Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional de Rosario
Carrera de Especialización en Anestesiología

TRABAJO FINAL DE INVESTIGACION DE LA CARRERA DE ESPECIALIZACION EN ANESTESIA, ANALGESIA Y REANIMACION

# "Efecto de TCI remifentanilo-propofol sobre la dispersión del intervalo QT y la dispersión transmural de la repolarización en pacientes fumadores y no fumadores"

ALUMNO: Dománico, César Mariano [cesardomanico@hotmail.com]

TUTOR: Soto, Carlos Germán

CO-TUTORA: Ciancio, Mariana Ivon

RADICACIÓN DEL TRABAJO: Servicio de Anestesia, Analgesia y Reanimación del Hospital Escuela Eva Perón de Granadero Baigorria.

**2013**

## AGRADECIMIENTOS


- A mi novia Carolina.
- A mi familia.
- A los tutores: Anestesiólogo Carlos Germán Soto y Anestesióloga Mariana Ciancio.
- Al Servicio de Anestesia, Analgesia y Reanimación del Hospital Escuela Eva Perón (HEEP)
- Al Dr. Gustavo Elena.
- A la Lic. Guillermina Harvey.
- A la Fundación Anestesiológica de Rosario
- A la Asociación Rosarina de Anestesia (ARA)

## INDICE

Resumen…….…… 4

Descripción……..…5

Objetivos……..…9

Materiales y métodos……..10

Resultados…..……..14

Discusión……...18

Conclusión…….22

Anexo…...……..23

Bibliografía.……..28

## RESUMEN

*Antecedentes:* En este estudio se investigó la repercusión hemodinámica de TCI propofol–remifentanilo y qué impacto producen sobre el iQT, midiendo el QTc y QTd y el Tp-e, en pacientes fumadores y no fumadores. La prolongación del iQTc por encima de valores de 440 ms. predispone a arritmias ventriculares malignas, principalmente si es acompañado por aumento de la DTR mensurado a través del Tp-e. La nicotina aumenta la demanda de O2 y produce constricción arterial con disminución del flujo sanguíneo al corazón. Esto puede producir arritmias, isquemia e infarto miocárdico.

*Métodos:* Se recolectaron 50 pacientes sometidos a cirugías programadas videolaparoscópica (VLP) con anestesia general TCI con remifentanilo-propofol que se agruparon en: fumadores y no fumadores. Se midió el iQT y Tp-e en tres momentos (basal, pos intubación y pos incisión quirúrgica), además de parámetros hemodinámicas como tensión arterial sistólica (TAS), diastólica (TAD) y media (TAM), y frecuencia cardiaca (FC).

*Resultados:* Las variables hemodinámicas se mantuvieron estables en ambos grupos. La diferencia entre los promedios del valor del Tp-e entre los grupos resultó estadísticamente significativa en la medición realizada al momento de la incisión quirúrgica; promedio (desvío estándar) en el grupo fumador y no fumador: 77,3 (9,1) y 83,6 (8,2) ($p$=0,013). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el valor promedio del QTd de los Fumadores y No fumadores, promedio (DE): 31,2 (12,6) y 44,2 (36,5), respectivamente ($p$=0,103).

*Conclusiones:* En pacientes fumadores como en no fumadores, sometidos a anestesia general con TCI remifentanilo-propofol, para cirugía programada VLP, no hubo diferencias estadísticamente significativas sobre el iQT, la QTd, la DTR ni las variables hemodinámicas.

*Palabras Claves:* iQT, QTd, Tp-e, dispersión transmural de la repolarización, DTR, TCI, remifentanilo, propofol, fumador, tabaco, nicotina.

## DESCRIPCION

La muerte súbita por causas cardíacas es responsable del 50% de todas las muertes por enfermedades cardiovasculares y del 20% de la mortalidad total [1-3]. En la población general, ocurre en pacientes en quienes no se reconocían en riesgo [4], siendo la causa más frecuente (80 al 85% de los casos) la aparición de alguna arritmia ventricular. [5] Una importante causa potencial de estas arritmias es la prolongación de la repolarización ventricular; la cual puede seguirse de una temprana despolarización que induciría trastornos de reentrada, sustrato que favorece la aparición de la torsade des pointes (TdP) y arritmias ventriculares fatales [6]

El intervalo QT (iQT) es un marcador del estado de la repolarización ventricular y está comprendido desde el comienzo del complejo QRS hasta la culminación de la onda T, definido como el punto de regreso de la misma a la línea isoeléctrica. El iQT, es afectado por la frecuencia cardiaca, las catecolaminas y el tono adrenérgico, por lo que deberá corregirse con la formula de Bazette ($QTc=QT/\sqrt{RR}$) en la que valores superiores a 440 ms se asocian a una predisposición mayor arrimogénica [7]

El iQT es el reflejo a nivel celular del potencial de acción de la célula miocárdica el cual consta de la Fase 0 (Despolarización), Fase 1 (Repolarización Inicial), Fase 2 (Plateau o Meseta), Fase 3 (Repolarización Final) y Fase 4 (Reposo). Durante la *Fase 0* un estímulo lleva al potencial de transmembrana a sobrepasar el umbral de -65 mV provocando el ingreso de $Na^+$ a través de los canales rápidos voltaje dependientes ($I_{Na+}$), generando la despolarización. La *Fase 1* es el resultado de la activación de los canales de $K^+$ $I_{Kto}$ (Transient outward) que se abren en respuesta a la despolarización. También colaboran en menor medida los Leak y los $I_{Kur}$ (ultra rapid) activados desde el inicio del potencial de acción hasta su culminación, disminuyendo progresivamente su conductancia a medida que decrecen los gradientes eléctricos. En la *Fase 2* se genera el Plateau donde el eflujo de cargas positivas es contrapuesto por el ingreso de $Ca^{++}$ a través de canales lentos

voltaje dependiente y por canales rápidos de $Na^+$. La entrada de $Ca^{++}$ gatilla la liberación del mismo ion desde el retículo sarcoplásmico, favoreciendo la contracción de las miofibrillas. La inactivación de estos canales depende del complejo $Ca^{++}$- Calmodulina y del voltaje celular. Con respecto a los canales de $K^+$, sigue habiendo un eflujo por gradiente electroquímico a través de los $I_{Kur}$ y de los Leak, junto con los $I_{Ks}$ (slow). Cuando está por finalizar esta fase de meseta cobran importancia los $I_{kr}$ (rapid). La *Fase 3* está principalmente dada por el eflujo de cargas positivas a través de los $I_{Ks}$ e $I_{Kr}$, mientras que la *Fase 4* está dada por $I_{Kir}$ (inward rectifier) cuya conductancia se da entre -50 / -90mV. El exceso de Na+ ingresado al inicio es intercambiado a través de la $Na^+/K^+$ ATPasa, de la bomba de $Ca^{++}$ y del intercambiador $Ca^{++}/Na^+$ [1-5]. Este balance entre el eflujo de $K^+$ y el pequeño influjo de $Na^+$ y $Ca^{++}$ determinarán la duración de la repolarización.

La prolongación del iQT puede ser hereditaria, relacionada con mutaciones genéticas de los canales iónicos [8-9] o adquirida, asociada con drogas, desórdenes electrolíticos y enfermedad cardíaca. También puede verse influido por diferencias en el ritmo circadiano y en el sexo [10]. Los desequilibrios en el tono simpático normal del corazón se consideran un posible mecanismo para la prolongación del iQT [11]; por lo que la inducción anestésica, la laringoscopia y el acto quirúrgico, principalmente en planos anestésicos inadecuados, pueden causar prolongación del dicho intervalo en pacientes sanos por el aumento de la estimulación simpático adrenal [11].

Con respecto a las causas adquiridas de prolongación del iQT, se hace hincapié en los efectos que tienen los fármacos de uso habitual en anestesias generales. El Midazolam utilizado como medicación anestésica preoperatoria no tiene efectos directos sobre iQT, pero podría afectarlo en forma indirecta al regular la liberación de catecolaminas, como sucede en los pacientes medicados crónicamente con benzodiacepinas [12]. La evidencia científica encontrada sobre los efectos del propofol sobre el iQT no son concluyentes, ya que hay estudios que observan una prolongación del mismo [13-14], mientras que otros muestran que no tiene ningún efecto [8-15-17-18] o que disminuye dicho intervalo, creando un efecto protector. Los relajantes musculares no

despolarizantes como el vecuronio, no tienen efecto sobre el iQT, mientras que los opioides modulan el tono adrenérgico y se comportarían como protectores contra la descarga simpática. [19]

El aumento de la heterogeneidad en la repolarización de los ventrículos, se asocia a un incremento en la aparición de arritmias ventriculares malignas y puede ser expresado a través de la dispersión del iQT (QTd). Esta puede ser definida como la diferencia entre el iQT máximo y el mínimo en un ECG estándar de 12 derivaciones y refleja las variaciones regionales de la repolarización ventricular. Su aumento es un signo de inestabilidad eléctrica, que reduce el umbral para la fibrilación ventricular y facilita la aparición de arritmias fatales.

La pared del miocardio no es homogénea. La misma está compuesta por las células del endocardio, las del epicardio y las M del miocardio. Estas últimas poseen una densidad menor de canales $I_{Ks}$ y mayor de $Na^{++}$ que las áreas adyacentes, generando una repolarización más lenta a este nivel que la del endocardio y del epicardio (asincrónica) provocando la Dispersión Transmural de la Repolarización (DTR), que se ve representada en el ECG con la medición del Tp-e. Este se extiende desde el pico hasta el final de la onda T, siendo las células epicárdicas las que generan el vértice de dicha onda ya que se repolarizan primero, mientras que las células M se repolarizan últimas y determinan la duración total del Tp-e. [9]

Las diferencias regionales en la duración del potencial de acción de las células M (Miocárdicas), constituyen la base de la QTd. Valores superiores a 80ms han sido relacionados a arritmias ventriculares y muerte súbita. [8]

Según la OMS (Organización Mundial de la Salud), un fumador es una persona que ha fumado diariamente durante el último mes cualquier cantidad de cigarrillos, incluso uno. [20] El tabaquismo es uno de los más importantes factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular y la principal causa de muerte prevenible en el mundo. [20] Los fumadores tienen un 70% mayor de probabilidades de morir por enfermedad cardiovascular que los no fumadores. [21] La nicotina facilita la transmisión ganglionar postsináptica y

aumenta la liberación de noradrenalina y adrenalina, produciendo un aumento en la frecuencia cardíaca, presión arterial, volumen de eyección y débito coronario, con incremento consecutivo del trabajo cardíaco mediado por este estímulo adrenérgico sobre los receptores B2 [22]. La nicotina aumenta la demanda de O2 y produce vasoconstricción arterial con disminución del flujo sanguíneo al corazón. Esto puede generar arritmias, isquemia e infarto agudo de miocardio.

La adrenalina y la noradrenalina a nivel cardiaco, actúan a través de la activación de la adenilato ciclasa y la producción de AMPc. Esto produce cronotropismo positivo por un aumento en la velocidad de despolarización de la fase 4 del potencial de acción de marcapaso a nivel del nodo SA (sinoauricular). El mecanismo estaría mediado por un aumento en la corriente de entrada a través de canales lentos de Na+ que ocurre en esta fase. También produce dromotropismo positivo llevando a un aumento en la velocidad de conducción a través del nodo AV (auriculoventricular), disminuyendo el intervalo PR y el retardo que ocurre normalmente en dicho nodo. Otro efecto es el inotropismo positivo generado por el aumento del calcio citosólico, llevando a que la fuerza de contracción siguiente a una extrasístole ventricular sea mayor debido al incremento del ingreso de calcio a la célula durante el plateau y a que más iones de calcio son acumulados entre cada latido en el retículo sarcoplasmático por el aumento de la actividad de la bomba de calcio. [23]

De lo anteriormente citado se deduce que la prolongación de la QTd y de la DTR pueden desencadenar arritmias ventriculares con consecuencias potencialmente letales para los pacientes, y más aún si los mismos son tabaquistas. Por ello se estudió las diferencias que podrían encontrarse en el QTc, QTd y Tp-e, y la variabilidad hemodinámica encontrada en pacientes fumadores y no fumadores, sometidos a anestesia general con TCI de propofol y remifentanilo.

## OBJETIVOS

- Estudiar los efectos sobre el QTd y la DTR causados por TCI remifentanilo y propofol en anestesias generales en pacientes fumadores y no fumadores, sometidos a cirugía programada videolaparoscópica.

- Evaluar la variabilidad hemodinámica de dichos pacientes a través de la medición de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial.

## MATERIALES Y METODOS

Estudio prospectivo, observacional, que se desarrolló en el Hospital Escuela Eva Perón de Granadero Baigorria en el periodo comprendido entre Diciembre de 2012 y Abril de 2013, previa aprobación por el Comité de Ética de dicha Institución y bajo consentimiento informado de los pacientes.

Se estudiaron 50 pacientes, separados en dos grupos de acuerdo a la presencia o no de hábito tabáquico; tomando como fumador a aquel que fume al menos un cigarrillo al día en el último mes. Las cirugías incluidas fueron programadas durante el horario matutino, para evitar las variaciones circadianas del iQT. El abordaje elegido fue vía videolaparoscopia.

### Criterios de inclusión

- Pacientes ASA I-II
- Edad entre 18 y 65 años
- Cirugías programadas videolaparoscópicas.
- Índice de Masa Corporal <30

### Criterios de exclusión

- QTc mayor 440 ms (congénito o adquirido) en la medición basal.
- Enfermedades cardiovasculares coexistentes.
- Medicación que influya sobre el iQT: antidepresivos, antiarrítmicos, bloqueantes β-adrenérgicos, calcio-antagonistas.
- Uso crónico de benzodiacepinas u opioides.
- Trastornos electrolíticos.
- Diabetes Mellitus (DBT)
- Hipersensibilidad a remifentanilo, propofol, vecuronio o sus excipientes.

- Embarazo o lactancia.
- Negativa del paciente a participar del estudio.

**Manejo Anestésico:**

Al arribar al quirófano, se colocó un catéter endovenoso de teflón Nº 18G en la vena antecubital del lado opuesto al esfingomanómetro automático, con doble llave de 3 vías. Se administraron 4-5 ml/Kg. de solución fisiológica ClNa 0.9% antes de comenzar la anestesia.

Se administró mediante Estación de Trabajo Orchestra® Base Primea; propofol TCI Schnider Ce 3 mcg/ml junto con remifentanilo TCI Minto Cp 3-10 ng/ml. Luego de la pérdida del reflejo palpebral se realizó vecuronio 0,1 mg/kg, procediendo a intubar 4 minutos más tarde.

Se realizó ventilación pulmonar controlada por volumen con respirador Dragër® Fabius Plus SG, con una FiO2 (Fracción Inspirada de Oxígeno) del 60%, flujo de 2 litros/minuto, en sistema semicerrado y circuito circular, ajustándose el volumen corriente para mantener la espiración final de dióxido de carbono en valores de 30-35 mmHg.

Se registró ECG en derivada DII con ergómetro (Galix Ergo®, California, USA), digitalizando la señal en un ordenador portátil, para el registro del iQT. El iQT se consideró desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T. Se calculó según fórmula de Bazette el QTc de forma automática. Con la diferencia entre el QTc máximo y el mínimo, se obtuvo el QTd. La medición del Tp-e se realizó mediante caliper digital desde el pico hasta el final de la onda T. El registro de la QTd y del Tp-e se realizó en los siguientes momentos:

T1: Basal

T2: Post intubación

T3: Post incisión quirúrgica

Se registraron las variables hemodinámicas: PAS (Presión Arterial Sistólica), PAD (Presión Arterial Diastólica) y PAM (Presión Arterial Media) con esfingomanómetro automático. La FC (Frecuencia Cardíaca) y la saturación de oxigeno en sangre ($SO_2$) con oximetría de pulso. En todos los pacientes se monitorizaron las concentraciones de dióxido de carbono al final de la espiración ($EtCO_2$). Dichos parámetros fueron registrados con monitor multiparámetrico Dragër® Fabius Plus SG.

También se documentaron las características demográficas de los pacientes tales como edad, sexo, peso, estatura e Índice de Masa Corporal (IMC) peso/estatura$^2$, como así también tipo de cirugía y hábito tabáquico en cigarrillos/día/año.

Entre los efectos adversos se tuvieron en cuenta a:

_ *Hipotensión:* PAS menor del 20% del basal

_ *Bradicardia:* FC menor de 50 latidos por minuto asociada a hipotensiòn o menor de 40 latidos por minuto

_ *Rigidez del tórax* al aumento del tono de los músculos del tórax y del abdomen como consecuencia de la utilización de opioides, que genera dificultad para ventilar al paciente a presión positiva

Los episodios de hipotensión fueron corregidos aumentando la instilación de cristaloides y disminuyendo la perfusión de remifentanilo al 50% de la dosis anteriormente citada. En los casos en que no se logró revertirla, se administraron bolos EV de 5 mg de efedrina un minuto más tarde. En caso de aparición de bradicardia, se procedió a administrar bolo EV 0,01mg/kg de atropina.

## Análisis estadístico

Se presenta el promedio acompañado del desvío estándar para las variables continuas y las frecuencias junto con los porcentajes en el caso de la descripción según sexo.

Para la comparación de los valores promedios entre grupos se aplicó el Test t, previa evaluación de la normalidad mediante el Test de Kolmogorov-Smirnov. En la comparación de los grupos de acuerdo al sexo se utilizó el Test Chi-cuadrado de Pearson.

Se utilizó un nivel de significación del 5%.

# RESULTADOS

| Característica | | No fumador (n=25) | Fumador (n=25) |
|---|---|---|---|
| Sexo (masculino) | *p=0,002* | 2 (8,0%) | 12 (48,0%) |
| Edad (años) | *p=0,643* | 44,4 (15,1) | 42,6 (11,3) |
| Peso (k) | *p=0,801* | 70,5 (12,3) | 71,3 (11,2) |
| Estatura (m) | *p=0,033* | 1,6 (0,1) | 1,7 (0,1) |
| IMC | *p=0,289* | 26,4 (3,5) | 25,5 (2,5) |

**Tabla 1** - Características generales de los pacientes según condición de fumadores o no fumadores.
Los datos se presentan como nº (%) o bien como promedio (DE). Las probabilidades asociadas (*p*) corresponden al test Chi-cuadrado en el caso del sexo y al test t de comparación de medias en los restantes casos.

Las cirugías realizadas fueron en su mayoría (88%) CVL, 84% en el grupo No fumadores y 92% en el grupo Fumadores. Las cirugías restantes fueron laparoscopias diagnosticas, ligaduras tubarias bilaterales videolaparoscópicas, hernias inguinales videolaparoscópicas y videolaparoscopías por algias pelvianas.

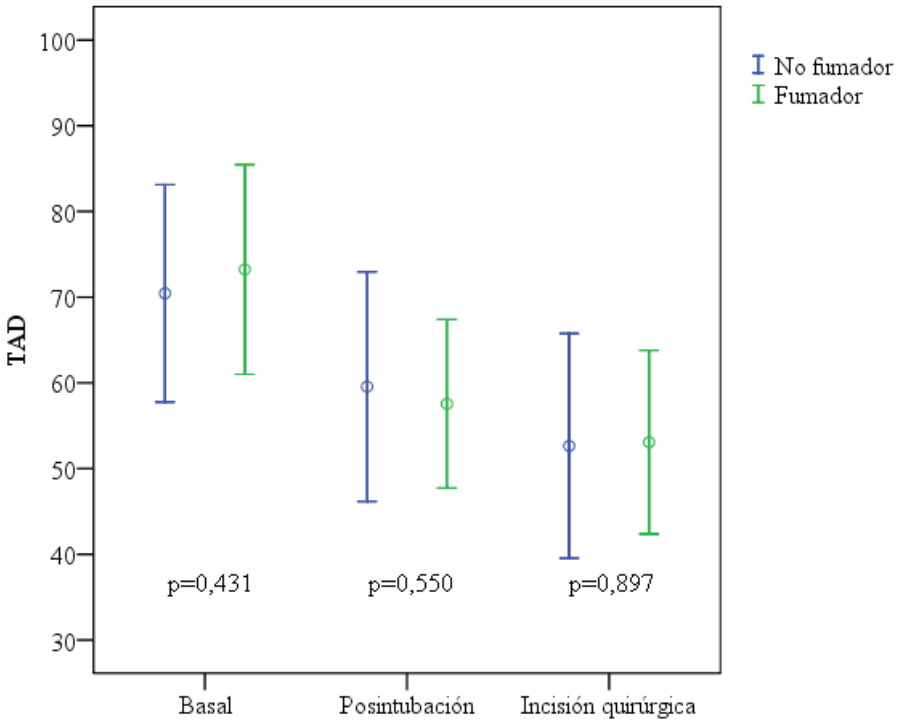



**Figura 1** – Promedio y desvío estándar para la TAD en cada uno de los momentos de evaluación, para el grupo Fumador y No fumador. Las probabilidades asociadas (*p*) corresponden al test t de comparación de medias.

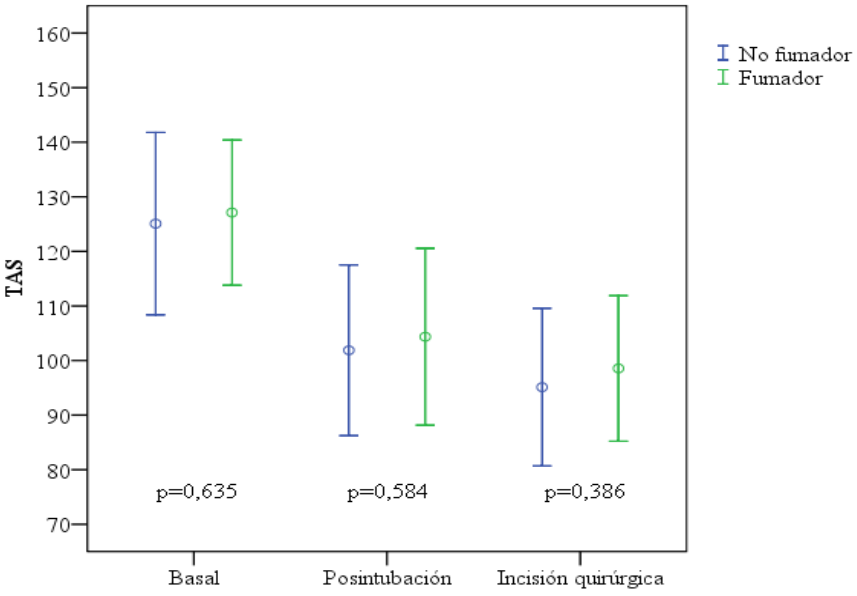



**Figura 2** – Promedio y desvío estándar para la TAS en cada uno de los momentos de evaluación, para el grupo Fumador y No fumador. Las probabilidades asociadas (*p*) corresponden al test t de comparación de medias.

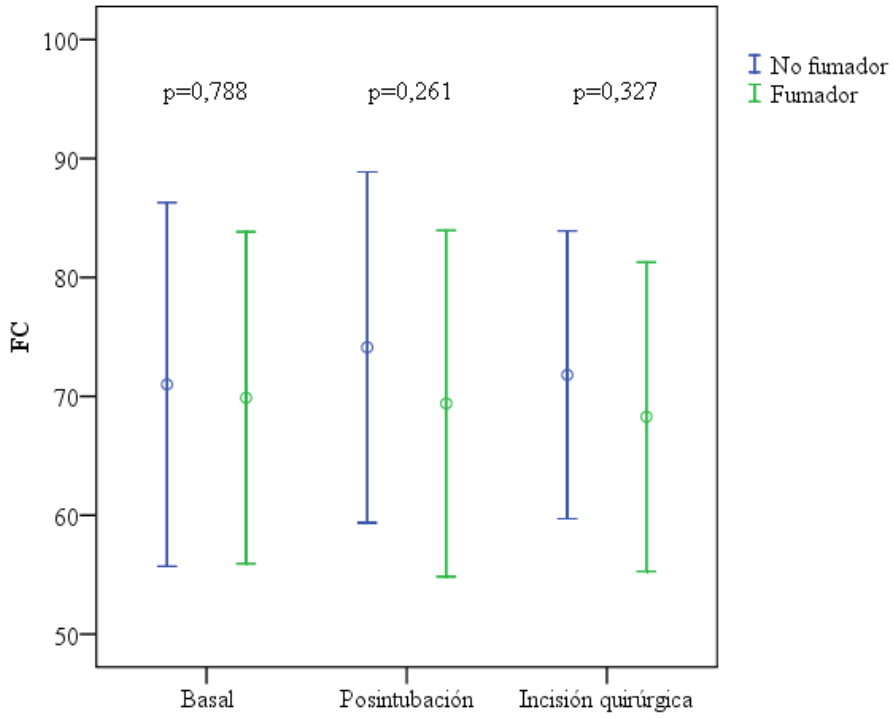



**Figura 3** – Promedio y desvío estándar para la TAS en cada uno de los momentos de evaluación, para el grupo Fumador y No fumador. Las probabilidades asociadas (*p*) corresponden al test t de comparación de medias**.**

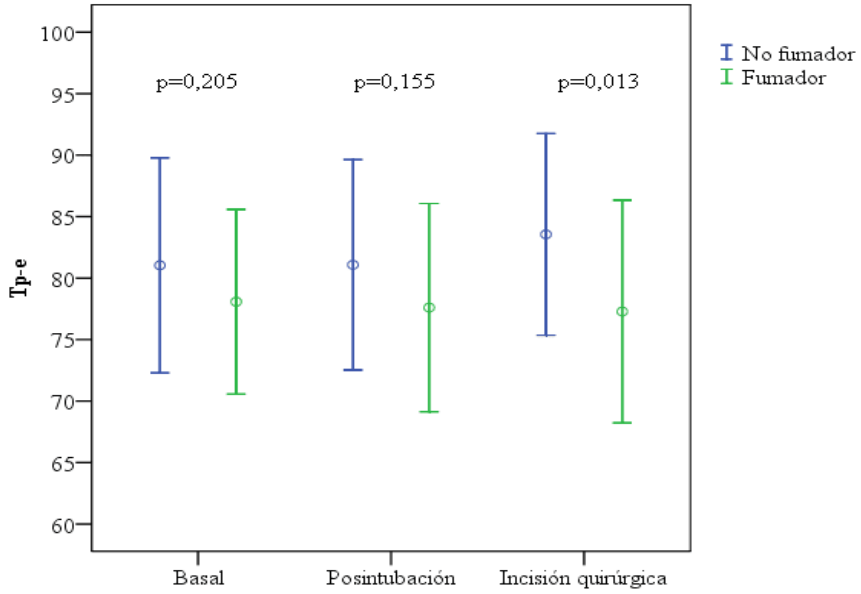



**Figura 4** – Promedio y desvío estándar para la TAS en cada uno de los momentos de evaluación, para el grupo Fumador y No fumador.

Las probabilidades asociadas (*p*) corresponden al test t de comparación de medias.

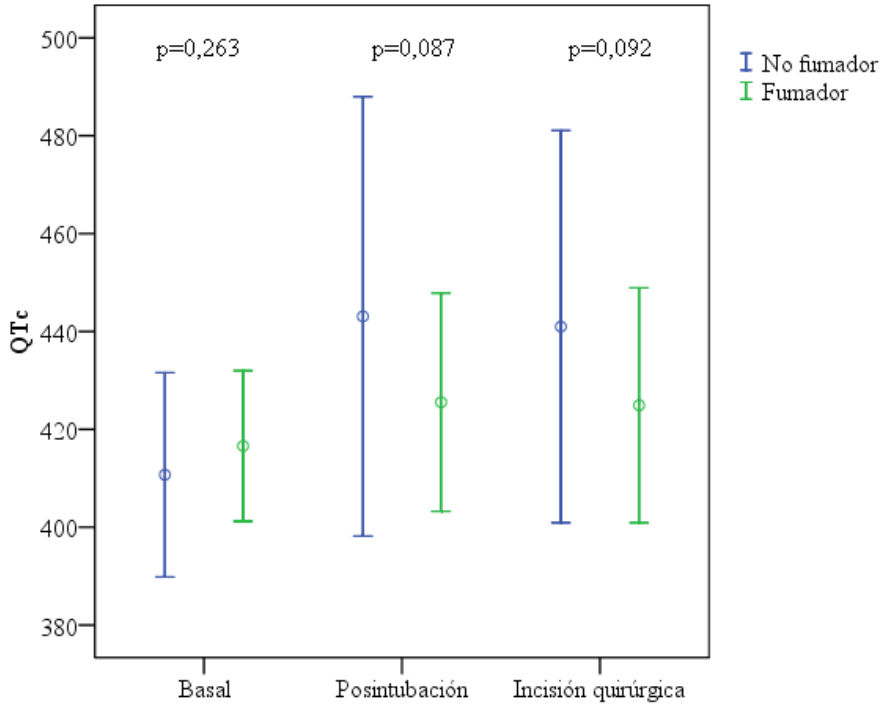



**Figura 5** – Promedio y desvío estándar para la TAS en cada uno de los momentos de evaluación, para el grupo Fumador y No fumador.
Las probabilidades asociadas (*p*) corresponden al test t de comparación de medias.

La diferencia entre los promedios del valor del Tp-e entre los grupos resultó estadísticamente significativa en la medición realizada al momento de la incisión quirúrgica; promedio (desvío estándar) en el grupo Fumador y No fumador: 77,3 (9,1) y 83,6 (8,2) (*p*=0,013).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el valor promedio del QTd de los Fumadores y No fumadores, promedio (DE): 31,2 (12,6) y 44,2 (36,5), respectivamente (*p*=0,103).

## DISCUSION

El objetivo de este estudio fue evaluar las repercusiones sobre el iQT mediante la medición del QTc y QTd, y la DTR mensurada a través del Tp-e, en pacientes fumadores y no fumadores sometidos a cirugías programadas videolaparoscópicas bajo anestesia general con TCI remifentanilo - propofol. También fue objeto de estudio la variabilidad hemodinámica que conllevó dicha técnica anestésica.

Con respecto a las repercusiones sobre el iQT, es sabido que la prolongación del QTc favorece la posibilidad de aparición de arritmias malignas tales como la TdP, pero actualmente se considera un predictor de riesgo más pobre que la DTR, debido a que más del 40% de los pacientes con SQTL (Síndrome de QT Largo) congénito son asintomáticos al momento del diagnóstico, a que no todas las drogas con capacidad de prolongar el QT son torsadogénicas y que el 6% de los pacientes con SQTL sintomáticos poseen un intervalo QTc que no está absolutamente prolongado. En esta investigación se halló que la inducción anestésica con TCI propofol Schnider Ce 3 mcg/ml prolonga el iQT promedio del basal, pero manteniéndose dentro del rango de seguridad. Este hallazgo coincide con los de *McConachie y col*, *Kim y cols, Saarnivaara y cols*, *Lorentz y cols* y con *Kies y col.*, pero se contrapone a los de *Kleinsasser* [17] *y col.* y *Paventi,* que sostienen que acortaría dicho intervalo, y de *Kies* [16] y *Kleinsasser* y Chang [18] que aseguran que no alteran el intervalo manteniéndolo neutro, aunque en estos estudios, el habito tabáquico no era una variable considerada.

El iQT es un índice del estado de repolarización ventricular cuyas variaciones representan su heterogeneidad que se expresa como la QTd [29-30]. La excesiva dispersión en el tiempo de repolarización, trae como resultado una prolongación del periodo vulnerable y un aumento en la susceptibilidad a las arritmias malignas [31]. La dispersión de la repolarización puede estar influida por múltiples factores tales como la frecuencia y ritmo cardiaco, la prematurez

de los complejos, excitabilidad, velocidad de conducción y refractariedad del tejido cardiaco, así como también por el sistema neurovegetativo y por desequilibrios hidroelectrolíticos, lo que puede complejizar la evaluación de los casos. La QTd demuestra la falta de homogeneidad en la repolarización ventricular y su aumento es signo de inestabilidad eléctrica, que reduce el umbral para la fibrilación ventricular y facilita la aparición de arritmias malignas [30-32]. Se relaciona con ello, valores mayores a 80ms. [33]. En este estudio, no hubo diferencias estadísticamente significativas y los valores se mantuvieron dentro de los rangos de seguridad. En ningún paciente se observó la aparición de alteraciones del ritmo sinusal normal. Este hecho avala los hallazgos de otras investigaciones en las que el 40% de las personas con SQTL congénito son asintomáticos al momento del diagnóstico [37] y que no todas las drogas que prolongan el intervalo QT son torsadogénicas. [38]

*En referencia a la DTR* se hallaron diferencias estadísticamente significativas durante el periodo posterior a la incisión quirúrgica, en el grupo de pacientes fumadores. Pero este hallazgo carece de relevancia clínica, ya que ambos valores se encuentran dentro de los considerados normales, coincidiendo con el trabajo de Zhang y col. [32]. El intervalo entre el pico de la onda T y el final de la misma, representa la DTR. No existe concenso aún para el valor normal del mismo. En esta investigación se tomó como límite de seguridad a un valor de 100 ms. El Tp-e surge de estudios experimentales de ventrículo izquierdo canino, donde se sugirió que la segunda porción de la onda T representa el sustrato de la arritmogénesis, y que la medición desde el pico de la onda T hasta su culminación representa la DTR. *Sheridan y cols* [7] corroboraron que la prolongación del Tp-e se correlaciona mejor con la aparición de TdP que el QTDc en SQTL adquirido y recomienda como punto de corte hasta un valor de 0.28 seg. Pero no sólo se corroboró su utilidad en SQTL adquirido, ya que nuevas investigaciones demostraron que el Tp-e también se prolongó en pacientes con SQTL congénito. [37-38] Este concepto de DTR, explicaría porqué la prolongación de la repolarización reflejada en un iQT aumentado no necesariamente favorece la aparición de arritmias per se. Por el contrario, un aumento de la DTR incrementa el riesgo de arritmias incluso con QT normal [26-27].

*Con respecto a la repercusión cardiovascular* del propofol, el efecto más significativo es la reducción de la TA durante la inducción de la anestesia. Un bolo de 2 - 2,5 mg/kg produce una disminución de un 25 al 40% de la tensión arterial (sistólica, media y diastólica). Esta se asocia a una disminución del gasto cardíaco del 15%, del índice del volumen de eyección y de las resistencias vasculares periféricas del 20%. También provoca vasodilatación periférica con un descenso del 15 – 25% de las resistencias periféricas, debido a un efecto simpaticolítico y vasodilatador directo con preferencia sobre el territorio venoso, lo que lleva a una disminución del retorno sanguíneo al corazón derecho. La frecuencia cardíaca no cambia después de una dosis de inducción de propofol. Esto se explica porque la infusión de dicha droga produce una disminución dosis dependiente de la actividad nerviosa simpática, y por lo tanto atenúa la respuesta que se produce como reflejo de la hipotensión. Si bien los pacientes añosos son más susceptibles a hipotensarse, en este trabajo no se observaron diferencias significativas con respecto a la edad. La utilización concomitante de opioides también favorece a la aparición de variabilidad hemodinámica. El remifentanilo no es histaminoliberador incluso en dosis altas. Produce bradicardia de origen vagal, con una reducción del 15 al 20% de la presión arterial. Estos efectos son dosis dependiente y se acentúan en pacientes añosos, hipovolémicos y en aquellos que reciben anestesia general. En esta investigación no se observaron variaciones hemodinámicas clínica y estadísticamente significativas entre fumadores y no fumadores. Los pocos casos de hipotensión fueron resueltos con el aumento de infusión de cristaloides y reducción de la dosis de infusión del remifentanilo, sin necesidad de utilizar fármacos vasopresores. Esta falta de variabilidad puede deberse a que se utilizó una bomba de infusión continua de TCI para administrar ambas drogas. El sistema de infusión TCI (Target Control Infusión) permite al anestesiólogo elegir una concentración target en plasma (Cp) o en sitio efecto (Ce), para obtener una concentración adecuada del hipnótico que asegure un plano anestésico óptimo, evitando tanto las sobredosificaciones como así también las dosis subterapéuticas, de acuerdo con los requerimientos del paciente. Al lograr dicha estabilidad, la influencia sobre los efectos secundarios de las drogas y sobre el iQT serían menores. Del mismo modo se utilizó remifentanilo, administrado a través del modelo farmacocinético Minto,

alcanzando una concentración adecuada en Ce en menos de 90 segundos. Este fármaco, atenúa el aumento del tono adrenérgico y la liberación de catecolaminas causado por el estrés quirúrgico, la intubación traqueal, la laringoscopia y quizás la nicotina, lo que acentuaría una prolongación del iQT. Dentro de las ventajas más importantes de este método se enumeran la fácil titulación de drogas, la inducción anestésica paulatina con menor variabilidad hemodinámica, la digitalización de la concentración sanguínea o plasmática de fármacos, y la predicción aproximada del tiempo de despertar [21].

El hábito tabáquico es un conocido factor de riesgo de arteriopatía coronaria y con mayor incidencia de muerte súbita que los no fumadores [35]. Los mecanismos fisiopatológicos todavía son poco claros, y se postula que la hiperactividad simpática mediada por la nicotina podría ser uno de los mecanismos de la muerte súbita [36-37]. En este estudio, no se hallaron valores que diferencien los fumadores de los no fumadores. A pesar de alguna diferencia estadísticamente significativa, la significación clínica es nula debido a la normalidad de los valores de ambos grupos.

El ECG de superficie, es un método simple, asequible y no invasivo, que puede ser empleado de rutina para evaluar la dispersión de la repolarización ventricular [31]. Sin embargo presenta algunas limitaciones [38] como la no estandarización del método, la falta de consenso en los rangos de valores normales, diferentes mediciones operador dependiente y que las variaciones en la repolarización en ocasiones son intermitentes y no son reproducibles.

De cualquier forma, esta bien definida en la actualidad la importancia del QTd como predictor de arritmias ventriculares malignas, por lo que cada centro deberá establecer sus parámetros para utilizar este signo y darle el valor que verdaderamente corresponda, hasta que una mayor cantidad de estudios permita establecer rangos de normalidad [38].

## CONCLUSION

En pacientes fumadores como en no fumadores, sometidos a anestesia general con TCI remifentanilo-propofol, para cirugías programadas videolaparoscópicas, no hubo diferencias estadísticamente significativas sobre el intervalo QT, la dispersión del QT, la DTR ni las variables hemodinámicas. Por lo que pacientes fumadores sometidos a anestesia general videolaparoscópica bajo esta técnica anestésica, no tendrían mayor predisposición a arritmias ventriculares malignas que los pacientes no fumadores.

# ANEXO

## I-Consentimiento escrito Informado

Servicio de Anestesia Analgesia y Reanimación

Hospital Escuela Eva Perón

HEEP - 1968

40 Aniversario

## CONSENTIMIENTO ESCRITO INFORMADO

Lo invitamos a participar en una investigación relacionada con los efectos de drogas utilizadas habitualmente en anestesia general, denominada **"Efecto de TCI Remifentanilo-Propofol sobre la dispersión del QT y dispersión transmural de la repolarización en pacientes fumadores frente a no fumadores".**

La droga **propofol** y **Remifentanilo**, se utiliza en anestesiología desde hace más de 10 años con probadas muestras de seguridad, ahora deseamos averiguar si es posible mejorar la seguridad de la anestesia administrando mediante bombas computarizadas.

Durante el presente estudio se han de registrar sus signos vitales como presión arterial y frecuencia cardíaca. En caso de observar alguna alteración se lo haremos conocer oportunamente.

Todos sus datos serán guardados en forma confidencial y su nombre no será revelado en caso de inspección.

Usted no está obligado a participar en el estudio si así no lo desea y será intervenido de su afección utilizando otros métodos de anestesia. Puede retirarse en cualquier momento del estudio sin que ello afecte su derecho a seguir siendo tratado y controlado por otros profesionales del Servicio de Anestesiología del hospital. Desde ya le agradecemos de su tiempo participe o no en este estudio

Yo:_____manifiesto que he sido informado de lo expresado más arriba y otorgo el consentimiento de participar voluntariamente en la investigación titulada **"Efecto de TCI Remifentanilo-Propofol sobre la dispersión del QT y dispersión transmural de la repolarización en pacientes fumadores frente a no fumadores".**

Firma y aclaración del paciente ……..

Firma y aclaración de un Testigo……

Firma del investigador principal ……

Granadero Baigorria,…….de 2012 /3.

## II-Planilla individual de recolección de datos

Servicio de Anestesia Analgesia y Reanimación

Hospital Escuela Eva Perón

40 Aniversario HEEP - 1968

**"Efecto de TCI Remifentanilo-Propofol sobre la dispersión del QT (QTd) y dispersión transmural de la repolarización (DTR) en pacientes fumadores y no fumadores".**

Pte. Nº

Paciente: Fuma: SI –NO Cig./dia/año:

Ex – Fumador: SI – NO Tiempo Exposición: Tiempo Abandono:

Cig./día:

Sexo: F - M Edad: Peso: Estatura: IMC:

Cirugía:

| | PAS | PAD | FC | QTc | Tp-e |
|---|---|---|---|---|---|
| T1 | | | | | |
| T2 | | | | | |
| T3 | | | | | |
| | | | | | QTd |

Observaciones:

……

……

……

……

……

……

……

……

……

……

……

_____

Firma y aclaración residente a cargo

## III-Protocolo

Servicio de Anestesia Analgesia y Reanimación

Hospital Escuela Eva Perón

HEEP - 1968

40 Aniversario

**"Efecto de TCI Remifentanilo-Propofol sobre la dispersión del QT (QTd) y dispersión transmural de la repolarización (DTR) en pacientes fumadores y no fumadores".**

Criterios de exclusión

- QTc mayor 440 ms (congénito o adquirido) en la medición basal.
- Enfermedades cardiovasculares coexistentes.
- Medicación que influya sobre el QT: antidepresivos, antiarrítmicos, bloqueantes β-adrenérgicos, calcio-antagonistas.
- Uso crónico de benzodiacepinas u opioides.
- Trastornos electrolíticos.
- Diabetes Mellitus (DBT)
- Hipersensibilidad a Remifentanilo, propofol, vecuronio o sus excipientes.
- Embarazo o Lactancia.
- Negativa del paciente a participar de estudio.

Manejo Anestésico:

Al arribar a quirófano, se insertará un catéter endovenoso de teflón Nº 18G en una vena antecubital del lado opuesto al esfingomanómetro automático, con doble llave de 3 vías. Se administrarán 4-5 ml/kg de solución fisiológica ClNa 0.9% antes de comenzar la anestesia.

Se administrara mediante Estación de Trabajo Orchestra® Base Primea; propofol TCI Schnider Cp 3ug/ml junto con remifentanilo TCI Minto Cp 3-10 ng/ml. Luego de la pérdida del reflejo palpebral se realizara vecuronio 0,1 mg/kg, procediendo a intubar 4 minutos más tarde.

Se ventilarán los pulmones por volumen, con FiO2 60%, flujo de 2 litros/minuto, en sistema semicerrado, circuito circular, ajustándose el volumen corriente para mantener la espiración final de dióxido de carbono en valores de 30-35 mmHg.

Se registrará ECG con ergómetro (Galix Ergo®, California, USA), digitalizando la señal en un ordenador portátil, para el registro del iQT. El iQT será considerado desde el inicio del complejo QRS hasta el fin de la onda T .Se calculará según fórmula de Bazett el QTc. Con la diferencia entre el QTc máximo y mínimo, obtendremos finalmente el QTd. La DTR se ve representada en el ECG con la medición del Tp-e, midiéndolo desde el pico hasta el final de la onda T.

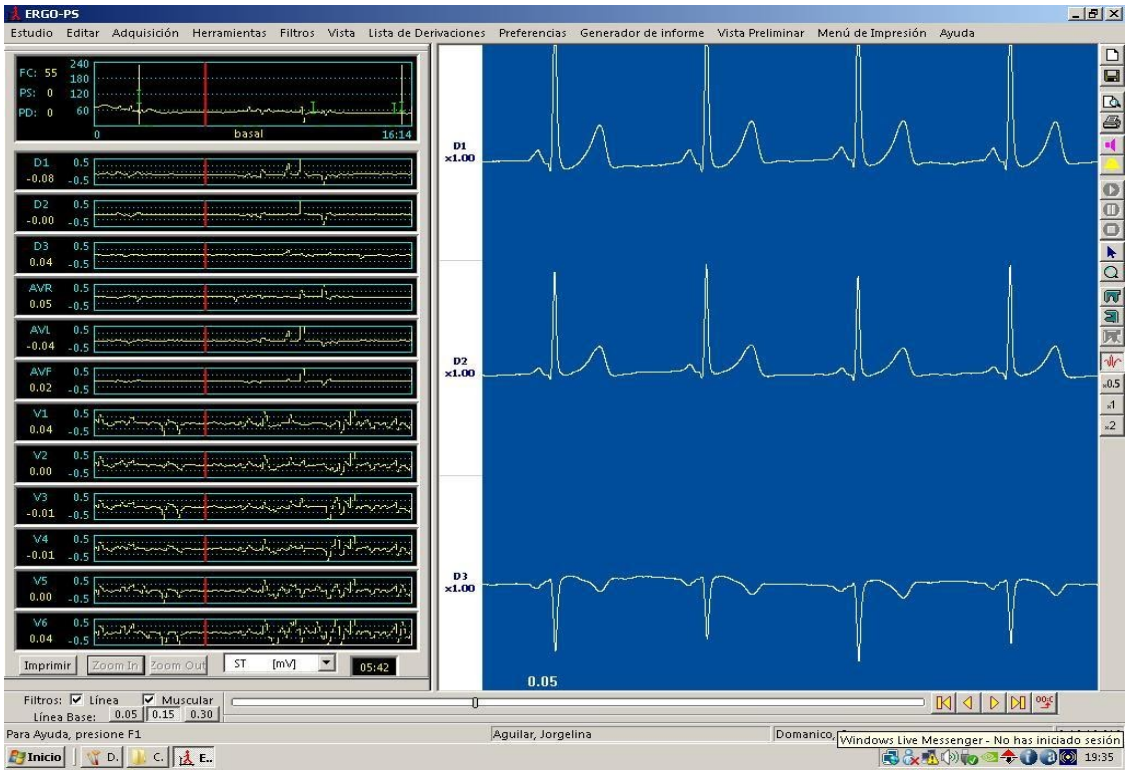
El registro de la QTd y Tp-e se realizara en los siguientes momentos:

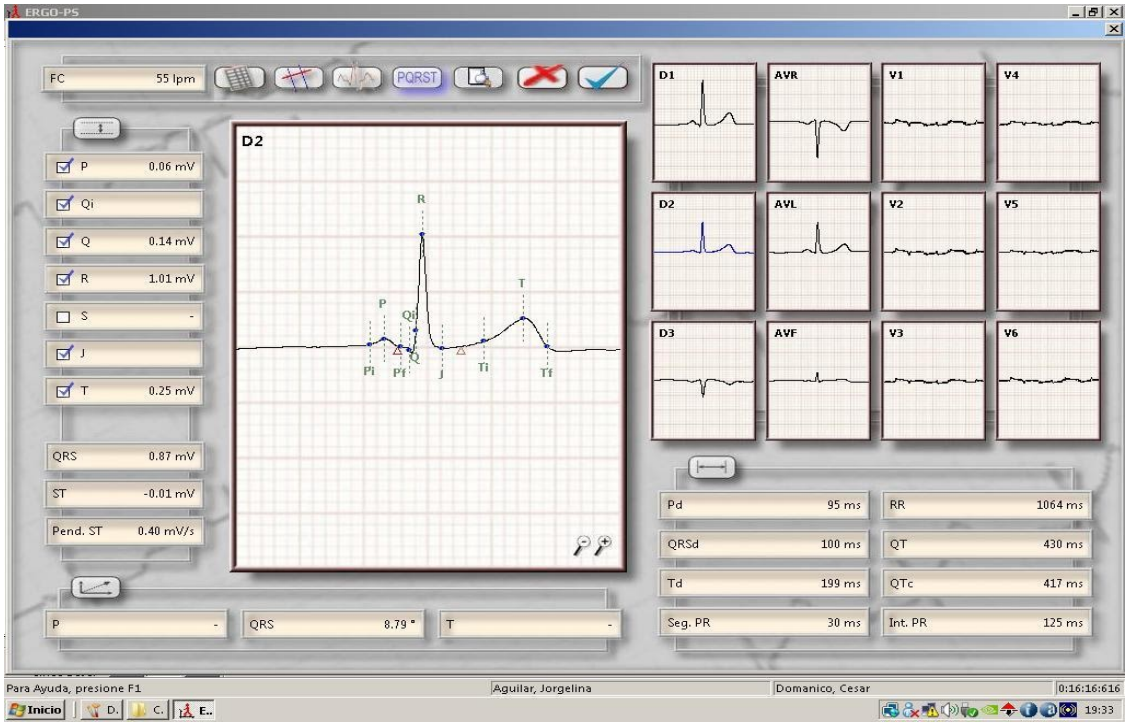
T1: Basal T2: Pos intubación T3: Incisión quirúrgica

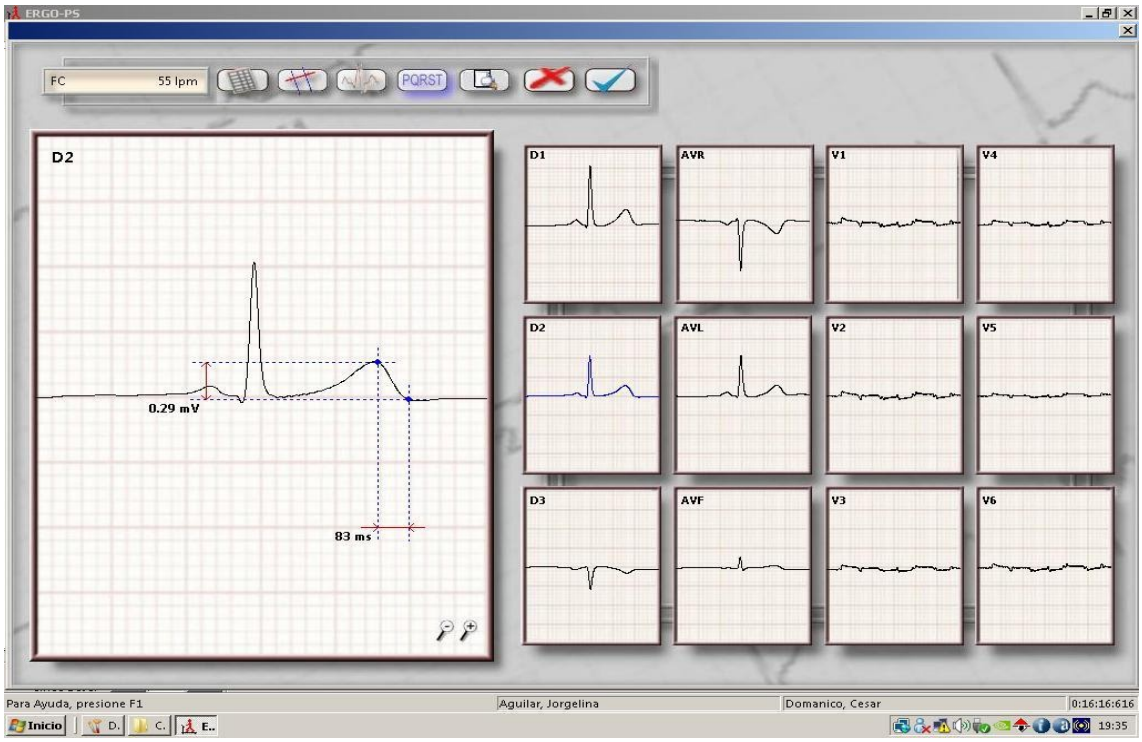
Se registrarán:

Las variables hemodinámicas: Presión Arterial Sistólica (PAS), Presión Arterial Diastólica (PAD) con esfingomanómetro automático y Frecuencia Cardiaca (FC) y la Saturación de Oxigeno en sangre ($SO_2$) con oximetría de pulso.

## IV-Software Ergo PC y análisis digital de los pacientes.






## V-Planilla de recolección final de datos

Efectos de TCI Remifentanilo-Propofol sobre la dispersion del QT y disperaion transmural de la repolarizacion en pacientes fumadores y no fumdores.

Metodologia de la Investigacion II - Alumno: CESAR DOMANICO

| Pte | Fuma | No F | ExF | Cig/año | Exp | Ab | S | Edad | Pezo | Estat | IMC | TAS T1 | TAS T2 | TAS T3 | TAD T1 | TAD T2 | TAD T3 | FC T1 | FC T2 | FC T3 | QTc T1 | QTc T2 | QTc T3 | QTd | Tp-e T1 | Tp-e T2 | Tp-e T3 | Cx |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | NO | SI | NO | | | | F | 44 | 76 | 1.6 | 29.69 | 110 | 95 | 99 | 44 | 50 | 50 | 87 | 109 | 95 | 399 | 399 | 428 | 29 | 109 | 80 | 109 | CVL |
| 2 | NO | SI | NO | | | | F | 18 | 80 | 1.65 | 29.38 | 126 | 111 | 103 | 65 | 57 | 52 | 72 | 96 | 72 | 381 | 375 | 417 | 42 | 74 | 82 | 80 | CVL |
| 3 | NO | SI | NO | | | | F | 20 | 70 | 1.7 | 24.22 | 119 | 96 | 99 | 67 | 44 | 35 | 104 | 86 | 83 | 434 | 441 | 441 | 7 | 71 | 88 | 85 | LDg |
| 4 | NO | SI | NO | | | | F | 18 | 48 | 1.55 | 19.98 | 110 | 93 | 93 | 70 | 50 | 52 | 108 | 106 | 104 | 424 | 413 | 419 | 11 | 88 | 91 | 94 | LDg |
| 5 | NO | SI | NO | | | | F | 54 | 72 | 1.55 | 29.97 | 134 | 110 | 105 | 72 | 77 | 76 | 90 | 80 | 76 | 439 | 435 | 471 | 36 | 89 | 97 | 77 | CVL |
| 6 | NO | SI | SI | 15 | 41 | 1 | M | 59 | 90 | 1.75 | 29.39 | 150 | 120 | 108 | 90 | 76 | 54 | 55 | 56 | 70 | 422 | 431 | 440 | 18 | 92 | 108 | 97 | CVL |
| 7 | NO | SI | NO | | | | F | 45 | 48 | 1.48 | 21.91 | 109 | 94 | 83 | 63 | 49 | 39 | 73 | 88 | 80 | 417 | 440 | 439 | 22 | 88 | 79 | 88 | CVL |
| 8 | SI | NO | NO | 15 | 20 | | M | 38 | 82 | 1.72 | 27.72 | 146 | 124 | 118 | 74 | 64 | 41 | 87 | 57 | 68 | 376 | 402 | 428 | 52 | 91 | 83 | 92 | CVL |
| 9 | SI | NO | NO | 20 | 24 | | M | 42 | 63 | 1.67 | 22.59 | 105 | 91 | 90 | 53 | 47 | 46 | 60 | 59 | 55 | 402 | 435 | 402 | 33 | 82 | 79 | 80 | CVL |
| 10 | SI | NO | NO | 10 | 40 | | M | 58 | 68 | 1.71 | 25.26 | 142 | 69 | 80 | 86 | 52 | 50 | 66 | 60 | 73 | 409 | 425 | 426 | 17 | 88 | 86 | 83 | CVL |
| 11 | NO | SI | NO | | | | F | 50 | 52 | 1.52 | 22.51 | 150 | 106 | 88 | 105 | 74 | 54 | 75 | 75 | 77 | 427 | 436 | 467 | 40 | 80 | 91 | 94 | CVL |
| 12 | NO | SI | NO | | | | F | 58 | 63 | 1.7 | 21.8 | 122 | 78 | 74 | 64 | 41 | 38 | 55 | 58 | 54 | 416 | 466 | 460 | 50 | 82 | 89 | 83 | CVL |
| 13 | SI | NO | NO | 5 | 21 | | F | 41 | 80 | 1.68 | 28.34 | 132 | 89 | 86 | 84 | 47 | 47 | 55 | 53 | 49 | 417 | 412 | 391 | 26 | 83 | 85 | 85 | CVL |
| 14 | NO | SI | SI | 60 | 30 | 15 | F | 57 | 80 | 1.64 | 29.74 | 150 | 120 | 131 | 80 | 77 | 86 | 57 | 77 | 75 | 390 | 422 | 429 | 39 | 79 | 85 | 85 | CVL |
| 15 | NO | SI | NO | | | | F | 35 | 73 | 1.65 | 26.81 | 162 | 114 | 100 | 86 | 68 | 57 | 86 | 69 | 75 | 396 | 425 | 430 | 34 | 88 | 83 | 85 | CVL |
| 16 | NO | NO | SI | 80 | 30 | 19 | F | 65 | 76 | 1.64 | 28.26 | 117 | 116 | 100 | 57 | 80 | 62 | 66 | 66 | 71 | 367 | 377 | 390 | 25 | 73 | 71 | 74 | HIV L |
| 17 | NO | NO | SI | 40 | 10 | 8 | F | 61 | 83 | 1.68 | 19.41 | 143 | 77 | 102 | 76 | 48 | 56 | 62 | 74 | 74 | 439 | 473 | 471 | 32 | 79 | 74 | 73 | CVL |
| 18 | NO | SI | NO | | | | F | 36 | 95 | 1.78 | 29.98 | 130 | 105 | 92 | 84 | 61 | 51 | 60 | 66 | 66 | 425 | 453 | 422 | 31 | 79 | 76 | 73 | CVL |
| 19 | NO | SI | NO | | | | F | 35 | 80 | 1.67 | 29.74 | 112 | 72 | 74 | 58 | 38 | 34 | 44 | 58 | 56 | 372 | 535 | 529 | 163 | 80 | 85 | 82 | CVL |
| 20 | NO | SI | NO | | | | F | 64 | 73 | 1.58 | 29.24 | 112 | 84 | 90 | 72 | 50 | 54 | 68 | 70 | 60 | 428 | 489 | 434 | 66 | 73 | 73 | 80 | CVL |
| 21 | NO | SI | NO | | | | F | 58 | 73 | 1.6 | 28.52 | 140 | 99 | 79 | 70 | 60 | 44 | 63 | 53 | 71 | 420 | 541 | 511 | 121 | 85 | 79 | 76 | CVL |
| 22 | NO | SI | NO | | | | F | 52 | 59 | 1.62 | 22.48 | 103 | 93 | 71 | 67 | 56 | 38 | 77 | 72 | 52 | 428 | 452 | 453 | 30 | 73 | 79 | 77 | CVL |
| 23 | NO | SI | SI | 20 | 5 | 15 | M | 65 | 80 | 1.65 | 29.38 | 101 | 95 | 96 | 65 | 60 | 57 | 65 | 64 | 63 | 416 | 509 | 521 | 105 | 74 | 76 | 86 | CVL |
| 24 | NO | SI | SI | 10 | 5 | 7 | F | 34 | 78 | 1.62 | 29.72 | 126 | 138 | 118 | 78 | 86 | 71 | 79 | 66 | 74 | 419 | 440 | 448 | 29 | 79 | 82 | 85 | LTB |
| 25 | SI | NO | NO | 18 | 49 | | F | 58 | 60 | 1.65 | 22.04 | 109 | 99 | 110 | 55 | 55 | 64 | 90 | 101 | 96 | 438 | 447 | 457 | 19 | 79 | 91 | 94 | CVL |
| 26 | SI | NO | NO | 40 | 37 | | M | 54 | 80 | 1.65 | 29.38 | 141 | 155 | 127 | 78 | 82 | 72 | 81 | 91 | 98 | 430 | 457 | 464 | 34 | 82 | 88 | 89 | CVL |
| 27 | SI | NO | NO | 50 | 18 | | M | 36 | 98 | 1.82 | 29.59 | 137 | 128 | 129 | 95 | 65 | 69 | 79 | 105 | 93 | 440 | 451 | 456 | 16 | 82 | 89 | 88 | CVL |
| 28 | NO | SI | NO | | | | F | 32 | 63 | 1.52 | 27.27 | 138 | 109 | 111 | 56 | 56 | 70 | 53 | 82 | 68 | 370 | 366 | 349 | 21 | 91 | 74 | 80 | CVL |
| 29 | SI | NO | NO | 25 | 45 | | F | 65 | 60 | 1.55 | 24.97 | 137 | 113 | 88 | 74 | 56 | 41 | 114 | 76 | 73 | 427 | 479 | 481 | 54 | 76 | 83 | 88 | CVL |
| 30 | SI | NO | NO | 20 | 30 | | F | 48 | 64 | 1.6 | 25 | 106 | 89 | 109 | 72 | 55 | 66 | 61 | 92 | 70 | 433 | 446 | 416 | 30 | 74 | 80 | 77 | CVL |
| 31 | NO | SI | NO | | | | F | 26 | 59 | 1.55 | 24.56 | 123 | 125 | 107 | 77 | 68 | 58 | 88 | 77 | 86 | 410 | 417 | 404 | 13 | 76 | 68 | 85 | CVL |
| 32 | SI | NO | NO | 3 | 3 | | F | 20 | 76 | 1.6 | 29.69 | 127 | 92 | 92 | 60 | 48 | 42 | 56 | 56 | 49 | 404 | 433 | 381 | 52 | 89 | 91 | 86 | CVL |
| 33 | SI | NO | NO | 12 | 10 | | M | 32 | 90 | 1.78 | 25.25 | 130 | 110 | 105 | 65 | 50 | 45 | 65 | 69 | 63 | 424 | 487 | 426 | 13 | 79 | 74 | 68 | CVL |
| 34 | SI | NO | NO | 20 | 25 | | F | 44 | 70 | 1.58 | 28.04 | 110 | 108 | 105 | 74 | 70 | 66 | 70 | 76 | 80 | 398 | 413 | 433 | 35 | 73 | 68 | 70 | CVL |
| 35 | SI | NO | NO | 15 | 32 | | M | 50 | 82 | 1.8 | 25.31 | 140 | 122 | 108 | 90 | 64 | 55 | 62 | 56 | 59 | 422 | 390 | 421 | 31 | 71 | 64 | 65 | CVL |
| 36 | SI | NO | NO | 5 | 40 | | F | 60 | 68 | 1.56 | 27.94 | 132 | 110 | 100 | 71 | 54 | 50 | 65 | 68 | 64 | 428 | 441 | 406 | 35 | 70 | 71 | 68 | CVL |
| 37 | SI | NO | NO | 10 | 30 | | F | 40 | 55 | 1.6 | 21.48 | 116 | 108 | 104 | 62 | 60 | 55 | 67 | 65 | 65 | 411 | 397 | 422 | 25 | 80 | 76 | 74 | VLPAP |
| 38 | NO | SI | NO | | | | F | 49 | 56 | 1.52 | 24.24 | 110 | 100 | 86 | 62 | 52 | 44 | 61 | 60 | 58 | 413 | 431 | 404 | 68 | 80 | 76 | 82 | CVL |
| 39 | SI | NO | NO | 25 | 5 | | M | 26 | 70 | 1.72 | 23.66 | 128 | 108 | 96 | 65 | 52 | 45 | 65 | 62 | 67 | 401 | 417 | 428 | 27 | 77 | 71 | 68 | CVL |
| 40 | NO | SI | NO | | | | F | 43 | 69 | 1.64 | 25.65 | 114 | 98 | 90 | 59 | 44 | 42 | 66 | 83 | 70 | 402 | 453 | 415 | 51 | 73 | 76 | 79 | CVL |
| 41 | SI | NO | NO | 10 | 18 | | M | 38 | 90 | 1.78 | 25.25 | 138 | 104 | 96 | 76 | 52 | 47 | 64 | 57 | 59 | 416 | 409 | 399 | 17 | 83 | 82 | 79 | CVL |
| 42 | SI | NO | NO | 5 | 30 | | F | 52 | 65 | 1.63 | 24.46 | 122 | 101 | 80 | 64 | 56 | 42 | 58 | 57 | 60 | 408 | 400 | 443 | 35 | 79 | 71 | 73 | CVL |
| 43 | SI | NO | NO | 15 | 10 | | F | 34 | 62 | 1.6 | 24.22 | 105 | 92 | 85 | 62 | 55 | 41 | 64 | 67 | 59 | 417 | 448 | 408 | 45 | 65 | 68 | 77 | CVL |
| 44 | SI | NO | NO | 30 | 20 | | M | 38 | 79 | 1.76 | 25.5 | 135 | 102 | 94 | 66 | 45 | 44 | 66 | 68 | 78 | 410 | 423 | 434 | 24 | 82 | 73 | 65 | CVL |
| 45 | NO | SI | SI | 3 | 1 | 10 | F | 31 | 66 | 1.58 | 26.44 | 116 | 99 | 79 | 74 | 67 | 42 | 66 | 62 | 65 | 426 | 408 | 433 | 25 | 71 | 70 | 80 | CVL |
| 46 | SI | NO | NO | 5 | 8 | | F | 26 | 65 | 1.54 | 27.41 | 118 | 96 | 84 | 67 | 52 | 48 | 74 | 76 | 69 | 428 | 439 | 410 | 29 | 73 | 76 | 80 | CVL |
| 47 | SI | NO | NO | 10 | 19 | | F | 39 | 52 | 1.58 | 20.83 | 122 | 110 | 102 | 78 | 65 | 59 | 62 | 65 | 60 | 433 | 419 | 413 | 20 | 85 | 79 | 74 | CVL |
| 48 | SI | NO | NO | 40 | 28 | | M | 42 | 80 | 1.78 | 25.25 | 142 | 105 | 98 | 94 | 80 | 76 | 94 | 80 | 76 | 436 | 411 | 415 | 25 | 82 | 83 | 77 | CVL |

## BIBLIOGRAFIA

1 Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk, and intervention assessment. Ann Intern Med 2001. Vol. 345, No. 20 1473-1482

2 Myerburg RJ, Interian A Jr,Mitrani RM, Kessler KM, Castellanos A. Frequency of sudden cardiac death and profiles of risk.Am J Cardiol 1997. Vol. 80; 10-19

3 Gorgels AP, Gijsbers C, de Vreede-Swagemakers J, Lousberg A,Wellens HJ. Out-of-hospital cardiac arrest the relevance of heart failure. The maastricht circulatory arrest registry. Eur Heart J.; 2003; 24(13):1204-9.

4 Myerburg RJ, Castellanos A. Emerging paradigms of the epidemiology and demographics of sudden cardiac arrest. Heart Rhythm 2006. ;3:235-239

5 Josephson M,Wellens HJ. Implantable defibrillators and sudden cardiac death. Circulation 2004; 109:2685-2691.

6 Charlotte van Noord, Mark Eijgelsheim & Bruno H. Ch. Stricker. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. British Journal of Clinical pharmacology. 2010; 70:1; 16-23

7 Booker PD, Whyte SD, Ladusans EJ. Long QT syndrome and anaesthesia. British Journal of Anaesthesia. 2003; 90 (3): 349–366

8 D. J. Sheridan. Drug-induced proarrhythmic effects: assessment of changes iQT interval. British Journal of Clinical Pharmacology. 2000; 50; 297±302

9 Whyte SD, Booker PD, Buckley DG. The effects of propofol and sevoflurane on the QT interval and transmural dispersion of repolarization in children. Anesthesia and Analgesia. 2005; 100: 71–77

10 Dr. Roberto Zayas Molina, Dra. Rosa E. Díaz Garriga y Dra. Margarita Dorantes Sánchez. Dispersión del intervalo QT: un predictor de arritmias ventriculares malignas. Rev. Cubana Cardiología y Cirugía Cardiovascular. 2000; 14(2):116-123

11 Antzelevitch C, Shimizu W, Xin Yan G, Sicouri S. Cellular basis for QT dispersion. Journal of Electrocardiology. 1998; 30:168-175.

12 Guler N, Kati I, Demirel CB, Bilge M, Eryonucu B, Topal C. The effects of volatile anesthetics on the Q-Tc interval. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 2001; 15: 188–191.

13 Saarnivaara L, Klemola UM, Lindgren L, Rautiainen P, Suvanto A. QT interval of the ECG, heart rate and arterial pressure using propofol, methohexial or midazolam for induction of anaesthesia. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 1990; 34: 276–81.

14 McConachie I, Keaveny JP, Healy TE, Vohra S, Million L. Effect of anaesthesia on the QT interval. British Journal of Anaesthesia 1989; 63: 558–560.

15 Kies SJ, Pabelick CM, Hurley HA, White RD, Ackerman MJ. Anesthesia for patients with congenital long QT syndrome. Anesthesiology. 2005; 102: 204–10.

16 Kleinsasser A, Kuenszberg E, Loeckinger A, et al. Sevoflurane, but not propofol, significantly prolongs the Q-T interval. Anesthesia and Analgesia. 2000; 90: 25–27.

17 Michaloudis DG, Kanakoudis FS, Petrou AM, Konstantinidou AS, Pollard BJ. The effects of midazolam or propofol followed by suxamethonium on the QT interval in humans. European Journal of Anaesthesiology 1996; 13: 364–368.

18 Chang DJ, Kweon TD, Nam SB, Lee JS, Shin CS, Park CH, Han DW: Effects of fentanyl pretreatment on the QTc interval during propofol induction. Anaesthesia. 2008 Oct;63(10):1056-60.

19 Paventi S, Santevecchi A, Ranieri R. Effects of sevoflurane versus propofol on QT interval. Minerva Anestesiológica 2001; 67: 637–640.

20 Dra. Anna Abad Torrent. Introducción a la anestesia total endovenosa. Hospital de Viladecans (Barcelona). 2011; 01: 03-08

21 Pagina web oficial Organización Mundial de la Salud (World Healt Organization). www.who.int/es. 2012.

22 Mannan H, Stevenson C, Peeters A, Walls H, McNeil J. Framingham risk prediction equations for incidence of cardiovascular disease using detailed measures for smoking. Heart International 2010; 5:e11 49-57

23 Guarino F, Cantarella G, Caruso M, Russo C, Mancuso S, Arcidiacono G, et al. Endothelial activation and injury by cigarette smoke exposure. J Biol Regul HomeostAgents. 2011; 25(2):259-68

24 Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. Lancet. Published online August 11, 2011; 01-09

25 Zygmunt AC, Eddlestone GT, Thomas GP, et al. Larger late sodium conductance in M cells contributes to electrical heterogeneity in canine ventricle. Am J Physiol 2001; 28:H689–97.

26 Van Noord C, Eijgelsheim M, Stricker BH:, "Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation" 2010 Br J Clin Pharmacol / 70:1 / 16–23.5

27 Cahoon, WD: "Acquired QT Prolongation" 2009 Wiley Periodicals.

28 Han J; Moe GK. Nonuniform recovery of excitability in ventricular muscle. Cir. Res 1964; 14:44-60.

29 Antzelevitch C, Shimizu W, Xin Yan G, Sicouri S. Cellular basis for QT dispersion. 1998;30:168-75.

30 Day CP , Mc Comb JM, Campbell RWF. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. Br Heart J 1990;63:342-4.

31 Kuo CS, Munakata K, Reddy CP, Surawitz B. Characteristics and possible mechanism of ventricular arrhythmia dependent on the dispersion of action potential durations. Circulation 1983;67:1356-67.

32 Sedgwick ML, Rasmussen HS, Cobbe SM. Effects of the antiarrhythmic drug dofetilide on ventricular monophasic action potential duration and QT interval dispersion in stable angina pectoris. Am J Cardiol 1992;70:1432-7.

33 Zhang Y, Post W, Dalal D, Blasco-Colmenares E, Tomaselli GF, Guayar E. Coffee, Alcohol, Smoking, Physical Activity and QT Interval Duration: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. 2011; 6:1-7.

34 Hallstrom AP, Cobb LA, Ray R Smoking as a risk factor for recurrence of sudden cardiac arrest. N Eng J Med 1986; 314:271-5.

35 Peters RW, Brooks MM, Todd L, Liebson PR, Wilhelmsen L. Smoking cessation and arrhythmic death: the CAST experience. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 1287-92.

36 Dilaveris P, Pantazis A, Gialafos E, Triposkiadis F, Gialafos J. The effect of cigarette smoking on the heterogeneity of ventricular repolarization. Am Heart J 2001; 142:833-37.

37 Surawicz B. Will QT Dispersion play a role in clinical decision-making?. J Cardiovasc Electrophysiol 1996;7(8):777-84.

38 Zayas Molina R, Diaz Carriga R, Dorates Sanchez M. Dispersion del intervalo QT: Un predictor de arritmias malignas. Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc 2000;14(2):116-23.