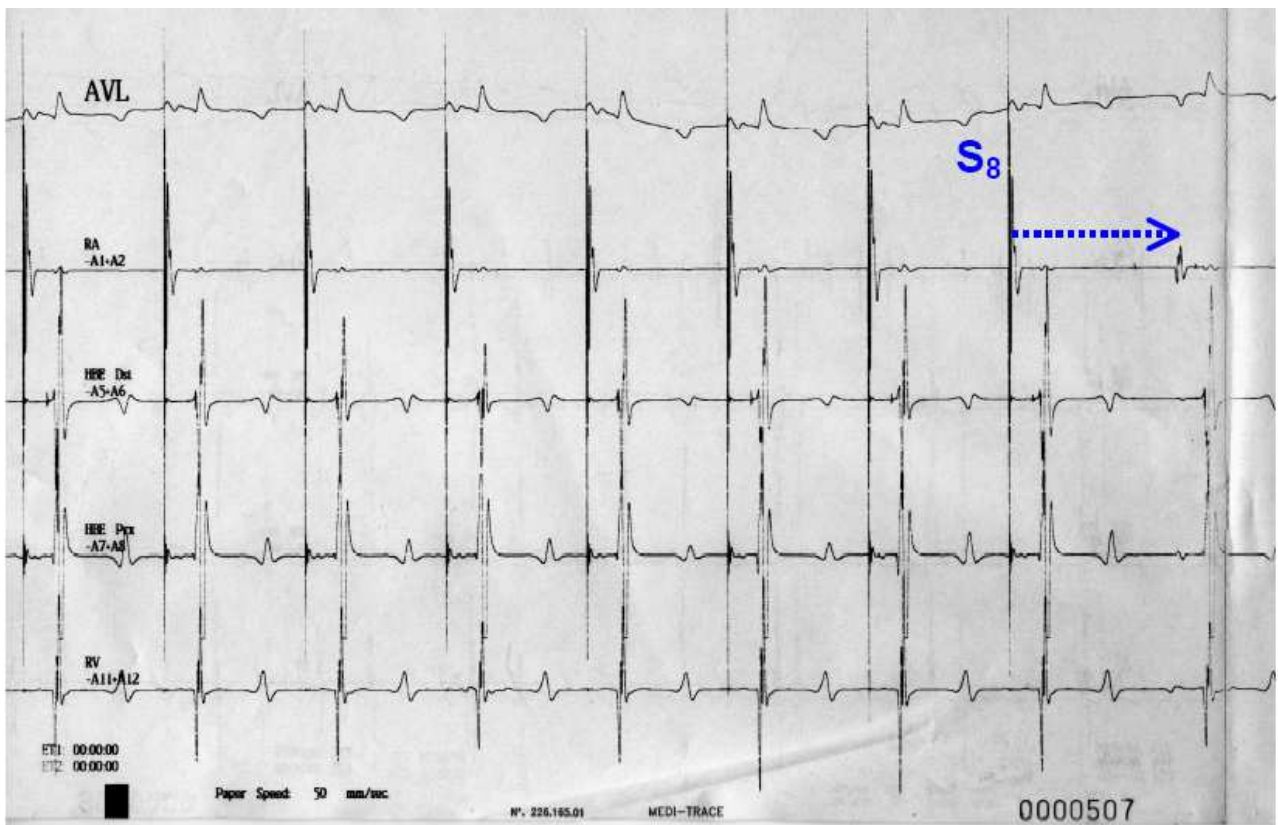


Figura 22. Comparativo del tiempo de conducción sinoauricular (TCSA) mediante el test de Narula ( $S_8$  = último estímulo del tren de ocho), durante los protocolos PROPOFOL (superior) y PROPOFOL + REMIFENTANILO (inferior).

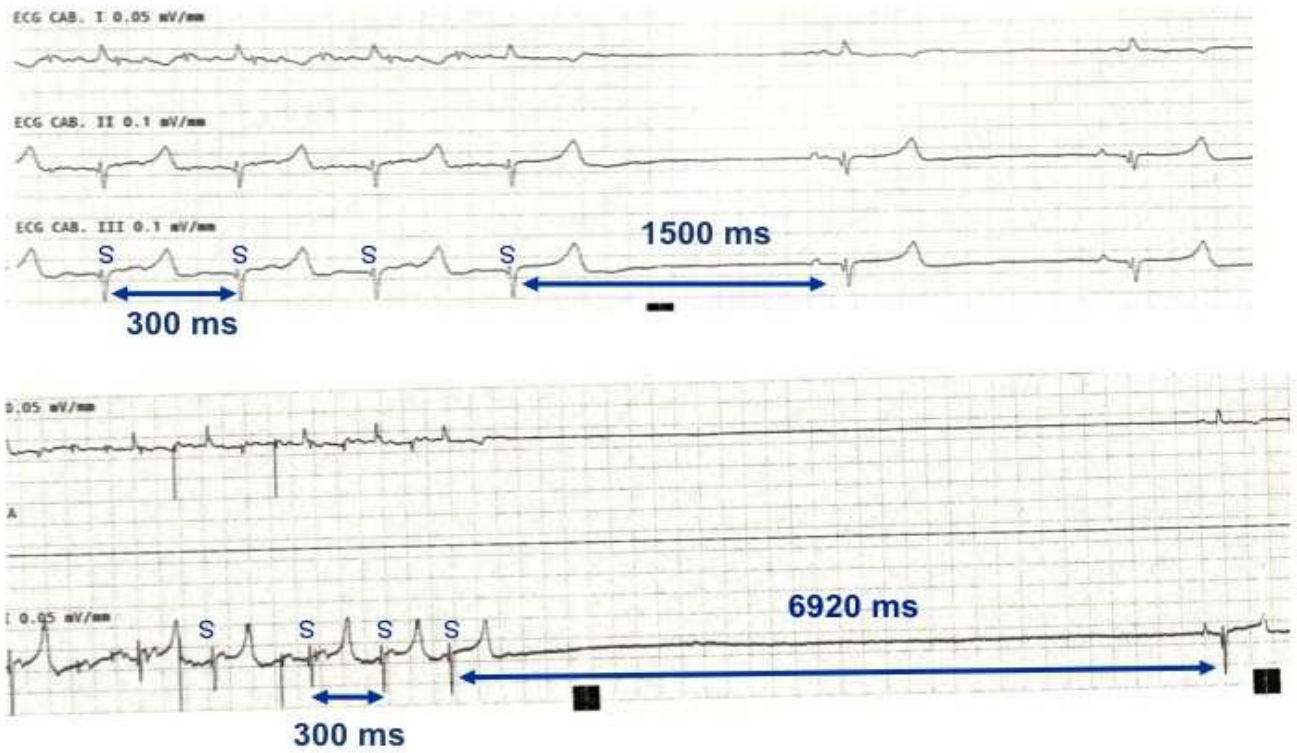


Figura 23. Comparativo del tiempo de recuperación del nodo sinusal (TRNS) con estimulación a 300 ms, durante los protocolos SEVOFLURANO (superior) y SEVOFLURANO + REMIFENTANILO (inferior).

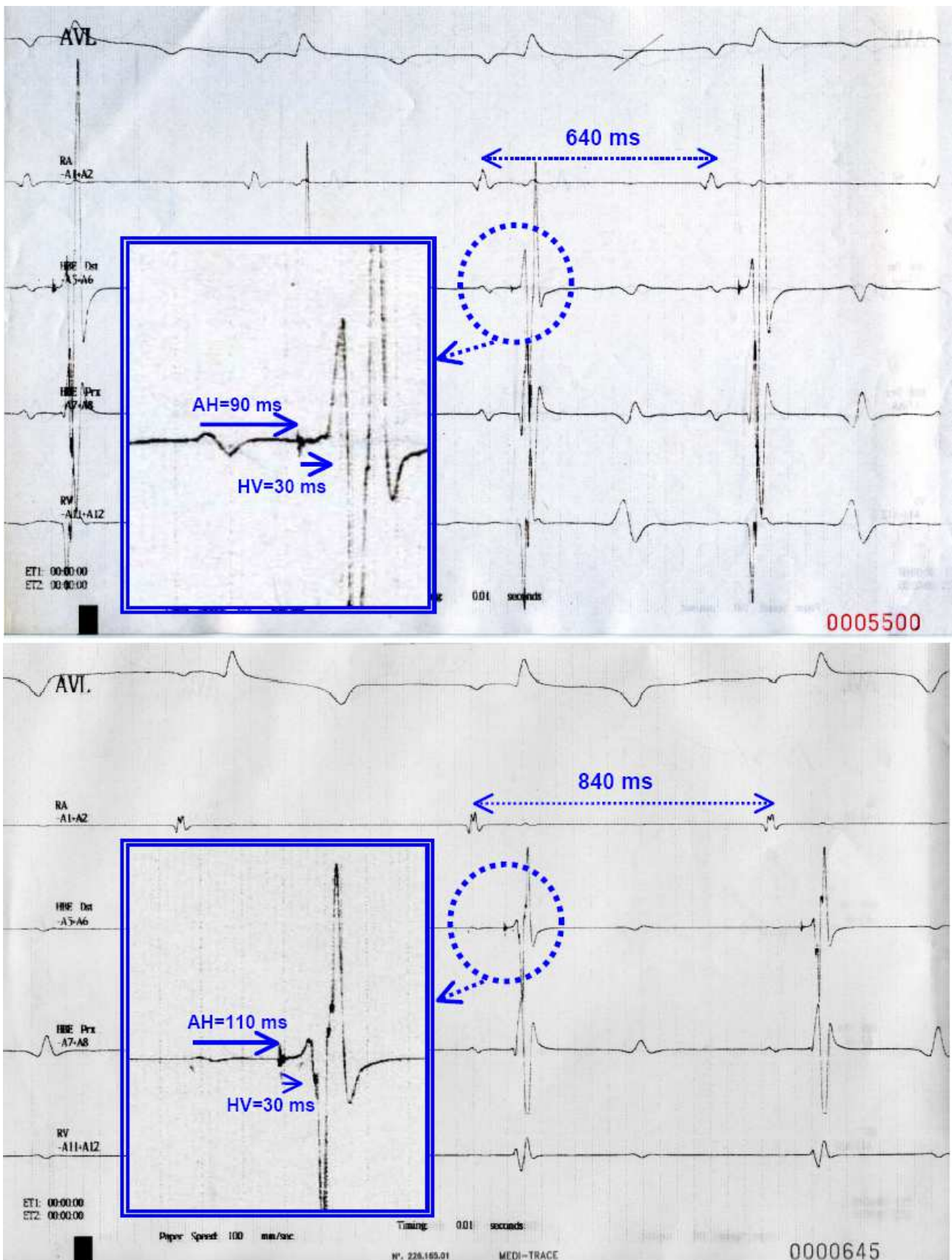


Figura 24. Valores de longitud de ciclo sinusal, intervalo AH e intervalo HV durante los protocolos PROPOFOL (superior) y PROPOFOL + REMIFENTANILO (inferior).

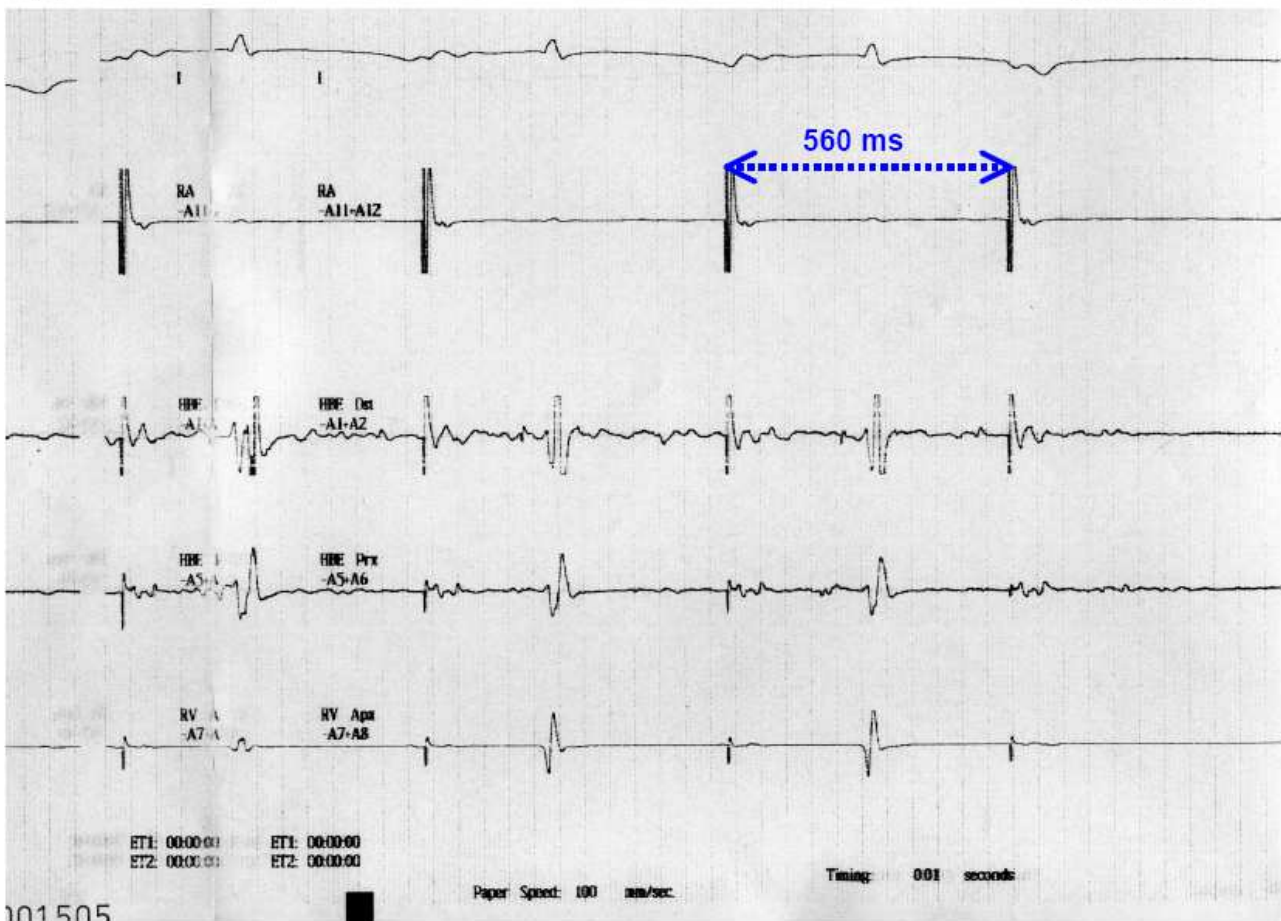
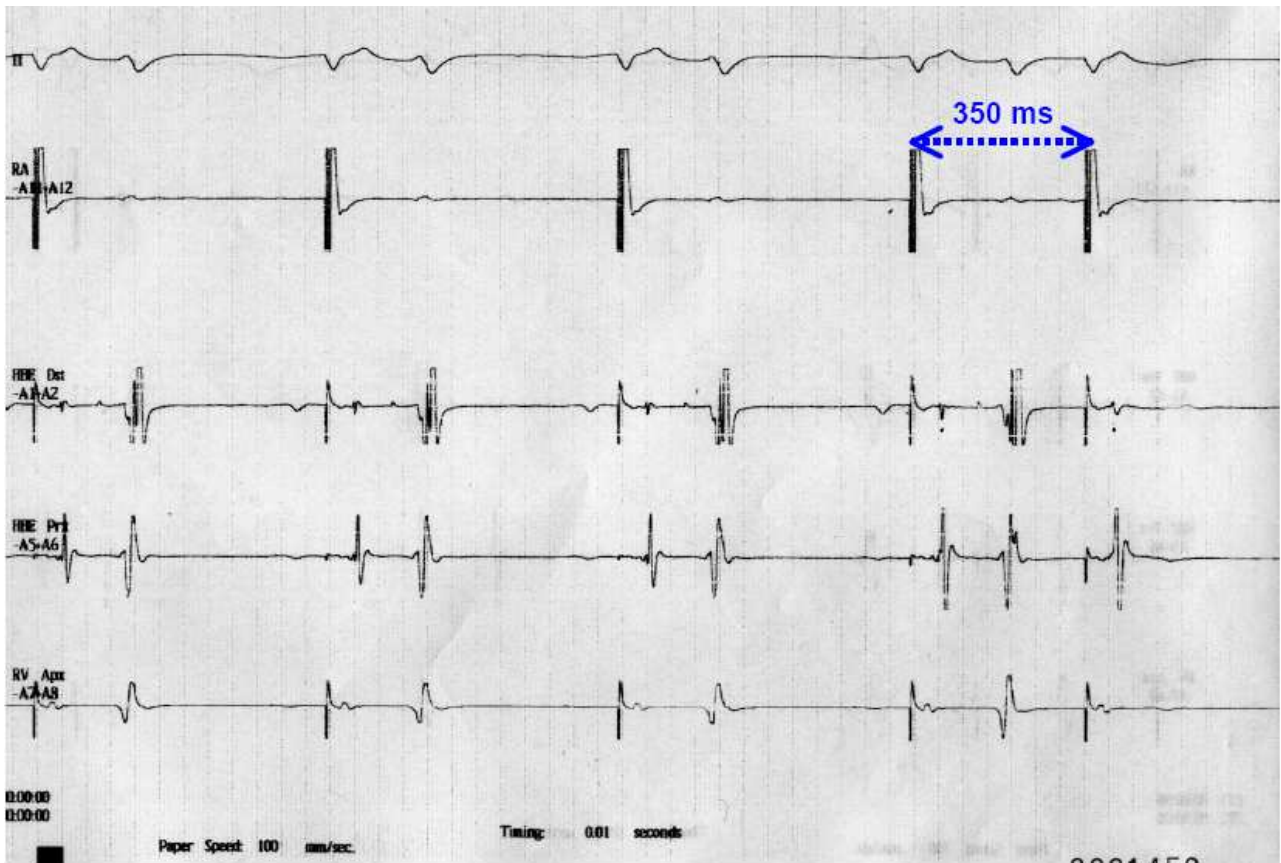


Figura 25. Comparativo del periodo refractario efectivo del nodo AV (PRENAV) con estimulación a 600ms, durante los protocolos PROPOFOL (superior) y PROPOFOL + REMIFENTANILO (inferior).

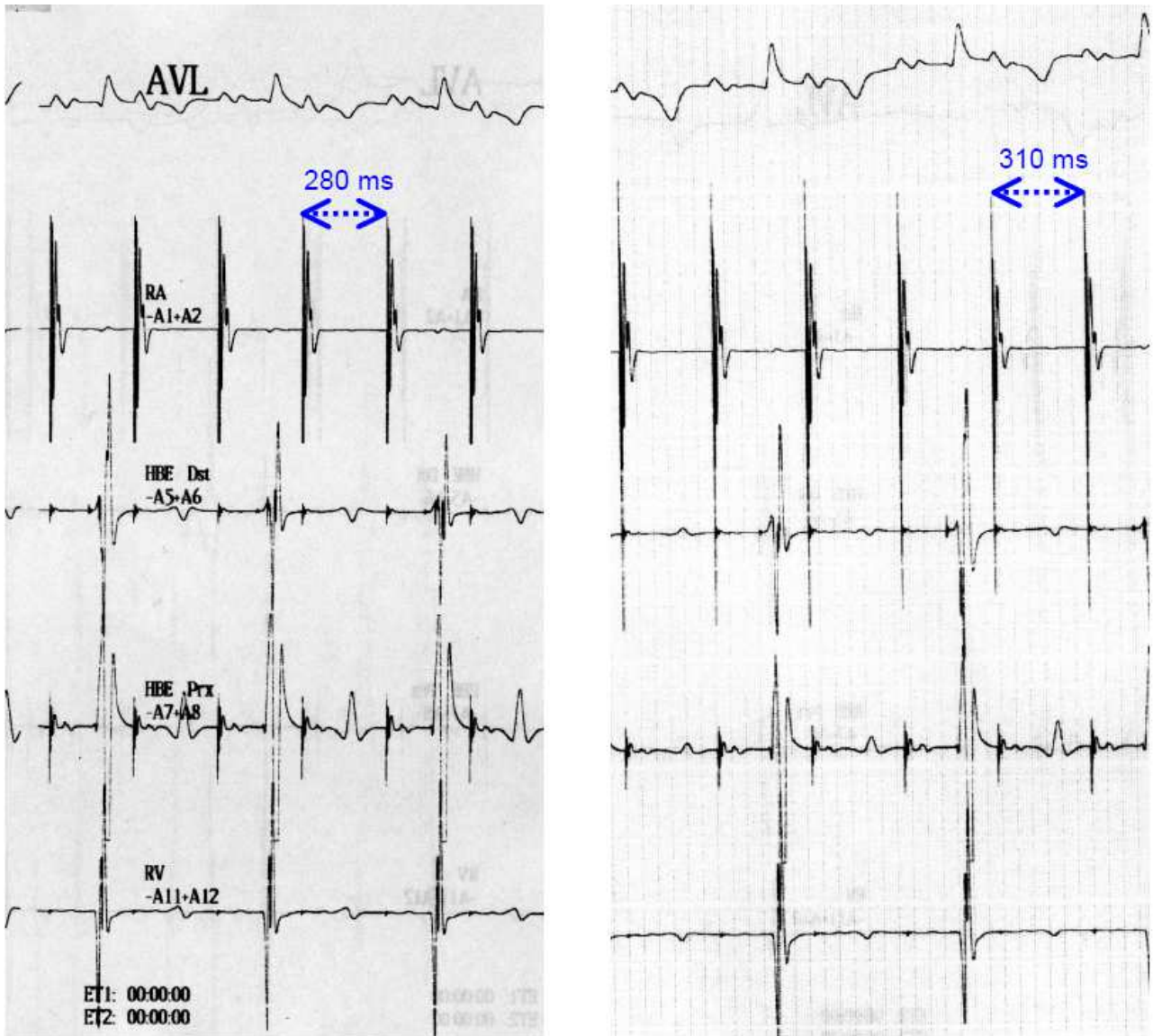


Figura 26. Comparativo de la aparición del punto de Wenckebach durante los protocolos PROPOFOL (izquierda) y PROPOFOL + REMIFENTANILO (derecha).



Figura 27. Comparativo del valor del periodo refractario efectivo de la aurícula derecha (PREAD) con estimulación a 500 ms, durante los protocolos PROPOFOL (izquierda) y PROPOFOL + REMIFENTANILO (derecha).

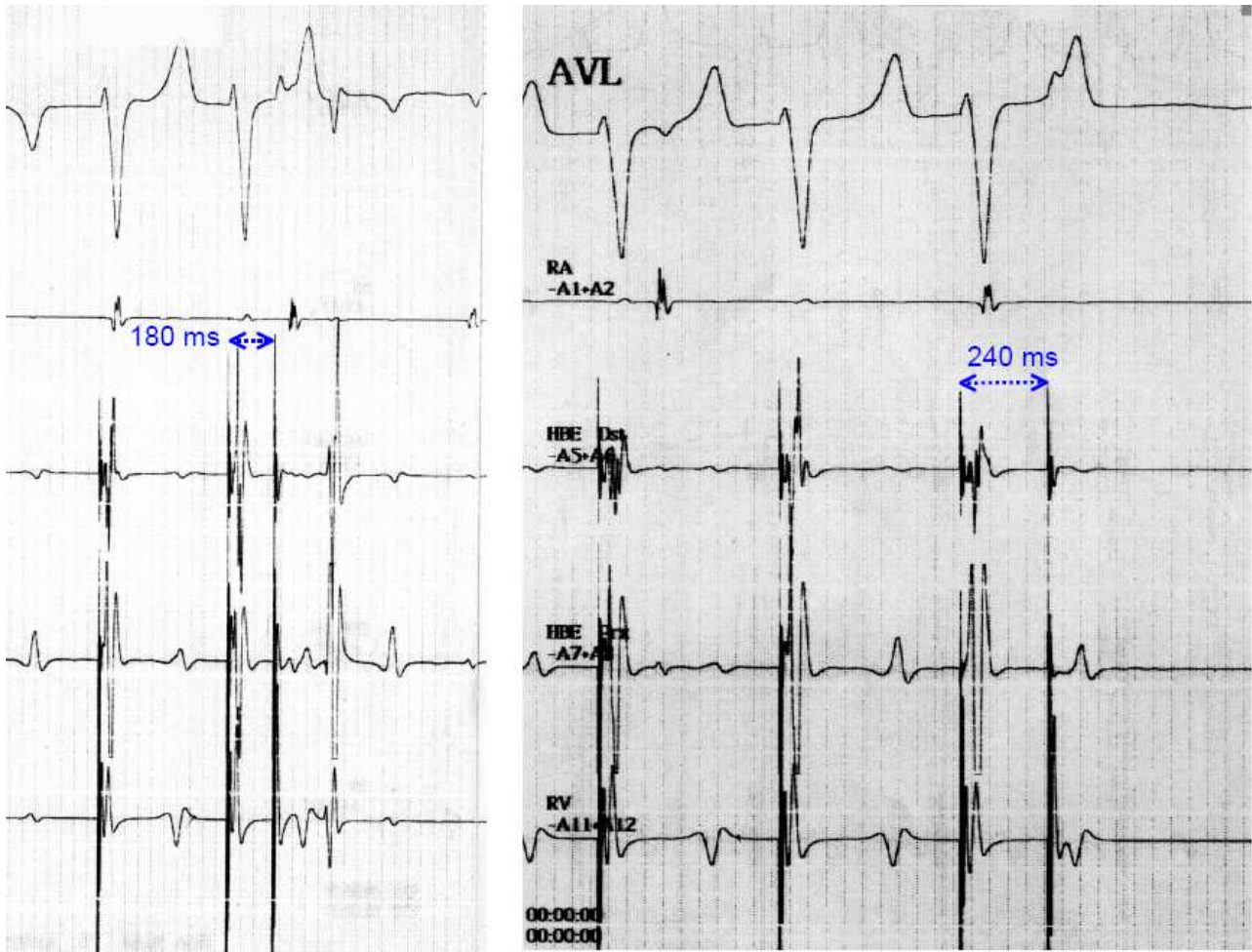
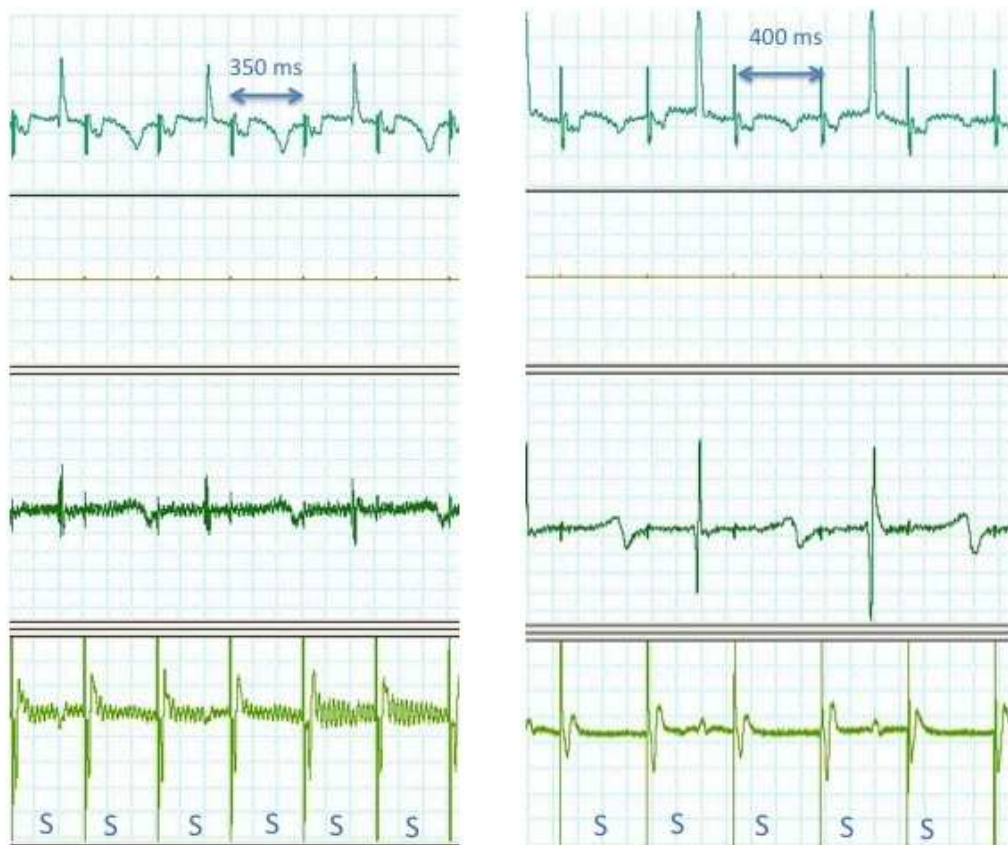


Figura 28. Comparativo del valor del periodo refractario efectivo del ventrículo derecho (PREVD) con estimulación a 500 ms, durante los protocolos PROPOFOL (izquierda) y PROPOFOL + REMIFENTANILO (derecha).



**Figura 29.** Comparativo de la aparición del punto de Wenckebach durante los protocolos SEVOFLURANO (izquierda) y SEVOFLURANO+ REMIFENTANILO (derecha).

# DISCUSIÓN



El propósito de este estudio experimental controlado y prospectivo fue investigar los efectos del remifentanilo en el sistema de conducción cardiaco, y comparar sus acciones electrofisiológicas en su utilización asociado a dos fármacos anestésicos de uso concomitante: propofol y sevoflurano. El principal resultado obtenido fue que el remifentanilo en dosis de  $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , rango similar al utilizado en la práctica clínica habitual, produjo un marcado efecto en los parámetros de la función del nodo sinusal en ambos grupos, prolongando el ciclo sinusal, el tiempo de conducción sinoatrial, y el tiempo de recuperación del nodo sinusal. Del mismo modo, su administración conjuntamente con los dos agentes anestésicos se asoció con un enlentecimiento de la conducción del nodo aurículo-ventricular objetivado por el alargamiento del periodo AH, del punto de Wenckebach y prolongación de la refractariedad nodal. Finalmente la asociación del remifentanilo con propofol prolongó el periodo refractario ventricular, fenómeno que no fue observado en su asociación con sevoflurano.

## 4.1. FUNCIÓN DEL NODO SINUSAL

La estimulación rápida auricular seguida de la evaluación del tiempo de recuperación del nodo sinusal y la determinación del tiempo de conducción sinoatrial, permiten estudiar de una forma detallada el automatismo del nodo sinusal (Steinbeck & Lüderitz, 1975). En nuestro estudio, la valoración electrofisiológica de la función sinusal demostró con la administración de remifentanilo una prolongación estadísticamente significativa de la LCS, del TCSA y del TRCNS, a diversas frecuencias de estimulación. Estos hallazgos han sido superponibles con la utilización concomitante de ambos anestésicos propofol y sevoflurano, lo que sugiere un efecto depresor intrínseco del remifentanilo en la función sinusal.

Sin embargo, para poder atribuir estos hallazgos al remifentanilo es importante conocer si su asociación con los anestésicos utilizados ha podido promover un efecto de potenciación o sinergismo. En este sentido, los efectos del propofol en el sistema de conducción y en la función sinusal son controvertidos. Su uso clínico se ha relacionado con la aparición de bradiarritmias, bien debidas a una supresión de la actividad barorefleja o a una supuesta depresión de la función sinusal. Un estudio experimental realizado en cerdos mostró que el propofol producía una prolongación aproximadamente del 9%, del TRCNS, de forma dosis dependiente. No se observaron modificaciones de otros parámetros de la función sinusal como la LCS, que se acortó, o del TCSA, que no se modificó (Pires et al, 1996). Con posterioridad Ikeno et al. evaluaron los efectos del propofol en condiciones de bloqueo autonómico en un modelo experimental canino, realizado con atropina y propranolol, no observando ningún efecto en los parámetros de la función sinusal (Ikeno et al, 1999). Estudios clínicos realizados en el contexto del mapeo de taquicardias y de ablación con radiofrecuencia no han mostrado efectos significativos del propofol en la función sinusal. (Sharpe et al, 1995, Lavoie et al 1995, Romano et al, 1994, Lai et al, 1999). El conjunto de estos estudios sugiere que el propofol no interfiere de forma significativa en los parámetros de la función sinusal, y el limitado incremento en el

TRCNS del 9% observado por Pires et al, es muy inferior al mostrado en nuestro estudio en el que esta prolongación fue del 136% en los animales anestesiados con propofol y remifentanilo.

En la práctica clínica no se ha relacionado al sevoflurano utilizado de forma aislada con la aparición de bradiarritmias (Ebert, 1996). Incluso en situaciones quirúrgicas asociadas con un estímulo vagal intenso, como la cirugía de estrabismo en el paciente pediátrico, el sevoflurano en comparación con el halotano indujo una menor proporción de desencadenamiento del reflejo oculocardíaco, definido como una disminución de la frecuencia cardíaca superior al 20% con respecto al valor basal (Allison et al, 2000). En un estudio realizado en humanos, la administración de sevoflurano al 2% (1 MAC) en pacientes previamente anestesiados con midazolam, vecuronio y alfentanilo, no se asoció con modificación de los parámetros de la función sinusal con excepción del TCSA que se alteró en sentido opuesto al observado en nuestro en nuestro trabajo (Sharpe et al, 1999).

Recientemente en una preparación in vitro de células del nodo sinusal aisladas y en corazón aislado (Langendorff) de cobaya, el sevoflurano redujo el automatismo sinusal de forma dosis dependiente. Sin embargo este efecto depresor de la frecuencia cardíaca no se observó en el modelo animal in vivo (Kojima et al, 2012). Estos hallazgos nuevamente sugieren que en general el sevoflurano carece de acción importante en la función sinusal, y que los efectos observados en nuestro modelo, se relacionan con el uso de remifentanilo y no con un posible efecto sinérgico con el sevoflurano.

Otros autores han analizado los efectos del remifentanilo en la función sinusal tanto en modelos animales como en humanos. Nosotros en la primera parte del proyecto, observamos que la asociación de remifentanilo y propofol ocasionó una depresión intensa de la función sinusal en el modelo experimental porcino descrito en la presente tesis, punto de partida para la continuación de la investigación, prosiguiendo nuestro estudio sustituyendo el propofol por el sevoflurano (Zaballos et al, 2009).

Así mismo, en humanos se han constatado los efectos depresores del

remifentanilo en la función sinusal (Fattorini et al, 2003; Niksch et al, 2010; Fujii et al, 2011). Fattorini et al. realizaron un estudio electrofisiológico transesofágico en pacientes sanos en el que compararon los parámetros de la función sinusal durante la fase de estado de vigilia, con los obtenidos tras la anestesia con propofol y remifentanilo en dosis de  $1\mu\text{g.kg}^{-1}$  seguido por una infusión de  $0,25\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ . Tanto la LCS, como los TRNS se alargaron, aunque en menor medida que en nuestro trabajo, así el TRCNS se prolongó un 24% frente un incremento del 149% en el conjunto de los 36 animales de nuestra serie. Estos valores, en el mencionado trabajo, recuperaron las cifras basales tras la administración de atropina, no se reportó el valor del TCSA. Debido a ello Fattorini sugiere que la acción del remifentanilo no es directa sobre la función sinusal, sino que está mediada vagalmente. No obstante, la similitud de resultados, el estudio de Fattorini solo contempla una parte de la totalidad de las medidas que nosotros hemos realizado en nuestro modelo experimental. Es sabido que una limitación importante de los estudios transesofágicos es que no permiten obtener parámetros de función ventricular dada la distancia que separa a los electrodos del ventrículo. Otra diferencia notable es que el estudio de Fattorini compara los resultados electrofisiológicos en estado de vigilia con los obtenidos bajo la condición de anestesia, durante la cual, la supresión de la ansiedad puede provocar un descenso del influjo simpático que pudo afectar a los resultados. Sin embargo, nosotros realizamos todas las medidas bajo efectos anestésicos, en la primera parte con propofol o con sevoflurano, y en la segunda fase del estudio con remifentanilo añadido a uno de los dos fármacos.

Niksch et al. estudiaron los efectos del remifentanilo en el sistema de conducción cardiaco en 15 pacientes pediátricos con taquicardia supraventricular a los que se les iba a someter a ablación con radiofrecuencia. Cada paciente recibió de forma randomizada dos protocolos anestésicos, administrados de forma secuencial, en uno de ellos se utilizaba sólo propofol, y en el otro protocolo una asociación de propofol y remifentanilo en dosis de  $0,3\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ . Todos los sujetos recibieron durante 20 minutos cada uno de los protocolos con un intervalo de 20

minutos de lavado entre ambos. Los hallazgos principales fueron que en los estudios realizados con remifentanilo y propofol se observó una prolongación significativa, en torno al 11%, de la LCS sin modificarse el TRCNS; los autores no evaluaron el TCSA. La principal diferencia entre este protocolo y el nuestro se relaciona con la dosis de remifentanilo empleada, que fue inferior a nuestro estudio (perfusión de  $0,3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , frente a un bolo de  $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ , seguido de  $5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , utilizada en nuestro modelo). Esta diferencia puede justificar los efectos modestos del remifentanilo en el ciclo sinusal y la ausencia de modificación en el TRCNS que los autores reportaron. La dosis de propofol se ajustó para mantener los valores del BIS en 30-40 en los pacientes evaluados. Nosotros en los animales en los que se registró el BIS las cifras fueron superponibles, aunque la extrapolación clínica de la monitorización del BIS de los modelos animales y humanos debe ser muy cautelosa.

Recientemente, Fujii et al. estudiaron los efectos electrofisiológicos del remifentanilo en 46 pacientes pediátricos con síndrome de WPW sometidos a ablación con radiofrecuencia y anestesiados con propofol y remifentanilo. Randomizaron a los pacientes en dos grupos, en uno de ellos administraron dosis moderadas de remifentanilo de  $0,2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , y el otro recibió una dosis superior de  $0,4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ . Evaluaron los efectos de ambas dosis en la función sinusal y observaron que las dosis elevadas producían un enlentecimiento de la frecuencia cardiaca con un incremento en el ciclo sinusal aproximadamente del 29%, del 52% del TRCNS y del 62% del TCSA. Sus resultados son coincidentes con nuestros hallazgos con algunas diferencias, así en el conjunto de nuestros animales hemos objetivado un incremento ligeramente menor en la LCS del 20%, un efecto más intenso en el TRCNS del 149%, y un alargamiento más moderado en el TCSA del 42%. Las diferencias en la metodología, como la dosis de remifentanilo empleada, que fue superior en nuestro modelo, que su estudio se realizó en pacientes pediátricos y nosotros lo desarrollamos en un animal de experimentación justifican las diferencias encontradas.

Es interesante resaltar que todos los estudios publicados tanto en el

contexto de la experimentación animal como en humanos han evaluado la asociación de propofol y remifentanilo y no su combinación con otro inductor anestésico. La constatación de que los efectos observados en la función sinusal son superponibles con ambos agentes anestésicos corrobora la idea de que el remifentanilo deprime la función sinusal por un efecto intrínseco del fármaco.

### **Función sinusal y otros opioides**

Los mecanismos por los que el remifentanilo produce bradicardia no están totalmente esclarecidos, y resultan similares a los descritos por otros opioides como fentanilo (Reitan et al, 1978; Liu et al, 1976; Griffioen et al, 2004) y alfentanilo (Rivard & Lebowitz, 1988; Reid et al, 1991; Lema et al, 1992), aunque el grado de disminución en la frecuencia cardiaca parece más marcado con el remifentanilo (Sebel et al, 1995; Shinohara et al, 2000; Saeki et al, 1995).

Entre los posibles mecanismos relacionados con el efecto cronotrópico negativo de los opioides se podría considerar la estimulación central del núcleo vagal, la acción directa sobre el nodo sinusal, o la liberación de histamina con efecto miocárdico directo y vascular mediando vasodilatación (Coda, 2001).

En el estudio de Royster et al. el fentanilo a dosis de 100 y 400  $\mu\text{g.kg}^{-1}$ , en perros anestesiados con pentobarbital provocó un aumento significativo de la LCS, aunque este autor no reportó los efectos en otros parámetros de la función sinusal como el TCSA o el TRNS (Royster et al, 1998).

Sin embargo, Lau et al. evaluaron los efectos en la función sinusal del fentanilo en dosis de 0,8  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  asociado a midazolam, en pacientes sometidos a estudio electrofisiológico por arritmias. Los autores observaron que el fentanilo no alteró los parámetros electrofisiológicos de la función sinusal como la LCS, el TCSA, y el TRCNS (Lau et al, 1993).

Recientemente, Fujji et al. evaluaron los efectos del fentanilo en el TRCNS y en el TCSA en 27 pacientes pediátricos con taquicardia paroxística supraventricular a los que se les iba a someter a ablación por

radiofrecuencia. La administración de una dosis de  $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  en bolo seguida de una perfusión de  $0,075 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , se asoció con un aumento significativo en el TRCNS del 36% sin cambios en el TCSA. Como puede observarse, los efectos fueron menos intensos que los reflejados previamente por el mismo autor en la utilización de remifentanilo, teniendo presente que a las dosis empleadas ambos opiáceos presentan una potencia similar. Probablemente las diferencias en las acciones del fentanilo, en los estudios referenciados, se debieron a las dosis de fentanilo empleadas, a la asociación de midazolam que produjo hipotensión y posiblemente taquicardia refleja que compensó la acción vagotónica del fentanilo, y a las diferencias en los sujetos de estudio, dos de ellos realizados en humanos y otro en animales.

Saeki et al. utilizando preparaciones de nodo sinusal de conejo, observó que el fentanilo deprimió el automatismo sinusal de forma concentración dependiente (Saeki et al, 1995). Estos efectos revirtieron al administrar un antagonista de los receptores  $\mu$ , sugiriendo un posible mecanismo directo del fentanilo mediado por la activación de posibles receptores opioides cardiacos.

Otro opioide, el sufentanilo, produjo un enlentecimiento leve pero significativo de la frecuencia cardiaca, en pacientes con síndrome de WPW a los que se realizó estudio electrofisiológico para posterior ablación quirúrgica de vías accesorias. Otros parámetros de la función sinusal no fueron evaluados (Sharpe et al, 1994). Sin embargo, en un estudio realizado en cobayas, dosis elevadas de sufentanilo en el rango de 0,1 y  $10 \mu\text{mol/l}$  produjeron una depresión intensa de la función sinusal (Weber et al, 1995).

## 4.2. FUNCIÓN DEL NODO AV

En nuestro modelo experimental el remifentanilo produjo una depresión de la conducción del nodo AV así como de la refractariedad del mismo, además este efecto fue manifiesto tanto en los animales anestesiados con propofol como en los anestesiados con sevoflurano.

La duración del intervalo AH se incrementó de forma significativa durante la administración de remifentanilo. Como quiera que en algunos animales el hisiograma no se registró de forma continuada, se añadió para evaluación de la función nodal el intervalo AV. Este se asumió como representativo de la función nodal ya que en aquellos animales con hisiograma estable no se observó ninguna modificación en el intervalo HV en relación con la administración de remifentanilo. De igual manera, el intervalo AV se vio prolongado con la administración de remifentanilo, alrededor de un 12% considerando a todos los animales en su conjunto, mostrando un enlentecimiento de la conducción del nodo AV.

El periodo refractario del nodo AV se alargó durante la infusión de remifentanilo y propofol, aunque en el límite de la significación estadística, mientras que el grupo de sevoflurano sí alcanzó significación estadística. En el conjunto de los animales, este aumento se situó en torno al 10% en el caso del PRENAV con ciclo largo de estimulación.

De igual manera, la longitud del ciclo Wenckebach nodal también se alargó de forma significativa con la administración de remifentanilo que llegó hasta el 17% considerando a todos los animales en su totalidad.

Estos hallazgos sugieren que el fármaco afecta de igual manera la función del nodo AV.

Al igual que con la función sinusal, debemos considerar si la asociación con los anestésicos utilizados de forma concomitante pudieron influenciar nuestros resultados.

Los estudios realizados con propofol en la función nodal son nuevamente controvertidos. Así, algunos autores, en animales no demuestran acciones en la función nodal (Pires et al, 1996; Ikeno et al,

1998). Sin embargo, otros observan en corazón aislado de conejo (Langendorff) un efecto depresor de la conducción nodal con el propofol en situación de bloqueo autonómico (Wu et al, 1997), al igual que en una preparación de tejido auricular perfundido (Napolitano et al, 1996).

Estudios clínicos realizados en el contexto del mapeo de taquicardias y de ablación con radiofrecuencia no han mostrado efectos significativos del propofol en la función nodal (Sharpe et al, 1995; Lavoie et al, 1995; Romano et al, 1994; Warpechowski et al, 2006). Otros sin embargo, han reportado un efecto modesto y sin relevancia clínica en la conducción nodal en comparación con el isoflurano (Erb et al, 2002).

El conjunto de estos datos sugiere que el propofol, en estudios in vivo, tanto en animales como en humanos, no interfiere de forma significativa en los parámetros de la función nodal. Así pues, los efectos observados en nuestro modelo experimental en la función nodal pueden atribuirse a una acción del remifentanilo.

En relación al sevoflurano, en un estudio realizado en humanos, la administración de sevoflurano al 2% (1 MAC) en pacientes previamente anestesiados con midazolam, vecuronio y alfentanilo, no se asoció con modificación de los parámetros de la función nodal (Sharpe et al, 1999).

Recientemente, Rodríguez-Pérez et al. compararon los efectos del sevoflurano frente a propofol en los parámetros electrofisiológicos en 15 niños con síndrome de WPW. Los autores no observaron efectos en el intervalo AH en comparación con el propofol (Rodríguez-Pérez et al, 2008).

El sevoflurano no afectó la conducción aurículo-ventricular en un estudio realizado en perros hasta concentraciones de 2 CAM. (Nakaigawa et al, 1995). En una preparación de corazón aislado de cobaya (Langendorff), el sevoflurano no prolongó la conducción AV en comparación con el isoflurano. (Graf et al, 1995).

Sin embargo, existen comunicaciones clínicas aisladas de la asociación de sevoflurano con la aparición de ritmos nodales, especialmente en el paciente pediátrico durante la inducción anestésica con dosis elevadas de hasta el 8% (Kundra et al, 2011; Green et al 2000).

Estos hallazgos nuevamente sugieren que, en general, el sevoflurano carece de acción importante en la función nodal, ya que en las observaciones clínicas descritas otros factores contribuyentes pudieron facilitar la aparición de ritmos nodales, como el uso de dosis muy elevadas, enfermedades cardiovasculares asociadas y la presencia de estímulos añadidos como la intubación o determinados actos quirúrgicos.

A la vista de los diferentes estudios publicados, los efectos objetivados en nuestra experiencia sugieren que se relacionan con el uso de remifentanilo, y no con un posible efecto sinérgico con el sevoflurano.

Nuestras observaciones en la función nodal, concuerdan con los datos obtenidos por Fattorini et al, quienes encontraron que el 17,5% de los pacientes, presentó bloqueo de Wenckebach con los ciclos de estimulación inferiores a 140 latidos/minuto con la administración de remifentanilo. Este efecto se normalizó después de la administración de atropina, de manera que el bloqueo Wenckebach tuvo lugar sólo durante los ciclos de estimulación auricular superiores a 140 latidos/minuto. Estos autores no midieron ni el intervalo AH, ni el PRNAV, dadas las anteriormente mencionadas limitaciones de los estudios electrofisiológicos con la metodología de estimulación transesofágica (Fattorini et al, 2003).

Nicksch et al. en el estudio mencionado previamente en 15 pacientes pediátricos con taquicardia supraventricular a los que se les iba a someter a ablación por radiofrecuencia, observaron una prolongación significativa del ciclo de Wenckebach, sin encontrar cambios significativos en el intervalo AH ni en la refractariedad nodal. En comparación con nuestros datos, el ciclo de Wenckebach se prolongó de una forma más moderada, en torno al 8%, frente al 17% que nosotros obtuvimos en nuestros animales. Nuevamente la metodología diferente en cuanto a la dosis de remifentanilo administrada que fue superior en nuestro modelo, y los sujetos del estudio, pacientes frente a animales de experimentación, justifican que los efectos que nosotros observamos fueran más intensos.

Fujii et al. sin embargo, no reportaron efectos del remifentanilo en el intervalo AH con ninguna de las dosis que ellos evaluaron ( $0,2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$

y  $0,4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ), concluyendo que el remifentanilo no tiene efectos a nivel del nodo AV en su estudio. Probablemente las diferencias metodológicas referidas con anterioridad justifican también las disimilitudes entre los resultados reportados en su estudio y los nuestros.

El efecto pronunciado del remifentanilo en la función del nodo AV es comparable a la acción de los agentes bloqueantes del calcio, aunque realmente se desconoce si interactúa con los canales del calcio. Si embargo, este mecanismo si ha sido descrito con otros opioides (Weizman et al, 1999; Xiao et al, 1993).

### **Función nodal y otros opioides**

Otros opioides como el fentanilo, enlentecen la conducción AV como se pudo mostrar en el estudio de Royster realizado en un modelo experimental canino (Royster et al, 1988). Las diferentes dosis utilizadas de fentanilo, 100 y  $400 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ , provocaron una prolongación significativa del intervalo AH. De igual manera se prolongaron los periodos refractarios del nodo AV tanto el efectivo como el funcional. Estos efectos revirtieron parcialmente al añadir pancuronio, probablemente por la acción vagolítica del relajante neuromuscular ya descrito por otros autores (Roizen et al, 1979).

El sufentanilo también deprimió la función nodal en corazones aislados de cobaya a concentraciones elevadas, con un intenso efecto sobre la refractariedad del nodo AV (Weber et al, 1995).

Los trabajos de Sharpe et al. con alfentanilo y con sufentanilo mostraron, sin embargo, que estos opiáceos no tiene acción alguna sobre la conducción AV, no modificaron el periodo refractario del nodo AV, ni se alteró la conducción a través de la vía accesoria en pacientes con WPW (Sharpe et al, 1992; Sharpe et al, 1994).

Desde un punto de vista clínico los efectos del remifentanilo en la conducción AV podrían ser beneficiosos en situaciones como la FA con respuesta ventricular rápida, donde el remifentanilo podría facilitar el control de la frecuencia ventricular. Así, Williams et al. describen un caso de una paciente de 90 años diagnosticada de FA en el estudio preoperatorio que

se trató con digoxina los tres días previos a su cirugía por una masa ginecológica. Durante la inducción anestésica con tiopental y atracurio asociado a una mezcla de oxígeno-protóxido al 50%, la paciente presentó un episodio de FA rápida a 165 latidos/minuto con hipotensión y signos de isquemia con descenso del segmento ST. Se administró remifentanilo en dosis de  $0,25 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , controlándose la frecuencia ventricular a cifras de 95 lpm, que se mantuvieron estables durante el resto de la intervención (Williams & Spoelstra, 2002).

Otro caso clínico similar se refiere a una administración inadvertida de una dosis elevada de remifentanilo en un paciente de 76 años con una taquicardia supraventricular propuesto para cardioversión eléctrica. El paciente recibió una dosis de 200  $\mu\text{g}$  en lugar de la dosis prevista de 50  $\mu\text{g}$  de remifentanilo, observándose una conversión de su taquicardia de 183 lpm a ritmo sinusal con una frecuencia de 94 lpm. Sin embargo, los hallazgos de casos clínicos aislados no son suficientes para poder extrapolar si el remifentanilo juega un papel en el control de la respuesta ventricular de los pacientes con FA, u otras taquiarritmias supraventriculares.

### 4.3. SISTEMA HIS-PURKINJE

El intervalo HV, reflejo de la conducción infranodal, no se modificó con la administración de remifentanilo ni en los animales anestesiados con propofol ni en los animales anestesiados con sevoflurano. Uno de los animales del grupo propofol presentó un bloqueo infrahisiano durante la fase de estimulación auricular (Figura 21). En este animal se objetivó un aumento de un 25% en la medida del intervalo HV después de la administración de remifentanilo, sin embargo no desarrolló de forma espontánea un bloqueo AV de alto grado, así como tampoco este fenómeno apareció en el resto de los animales.

Coincidiendo con los resultados de nuestro estudio, Niksch et al. no objetivaron ninguna modificación en el intervalo HV con la administración de dosis de remifentanilo de  $0,3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , asociado a propofol, en un grupo de pacientes pediátricos con taquicardia supraventricular y sometidos a ablación. Otros autores como Fattorini et al. y Fujji et al. en sus respectivos estudios que analizaban las acciones del remifentanilo en la electrofisiología cardíaca, no evaluaron el sistema His-Purkinje, por tanto no se pueden establecer comparaciones con otros trabajos.

#### **Sistema His-Purkinje y otros opioides**

En relación a las acciones de otros opioides, la revisión de los limitados estudios disponibles muestra que este aspecto ha sido escasamente evaluado.

En un estudio experimental realizado en perros, las diferentes dosis utilizadas de fentanilo de 100 y  $400 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ , no afectaron el intervalo HV (Royster et al, 1998). Tampoco se modificó en el estudio de Lau et al. en el que se administró fentanilo en dosis bajas asociado a midazolam en veinte pacientes sometidos a un protocolo de estudio electrofisiológico (Lau et al, 1993).

Sin embargo, el sufentanilo en corazones aislados de cobaya prolongó

el intervalo HV de una forma significativa, aunque este efecto se objetivó en dosis mucho más elevadas que las usadas en la anestesia clínica.

Cabe destacar que el intervalo HV, a diferencia del intervalo AH, no se afecta significativamente por las variaciones en el tono autonómico del paciente y por tanto sugeriría que si los efectos observados en la función nodal y sinusal resultan de una estimulación autonómica potente, este mecanismo no afectaría a la función del sistema His-Purkinje como han mostrado nuestros datos.

De igual manera, los estudios clínicos realizados con propofol no muestran efectos de este agente en el intervalo AH (Sharpe et al, 1995; Lavoie et al 1995; Warpechowski et al, 2006; Lai et al 1999).

En relación con el sevoflurano el estudio de Sharpe no encontró efectos de este agente en la función His-Purkinje en pacientes que precisaban estudio electrofisiológico para tratamiento de síndrome de Wolff-Parkinson-White (Sharpe et al, 1999). Así mismo, un estudio realizado en perros no objetivó efectos de la administración de 1 y 2 CAM de sevoflurano en el intervalo HV (Nakaigawa et al, 1995).

Como resumen, la ausencia de efectos en el intervalo HV demostrada en el presente modelo pudo ser debida a que tanto el remifentanilo como los agentes anestésicos asociados no ejercen ningún efecto relevante en el sistema His-Purkinje.

#### 4.4. REFRACTARIEDAD

En nuestro estudio encontramos que la asociación de propofol y remifentanilo no modificó los periodos refractarios auriculares, siendo alterados sin embargo, por la asociación de sevoflurano y remifentanilo. En cambio, al estudiar la refractariedad ventricular observamos que ésta se prolongó en el grupo propofol y remifentanilo, sin objetivarse este efecto en el grupo sevoflurano y remifentanilo. Cuando comparamos las modificaciones porcentuales entre ambos grupos sólo la asociación de propofol y remifentanilo incrementó significativamente la refractariedad ventricular un 12,5% frente a un 0,7% para la asociación de sevoflurano y remifentanilo.

En estudios previos el remifentanilo combinado con propofol, no alteró la refractariedad auricular ni la ventricular (Niksch et al, 2010) y otros autores como Fattorini, y Fujii no evaluaron estos parámetros en su estudio de remifentanilo y propofol (Fattotini et al, 2003; Fujii et al, 2011).

Rodríguez-Perez et al. evaluaron en pacientes pediátricos con síndrome de WPW los efectos de propofol y sevoflurano en las propiedades de la vía accesorio. Estos autores observaron una prolongación del periodo refractario de la vía accesorio con el sevoflurano. Sin embargo, no aportaron datos de las acciones del anestésico en la refractariedad auricular ni ventricular. (Rodríguez-Pérez et al, 2007)

Nuestros hallazgos apuntan en la dirección de que el remifentanilo puede ejercer un leve efecto en la refractariedad ventricular manifestándose en especial en los animales del grupo propofol, ya que en los animales del grupo sevoflurano, la refractariedad tanto auricular como ventricular fue más prolongada basalmente, y el posible incremento ulterior del remifentanilo no alcanzó significación estadística.

Estos datos sugieren que el remifentanilo tiene un mecanismo de acción diferente al que posee sobre el nodo sinusal y el nodo AV, puesto que mientras estos son dependientes de las corrientes de calcio, la refractariedad de la aurícula y el ventrículo lo son de las corrientes de  $K^+$ . Sin embargo, al

desconocer los mecanismos iónicos que conllevan el efecto del remifentanilo sobre los miocitos de la aurícula y el ventrículo, no podemos considerar que nuestros resultados se deban a un efecto específico sobre una determinada corriente iónica.

Los periodos refractarios del ventrículo parecen ser relativamente independientes del tono autonómico, a diferencia del nodo sinusal y del nodo AV, por lo que se podría intuir que el efecto del remifentanilo sobre el miocardio ventricular es independiente de la influencia vagotónica.

### **Refractariedad y otros opioides**

El fentanilo, en un estudio realizado en perros, afectó la refractariedad ventricular, aunque se utilizaron dosis elevadas (Royster et al, 1988). Sin embargo, en dosis bajas y asociado a midazolam, en pacientes que precisaban de la realización de un estudio electrofisiológico no produjo efecto alguno en los periodos refractarios auriculares ni ventriculares (Lau et al, 1993).

De igual manera, el sufentanilo en pacientes con síndrome de WPW no afectó la refractariedad auricular ni la ventricular. (Sharpe et al, 1994).

Finalmente, el alfentanilo evaluado en pacientes con síndrome de WPW no modificó así mismo estos parámetros.

Como resumen, en conjunto podemos afirmar que las acciones de los opioides en la refractariedad auricular y ventricular son ausentes, con excepción de los ya mencionados del fentanilo administrado en dosis muy elevadas y en un modelo experimental realizado en perros.

#### **4.5. PROPOFOL VERSUS SEVOFLURANO. ANÁLISIS DE LOS PARÁMETROS ELECTROFISIOLÓGICOS DEL ESTUDIO BASAL**

Al analizar los resultados electrofisiológicos basales en los dos grupos anestésicos previamente a la infusión de remifentanilo observamos diferencias en diversos parámetros entre ambos fármacos.

Así, en relación a la función sinusal y la función nodal los animales del grupo sevoflurano presentaron parámetros más prolongados en comparación con los animales del grupo propofol. Esto fue evidente en el tiempo de recuperación del nodo sinusal, punto de Wenckebach y en la refractariedad nodal.

De igual manera la refractariedad ventricular fue superior de forma significativa en el grupo de sevoflurano.

La información de estudios comparativos que evalúan ambos anestésicos es escasa. Así Rodríguez-Pérez et al. estudiaron 15 pacientes pediátricos con síndrome de WPW, que fueron anestesiados secuencialmente con propofol y sevoflurano. En primer lugar se realizó el estudio electrofisiológico diagnóstico bajo los efectos de propofol y al finalizar se administró sevoflurano suspendiéndose la perfusión de propofol. Cuando se obtuvo el estado de equilibrio con sevoflurano, se repitió la evaluación electrofisiológica. En este trabajo se reportó que el sevoflurano prolongó de forma significativa el periodo refractario efectivo de la vía accesoria y el intervalo mínimo en el que existía conducción 1:1 en la vía accesoria. No se observaron otros cambios significativos entre ambos anestésicos (Rodríguez-Pérez et al, 2007). Los resultados de este estudio, son en cierta medida superponibles a los objetivados por nosotros en la refractariedad ventricular, ya que las propiedades de las vías accesorias son dependientes de los canales del sodio al igual que el tejido ventricular. La justificación para que en nuestro modelo obtuviéramos un efecto mas intenso para el sevoflurano en ciertos parámetros de la función sinusal y nodal puede ser debida a diferencias metodológicas, estudios en pacientes versus modelos animales

empleado por nosotros, asociación de otros fármacos como fentanilo y vecuronio en el trabajo mencionado, y las dosis de anestésicos utilizadas. Rodríguez-Pérez et al. administraron los anestésicos en las dosis habituales descritas para pacientes pediátricos, aunque los autores no realizaron monitorización de la profundidad anestésica mediante control con BIS. En este sentido esta monitorización es especialmente útil en el contexto de los estudios electrofisiológicos ya que los parámetros hemodinámicos como la frecuencia cardíaca y la presión arterial, típicamente utilizados para valorar el nivel de sedación en pacientes paralizados, está alterada como consecuencia de los protocolos de estimulación empleados. Nosotros en un subgrupo de animales utilizamos monitorización BIS comprobando que el estado anestésico fue similar en ambos grupos. Este aspecto farmacodinámico es de gran importancia clínica, ya que nos proporciona una base racional para hacer comparaciones entre el propofol y el sevoflurano administrado.

El mecanismo por el que se han producido las diferencias electrofisiológicas en especial en la función sinusal y nodal, entre ambos agentes, puede ser debido a un efecto derivado de la influencia autonómica de ambos anestésicos o un efecto directo de los fármacos. En este sentido los estudios que han comparado los efectos de ambos anestésicos en el sistema nervioso autónomo evaluados mediante el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, muestran resultados contradictorios. Así algunos autores no han encontrado diferencias (Sato et al, 2000), y otros al contrario, muestran que el sevoflurano no afecta el tono parasimpático, y que el propofol reduce el tono parasimpático en una proporción directamente relacionada con la profundidad anestésica (Kanaya et al, 2003). Si estas modificaciones han sido reproducidas en nuestro modelo justificarían los hallazgos en la función sinusal y nodal que arrojan valores más prolongados en los animales del grupo sevoflurano. Sin embargo, no podemos establecer ninguna conclusión en este aspecto ya que no hemos evaluado la función autonómica o alternativamente no hemos realizado el estudio en condiciones de bloqueo autonómico.

Las diferencias encontradas en la refractariedad, pueden justificar ciertas observaciones clínicas en el contexto de la ablación de vías accesorias. Así Caldwell et al. cuestionan la utilización de sevoflurano en los estudios electrofisiológicos y muestran un caso clínico en el que en un paciente varón anestesiado con sevoflurano obtuvieron un periodo refractario en la vía accesorio en límites de la normalidad. Al administrar isoproterenol los valores persistieron en rango normal, pero no pudieron inducir la taquicardia supraventricular, por lo que decidieron sustituir el sevoflurano por propofol. El nuevo estudio realizado con propofol, mostró una vía accesorio con un periodo refractario mucho mas corto y potencialmente letal (Caldwell et al, 2010).

#### 4.4. GRUPO CONTROL

La realización de un grupo control en el que se sustituyó la administración de remifentanilo por salino ha reforzado los hallazgos observados con nuestro fármaco objeto de estudio. Por un lado quisimos averiguar que nuestro modelo era estable y que el animal no presentaba ningún deterioro derivado de la instrumentalización, tiempo de estudio y de la aplicación de los dos protocolos de estimulación electrofisiológica. En este sentido, la realización de los estudios electrofisiológicos en los que se aplican frecuencias de estimulación elevadas de hasta 150 lpm produce una estimulación intensa con potencial liberación de catecolaminas (Morady et al, 1986). Estas catecolaminas pueden ser directamente o indirectamente liberadas como consecuencia de la estimulación cardiaca directa o de forma refleja tras la hipotensión que sucede durante la estimulación a frecuencias elevadas. Tanto los resultados electrofisiológicos como hemodinámicos y de los gases sanguíneos no han mostrado cambios desde la situación basal hasta la finalización del estudio, lo cual sugiere que los hallazgos que hemos observado en el grupo de estudio y con ambas combinaciones anestésicas pueden atribuirse al remifentanilo.

## 4.5. IMPLICACIONES CLÍNICAS

Los hallazgos electrofisiológicos mostrados en nuestro trabajo son coincidentes con publicaciones previas que desde el punto de vista clínico demuestran los efectos cardiovasculares del remifentanilo. Así varios autores han reportado desde los primeros estudios clínicos con remifentanilo una disminución en la frecuencia cardiaca (Reid et al, 2000), en ocasiones con gran repercusión clínica (Elliot et al, 2000) e incluso episodios de asistolia asociados al empleo del remifentanilo (DeSouza et al, 1997; Wang et al, 1998; Kurdi et al, 2001). Estas observaciones clínicas, han sido referidas tanto en adultos (Reid et al, 2000; Elliot et al, 2000; DeSouza et al, 1997; Kurdi et al, 2001), como en niños (Davis et al, 1997; Roulleau et al 2003; Foubert et al, 2002; Chavanaz et al, 2005; Reyntjens et al, 2005). Así mismo se han descrito con el empleo de distintos fármacos inductores anestésicos como propofol y etomidato (DeSouza et al, 1997) o con sevoflurano (Wang et al, 1998; Kurdi et al, 2001). La aparición de estas bradicardias intensas, pueden ser especialmente relevantes en enfermos debilitados (Lehmann et al, 1999, Habib et al, 2002) o en algunos casos de pacientes sometidos a cirugía cardiaca donde el uso de remifentanilo se acompaña de una disminución de la presión arterial, de la frecuencia cardiaca, del gasto cardiaco y de las resistencias vasculares sistémicas, cambios descritos incluso en el postoperatorio inmediato. (Myles et al, 2002; Wang et al, 1999; Elliot et al, 2000).

Komatsu et al. realizaron una revisión sistemática en la que se incluyeron más de 13.000 pacientes y en la que compararon diversos aspectos del remifentanilo con otros opioides de vida media corta como alfentanilo, fentanilo y sufentanilo durante la anestesia general. Los autores concluyeron que el remifentanilo producía una mayor frecuencia de bradicardias e hipotensión intraoperatorias en relación a los otros opiáceos evaluados (Komatsu et al, 2007).

Diversos autores han asociado una mayor incidencia de alteraciones hemodinámicas cuando los pacientes estaban tomando fármacos beta-

bloqueantes, bloqueantes de los canales del calcio o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (Dershwitz et al 1995). También se han relacionado con otros factores como el modo de administración del fármaco, dado que disminuye su incidencia cuando se inyecta lentamente y si se evita la asociación con situaciones de elevada estimulación vagal, así como la administración conjunta de otros fármacos con efecto bradicardizante como el vecuronio (Starr et al, 1986).

Reid et al. comunicaron la aparición de un episodio de bradicardia grave de 31 latidos/minuto e hipotensión en una paciente de edad avanzada, en tratamiento con beta-bloqueantes, tras la inducción anestésica para una intervención de reparación de una perforación ocular. (Reid et al, 2000). La bradicardia no respondió a la terapia con dos dosis de atropina, requiriendo una perfusión de epinefrina y el traslado de la paciente a la Unidad de Cuidados Intensivos, precisando la colocación de un marcapasos temporal. La cirugía se llevó a cabo al día siguiente y la enferma finalmente fue dada de alta con un marcapasos permanente. Se consideró la posibilidad de que la dosis en bolo de  $1\mu\text{g}/\text{kg}$  fuera excesiva y que esta debiera reducirse en el anciano, aunque probablemente la coexistencia de una patología asociada del nodo sinusal pudo manifestarse durante la anestesia.

Kurdi et al. describieron la aparición de asistolia que no respondió a la administración de atropina intravenosa durante la inducción anestésica mediante un bolo de remifentanilo de  $0,5\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  y sevoflurano al 8% en un paciente que iba a ser sometido a cirugía endolaríngea. Los autores postularon que la inducción de secuencia rápida con sevoflurano pudo disminuir el tono simpático exacerbándose la activación del sistema nervioso parasimpático por el remifentanilo (Kurdi et al, 2001).

Elliot et al. comunicaron inestabilidad hemodinámica grave tras la administración de una dosis en bolo de remifentanilo de  $1\mu\text{g}/\text{kg}$  en ocho pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria, que obligó a suspender el estudio que se había planificado realizar en 60 pacientes (Elliot et al, 2000). En todos los casos existía un tratamiento antianginoso similar que incluía nitratos, bloqueantes del calcio (salvo diltiazem), IECAS y beta-

bloqueantes. Los pacientes presentaron una depresión grave de su situación hemodinámica con una disminución de la frecuencia cardiaca media del 17% con respecto a las cifras basales y de la presión arterial media del 40%. Incluso en cuatro enfermos, cuyo deterioro fue más grave, la frecuencia cardiaca disminuyó desde un 14 a un 37%, la presión arterial media disminuyó de un 37 a 55% y las resistencias vasculares sistémicas en un porcentaje del 29 al 73%. Además en un caso se evidenció isquemia miocárdica mediante el análisis del segmento ST.

En el trabajo de Wang et al. se comparó la inducción anestésica en dos grupos de pacientes con patología coronaria. En un primer grupo la inducción se llevó a cabo mediante sevoflurano-remifentanilo y en el segundo grupo con fentanilo-etomidato. La administración de remifentanilo se asoció con bradicardia grave en tres pacientes y asistolia en un cuarto. Todos ellos estaban en tratamiento con fármacos beta-bloqueantes y tres de ellos tenían además asociado diltiazem. El estudio se dio por concluido al observar la alta incidencia de complicaciones de bradicardia/asistolia (Wang et al, 1999).

DeSouza describió la presencia de bradicardia intensa e hipotensión en seis de treinta pacientes sometidos a cirugía cardiotorácica tras la administración de un bolo de remifentanilo de 1µg/kg seguido de una perfusión continua de 0,1-0,2 µg/kg. Todos los casos respondieron inmediatamente a la administración de efedrina y a la discontinuidad de la perfusión de remifentanilo. En el estudio se postuló que quizás la causa de la bradicardia fuera secundaria a la acción vagal del remifentanilo considerando también otros factores predisponentes como la velocidad de inyección utilizada en el bolo de 1µg/kg (10 µg en 4 segundos) y la medicación concomitante que tenían los pacientes con beta-bloqueantes, concretamente metoprolol (DeSouza et al, 1997).

El descenso de la frecuencia cardiaca y del índice de volumen sistólico provocado por la administración de remifentanilo a altas dosis, 2 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>, en 12 pacientes durante la cirugía de revascularización coronaria, son considerados por Kazmaier et al. responsables de la disminución

significativa del índice cardiaco que tuvo lugar (Kazmaier et al, 2000). Los autores además observaron que el remifentanilo inducía una disminución en el flujo sanguíneo miocárdico y en el consumo miocárdico de oxígeno. Estos hallazgos fueron similares a los obtenidos cuando se administró dosis inferiores de remifentanilo de  $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , asociado a propofol. En este estudio no se describió la aparición de episodios graves de bradicardia.

Tras estas publicaciones algunos autores cuestionaban la utilización del remifentanilo en los pacientes con enfermedad coronaria, aunque otros autores constatan la eficacia y estabilidad hemodinámica intraoperatoria del remifentanilo en los pacientes durante la cirugía de revascularización coronaria. Así Möllhoff et al. en un estudio multicéntrico que incluyó a 321 pacientes, observó que el remifentanilo suprimió más eficazmente la respuesta a los diversos estímulos dolorosos en comparación con el fentanilo, salvo en el momento de la intubación orotraqueal, si bien hubo un mayor número de episodios de hipertensión y temblores en la fase de transición al régimen de analgesia postoperatoria (Möllhoff et al, 2001).

El remifentanilo en dosis de  $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  en bolo seguido de  $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , administrado durante 30 min de forma previa a la esternotomía, como pre-acondicionamiento isquémico, en la cirugía de revascularización coronaria, mostró efectos protectores, con disminución de los marcadores de isquemia miocárdica frente al grupo control, que recibió suero salino. (Wong et al, 2010). Abundando en lo mismo un metaanálisis reciente revela que el remifentanilo en la cirugía de revascularización coronaria aporta beneficios en cuanto a una reducción de la ventilación mecánica postoperatoria, estancia hospitalaria y de la elevación de troponinas tras la cirugía. Sin embargo, los autores señalan la necesidad de evitar dosis elevadas en bolo, para asegurar la estabilidad hemodinámica (Greco et al, 2012).

Por otro lado, las propiedades del remifentanilo en el control de la frecuencia cardiaca han propiciado que se utilice en situaciones como la FA rápida para controlar la respuesta ventricular (Williams & Spoelstra, 2002). El remifentanilo favorece el enlentecimiento de la conducción AV, y por tanto la respuesta ventricular en el contexto de una FA rápida.

Al igual que en los adultos, el remifentanilo disminuyó la frecuencia cardiaca en los pacientes pediátricos, que incluso se manifestó a pesar de la administración de atropina previamente a la inducción (Klemola et al, 2000).

Estudios hemodinámicos y ecográficos durante la anestesia pediátrica con sevoflurano y remifentanilo han demostrado que la caída de la frecuencia cardiaca asociada al remifentanilo es la responsable del descenso provocado en la tensión arterial y en el índice cardiaco (Chavanaz et al, 2005). En general los episodios de hipotensión y bradicardia se resolvieron espontáneamente sin intervención farmacológica cuando se reducía la frecuencia de administración de remifentanilo. En el grupo de estudio al que se le administró previamente atropina, la caída de la frecuencia cardiaca se pudo evitar, pero la reducción del índice cardiaco, aunque fue menor, no se previno completamente.

La acción intensa del remifentanilo demostrada en la práctica clínica podría sugerir un mecanismo de acción diferente al de otros opioides sobre el sistema eléctrico cardiaco, sin embargo no hay muchos estudios al respecto.

El efecto del remifentanilo sobre el sistema nervioso autónomo es controvertido. Tirel et al. han propuesto un efecto cronotrópico negativo directo del remifentanilo al observar que la inhibición parasimpática de la atropina no prevenía totalmente el efecto cronotrópico negativo que tenía lugar en niños anestesiados con remifentanilo y sevoflurano (Tirel et al, 2005). El estudio evaluó el efecto del remifentanilo sobre el intervalo RR y la variabilidad de la frecuencia cardiaca mediante la medida del componente de alta frecuencia que es un marcador de la actividad parasimpática. Se establecieron dos grupos de pacientes diferenciados en el que uno recibía premedicación con atropina y el otro no. El remifentanilo indujo un alargamiento del intervalo RR en ambos grupos comparado con los valores basales y se asoció con un incremento del componente de alta frecuencia de la variabilidad solo en el grupo que no había recibido atropina. Los autores concluyen que la acción parasimpaticolítica de la atropina no previene en su totalidad el efecto cronotrópico negativo del remifentanilo, proponiendo por

tanto un efecto cronotrópico negativo directo del fármaco.

Shinohara et al. realizaron un estudio en conejos en el que se analizaban las diferencias de la administración de remifentanilo en animales en los que se mantenía el sistema del neuroeje intacto, comparándolos con un grupo de animales baro-denervados (Shinohara et al, 2000). Los autores midieron en ambos grupos los valores de frecuencia cardiaca, presión arterial y actividad simpática renal tras la inyección en bolo de distintas dosis de remifentanilo (1- 2 y 5  $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ). Así mismo, se valoró la sensibilidad arterial barorefleja mediante un test depresor utilizando nitroprusiato sódico. En los animales con neuroeje intacto los valores de tensión arterial y de frecuencia cardiaca descendieron levemente, inmediatamente después de la administración de remifentanilo a las diferentes dosis, mientras que la actividad nerviosa simpática renal aumentó significativamente de forma dosis dependiente, incluso cuando la frecuencia cardiaca y la tensión arterial habían vuelto a sus valores basales. El test depresor utilizado no demostró que el remifentanilo atenuara la sensibilidad barorefleja arterial. Sin embargo, en los animales baro-denervados la presión arterial y la frecuencia cardiaca descendieron gradualmente varios minutos después de administrar 5  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  de remifentanilo, incrementándose la actividad simpática renal en menor cuantía que en los animales con neuroeje intacto. Los cambios en los animales barodenervados fueron abolidos por el pretratamiento con naloxona. Los autores concluyen que la bradicardia y la hipotensión encontradas en los animales con neuroeje intacto eran secundarias a una acción central vagotónica del remifentanilo. En los animales barodenervados sugieren una acción periférica directa a través de la estimulación de receptores opioides  $\mu$ , presumiblemente localizados en el sistema nervioso periférico y en el sistema cardiovascular. Este efecto periférico ha sido observado con otros opioides como el fentanilo y se atribuyó a un efecto cronotrópico negativo directo por estimulación de los receptores  $\mu$  en preparaciones de nodo sinoatrial de conejo (Saeki et al, 1995).

El remifentanilo ejerce su efecto sobre las células más activamente

estimuladas por las acciones adrenérgicas. Al enlentecer el automatismo espontáneo del nodo sinusal, podría ocurrir una bradicardia severa en las situaciones en que el corazón es particularmente dependiente del tono simpático o si está presente una disfunción del nodo sinusal. Así mismo en situaciones clínicas como la cirugía ocular, cirugía de carótida, hipotermia, hipertensión intracraneal, o si se asocia el uso de fármacos parasimpaticomiméticos, el enlentecimiento del automatismo del nodo sinusal provocado por el remifentanilo puede convertirse en una bradiarritmia severa pudiendo llegar a la parada sinusal.

La edad elevada del paciente que se asocia con cambios histológicos en el nodo sinusal y la administración concomitante de fármacos como amiodarona, antagonistas del calcio, beta bloqueantes, clonidina y propafenona hacen al nodo sinusal más sensible a la acción del remifentanilo. Será por tanto en las situaciones clínicas anteriormente citadas en las que la utilización del remifentanilo ha de ser especialmente cuidadosa para evitar la aparición de bradiarritmias.

En nuestro modelo experimental hemos constatado que las acciones del remifentanilo en la función sinusal y nodal, son independientes del agente anestésico que se utilice de forma concomitante, ya que las modificaciones electrofisiológicas han sido reproducibles en ambos contextos anestésicos. La posibilidad de un efecto sinérgico y de potenciación con el propofol o con el sevoflurano no parece probable ya que los cambios han sido de la misma magnitud con ambos agentes.

Una limitación de nuestro estudio es que no hemos podido esclarecer el mecanismo por el que el remifentanilo ha producido las observaciones electrofisiológicas descritas. La realización de la experiencia en condiciones de bloqueo autonómico nos permitiría poder concluir si el efecto del remifentanilo es mediado por una acción directa del fármaco o indirecta a través de la modulación del sistema nervioso autónomo.



## CONCLUSIONES



En el presente estudio hemos analizado los efectos del remifentanilo, opioide de vida media corta, en el sistema de conducción cardiaco en su asociación con dos agentes anestésicos de uso concomitante y representativos de la práctica anestésica moderna: el propofol y el sevoflurano. Con nuestro protocolo de estudio y metodología empleada hemos obtenido unos resultados que podemos elevar a conclusiones y que pasamos a enumerar:

#### Primera

- En el modelo experimental porcino utilizado, el remifentanilo asociado a propofol o a sevoflurano produjo importantes efectos electrofisiológicos a diversos niveles de las estructuras cardiacas.

#### Segunda

- El remifentanilo a dosis clínicas de  $0,5 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  provocó una depresión significativa de la función sinusal tanto en los parámetros que evalúan el automatismo como los que evalúan la conducción sinoatrial. Estos cambios se manifestaron de forma independiente al anestésico asociado: propofol o sevoflurano.

#### Tercera

- El remifentanilo, en las dosis mencionadas, produjo una afectación intensa de la función nodal, aumentando los tiempos de conducción, la refractariedad nodal y alargando el punto de Wenckebach. Esta depresión de la función nodal fue manifiesta tanto en su asociación con propofol como con sevoflurano.

#### Cuarta

- El remifentanilo no afectó a la conducción infranodal tanto en su combinación con propofol como con sevoflurano.

#### Quinta

- El remifentanilo asociado al propofol no afectó la refractariedad auricular, que por el contrario, se vio prolongada en su combinación con sevoflurano. No obstante, el análisis de la diferencia en el cambio porcentual producido en la refractariedad auricular con ambos agentes anestésicos, no alcanzó significación estadística.

#### Sexta

- El remifentanilo, a las dosis empleadas y asociado a propofol produjo una prolongación modesta pero significativa de la refractariedad ventricular, este cambio no fue observado en su asociación con sevoflurano.

#### Séptima

- De ser extrapolables los hallazgos manifestados en nuestro modelo experimental a la práctica clínica humana, el remifentanilo debería usarse con cautela en pacientes con bradiarritmias espontáneas. Esta precaución debería considerarse tanto en su asociación con el agente intravenoso propofol como con el inhalatorio sevoflurano.

## Octava

- En el contexto clínico ante la aparición de una bradiarritmia grave en un paciente bajo tratamiento anestésico con remifentanilo, este debe ser considerado como uno de los posibles agentes causantes de esta complicación.

## Novena

- Los resultados obtenidos obligan a ser especialmente cuidadosos con la utilización de remifentanilo en pacientes con disfunción sinusal previa o en tratamiento concomitante con fármacos tales como betabloqueantes, amiodarona o antagonistas del calcio. Esta precaución es extrapolable en su utilización concomitante con propofol o sevoflurano.

## Décima

- Igualmente debe aconsejarse precaución con el uso de remifentanilo durante aquellos escenarios clínicos en los que exista un elevado tono vagal, tales como la cirugía ocular o de carótida, en el contexto de una hipotermia grave, en la hipertensión intracraneal, así como si concurre con la administración de fármacos parasimpaticomiméticos.



# RESUMEN



## INTRODUCCIÓN

La analgesia y la disminución de la respuesta al estrés son componentes esenciales de la anestesia general junto a la pérdida de conciencia y la ausencia de movimiento. Los fármacos utilizados para conseguir la antinocicepción desde la inducción anestésica hasta la finalización del procedimiento quirúrgico son los opioides, administrados así mismo, durante el postoperatorio para control del dolor moderado y severo.

El remifentanilo es un opioide ampliamente implantado en la práctica clínica anestésica. Sin embargo, el remifentanilo puede provocar bradiarritmias e hipotensión, que se producen en mayor cuantía e intensidad con dosis elevadas, administración en bolo, pacientes hipovolémicos, uso concomitante de fármacos parasimpaticomiméticos, uso concomitante de fármacos betaantagonistas y vasodilatadores en general. Estas bradiarritmias, e incluso asistolias cuando ocurren pueden provocar un deterioro hemodinámico importante que requerirá un manejo y tratamiento inmediatos, fundamentalmente en pacientes con enfermedad cardiovascular asociada.

El conocimiento de cómo actúa el remifentanilo en las propiedades eléctricas del corazón es fundamental para conseguir prevenir y tratar correctamente estas bradiarritmias y trastornos de conducción asociadas a su uso. Sin embargo, este conocimiento electrofisiológico es actualmente limitado.

El efecto del remifentanilo en el sistema de conducción cardiaco ha sido parcialmente estudiado por nuestro grupo de investigación en un modelo experimental porcino en el que se anestesió a los animales con propofol. Los resultados obtenidos mostraron que el remifentanilo asociado a propofol producía una depresión significativa de la función sinusal y de la conducción auriculoventricular en comparación con el propofol aislado. La interpretación de estos hallazgos planteó la alternativa entre un efecto intrínseco del remifentanilo, o un efecto sinérgico entre propofol y remifentanilo de forma que se potencien mutuamente. La mejor manera de

aclarar esta disyuntiva sería estudiar la asociación del remifentanilo con otro fármaco anestésico, químicamente diferente. Si el efecto del remifentanilo se mantiene es más probable un efecto intrínseco, mientras que si era por sinergismo con propofol, el efecto se verá disminuido o desaparecido. Esto justifica la presente tesis en la que pretendemos comparar los efectos ya descritos del remifentanilo y propofol con los de su asociación con otro agente anestésico prototipo de la anestesia clínica inhalatoria: el sevoflurano.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

El estudio se ha realizado en treinta y seis cerdos de la raza Mini Pig mediante anestesia general con intubación orotraqueal. A los animales se les insertó catéteres de electroestimulación a través de un acceso venoso femoral. Se realizaron dos grupos consecutivos de dieciocho animales cada uno:

**A/ Grupo propofol.** En este grupo los animales recibieron propofol en la inducción anestésica y el mantenimiento anestésico se llevó a cabo también con propofol.

**B/ Grupo sevoflurano.** En este grupo los animales recibieron propofol en la inducción anestésica y el mantenimiento anestésico se llevó a cabo con sevoflurano.

En ambos grupos tras practicar la instrumentación necesaria se procedió a realizar un estudio electrofisiológico con el animal anestesiado con uno de los dos agentes anestésicos: propofol o sevoflurano, denominándose **protocolo propofol o protocolo sevoflurano**. A continuación se administró remifentanilo en dosis bolo de  $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ , y posteriormente una perfusión de  $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , realizándose un nuevo estudio electrofisiológico idéntico al efectuado previamente que se denominaron: **protocolo propofol + remifentanilo o protocolo sevoflurano + remifentanilo**.

La instrumentalización consistió en la introducción de los electrocatéteres de estimulación y registro, avanzándose dos o tres catéteres por la vena femoral, bajo control fluoroscópico hasta lograr su correcta

colocación en la parte alta de la aurícula derecha y en la unión aurícula-ventricular derecha a nivel de la zona donde se registra la activación del haz de His. Cuando se introdujeron tres catéteres el tercero de ellos se colocó en el ápex del ventrículo derecho.

Cada protocolo valoró parámetros tanto de la función del nodo sinusal como de la función del nodo AV, del sistema His-Purkinje y la refractariedad auricular y ventricular. En primer lugar, se obtuvo un registro para medir el ciclo sinusal basal, así como los intervalos **AH** y **HV** durante el ritmo sinusal. Antes de iniciar la estimulación se obtuvieron los valores del **umbral** tanto auricular como ventricular. La estimulación eléctrica se realizó con impulsos cuadrangulares, de una amplitud igual al doble del umbral diastólico.

Se introdujeron trenes de impulsos auriculares a múltiples ciclos de estimulación, desde ciclos próximos al sinusal, hasta ciclos de 300 ms o aquellos necesarios para identificar el punto de Wenckebach. Se realizó la técnica de extraestímulo auricular, con extraestímulos únicos con acoplamiento descendente de 10 en 10 ms hasta alcanzar la refractariedad auricular, siempre precedidos de un tren de ocho impulsos auriculares con ciclos de 600 y 400 ms. Se realizó la técnica del extraestímulo ventricular, con extraestímulos únicos a nivel del ápex del ventrículo derecho, con extraestímulos únicos con acoplamiento descendente de 10 en 10 ms hasta alcanzar la refractariedad ventricular, siempre precedidos de un tren de ocho impulsos ventriculares con ciclos de 600 y 400 ms.

Los parámetros estudiados fueron los siguientes:

- Valoración de la función sinusal: Longitud del ciclo sinusal (LCS), estudio del tiempo de recuperación del nodo sinusal (TRNS) y del TRNS corregido (TRCNS), y estudio de la conducción sinoauricular medido mediante el tiempo de conducción sinoauricular (TCSA).
- Evaluación de la función del nodo AV: Medición del intervalo AH, estudio de la refractariedad del nodo AV mediante el periodo refractario del nodo AV (PRNAV) y Punto de Wenckebach nodal.

- Evaluación de la función del sistema His-Purkinje: Medida del intervalo HV.
- Evaluación de la fisiología eléctrica auricular y ventricular: periodo refractario de aurícula derecha (PREAD), periodo refractario de ventrículo derecho (PRVD).

## RESULTADOS

Desde el punto de vista hemodinámico los animales se mantuvieron estables durante todas las fases del estudio, apreciándose un descenso significativo en la frecuencia cardiaca después de la infusión de remifentanilo en ambos grupos de animales, mientras que los valores de la presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y media fueron similares en ambos periodos del estudio.

El remifentanilo produjo en ambos grupos (propofol+remifentanilo y sevoflurano+remifentanilo) un aumento estadísticamente significativo en diversos parámetros de la función sinusal como la longitud del ciclo sinusal, el tiempo de conducción sinoauricular, el tiempo de recuperación del nodo sinusal y el tiempo de recuperación corregido del nodo sinusal.

De igual manera, en ambos grupos se observaron aumentos en los parámetros de función nodal como el intervalo AH, AV, el punto de Wenckebach y los periodos refractarios nodales.

Sin embargo, el remifentanilo no produjo diferencias estadísticamente significativas en la conducción His-Purkinje.

En cuanto a los periodos refractarios auriculares, la asociación de propofol y remifentanilo no los modificó, y sin embargo, la asociación de sevoflurano y remifentanilo sí prolongó la refractariedad auricular.

En cambio, al analizar la refractariedad ventricular observamos un efecto diferente, ya que esta sólo se prolongó en el grupo propofol y remifentanilo.

Cuando evaluamos de forma comparativa los incrementos porcentuales producidos al administrar remifentanilo en los diferentes parámetros electrofisiológicos estudiados en los dos grupos, no se observaron diferencias significativas con la administración de remifentanilo en ninguno de los parámetros electrofisiológicos evaluados, excepto en el PREVD que sólo se prolongó en los animales del grupo anestésico propofol.

## CONCLUSIONES

En el modelo experimental porcino utilizado, el remifentanilo asociado tanto a propofol como a sevoflurano produjo importantes efectos electrofisiológicos a diversos niveles de las estructuras cardíacas.

El remifentanilo a dosis clínicas de  $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  provocó una depresión significativa de la función sinusal y nodal, manifestándose de forma independiente al anestésico asociado: propofol o sevoflurano.

El remifentanilo no afectó a la conducción infranodal, tanto en su combinación con propofol como con sevoflurano.

El remifentanilo asociado al propofol no afectó la refractariedad auricular, que por el contrario se vio prolongada en su combinación con sevoflurano. No obstante, el análisis de la diferencia en el cambio porcentual producido en la refractariedad auricular con ambos agentes anestésicos, no alcanzó significación estadística.

El remifentanilo, a las dosis empleadas y asociado a propofol produjo una prolongación modesta pero significativa de la refractariedad ventricular, este cambio no fue observado en su asociación con sevoflurano.

De ser extrapolables los efectos encontrados en el modelo experimental a la clínica humana, el remifentanilo debería utilizarse con cautela en pacientes con bradiarritmias espontáneas o en pacientes que presenten medicación betabloqueante o parasimpaticomimética concomitante.

En el contexto clínico, ante la aparición de una bradiarritmia grave en un paciente bajo tratamiento anestésico con remifentanilo, este debe ser considerado como uno de los posibles agentes causantes de esta complicación. Esta precaución es extrapolable en su utilización concomitante con propofol o sevoflurano.

## BIBLIOGRAFÍA



Allison C.E, De Lange J,J, Koole F.D, Zuurmond W.W.A, Ros H.H, van Schagen N.T. A comparison of the incidence of the oculocardiac and oculo-respiratory reflexes during sevoflurane or halothane anesthesia for strabismus surgery in children. *Anesth Analg* 2000;90:306-310.

Antoni H. Function of the heart. En: Schmidt RF, Thews G, editors. *Human Physiology*. 2nd Edn. Berlin: Springer-Verlag; 1989.p.439-69.

Amin HM, Sopchak AM, Esposito BF, Henson LG, Batenhorst RL, Fox AW, Camporesi EM. Naloxone-induced and spontaneous reversal of depressed ventilatory responses to hypoxia during and after continuous infusion of remifentanyl or alfentanil. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274(1): 34-9.

Atlee JL III, Bosnjak Z. Mechanisms for cardiac dysrhythmias during anesthesia. *Anesthesiology* 1990;72:347-374.

Atlee JL III, Bosnjak Z, Yeager TS. Effects of diltiazem, verapamil, and inhalation anesthetics on electrophysiologic properties affecting reentrant supraventricular tachycardia in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 1990;72:889-901.

Atlee JL.III, Brownlee SW, Burstroms RE. Conscious-state comparisons of the effects of inhalational anesthetics on specialized atrioventricular conduction times in dogs. *Anesthesiology* 1986;64:703-710.

Atlee JL.III, Rusy BF. Atrioventricular conduction times and atrioventricular nodal conductivity during enflurane anesthesia in dogs. *Anesthesiology* 1977;47:498-503.

Akca O, Melicsek M, Scheck T, Hellagner K, Arkilic CF, Kurz A et al. Postoperative pain and subcutaneous oxygen tension. *Lancet* 1999; 3;

354(9172): 41-2.

Babenco HD, Conard PF, Gross JB. The pharmacodynamic effect of remifentanyl bolus on ventilatory control. *Anesthesiology* 2000;92(2):393-8.

Bailey PL, Talmage DE, Stanley TH. Intravenous opioid anesthetics. En: Miller RD, editor. *Miller Anesthesia*. 5th Edn. New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 273-376.

Benthuysen JL, Smith NT, Sanford TJ, Head N, Dec-Silver H. Physiology of alfentanil-induced rigidity. *Anesthesiology*. 1986; 64(4): 440-6.

Bergey JL, Nocella K, McCallum JD: Acute coronary artery occlusion-reperfusion-induced arrhythmias in rats, dogs and pigs: Antiarrhythmic evaluation of quinidine, procainamide and lidocaine. *Eur J Pharmacol* 1982;81:205-16

Bernard J. M, Wouters PF, Doursout M.F, Florence B, Chelly JE, Merin RG. Effects of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dog. *Anesthesiology* 1990;72:659-62.

Besse D, Lombard MC, Zajac JM, Roques BP, Besson JM. Pre and postsynaptic distribution of mu, delta, kappa receptors in the superficial layers of the cervical dorsal horn of the rat spinal cord. *Brain Res* 1990 25; 521(1-2):15-22.

Blair JR, Pruett JK, Introna RPRJ, Balsler JS. Cardiac electrophysiologic effects of fentanyl and sufentanil in canine cardiac Purkinje fibers. *Anesthesiology* 1989;71:565-570.

Blair JR, Pruett JK, Crumrine RS, Balsler JJ. Prolongation of QT interval in association with the administration of large doses of opiates.

Anesthesiology 1997;67:442-443.

Bohn LM, Gainetdinov RR, Lin FT, Lefkowitz RJ, Caron MG. Mu-Opioid receptor desensitization by  $\beta$ -arrestin-2 determines morphine tolerance but no dependence. *Nature* 2000;7,408(6813):720-3.

Boschert K, Flecknell PA, Fosse RT, Framstad T, Ganter M, Sjøstrand U, et al. Ketamine and its use in pigs. *Lab Anim* 1996;30:209-19.

Burjorjje JE, Milne B. Propofol for electrical storm: a case report of cardioversion and suppression of ventricular tachycardia by propofol. *Can J Anaesth* 2002;49:973-977.

Brunner MD, Braithwaite P, Jhaveri R, McEwan AI, Goodman DK, Smith LR, et al. The MAC reduction of isoflurane by sufentanil. *Br J Anaesth* 1994;72(1):42-6.

Camu F, Royston D. Inpatient experience with remifentanyl. *Anesth Analg* 1999; 89 (4 Suppl): S15-21.

Carrasco MS, Segura D, Marengo ML, Martín ML. Propofol. Un agente intravenoso nuevo. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1991;38:173-181.

Chauvin M. Pharmacologie des morphiniques et des antagonistes de la morphine. *Encycl. Med. Chir. Paris, Anesthésie-Réanimation*, 36-371-A-10. 1995, 18p.

Chavanaz C, Tirel O, Wodey E, Bansard J.Y, Senhadji L, Robert J.C, Ecoffey C. Haemodynamic effects of remifentanyl in children with and without intravenous atropine. An echocardiographic study. *Br J Anaesth* 2005;94(1):74-9.

Coda BA. Opioids. En: Barassh PG, Cullen BF, Stoelting RK editors. Clinical Anesthesia. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia; 2001.p.345-75.

Cockshott ID. Propofol ('Diprivan') pharmacokinetics and metabolism—an overview. Postgraduate Medical Journal 1985;61(Suppl 3):45-50.

Cockshott ID, Douglas EJ, Plummer GF, Simons PJ. The pharmacokinetics of propofol in laboratory animals. Xenobiotica 1992; 22:369-75.

Coda BA. Opioids. En: Barassh PG, Cullen BF, Stoelting RK editors. Clinical Anesthesia. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 2001.p.345-75.

Conseiller C, Desmonts JM, Haberer JP, Duvaldestin P, Servin F, Feiss P, et al. Du bon usage de Diprivan® (propofol) en anesthésie. Résumé des recommandations. Ann. Fr. Anesth. Réanim 1994;13:442-46

Cosín Aguilar J, García Civera R, Cabades O'Callaghan A. Electrofisiología celular cardiaca. En: García Civera R, Cabades A, Cosín J, editors. Automatismo y Conducción Cardiacos. Barcelona: MCR;1988.p.15-29.

Cosín J, Salvador A, Garrido J, Olagüe de Ros J, Algarra F. Fenómeno de Wenckebach intraauricular. Aportación de un caso. Rev Esp Cardiol 1976;29:465-69.

Cox EH, Langemeijer MW, Gubbens-Stibbe JM, Muir KT, Danhof M. The comparative pharmacodynamics of remifentanyl and its metabolite,

GR90291, in a rat electroencephalographic model. *Anesthesiology* 1999; 90(2):535-44.

Cullen PM, Turtle M, Prys-Roberts C, Way WL, Dye J. Effects of propofol anesthesia on baroreflex activity in humans. *Anesth Analg* 1987;66:1115-1120.

Davies MJ, Anderson RH, Becker AE. The conduction system of the heart. London: Butterworth Co; 1983.

Davis PJ, Lerman J, Suresh S et al. A randomized multicenter study of remifentanyl compared with alfentanil, sevoflurane, or propofol in anesthetized pediatric patients undergoing elective strabismus surgery. *Anesth Analg* 1997;84(5): 982-9.

Delgado-Herrera L, Ostroff R.D, Rogers S.A. Sevoflurano: Una aproximación al anestésico inhalatorio ideal. Revisión farmacológica, farmacoeconómica y clínica. *CNS Drug Review* 2001;7(1)48-126.

Denes P, Wu, Dhingra R, Pietras RJ, Rosen KN. The effects of cycle length on cardiac refractory periods in man. *Circulation*.1974; 49(1): 32-41.

Dershwitz M, Randel GI, Rosow CE, Fragen RJ, Connors PM, Librojo ES, et al. Inicial clinical experience with remifentanyl, a new opioid metabolized by esterases. *Anesth Analg* 1995; 81(3): 619- 23.

Dershwitz M, Hoke JF, Rosow CE, Michałowski P, Connors PM, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl in volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology* 1996; 84(4): 812-20.

Desmots JM, Conseiller C. Atelier: Diprivan®. Editorial. *Ann. Fr. Anesth. Réanim. Editorial*.1994;13(4):441

DeSouza G, Lewis MC, Terriet MF. Severe bradycardia after remifentanyl. *Anesthesiology* 1997; 87(4): 1019-20.

Dhingra RC, Winslow E, Puget J, Rahimtoola S, Rosen KM. The effect of isoproterenol on atrioventricular and intraventricular conduction. *Am J Cardiol* 1973; 32(5): 629-36.

Dickenson AH. Mechanism of the analgesic actions of opiates and opioids. En: Wells JC, Woolf CJ editors. *Pain mechanisms and management*. British Medical Bulletin. New York: Churchill Livingstone; 1991.p.690-702

Duthie DJR, Muir KT, Baddoo HHK, Doyle AR, Stevens JJWM, Kirkham AJT, et al. Remifentanil is not metabolized by the lung (abstract). *Anesthesiology* 1995; 83: A324

Duvaldestin P. Effets respiratoires du propofol. *Ann Fr Anesth Réanim* 1987; 6:226-7.

Ebert TJ, Muzi M, Berens R, Goff D, Kampine JP. Sympathetic response to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology* 1992;76:725-733.

Ebert TJ, Muzi M. Propofol and autonomic reflex function in humans. *Anesth Analg* 1994;78:369-75.

Ebert TJ, Muzi M, Lopatka CW. The neurocirculatory responses to sevoflurane anesthesia in humans: A comparación to desflurane. *Anesthesiology* 1995;83:88-95.

Ebert TJ, Harkin CP, Muzi M. Cardiovascular responses to sevoflurane: A review. *Anesth Analg* 1995;81(6S)S11-22.

Ebert TJ. Cardiovascular and autonomic effects of Sevoflurane. *Acta Anaesth Belg.* 1996;47:15-21.

Egan TD, Brock-Utne JG. Asystole after anesthesia induction with a fentanyl, propofol, and succinylcholine sequence. *Anesth analg* 1991;73(6): 818-20.

Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P, Hermann DJ, Muir KT, Stanski DR. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (GI87084B) in healthy adult males volunteers. *Anesthesiology* 1993;79(5):881-92.

Egan TD, Minto CF, Hermann DJ, Barr J, Muir KT, Shafer SL. Remifentanil versus alfentanil: comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1996;84(4): 821-33.

Egan TD, Huizinga B, Gupta SK, Jaarsma RL, Sperry RJ, Yee JB, et al. Remifentanil pharmacokinetics in obese versus lean patients. *Anesthesiology* 1998;89(3): 562-73.

Egan TD, Kern SE, Muir KT, White J. Remifentanil by bolus injection: a safety, pharmacokinetic, pharmacodynamic, and age effect investigation in human volunteers. *Br J Anaesth* 2004;92(3): 335-43.

Eger EI. Age, minimum alveolar anesthetic concentration, and minimum alveolar anesthetic concentration-awake. *Anesth Anal.* 2001;93(4):947-53.

Elliott P, O'Hare R, Bill K, Phillips A, Gibson F, Miirakhur R. Severe cardiovascular depression with remifentanilo. *Anest Analg* 2000;91(1): 58-

61.

Eyster JAE, Meek WJ. Experiments on the origin and propagation of the impulse of the heart. The point of primary negativity in the mammalian heart and spread of negativity to other regions. *Heart* 1914;5:119-35.

Erb TO, Kanter RJ, Hall JM, Gan TJ, Kern FH, Schulman SR. Comparison of electrophysiologic effects of propofol and isoflurane-based anesthetics in children undergoing radiofrequency catheter ablation for supraventricular tachycardia. *Anesthesiology* 2002;96(6):1386-94.

Fattorini f, Romano R, Ciccaglioni A, Pascarella MA, Rocco A, Mariani V, et al. Effects of remifentanil on human heart electrical system. *Minerva Anestesiol* 2003;69(9):673-9.

Feldman PL, James MK, Brackeen MF, Bilotta JM, Schuster SV, Lahey AP, et al. Design, síntesis, and pharmacological evaluation of ultrashort -to long- acting opioid analgesics. *J Med Chem* 1991;34(7):2202-8.

Florez J, Faura CC. Farmacología de los analgésicos opioides. En: Aliaga L, et al editors. *Tratamiento del dolor. Teoría y práctica*. Barcelona: Permanyer; 2002.p.85-111.

Forrest J, Cahalan M, Rehder K, Goldsmith C, Levy R, Strunin L, et al. Multicenter study of general anesthesia. II. Results. *Anesthesiology* 1990;72(2): 262-8.

Forrest J, Rehder K, Cahalan M, Goldsmith C: Multicenter study of general anesthesia. III. Predictors of severe perioperative adverse outcomes. *Anesthesiology* 1992;76(1): 3-15.

Foubert L, Reyntjens K, De Wolf D, Suys B, Moerman A, Motier E.

Remifentanil infusion for cardiac catheterization in children with congenital heart disease. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46(4):355-60.

Fujii K, Iranami H, Nakamura Y, Hatano Y. High dose remifentanil supresses sinoatrial conduction and sinus automaticity in pediatric patients under propofol-based anesthesia. *Anesthesia & analgesia* 2011;112(5):1169-1173.

Fukuda K. Anestésicos intravenosos opioides. En: Miller R.D, editors. *Miller Anestesia*. Madrid:Elsevier España; 2005.p379-437

Garcia Civera R, Ruiz R, Morell S, Sanjuán R, Martinez J, Botella S, et al. Garcia Civera. *Electrofisiología cardiaca y ablación*. Madrid. McGraw-Hill-Interamericana;1999.

Glass PB, Sebel PS, Rosow C, Payne F, Embree P, Sigl J. Do women wake up faster than men ? *Anesthesiology* 1996;85:A343.

Glass PS, Gan TJ, Howel S. A review of the Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Remitentanil. *Anesth Analg* 1999;89(4Suppl): S7-14.

Glass PS, Iselin-Chaves IA, Goodman D, Delong E, Hermann DJ. Determination of the potency of remifentanil compared with alfentanil using ventilatory depression as the mesure of opioid effect. *Anesthesiology* 1999;90(6):1556-63.

Gómez-Arnau J, Márquez-Montes J, Avello F. Fentanyl and droperidol effects on the refractoriness of the accessory pathway in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Anesthesiology* 1983;58(4):307-13.

Graf BM, Vicenzi MN, Bosnjak ZJ, Stowe DF. The comparative effects of equimolar sevoflurane and isoflurane in isolated hearts. *Anesth Analg*.

1995;81(5):1026-32.

Greco M, Landoni G, Biondi-Zoccai G, Cabrini L, Ruggeri L, Pasculli N, Giacchi V, Sayeg J, Greco T, Zangrillo A. Remifentanil in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012;26(1):110-6. Epub 2011 Aug 5.

Green DH, Townsend P, Bagshaw O, Stokes MA. Nodal rhythm and bradycardia during inhalation induction with sevoflurane in infants: a comparison of incremental and high-concentration techniques. *Br J Anaesth.* 2000;85(3):368-70.

Griffioen KJ, Venkatesan P, Huang ZG, Wang X, Bouairi E, Evans C, Gold A, Mendelowitz D. Fentanyl inhibits GABAergic neurotransmission to cardiac vagal neurons in the nucleus ambiguus. *Brain Research* 2004;8;1007(1-2):109-15.

Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000;93(2):409-17.

Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M. The effect of remifentanil on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg* 2000;90(1):161-7.

Gutiérrez L, Cinca J, Valle V, Cortadellas J, Candell J, Salas A, et al. Bloqueos tronculares. Estudio clínico y electrofisiológico. *Rev Esp Cardiol* 1980;33:25-32.

Guy J, Hindman BJ, Baker KZ, Borel Co, Maktabi M, Ostapkovich N, et al. Comparison of remifentanil and fentanyl in patients undergoing

craniotomy for supratentorial space-occupying lesions. *Anesthesiology* 1997;86(3):514-24.

Habib AS, Parker JL, Maguire AM, Rowbotham DJ, Thompson JP. Effects of remifentanil and alfentanil on the cardiovascular responses to induction of anaesthesia and tracheal intubation in the elderly. *Br J Anaesth* 2002;88(3):430-3.

Han DW, Park K, Jang SB, Kern SE. Modeling the effect of sevoflurane on corrected QT prolongation: a pharmacodynamic analysis. *Anesthesiology* 2010;113(4):806-11.

Hantler CB, Wilton N, Knight PR. Comparative effects of halothane, enflurane, and isoflurane on atrioventricular conductivity and subsidiary pacemaker function in dog. *Anesth Analg*. 1994; 79(3): 455-9.

Harkin CP, Pagel PS, Kersten JR, Hettrick DA, Warltier DC. Direct negative inotropic and lusitropic effects of sevoflurane. *Anesthesiology* 1994;81:156-67.

Hindman B, Warner D, Tood M, Maktabi M, Sckoll M, Brian E, et al. ICP and CPP effects of remifentanil and alfentanil (abstrac). *J Neurosurg Anesth* 1994;6(4):304.

Hoffman WE, Cunningham F, James MK, Baughman VL, Albrecht RF. Effects of remifentanil, a new short-acting opioid, on cerebral blood flow, brain electrical activity, and intracranial pressure in dog anesthetized with isoflurane and nitrous oxide, *Anesthesiology* 1993;79(1):107-13.

Hoke JF, Shlugman D, Dershwitz M, Michałowski P, Malthouse-Dufore S, Connors PM, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in persons with renal failure compared with healthy

volunteers. *Anesthesiology* 1997;87(3):533-41.

Hoke JF, Cunningham F, James MK, Muir KT, Hoffman WE. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl, its principle metabolite (GR90291) and alfentanil in dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;281(1):226-32.

Holmstrom A, Akeson J. Cerebral blood flow at 0.5 and 1 minimal alveolar concentrations of desflurane or sevoflurane compared with isoflurane in normoventilated pigs. *J Neurosurg Anesthesiol* 2003;15:90-7.

Horiguchi T, Nishikawa T. Heart rate response to intravenous atropine during propofol anesthesia. *Anesth Analg*. 2002;95:389-392.

Hug CC, McLeskey CH, Nahrwold ML, Roizen MF, Stanley TH, Thisted RA, et al. Hemodynamic effects of propofol: data from over 25,000 patients. *Anesth Analg* 1993;77(suppl) : S21-S29.

Hughes HC: Swine in cardiovascular research. *Lab Anim Sci* 1986;36:348-50.

Hugues MA, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetics drugs. *Anesthesiology* 1992;76: 334-341.

Ikeno S, Akazawa S, Shimizu R, Nakaigawa Y, Ishii R, Inoue et al. Propofol does not affect the canine cardiac conduction system under autonomic blockade. *Can J Anesth* 1999;46(2):148-153.

Irisawa H, Hagiwara N. Ionic current in sinoatrial node cells. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1991; 2:531-40.

Jaffe JH, Martin WR. Opioids analgesics and antagonist. *En Gilman*

AG, Goodman LS, Rall TW, et al editors. The pharmacological basis of therapeutics. New York: Macmillan;1985.p.473

James TN, Scherf L, Fine G, Morales AR. Comparative ultrastructure of the sinus node in man and dog. *Circulation* 1966;34(1): 39-63.

James MK, Feldman PL, Schuster SV, Bilotta JM, Brackeen MF, Leighton HJ. Opioid receptor activity of GI 87084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues. *J Pharmacol Exp Ther* 1991;259(2):712-18.

James DH, Mark J.C, David X.S, Philippe R.H. Effects of isoflurane and sevoflurane on intracellular calcium and contractility in pressure-overload hypertrophy. *Anesthesiology* 2004;101:675-86.

Jang JL, MacLeod BA, Walker MJA. Effects of halogenated hydrocarbon anesthetic on responses to ligation of coronary artery in chronically prepared rats. *Anesthesiology* 1983; 59:309-315.

Janse MJ, Van Capelle FJ, Anderson RH, Touboul P, Billette J. Electrophysiology and structure of atrioventricular node of the isolated rabbit heart. En: Wellens HJJ, Lie KI, editors. *The conduction system of the heart*. Leiden: Stenfer Kroesse. 1976.p.296-315.

Jose AD. Effect of combined sympathetic and parasympathetic blockade on heart rate and cardiac function in man. *Am J Cardiol* 1966; 8(3): 476-8.

Josephson ME. *Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations*. Philadelphia: Lea & Febiger. 1993.

Kanaya N, Hirata N, Kurosawa S, Nakayama M, Namiki A. Differential effects of propofol and sevoflurane on heart rate variability. *Anesthesiology* 2003;98:34-40.

Kamijo Y, Goto H, Nakazawa K, Benson KT, Arakawa K. Arterial baroreflex attenuation during and after continuous propofol infusion. *Can J Anaesth* 1992;39:987-91.

Kan RE, Hughes SC, Rosen MA, Kessin C, Preston PG, Lobo EP. Intravenous remifentanyl: placental transfer, maternal and neonatal effects. *Anesthesiology* 1998;88(6): 1467-74.

Kannan S, Sherwood N. Termination of supraventricular tachycardia by propofol. *Br J Anaesth* 2002;88:874-875.

Kazmaier S, Haneckop G, Buhre W, Weyland A, Busch T, Radke OC, Zoelffel R, Sonntag H. Myocardial consequences of remifentanyl in patients with coronary artery disease. *Br J Anaesthesia* 2000;84(5):578-83.

Kersten J. R, Brayer A.P, Pagel P. S. Tessmer J.P, Warltier D.C. Perfusion of ischemic myocardium during anesthesia with sevoflurane. *Anesthesiology* 1994; 81:995-1004.

Klemola UM, Hiller A. Tracheal intubation after induction of anesthesia in children with propofol-remifentanyl or propofol-rocuronium. *Can J Anaesth* 2000; 47(9):854-9.

Kojima A, Kitagawa H, Omatsu-Kanbe M, Matsuura H, Nosaka S. *Br J Pharmacol* 2012;22. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.01914.x. (Epub ahead of print)

Komatasu R, Turan AM, Orhan-Sungur M, McGuire J, Radke OC, Apfel CC. Remifentanyl for general anaesthesia: a systematic review.

Anaesthesia 2007; 62(12):1266-80

Konishi T. Electrophysiological considerations on sick sinus syndrome. Jpn Circ J 1976; 40(3): 194-201.

Kurdi O, Deleuze A, Marret E, Bonnet F. Asystole during anaesthetic induction with remifentanyl and sevoflurane. Br J Anaesth 2001; 87(6):943.

Kundra P, Vinodhadevi V, Arimanickam G. Sevoflurane-induced arrhythmia in an adult and a child. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2011;27(2):269-71.

Lang E, Kapila A, Shlugman D, Hoke JF, Sebel PS, Glass PS. Reduction of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanyl. Anesthesiology 1996;85(4):721-8.

Lange G. Actions of driving stimuli from intrinsic and extrinsic sources on in situ cardiac pacemaker tissues. Circ Res 1965;17(5):449-59.

Langley MS, Heel RC. Propofol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use as an intravenous anaesthetic. Drugs 1988;35:334-372.

Larach DR, Schuler HG. Direct vasodilation by sevoflurane, isoflurane and halothane alters coronary flow reserve in the isolated rat heart. Anesthesiology 1991;75(2):268-78.

Lau W, Kovoov P, Ross DL. Cardiac electrophysiologic effects of midazolam combined with fentanyl. Am J Cardiol. 1993;15; 72(2): 177-82.

Lavoie J, Walsh E.P, Burrows F.A, Laussen P, Lulu J.A, Hansen D.D. Anesthesiology 1995;82:884-887.

Laxenaire MC, Mata-Bermejo E, Moneret-Vautrin DA, Gueant JL. Life-threatening anaphylactoid reactions to propofol (Diprivan<sup>®</sup>). *Anesthesiology* 1992; 77: 275-280.

Lecomte PV, Hacker A, Kojda G, De Hert S.G. The negative inotropic effects of sevoflurane is not mediated through nitric oxide synthase in rat papillary muscle. *Acta Anaesth Belg* 2003;54:25-32.

Lema G, Sacco C, Urzua J. Bradycardia following induction with alfentanil and vecuronium. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1992; 6 (6): 774-5.

Lehmann A, Boldt J, Zeitler C, Thaler E, Werling Ch. Total intravenous anesthesia with remifentanyl and propofol for implantation of cardioverter-defibrillators in patients with severely reduced left ventricular function. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999;13(1):15-9.

Lévêque M, Rokotoseheno JC, Mimouni F, Rouffy P, Égreteau JP. Effets du propofol sur la pression intraoculaire au cours de l'induction anesthésique. *Ann. Fr. Anesth. Réanim* 1987;6:306-308.

Lewis T, Oppenheimer BS, Oppenheimer A. The site of origin of the mammalian heart beat: the pacemaker in dog. *Heart* 1910; 2:147-69.

Liu WS, Bidway AV, Stanley TH, Isern-Amaral J. Cardiovascular dynamics after large doses of fentanyl and fentanyl plus N<sub>2</sub>O in the dog. *Anesth Analg.* 1976; 55(2): 168-72.

López Merino V, Ferrero JA. Conducción auriculoventricular normal. Propiedades funcionales del Sistema de Conducción Humano. En García Civera R, Sanjuán R, Llavador J, editors. *Electrofisiología Cardíaca Clínica*. Barcelona: Sandoz; 1997.p.47-72.

Lu HH. Shifts in pacemaker dominance within the sinoatrial region of cat and rabbit hearts resulting from increase of extracellular potassium. *Circ res* 1970;26(3):339-46.

Luis A, Shoei K, Alan B, Rama S. Electrophysiologic effects of propofol on the normal cardiac conduction system. *Cardiology* 1996;87:319-324.

Malan T.P, DiNardo J.A. Isner R.J. Cardiovascular effects of sevoflurane compared with those of isoflurane in volunteers. *Anesthesiology* 1995;83(5):918-928.

Mandel W, Hayakawa H, Danzig R, Marcus HS. Evaluation of sinoatrial node function in man by overdrive suppression. *Circulation* 1971;44(1):59-66.

Mangano DT, Siliciano D, Hollenberg M, Leung JM, Browner WS, Goehner P, et al. Postoperative myocardial ischemia. Therapeutic trial using intensive analgesia following surgery. The Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group. *Anesthesiology* 1992;76(3):342-53.

Manohar M, Parks CM. Porcine systemic and regional organ blood flow during 1.0 and 1.5 minimum alveolar concentrations of sevoflurane anesthesia without and with 50% nitrous oxide. *J. Pharmacol Exp Ther* 1984;231:640-8.

Martin J.L, Njoku D.B. Metabolismo y toxicidad de los anestésicos inhalatorios modernos. En Miller RD editors. *Miller anestesia*. Madrid:Elsevier España; 2005.p. 231-272.

Martin WR, Eades CG, Thompson JA, Huppler RE, Gilbert PE. The effects of morphine and nalorphine-like drugs in the non-dependent and morphine dependent chronic spinal dog. *J Pharmacol Exp Ther*

1976;197(3):517-32.

Martin-Cancho MF, Carrasco Jimenez Ms, Lima JR, Ezquerria LJ, Crisóstomo V, Usón-Gargallo J. Assessment of the relationship of bispectral index values, hemodynamic changes, and recovery times associated with sevoflurane or propofol anesthesia in pigs. *Am J Vet Res* 2004; 65:409-16.

McEwan AI, Smith C, Dyar O, Goodman D, Smith LR, Glass PS. Isoflurane minimum alveolar concentration reduction by fentanyl. *Anesthesiology* 1993;78(5):864-9.

McHale SP, Konieczko K. Anaphylactoid reaction to propofol. *Anaesthesia* 1992; 47:864-65.

McIntosh M, Kane K, Parratt J. Effects of selective opioid receptor agonist and antagonists during myocardial ischaemia. *Eur J Pharmacol* 1992;210:37-44

Minto CF, Schnider TW, Cohane CA, Gambus PL, Lemmens H, Shafer SL. The hemodynamic effects of remifentanyl in volunteers over 70 years (abstract). *Anesthesiology* 1994; 81: A11.

Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJ, Gambus PL, et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development. *Anesthesiology* 1997; 86(1): 10-23.

Miró O, de Red G, Fontanals J. Cessation of paroxysmal atrial fibrillation during acute intravenous propofol administration. *Anesthesiology* 2000; 92:910.

Möllhoff T, Herregods L, Moerman A, Blake D, MacAdams C, Demeyere R, Kirno K, Dybvik T, Shaikh S and the Remifentanil Study Group. Comparative efficacy and safety of remifentanil and fentanyl I “fast track” coronary artery bypass graft surgery: a randomized, double-blind study. *Br J Anaesth* 2001; 87(5):718-26.

Moore K, Howie MD, Jopling MW, Lanzerotte MJ, Romanelli VA, Kelly WB. EEG characteristics during continuous infusion of remifentanil for CABG surgery (abstract). *Anesthesiology* 1995; 83: A377.

Morady F, DiCarlo L.A, Halter J.B, Buitleir M, Krol R.B, Baerman J.M. The Plasma Catecholamine Response to Ventricular Tachycardia Induction and External Countershock During Electrophysiologic Testing. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:584-91.

Myerburg RJ. The gating mechanism in the distal atrioventricular conducting system. *Circulation* 1971;43(6):955-60.

Myles PS, Hunt JO, Fletcher H, Watts J, Bain D, Silvers A, Buckland MR. Remifentanil, fentanyl, and cardiac surgery: A double-blinded, randomized, controlled trial of costs and outcomes. *Anesth Analg* 2002; 95(4):805-12.

Napolitano CA, Raatikainen PMJ, Martens JR, Dennis D M. Effects of Intravenous Anesthetics on Atrial Wavelength and Atrioventricular Nodal Conduction in Guinea Pig Heart: Potential Antidysrhythmic Properties and Clinical Implications. *Anesthesiology* 1996;85:393-402.

Nakaigawa Y, Akazawa S, Shimizu R, Ishii R, Yamato R. Comparison of the Effects of Halothane, Isoflurane, and Sevoflurane on Atrioventricular Conduction Times in Pentobarbital-Anesthetized dogs. *Anesth Analg* 1995;81:249-53.

Nakao S, Hatano K, Sumi C, Masuzawa M, Sakamoto S, Ikeda S, et al. Sevoflurane causes greater QTc interval prolongation in elderly patients than in younger patients. *Anesth Analg* 2010;110(3):775-9.

Navarro R, Weiskopf RB, Moore MA, Lockhart S, Eger EI 2nd, Koblin D, et al. Humans anesthetized with sevoflurane or isoflurane have similar arrhythmic response to epinephrine. *Anesthesiology* 1994;80(3):545-9.

Narula OS, Samet P, Javier RP. Significance of the sinus node recovery time. *Circulation*. 1972;45(1):140-58.

Narula OS, Shantho N, Vasquez M, Towne WD, Linhart JW. A new method for measurement of sinoatrial conduction time. *Circulation* 1978;58(4):706-14.

Nieto J, Gascón D, Vázquez R, Errazquin F. Estudio comparativo de la conducción ventrículo-auricular. En: García Civera R, Cabadés A, Cosín J editors. *Automatismo y conducción*. Barcelona: MCR; 1987.p. 313-23.

Niksch A, Liberman L, Clapcich A, Schwarzenberger J, Silver E, Pass R. Effects of remifentanil anaesthesia on cardiac electrophysiologic properties in children undergoing catheter ablation of supraventricular tachycardia. *Pediatr Cardiol* 2010;31:1079-1082.

Ostapkovich ND, Baker KZ, Fogarty-Mack P, Sisti MB, Young WL. Cerebral blood flow and CO<sub>2</sub> reactivity is similar during remifentanil/N<sub>2</sub>O and fentanyl/N<sub>2</sub>O anesthesia. *Anesthesiology* 1998;89(2):358-63.

Pires LA, Huang SK, Wagshal AB, Kulkarni RS. Electrophysiological effects of propofol on the normal cardiac conduction system. *Cardiology* 1996;87(1):319-24.

Pitsiu M, Wilmer A, Boderham A, Breen D, Bach V, Bonde J, et al. Pharmacokinetics of remifentanil acid, in ICU patients with renal impairment. *Br J Anaesth* 2004;92(4):493-503.

Pitts MC, Palmore, MM, Salmenpera MT, Kirkhart BA, Hug CC. Hemodynamic effects of intravenous GI 87084B (GI) in patients undergoing elective surgery (abstract). *Anesthesiology* 1992; 77: A101.

Quasha AL, Eger EI II, Tinker JH. Determination and applications of MAC. *Anesthesiology* 1980;53:315.

Reid C, Crosby E, Reid D. Sinus arrest following administration of alfentanil. *Can J Anaesth* 1991; 38:540-1.

Reid JE, Mirakhor RK. Bradycardia after administration of remifentanyl. *Br J Anaesth*. 2000;84(3):422-3.

Reitan JA, Stenger KB, Wymore MC, Martucci RW. Central vagal control of fentanyl-induced bradycardia during halothane anesthesia. *Anesth Analg*. 1978; 57(1): 31-6.

Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, McEvoy MD. Anestésicos intravenosos no opioides. En: Miller R.D, editors. *Miller Anestesia*. Madrid:Elsevier España; 2005.p. 317-378.

Reyntjens K, Foubert L, De Wolf D, Vanlerberghe G, Mortier E. Glycopyrrolate during sevoflurane-remifentanil-based anaesthesia for cardiac catheterization of children with congenital heart disease. *Br J Anaesth* 2005;95(5):680-4.

Riou B, Besse S, Lecarpentier Y, Viars P. In vitro effects of propofol on rat myocardium. *Anesthesiology* 1992; 76:609-16.

Rivard JC, Lebowitz PW. Bradycardia after alfentanilo-succinylcholine. *Anesth Analg* 1988;67(9):907.

Roberts FL, Dixon J, Lewis TR, Tackey RM, Prys-Roberts C. Induction and maintenance of propofol anaesthesia. A manual infusion scheme. *Anaesthesia* 1988, 43(Suppl.):14-17.

Rodríguez Pérez E, Benito Bartolomé F, Sanabria Carretero P, Sánchez Fernández C, Jiménez Mateos E, Goldman Tarlovsky L. Efectos electrofisiológicos del sevoflurano versus propofol en niños con síndrome de Wolff-Parkinson-White. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim* 2008; 55:26-31.

Rosa G, Conti G, D'Alexandro F, La Rosa I, Di Giugno G, Gasparetto A. Effects of low-dose propofol administration on central respiratory drive, gas exchanges and respiratory pattern. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36:128-31.

Romano R, Ciccaglioni A, Fattorini F, Quaglione R, Favaro R, Arcioni R et al. Effects of propofol on the human heart electrical system: a transesophageal pacing electrophysiologic study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:30-2.

Rosow CE, Moss J, Philbin DM, Savarese JJ. Histamine release during morphine and fentanil anesthesia. *Anesthesiology* 1982;56(2): 93-6.

Rosow CE, Philbin DM, Keegan CR, Moss J. Hemodynamics and histamine release during induction with sufentanil or fentanil. *Anesthesiology* 1984; 60(5):489-91.

Ross S, Foex P. Protective effects of anaesthetics I reversible and irreversible ischaemia-reperfusion injury. *Br J Anaesth* 1999;82:622-32.

Roulleau P, Gall O, Desjeux L, Dagher C, Murat I. Remifentanil infusion for cleft palate surgery in young infants. *Paediatr Anaesth* 2003; 13(8):701-7.

Royster RL, Keeler DK, Haisty WK, Johnston WE, Prough DS. Cardiac electrophysiologic effects of fentanyl and combinations of fentanyl and neuromuscular relaxants in pentobarbital-anesthetized dogs. *Anesth Analg*. 1988; 67(1):15-20

Roizen MF, Forbes AR, Miller RD. Similarity between effects of pancuronium and atropine on plasma norepinephrine levels in man. *J Pharmacol Exp Ther*. 1979; 211(2): 419-22.

Saeki T, Nishimura M, Sato N, Fujinami T, Watanabe Y. Electrophysiological demonstration and activation of mu opioid receptors in the rabbit sinoatrial node. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26(1):160-8.

Sano T, Yamagishi S. Spread of excitation from the sinus node. *Circ Res* 1965; 16: 423-30.

Sato N, Kawamoto M, Yuge O, Suyama H, Sanuki M, Matsumoto C et al. Effects of pneumoperitoneum on cardiac autonomic nervous activity evaluated by heart rate variability analysis during sevoflurane, isoflurane, or propofol anesthesia. *Surg Endosc*. 2000;14(4):362-6.

Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, Hug CC Jr, Muir KT, Szlam F. Histamine concentrations and hemodynamics responses after remifentanil. *Anesth Analg* 1995;80(5):990-3.

Sebel PS, Lowdon JD. Propofol: a new intravenous anesthetic. *Anesthesiology* 1989;71:260-277.

Schraag S, Kenny GN, Mohl U, Georgieff M. Patient-maintained remifentanyl target-controlled infusion for the transition to early postoperative analgesia. *Br J Anaesth* 1998;81(3): 365-8.

Scherlag BI, Lau SH, Helfant RH, Berkowitz WD, Stein E, Damato AN. Catheter technique for recording His Bundle activity in man. *Circulation* 1969;39(1):13-8.

Servin F. Principes de pharmacocinétique appliqués à l'anesthésie. En: *Encycl Méd chir Anesthésie-Réanimation*. Paris: Elsevier ;1997.36-304-a-10.14p.

Servin F, Farinotti R, Haberer JP, Desmonts JM. Propofol infusion for maintenance of anesthesia in morbidly obese patients receiving nitrous oxide. A clinical and pharmacokinetics study. *Anesthesiology* 1993;78:657-665.

Sexton JC. Death following scopolamine-morphine injection. *Lancet* 1905;55:582.

Sharpe MD, Dobkowski WB, Murkin JM, Klein G, Yee R. Propofol has no direct effect on sinoatrial node function or on normal atrioventricular and accessory pathway conduction in Wolff-Parkinson-White syndrome during alfentanil/midazolam anesthesia. *Anesthesiology* 1995;82:888-95.

Sharpe MD, Dobkowski WB, Murkin JM, Klein G, Guirandon G, Yee R. Alfentanil-midazolam has no electrophysiological effects upon the normal conduction system or accessory pathways in patient with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Can J Anaesth* 1992; 39(8):816-21.

Sharpe MD, Dobkowski W, Murkin JM, Klein G, Yee R.

Electrophysiologic effects of volatile anesthetics and sufentanil on the normal atrioventricular conduction system and accessory pathways in Wolff-Parkinson-White syndrome. *Anesthesiology* 1994;80(1):63-70.

Sharpe, MD, Cuillerier DJ, Lee JK, Basta M, Krahn AD, Klein GJ, et al. Sevoflurane has no effect on sinoatrial node function or on normal atrioventricular and accessory pathway conduction in Wolff-Parkinson-White Syndrome during alfentanil/midazolam anesthesia. *Anesthesiology* 1999;90(1):60-65.

Shinohara K, Aono H, Unruksakul G, Kindscher JD, Goto H. Suppressing effects of remifentanyl on hemodynamics in baro-denervated rabbits. *Can J Anesth* 2000;47(4):361-6.

Simson MB, Spear JF, Moore EN. Electrophysiologic studies on atrioventricular nodal Wenckebach cycles. *Am J Cardiol* 1978;41(2):244-58.

Sodi Pallarés D, Rodríguez MJ, Chaid LO et al. The activation of the intraventricular septum. *Am Heart J* 1951;41(4):569-81.

Stanley TH. The history and development of the fentanyl series. *J Pain Symptom Manage* 1992;7(3 Suppl):S3-7.

Stark RD, Binks SM, Dutka VN, O'Connor KM, Arnstein MJA, Glen JB. A review of the safety and tolerance of propofol ('Diprivan'). *Postgrad Med J* 1985;61(Suppl.3),152-156.

Starr NJ, Sethna DH, Estefanos FG. Bradycardia and asystole following the rapid administration of sufentanyl with vecuronium. *Anesthesiology* 1986;64(4):521-3.

Steinbeck G, Lüderitz B. Comparative study of sinoatrial conduction

time and sinus node recovery time. *Br Heart J* 1975;37(9):956-62.

Stanley TH. The history and development of the fentanyl series. *J Pain Symptom Manage* 1992;7(3 Suppl):S3-7.

Stiller RL, Davis PJ, McGowan FX, Scierka A, Gupta S, Muir K. In vitro metabolism of remifentanyl: the effects of pseudocholinesterase deficiency. *Anesthesiology* 1995; 83:A381.

Strauss HC, Saroff AL, Bigger JT Jr, Giardina EG. Premature atrial stimulation as a key to the understanding of sinoatrial conduction in man. Presentation of data and critical review of the literature. *Circulation* 1973;47(1):86-93.

Swarm RA, Karanikolas M, Karalokalani D. Pain treatment in the perioperative period. *Curr Probl Surg* 2001; 8(11):835-920.

Tanus dos Santos JE. Propofol suppresses premature atrial contractions during anesthesia (Letter). *Pediatr Cardiol* 1998;19:272.

Taylor B, MacEwen P. Asystole after alfentanil-succinylcholine. *Can J Anaesth* 1989; 36(2):255-6.

Tirel O, Chavanaz C, Bansard J.Y, Carré F, Ecoffey C, Senhadji L, Wodey E. Effect of remifentanyl with and without atropine on heart rate variability and RR interval in children. *Anaesthesia* 2005;60(10):982-9.

Tipps LB, Coplin WM, Murry KR, Rhoney DH. Safety and feasibility of continuous infusion of remifentanyl in the neurosurgical intensive care unit. *Neurosurgery* 2000;46(3): 596-601.

Tonkin AM, Tornos P, Heddle WF, Rapp H. Autonomic effects on the

human cardiac conduction system. Evaluation by intracardiac electrocardiography and programmed stimulation techniques. *Br Heart J* 1980;44(2):168-74.

Valentín V, Gimeno JV, Insa L, Chorro FJ. Influencia del sistema nervioso autónomo sobre la conducción auriculoventricular. En: García Civera R, Cabadés A, Cosín J, editors. *Automatismo y conducción*. Barcelona: MCR; 1987.p. 325-45.

Verheijck EE, Wessels A, van Ginneken AC, Bourier J, Markman MW, Vermeulen JL, et al. Distribution of atrial and nodal cells within the rabbit sinoatrial node. Models of sinoatrial transition. *Circulation* 1998 28; 97(16):1623-31.

Viviand X, Garnier F. Opioids anesthetics (sufentanilo and remifentanilo) in neuroanaesthesia. *Ann Fr Anesth Reanim* 2004;23(4): 383-8.

Viviand X. Propofol. En: *Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris )*, *Anesthésie- Réanimation*, Paris: Elsevier;1998.36-305-A-10,12p.

Wang JY, Winships SM, Russell G. Induction of anesthesia with sevoflurane and low dose remifentanil: asystole following laryngoscopy. *Br J Anaesth* 1998;81(6):994-5.

Wang JY, Winship SM, Thomas SD, Gin T, Rusell GN. Induction of anaesthesia in patients with coronary artery disease: a comparison between sevoflurane-remifentanil and fentanyl-etomidate. *Anaesth Intensive Care* 1999;27(4):363-8.

Warpechowski P, Lima G, Medeiros C, Santos A, kruse M, Migloransa M, et al. Randomized study of propofol effect on electrophysical properties of

the atrioventricular node in patients with nodal reentrant tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:1375-1382.

Warpechowski P, Santos A, Pereira P, Lima G. Effects of propofol on the cardiac conduction system. *Rev Bras Anesthesiol* 2010;60:4:438-444.

Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 1992;77(1): 162-84.

Weaver ME, Pantely GA, Bristow JD, Ladley HD. A quantitative study of the anatomy and distribution of coronary arteries in swine in comparison with other animals and man. *Cardiovasc Res* 1986;20:907-17.

Weber G, Stark G, Stark U. Direct cardiac electrophysiologic effects of sufentanil and vecuronio in isolated guinea-pig hearts. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1995; 39(8): 816-21.

Wendell C, Stevens Y Harry G, Kinston G. Anesthesia inhalatoria. En: Barash P.G, Cullen B.F, Stoelting editors. R.K. Anestesia Clínica. México: McGraw-Hill interamericana; 1999.p.425-453.

Weizman R, Getslev V, Pankova IA, Schrieber S, Pick CG. Pharmacological interaction of the calcium channel blockers verapamil and flunarizine with the opioid system. *Brain Research.* 1999; 818: 187-95.

Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS, Hug CC Jr, Muir KT. Pharmacokinetics of remifentanil (GI87084B) and its mayor metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology* 1993;79(5):893-903.

West TC. Ultramicroelectrode recording from the cardiac pacemaker. *J Pharmacol Exp Ther* 1955;115(3):283-90.

White FC, Roth DM, Bloor CM: The pig as a model for myocardial ischemia and exercise. *Lab Anim Sci* 1986;36:351–6.

White M, Kenny GNC. Intraoperative control of propofol using a computerised infusion system. *Br J Anaesth* 1989;63:620-621.

Williams H, Spoelstra C. Use of remifentanyl in fast atrial fibrillation. *Br J Anaesth* 2002; 84(4): 614.

Wu MH, Su MJ, Sun SSMM. Age-related propofol effects on electrophysiological properties of isolated hearts. *Anesth Analg* 1997;84,964-.

Wu M. Propofol and the supraventricular tachydysrhythmias in children. *Anesth Analg* 1998:86,914.

Wu MH, Su M-J, Siu-Mun Sun S. Comparative direct electrophysiological effects of propofol on the conduction system and ionic channels of rabbit hearts. *Br. J. Pharmacol* 1997;121:617-624.

Xiao RP, Spurgeon HA, Capogrossi MC, Lakatta EG: Stimulation of opioid receptors on cardiac ventricular myocytes reduces L-type  $Ca^{2+}$  channel current. *J Mol Cell Cardiol.* 1993; 25:661–6.

Yarbrough WM, Spinale FG: Large animal models of congestive heart failure: A critical step in translating basic observations into clinical applications. *J Nucl Cardiol* 2003;10(1):77-86.

Zhang CC, Su JY, Calkins D. Effects of alfentanil on isolated cardiac tissues of the rabbit. *Anesth Analg.* 1990;71(3):268-74.

Zhang Y, Irwin MG, Wong TM. Remifentanil preconditioning protects against ischemic injury in the intact rat heart. *Anesthesiology* 2004;101(4):918-23.

Zhang Y, Irwin MG, Wong TM, Chen M, Cao CM. Remifentanil preconditioning confers cardioprotection via cardiac  $\kappa$  and  $\delta$ -opioid receptor. *Anesthesiology* 2005;102(2):371-8.

Zaballos M, Almendral J, Anadón MJ, González P, Navia J. Comparative effects of thiopental and propofol on vulnerability: electrophysiological study in a porcine model including acute alcoholic intoxication. *Br J Anaesthesia* 2004;93(3):414-21.

Zaballos M, Jimeno C, almendral J, Atienza F, Patiño D, Valdes E, et al. Cardiac electrophysiological effects of remifentanil: study in a closed-chest porcine model. *Br J Anaesth* 2009;103(2):191-8.