



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

TRABAJO FINAL

DENOMINACIÓN

“Efectos hemodinámicos de la administración de propofol guiada por BIS en circulación extracorpórea normotérmica”

ALUMNO

Morales, Lorena Gisell (moralesdelvillar@hotmail.com)

TUTOR DEL PROYECTO

Ogusuku, Diego Luis

CO-TUTOR DEL PROYECTO

Dr. Elena, Gustavo Adolfo

RADICACIÓN DEL TRABAJO

Servicio de Anestesia, Analgesia y Reanimación del Hospital Provincial del Centenario.

ÍNDICE

Resumen.....	3
Fundamentación del tema.....	4
Objetivos.....	9
Metodología y técnicas empleadas.....	9
Análisis estadístico.....	12
Resultados.....	12
Discusión.....	14
Conclusión.....	15
Bibliografía.....	16
Anexo.....	19

Introducción:

La cirugía cardiovascular se erige como un desafío para el anestesiólogo, por ser una cirugía de alto riesgo en pacientes con elevada incidencia de enfermedades concomitantes. Estos pacientes, tienen disminuidas sus reservas fisiológicas y no es infrecuente que ocurran cuadros de profunda hipotensión, con las dosis habituales de los anestésicos generales.

El procedimiento anestésico en cirugía cardíaca deberá basarse en un control adecuado de la respuesta adrenérgica, preservando la función ventricular y la perfusión coronaria y garantizando la hipnosis.

La circulación extracorpórea es indispensable para lograr una exposición óptima del corazón y grandes vasos. En los últimos años ha habido una tendencia a efectuarla en condiciones de normotermia, lo que aumentaría los requerimientos de drogas anestésicas. Esto, sumado al riesgo de sufrir un evento de despertar intraoperatorio que se incrementa hasta diez veces en cirugía cardíaca, nos obliga a ser muy cuidadosos al momento de elegir los fármacos.

El propofol es un agente hipnótico endovenoso, cuyas características farmacocinéticas y farmacodinámicas, lo sitúan en un lugar de privilegio. Actúa como antioxidante en el corazón y permite tiempos de recuperación acotados, sin embargo, podría producir un compromiso hemodinámico significativo en pacientes con bajas fracciones de eyección. La infusión del mismo durante la circulación extracorpórea guiada por los valores del índice bispectral, aseguraría el aporte de una dosis adecuada al requerimiento de los pacientes, disminuyendo el riesgo del despertar intraoperatorio.

Objetivo:

El *propósito* de este trabajo fue estudiar el impacto hemodinámico de la administración de propofol guiada por los valores del índice bispectral durante la circulación extracorpórea normotérmica en cirugías cardiovasculares.

Material y método:

Se ingresaron de marzo de 2012 a abril de 2013, 14 pacientes candidatos a cirugía cardíaca electiva con circulación extracorpórea normotérmica. Los mismos fueron anestesiados durante el bypass, con una infusión de propofol titulada a fin de mantener valores de BIS entre 40 y 60 y remifentanilo EV a 0.5 ug/kg/minuto. Fueron medidas durante la CEC, las siguientes variables: presión arterial media (PAM), temperatura orofaríngea, flujo de bomba, uso de vasoconstrictores/vasodilatadores y fármacos adicionales. Se realizó una entrevista al paciente a las 24 hs y a las 48 hs, para evaluar eventos de despertar intraoperatorio, con el test de Brice modificado.

Resultados:

El ritmo de infusión promedio de propofol fue de 2.5 mg/kg/hora (DE \pm 1.4). Con esta dosis no se presentaron repercusiones hemodinámicas significativas, ya que la PAM permaneció en el rango deseable. En 1 solo paciente se administró una dosis de efedrina al comienzo de la CEC, sin necesidad de aumentar el flujo de perfusión de la bomba. No se registraron eventos de despertar intraoperatorio.

Conclusión:

Este estudio demuestra que la anestesia basada en la infusión continua EV de propofol-remifentanilo durante la circulación extracorpórea normotérmica, no incrementaría el riesgo de inestabilidad hemodinámica. La administración de propofol guiada por los valores de BIS, no sólo permitiría garantizar la hipnosis, sino que posibilitaría suministrar dosis menores que las utilizadas habitualmente en la práctica clínica diaria.

PALABRAS CLAVES

Circulación extracorpórea (CEC) con normotermia. Efectos hemodinámicos. Propofol. Índice bispectral (BIS). Despertar intraoperatorio (DIO).

FUNDAMENTACIÓN DEL TEMA

Uno de los propósitos de la anestesia en cirugía cardíaca, es mantener la estabilidad cardiovascular y promover un balance miocárdico positivo de oxígeno, mientras se asegura una adecuada profundidad anestésica (1).

Los cardiópatas, son más vulnerables a los efectos hemodinámicos adversos de los fármacos anestésicos. Son pacientes con una limitada capacidad para compensar los efectos de estas drogas, debido a su enfermedad de base o a la utilización concomitante de fármacos del tipo de los betabloqueantes (2).

La elección del agente para el mantenimiento anestésico durante el bypass cardiopulmonar, se ha constituido en un problema. Como resultado de esto, se expresan a menudo fuertes preferencias hacia los fármacos volátiles o intravenosos, presentándose la evidencia necesaria en ambos casos, para sustentar cada argumento.

Con respecto a las drogas endovenosas, puede destacarse, que la velocidad de infusión puede ser ajustada rápidamente para conseguir el nivel de anestesia requerido en cualquier momento y la utilización de fármacos sin efectos acumulativos significantes, permite la extubación temprana.

La circulación extracorpórea es absolutamente imprescindible para aislar el sistema cardiovascular, reemplazarlo en sus funciones y permitir al mismo tiempo, una exposición quirúrgica óptima del corazón y grandes vasos (3). Como mínimo, este circuito debe ser capaz de adicionar oxígeno, remover dióxido de carbono y proveer una adecuada perfusión a todos los órganos.

El nacimiento del bypass cardiopulmonar total para cirugía cardíaca, ocurrió el 6 de Mayo de 1953. Su padre fue el Dr. John Gibbon, quien trabajó en este proyecto durante 22 años exactos, desde que era residente de cirugía en el Massachusetts General Hospital. La primera cirugía realizada con CEC, fue la reparación de un defecto septal auricular (4).

El proceso del bypass cardiopulmonar en sí mismo, tiene complejos efectos sobre la farmacocinética de los agentes anestésicos intravenosos, a causa de la hemodilución de las drogas y de la alteración de la perfusión visceral, agravada esta última, por la coexistencia de ateromatosis sistémica sobre todo en pacientes de edad avanzada, pudiéndose afectar aún más el clearance de estos fármacos.

La hipotermia, ha sido usada por largo tiempo para proveer, en cierto grado, protección miocárdica y cerebral durante el bypass (5). A pesar de los beneficios protectores del frío, no dejó de ser preocupante la aparición de trabajos con evidencia, que demuestran los efectos deletéreos del recalentamiento posterior a la CEC con hipotermia, sobre el sistema nervioso (6). Por este motivo, hay una tendencia aumentada a efectuar CEC bajo condiciones de normotermia (35 a 37 °C de temperatura central), desde el

advenimiento de soluciones de cardioplejía hemática con el agregado sólo de potasio, que hacen posible la asistolia reversible con alto grado de protección miocárdica. La normotermia además, tiene otros beneficios como son: menores tiempos quirúrgicos y de bomba y una menor alteración de la coagulación.

No obstante, una consecuencia inmediata del bypass en normotermia, es el incremento de las dosis de anestésicos. De no ser tenida en cuenta esta circunstancia, podría aumentar el riesgo de despertar intraoperatorio.

El despertar intraoperatorio es un acontecimiento desagradable, que se define como “conciencia y memoria explícita de los eventos quirúrgicos, con o sin percepción dolorosa” (1)(7), siendo probable la aparición de secuelas psicológicas, como stress post traumático(8). El primer estudio de la incidencia de despertar intraoperatorio, fue realizado por Hutchinson en 1960 (9), mientras que Brice (10), en 1970, se dedicó a crear cuestionarios que sirvieran de instrumento para detectarlo.

Cuando se habla de memoria explícita (11), se hace alusión al recuerdo consciente de eventos intraoperatorios específicos, que tienen lugar durante la anestesia general. Estos recuerdos, que pueden ser desde memorias vagas a fuertemente vívidas, solamente pueden ser determinados después de la cirugía.

Sin embargo, el problema, no se limita sólo a esto ya que se ha puesto énfasis también en la memoria implícita, cuya existencia se traducirá en cambios de la conducta y habilidades del sujeto con el transcurso de los meses y sin que pueda relatar el evento sufrido.

La incidencia de despertar intraoperatorio en las cirugías no cardíacas y no obstétricas, es de aproximadamente 0.1% a 0.2% , aumentando en cirugía cardíaca a 1.1%-1.5%

Durante el transcurso de todos estos años, varios estudios han tratado de identificar los factores de riesgo para el despertar intraoperatorio (12) y se ha llegado a la conclusión, que hay factores asociados al paciente y otros, al tipo de cirugía y anestesia.

Existen pacientes con resistencia a los agentes anestésicos de origen genético (pueden aquí recabarse antecedentes previos de despertar intraoperatorio) o adquirido (uso crónico de benzodiazepinas, opiáceos, anticonvulsivantes, alcohol, cocaína, etc).

En otras personas, el riesgo de despertar intraoperatorio se debe a que son portadores de una baja reserva cardíaca que genera incapacidad para tolerar altas dosis de anestesia. Dentro de este grupo se hallan los pacientes sometidos a cirugía cardíaca o a cirugías de urgencia por politraumatismo.

De lo expuesto se desprende, que uno de los factores de riesgo más importantes, es la baja dosis de anestesia administrada en relación a los requerimientos reales del paciente.

El uso de relajantes musculares, es considerado un factor de riesgo. En un estudio prospectivo con 11785 pacientes, Sandin (13) observó que la incidencia de despertar intraoperatorio era de 0.18% cuando se usaba parálisis muscular y de 0.10% cuando no. Aquellas personas que experimentaron parálisis consciente, presentaron un cuadro de desorden de stress post traumático de mayor jerarquía, relatando todas, la sensación de estar despiertas, muchas con dolor que caracterizaron hasta de insoportable e incapaces de moverse y avisar.

Los pacientes con vía aérea dificultosa también tienen incrementado el riesgo a sufrir despertar intraoperatorio, probablemente por estar puesta la atención del personal médico en la dificultad del procedimiento, infradosificando los fármacos (7).

La anestesia intravenosa acarrea un gran riesgo de despertar intraoperatorio, ya que no hay manera de medir la concentración de la droga en sangre en tiempo real (a diferencia de lo que ocurre con la anestesia inhalatoria, donde podemos medir rutinariamente el gas anestésico exhalado) (7)(19).

Avidan (16), considera además de los factores de riesgo citados, los siguientes: pacientes ASA IV o V, pacientes con estenosis aórtica, hipertensión pulmonar, tolerancia al ejercicio disminuída (no secundaria a disfunción musculoesquelética), uso preoperatorio de betabloqueantes, hábito tabáquico (20 a 40 cigarrillos/día), obesidad (BMI mayor a 30) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica en cualquiera de sus estadios.

La mayoría de los métodos que se utilizan en la actualidad para monitorizar la profundidad anestésica, se basan en el análisis de la señal electroencefalográfica (7)(8). Estas metodologías, se pueden clasificar en dos tipos: monitorización activa (en la cual se mide una respuesta específica del EEG a estímulos definidos, como los potenciales acústicos) y una monitorización pasiva, en la cual se analizan parámetros calculados a partir de la actividad espontánea del EEG (BIS, entropía, cerebral state monitor, etc) Sin lugar a dudas, el método más disponible en nuestro medio, es el índice biespectral (Aspect Medical USA, versión 3.4) (1)(8)

La primera versión del BIS (1.0), data de 1992 y el objetivo clínico inicial, era correlacionarlo con la CAM y la hemodinamia.

El análisis biespectral, es un método matemático que permite estudiar los trenes de ondas de la señal del EEG, mediante las posibles interacciones entre las diferentes ondas sinusoidales.

Para definir el índice BIS, se utilizan cuatro componentes del EEG:

- Índice Beta
- Sincronización rápida lenta
- Tasa de brotes de supresión
- Tasa de brotes de casi supresión

Los brotes de supresión, son períodos de actividad del EEG con bajo voltaje o isoeletricos (voltaje < a 5 uV), con una duración de al menos 0.5 segundos, que se alternan con períodos de voltaje normal. Pueden ser provocados por una anestesia profunda u otras situaciones de baja actividad cerebral, como isquemia cerebral o la hipotermia.

Con los registros de gran cantidad de pacientes despiertos y anestesiados, asociados a los signos clínicos y a los datos farmacocinéticos, se han realizado análisis multivariantes que han permitido desarrollar un algoritmo, que define el índice BIS.

Este índice se expresa en un valor numérico de 0 a 100, correlacionándose con el grado de hipnosis.

98-80: paciente despierto. Responde a la voz. Radio beta alto.

80-60: Sedación ligero moderada. Puede responder a comandos en voz alta y a sacudidas o pinchazos. Radio beta bajo

60-40: Anestesia general. Poca probabilidad de memoria explícita. Ausencia de respuesta a estímulo verbal.

40-20: Estado hipnótico profundo. Coherencia biespectral.
20-0: ráfagas de supresión.
0: EEG isoeléctrico.

El BIS disminuye con la hipotermia y la administración endovenosa de betabloqueantes. Puede aumentar por tensión muscular y por la infusión de adrenalina o altas dosis de fentanilo o ketamina (14)

Si bien algunos trabajos (15)(16)(17), concluyeron que el uso de BIS no disminuiría el riesgo de despertar intraoperatorio, otros muestran lo contrario (18)(19)(20)(21).

Como ya se expuso anteriormente, la incidencia de despertar durante la anestesia intravenosa es más alta (8)(19)(22) y no solamente por la incapacidad de medir su concentración sanguínea en tiempo real, sino también por el mal funcionamiento de los equipos de infusión, la desconexión inadvertida de los mismos y la obstrucción del flujo intravenoso (23).

Es por esto, que la administración intravenosa de drogas guiada por BIS, indica que mejora el monitoreo de la relación dosis efecto de los anestésicos. Esto, se basa en algunos estudios que han cotejado los valores de BIS con las concentraciones sanguíneas de propofol (24)

El propofol (1) es un fármaco del grupo de los alquilfenoles (2,6 diisopropilfenol).

Es un hipnótico no barbitúrico, que actúa sobre el complejo del receptor GABA A, en un lugar diferente al de las benzodiazepinas, aunque su mecanismo de acción no está aún aclarado.

Se fija en alta proporción a las proteínas plasmáticas (96-99%) y por su alta liposolubilidad, alcanza rápidamente el sistema nervioso central, dando lugar al efecto hipnótico. La tasa media del tiempo de equilibrio entre el plasma y el cerebro es de 1.5-3.3 minutos.

Tras una dosis única de propofol, la eliminación es trifásica. La concentración plasmática pico se alcanza y desaparece muy rápidamente, debido a una redistribución inicial a tejidos bien vascularizados (tiempo medio alfa 1.3-9.5 minutos). La segunda fase, se caracteriza por un aclaramiento metabólico rápido (tiempo medio beta 25-37 minutos), seguido por una tercera fase de eliminación lenta (tiempo medio gamma 140-760 minutos), dominada por el retorno del fármaco al plasma desde los compartimentos periféricos.

Cuando se mantiene una perfusión continua, la última fase puede prolongarse como consecuencia de cierto grado de acumulación en tejido graso. Aún así, después de infusiones de 4 horas, el tiempo medio de eliminación según el contexto es de 20 minutos e inferior a los 40 minutos, tras infusiones de 8 horas.

El metabolismo es esencialmente hepático, por procesos de conjugación, dando lugar a metabolitos no activos que se eliminan por riñón. Una mínima proporción se elimina en forma inalterada y otra pequeña cantidad, se metaboliza por vía extrahepática. A pesar de esto, en pacientes con insuficiencia hepática o renal, los parámetros farmacocinéticos del propofol, no se alteran en forma significativa (1).

Con respecto al comportamiento farmacocinético del propofol en infusión continua *durante la circulación extracorpórea normotérmica*, Takizawa (25) demostró que durante la misma, la concentración plasmática de la droga no varía con respecto al

período pre-CEC. Sin embargo, aumenta la fracción libre no unida a proteínas, lo que produce un aumento de su efecto.

No se observaron en su estudio alteraciones del flujo hepático durante la CEC, hecho de relevancia, ya que la reducción del mismo, podría modificar la biotransformación del propofol debido a su elevada extracción hepática, afectando su eliminación.

Si bien al inicio de la circulación extracorpórea hay una disminución en la concentración de la droga debido a la hemodilución y al aumento del volumen de distribución, este fenómeno es transitorio. El propofol se une fundamentalmente a la albúmina y a la membrana de los eritrocitos y son justamente, estos dos elementos sanguíneos los que más disminuyen al comienzo del bypass cardiopulmonar.

El efecto farmacológico del propofol es un reflejo de la fracción libre del mismo, ya que es la droga libre la que es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y actuar en el cerebro. Esto se refleja en el aumento de la tasa de supresión cerebral y fue observado también en otros trabajos (5).

El propofol, a nivel cerebral, mantiene la autorregulación y la reactividad cerebrovascular al dióxido de carbono. Se ha comprobado un efecto neuroprotector como barredor de radicales libres.

A nivel cardiovascular: tiene un efecto inotrópico negativo dosis dependiente y causa disminución de las resistencias vasculares. Debe administrarse con precaución en aquellos pacientes que dependen de una actividad simpática aumentada, como pacientes en shock, fallo cardíaco congestivo, etc

Sin embargo, desde hace más de 20 años, se ha empleado en numerosos pacientes coronarios y valvulares, tanto para la inducción como para el mantenimiento de la anestesia y parece además, aumentar la actividad antioxidante en el corazón, previniendo así la peroxidación de los lípidos, que se produce tras la isquemia-reperusión (26)(27)

Algunos trabajos realizados en CEC hipotérmica, demuestran que el propofol, al producir una notable caída de la resistencia vascular sistémica, disminuye la presión arterial media en todos los pacientes(28)(29)(30)(31), pero aún más en los que tienen compromiso significativo de la función ventricular (32)(33).

Entre esos trabajos, es interesante lo realizado por Bauer (18), quien llevó a cabo una investigación donde comparó dos grupos de pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica con circulación extracorpórea hipotérmica. En uno de los grupos, se administró propofol para mantener un rango de BIS entre 40 y 50 y en el otro, se administró propofol según el modelo de Marsch, para mantener una concentración sitio efecto de 3ug/ml.

En ambos grupos se administró además remifentanilo a 0.3 ug/kg/minuto y se midieron en plasma los valores de adrenalina, noradrenalina, cortisol e interleucinas 6 y 10.

Pudo demostrar una disminución de la dosis de propofol de hasta un 30% en el grupo guiado por BIS y sin aumento de la respuesta neurohumoral de stress.

Otros estudios, también realizados en CEC con hipotermia, sostienen que el mayor beneficio del propofol, es el rápido tiempo de recuperación del paciente, permitiendo extubaciones tempranas y menor tiempo de permanencia en la UCI, disminuyendo

además el costo económico asociado a estas cirugías, sin compromiso hemodinámico significativo (34)(35).

Visto lo expuesto anteriormente, se realizó un trabajo de investigación donde la infusión de propofol fue titulada según los valores de BIS, a fin de demostrar que, de esta manera, no se afectaría la hemodinamia del paciente ni se elevaría el riesgo de despertar intraoperatorio, realizándose la circulación extracorpórea en condiciones de normotermia.

OBJETIVOS

Principal:

- Evaluar el efecto hemodinámico de la infusión de propofol guiada por BIS en circulación extracorpórea normotérmica, en cirugías cardiovasculares de pacientes adultos.

Secundarios:

- Determinar la dosis de propofol necesaria para lograr un BIS entre 40 y 60, en condiciones de normotermia.
- Evaluar los eventos de despertar intraoperatorio.

METODOLOGÍA Y TÉCNICAS EMPLEADAS

Este estudio, se llevó a cabo durante el período comprendido entre abril de 2012 y marzo de 2013, en pacientes sometidos a cirugía cardíaca en el Hospital Provincial del Centenario, previa aprobación por parte del comité de bioética.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Cirugías cardiovasculares con requerimiento de circulación extracorpórea bajo condiciones de normotermia.
- Pacientes de bajo y mediano riesgo preoperatorio: edad menor o igual a 70 años, fracción de eyección del ventrículo izquierdo mayor a 40%, lesión de tronco de coronaria izquierda ausente o menor al 70%, sin comorbilidades graves -como insuficiencia renal o respiratoria o endocarditis activa- y sin antecedentes de cirugía cardiovascular previa.
- Cirugías cardiovasculares de baja y mediana complejidad: cirugía de revascularización miocárdica como procedimiento único, cirugía valvular de una válvula cardíaca como procedimiento único, cirugía de cardiopatía congénita

simple (comunicación interventricular, comunicación interauricular, coartación de aorta, persistencia de conducto arterioso) y cirugía para resección de tumores cardíacos (mixomas)

Criterios de exclusión

- Índice de masa corporal mayor a 30.
- Adictos a drogas ilegales.
- Alérgicos al huevo o a la soja o a alguna droga anestésica empleada.
- Imposibilidad técnica para la colocación del sensor de BIS.

Procedimiento anestésico

Todos los pacientes fueron evaluados el día previo a la cirugía, esto incluyó: historia clínica, examen físico y revisión de estudios complementarios. Se exigió un ayuno de 8 horas y se premedicó con lorazepam vía oral (2 mg) la noche anterior.

La medicación de base de cada paciente (betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y sus análogos, calcioantagonistas, diuréticos, nitratos, etc), se administró hasta el momento del ingreso a cirugía, excepto los antiagregantes plaquetarios, que se suspendieron una semana antes.

Al arribar el paciente a quirófano, se insertaban dos catéteres endovenosos de teflón N° 14G en cada miembro superior y catéter de teflón N° 18G en arteria radial, bajo anestesia local, mientras se preoxigenaba al paciente por mascarilla facial.

Se procedió a la inducción del paciente con midazolam EV (0.1 mg/kg) y fentanilo EV (de 10 a 15 ug/kg). La relajación muscular se efectuó con vecuronio EV (0.1 mg/kg), excepto en pacientes con sospecha de intubación dificultosa, donde se utilizó succinilcolina EV (1 mg/kg).

Una vez efectuada la intubación orotraqueal, se colocó un catéter 18 G en vena yugular interna o subclavia derecha, sonda orogástrica y sonda vesical.

El mantenimiento de la anestesia hasta el ingreso en circulación extracorpórea, se hizo con isoflurano (0.5 a 1%) en O₂ al 100% con flujos de 2 litros/minuto y remifentanilo EV a 0.5 ug/kg/minuto (Bomba de perfusión Braun Perfusor Compact), ventilándose al paciente por volumen, para mantener una EtCO₂ entre 35 y 40 mmHg. (Máquina de anestesia Dragër Fabius GS Premium, Dragër Medical GmbH-Lubeck Alemania)

Al ingreso en circulación extracorpórea (Bomba Cobe – Lakewood USA), los pacientes recibieron una dosis extra de midazolam (0.1 mg/kg), fentanilo (1 ug/kg) y vecuronio (0.025 mg/kg). Inmediatamente, se inició la administración de propofol vía circuito extracorpóreo, dentro del reservorio venoso (Orchestra Base Primea Fresenius Kabi - Brezins France), comenzándose con una concentración sitio-efecto de 3 ug/ml, según el modelo de Schnider y ajustándose luego la infusión para mantener valores de BIS entre 40 y 60. Ésta, se mantuvo hasta la salida completa de bomba.

La infusión de remifentanilo permaneció a los mismos valores pre CEC por vía periférica y el vecuronio se repitió según necesidad, controlándose el grado de relajación muscular cada 30 minutos con tren de cuatro y doble estímulo.

El flujo de bomba se inició a 2 litros/minuto/m², llegándose a 2.4 litros/minuto/m², siendo el objetivo, mantener una PAM entre 50 y 80 mm Hg. Si la PAM era menor y luego de descartar factores mecánicos (oclusión de cánulas) o metabólicos asociados al procedimiento, se procedía al uso de vasoconstrictores (efedrina 5 a 10 mg) y/o al aumento del flujo. Si la PAM era mayor a 90 mmHg, se administraba de nitroglicerina, dosis-respuesta.

La temperatura del paciente, se mantuvo constante entre 35 y 37°C.

Monitoreo anestésico

Desde la llegada del paciente a quirófano, se monitorizó mediante:

- ECG de tres canales, oximetría de pulso, temperatura orofaríngea, capnografía, presión arterial invasiva (transductor BD Becton Dickinson and Company-Sandy, USA) Monitor Dräger Infinity Vista XL, Dräger medical GmbH-Lubeck Alemania.
- Grado de hipnosis con BIS View Aspect Medical Systems-USA. Se colocó un sensor de cuatro canales, según las especificaciones del fabricante, sobre el área frontotemporal del lado hemisférico dominante.
- Grado de relajación muscular: neuroestimulador Neuro Myotest VII Amrra Argentina.

Las drogas utilizadas, fueron: Fentanilo (Aztra Zéneca), Midazolam (Kilab), Vecuronio (Gray), Succinicolina (Gray), Ultiva (Glaxo) y Fresopol mct 2% Fresenius Kabi (Austria).

Variables registradas

* Período pre bypass cardiopulmonar:

Se constataron cada 15 minutos BIS basal y bajo el efecto anestésico/PAM/FC/EtCO₂/oximetría de pulso/temperatura orofaríngea y concentración espirada de isoflurano, así como el uso de drogas inotrópicas o vasodilatadoras.

* Durante el bypass cardiopulmonar:

Cada 5 minutos: BIS/temperatura orofaríngea, PAM, flujo de perfusión, dosis de efedrina administrada y drogas requeridas a la salida de bomba.

Se registró la dosis total de propofol utilizada durante la CEC y el uso de otros fármacos adicionales.

Se verificó además, el tiempo de extubación y los pacientes fueron entrevistados en la Unidad de Recuperación Cardiovascular a las 24 y 48 hs de la cirugía, utilizando el cuestionario de Abouleish y Taylor o Brice modificado (29):

- 1)¿Cuál fue su último recuerdo antes de dormirse?
- 2)¿Cuál fue su primer recuerdo al despertarse?
- 3)¿Recuerda algo de lo que pasó desde que se durmió hasta que se despertó?
- 4)¿Soñó mientras estaba durmiendo durante la operación?

Por último, se registraron las características demográficas de los pacientes tales como: edad, sexo, peso, estatura, índice de masa corporal y se tuvieron también en cuenta, las patologías asociadas y la medicación de base.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de los datos. Los datos cuantitativos se presentan como promedio (desvío estándar) (mín.-máx.) o bien como mediana (mín.-máx.), según sea su distribución. Los datos cualitativos se presentan como nº/nº total (%).

RESULTADOS

Datos demográficos y antecedentes personales.

Se describen en la tabla 1.

	n=14
Edad (años) ^a	54,6 (\pm 6,5) (46-65)
Sexo masculino ^b	13/14 (92,9%)
IMC ^a	27,2 (\pm 2,4) (24,1-30,0)
Uso de betabloqueantes ^b	14/14 (100%)
Estado ASA IV ^b	14/14 (100%)
Fumador ^b	
Sí	4/13 (30,8%)
Ex-tabaquista*	6/13 (46,1%)
No	3/13 (23,1%)

Tabla 1. Datos demográficos y antecedentes personales. Los datos se presentan como: ^a promedio (desvío estándar) (mín.-máx.); ^b nº/nº total (%); ^c mediana (mín.-máx.). * Ex tabaquista: más de un año sin fumar, según la definición de la OMS (36)

Tipo de cirugía y variables intra y post operatorias.

Se presentan los resultados en la tabla 2.

	n=14
Uso de efedrina en CEC ^a	1/14 (7,1%)
Tipo de cirugía ^a	
CRM	12/14 (85,8%)
Mixoma aur.	1/14 (7,1%)
RVM	1/14 (7,1%)
Flujo promedio de bomba (lt/m ² /min) ^b	2,2 (0,2) (1,9-2,4)
Dosis prop X (mg/kg/hora) ^b	2,5 (1,4) (0,8-5,4)
Tiempo bomba ^b	96 min (18 min) (58-119 min)
Tiempo clampeo ^b	66 min (12 min) (35-92 min)
Duración de la cirugía ^b	276 min (30 min) (210-335 min)
Tiempo extubación ^c *	6 horas (4 horas 30 min- 48 horas)
Brice a las 24 hs	Negativo 13/13 (100%)
Brice a las 48 hs	Negativo (100%)

Tabla 2. Tipo de cirugía y variables intra y post operatorias. Los datos se presentan como: ^a frecuencia/total (%); ^b promedio (desvío estándar) (mín.-máx.); ^c mediana (mín.-máx.) *: Tiempo de extubación correspondiente a los 13 pacientes extubados dentro de las 48 horas.

Valores de PAM durante la CEC

Ver figura I.

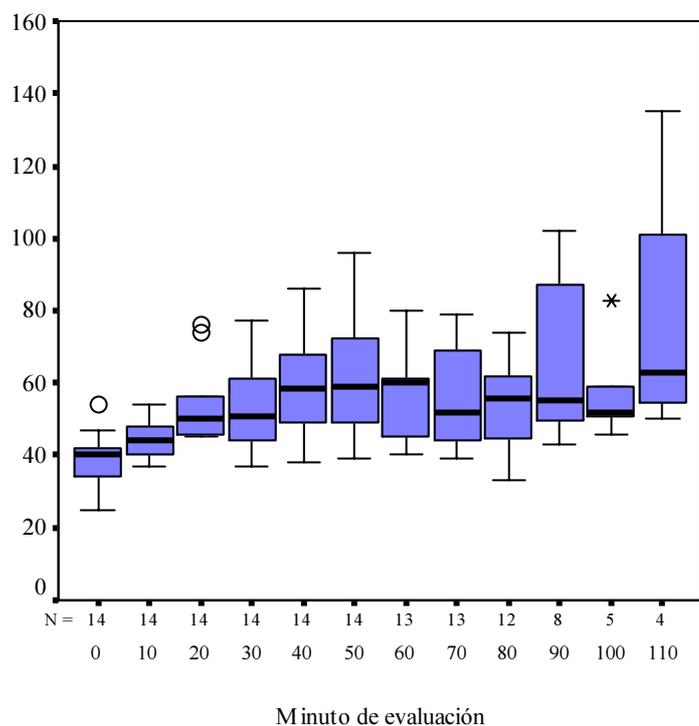


Figura 1. Distribución de los pacientes, según el valor de la presión arterial media en cada uno de los momentos de la evaluación.

DISCUSIÓN

A través de este estudio, se ha podido demostrar, que la infusión de propofol titulada por los valores del índice biespectral durante la CEC normotérmica, no produciría alteraciones hemodinámicas de importancia, no registrándose ningún evento de despertar intraoperatorio.

La dosis media de propofol utilizada en este trabajo fue de 2.5 mg/kg/hora ($DE \pm 1.4$), coincidiendo con lo reportado por Mathew en 2009 (37). En dicho estudio, se compararon dos grupos de pacientes sometidos a cirugía cardiovascular electiva, uno con circulación normotérmica (35-37°C) y el otro con circulación hipotérmica (28-30°C). El propofol fue administrado a fin de mantener valores de BIS entre 40 y 60. Pudo demostrarse que la dosis de propofol necesaria en normotermia (2.9 mg/kg/hora $DE \pm 1.4$) era significativamente mayor que en el grupo de la CEC con hipotermia (1.3 mg/kg/hora $DE \pm 0.7$).

Schmidlin (38), por su parte, comparó dos grupos de pacientes a los cuales les administró la misma dosis de propofol (2 mg/kg/hora aproximadamente), pero en uno de los grupos la CEC se efectuó en hipotermia (32°C) y en el otro, en normotermia. Demostró que los valores de BIS eran significativamente mayores en los pacientes operados bajo condiciones de normotermia, con riesgo de subhipnosis, a pesar de no registrarse episodios de recuerdo intraquirúrgico.

Pero, por otro lado, Takizawa (25) pudo revelar que durante el bypass cardiopulmonar, durante condiciones de normotermia, el incremento de la fracción libre de propofol, aumentaría su eficacia, siendo suficientes dosis menores (4 mg/kg/hora) que las utilizadas en la práctica clínica habitual, para lograr valores de BIS adecuados. Resultados similares fueron reportados previamente, por Yoshitani y su equipo (5).

La PAM se mantuvo en el rango esperado, sin apoyo de vasoconstrictores ni necesidad de vasodilatadores, en 13 de 14 pacientes. Solamente en 1 cirugía se administró una dosis de efedrina (10 mg) por caída de la PAM a menos de 30 mmHg dentro de los primeros 5 minutos de la CEC. Dicha cirugía fue la resección de un mixoma auricular, siendo su tiempo quirúrgico, de bomba y de clampeo de 210, 58 y 35 minutos respectivamente. La dosis de propofol requerida en dicha cirugía para mantener valores de BIS entre 40 y 60, fue una de las más bajas: 0.99 mg/kg/hora.

No fue necesario aumentar los flujos de bomba a más de 2.4 lt/min/m² en ningún paciente.

Mora (34) pudo mostrar a través de sus investigaciones, que el propofol administrado en infusión continua, no alteraba la estabilidad hemodinámica en comparación a otras drogas, aún cuando trabajó con dosis mayores (de 3 a 9 mg/kg/hora), en condiciones de hipotermia (28°C). Myles (35), llegó a la misma conclusión, también trabajando en condiciones de hipotermia (27-32°C), pero con dosis menores (de 3 a 5 mg/kg/hora).

Con respecto a los eventos de despertar intraoperatorio, no se registró ninguno. 13 de los pacientes fueron entrevistados durante las primeras 48 horas post quirúrgicas, excepto 1 de ellos, cuyo test se realizó a los 21 días (requirió traqueostomía por ARM prolongada, debido a complicaciones respiratorias).

La extubación se realizó en 12 de los pacientes, dentro de las primeras 24 hs (Mediana: 6 hs). Un paciente se extubó a las 48 hs debido a inestabilidad hemodinámica y el último, fue un paciente ya mencionado, que requirió ARM prolongada.

CONCLUSIÓN

Este estudio demuestra que la anestesia basada en la infusión continua EV de propofol-remifentanilo durante la circulación extracorpórea normotérmica, no incrementaría el riesgo de inestabilidad hemodinámica. La administración de propofol guiada por los valores de BIS, no sólo permitiría garantizar la hipnosis, sino que posibilitaría suministrar dosis menores que las utilizadas habitualmente en la práctica clínica diaria.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Aguilera L, Abad Anna. Anestesia total intravenosa: principios básicos. 2008; 187-191. España.
- 2 Marks R.R.D. Which anaesthetic agent for maintenance during normothermic cardiopulmonary bypass? *Br J Anaesth* 2003; 90 (2): 118-121
- 3 Di Nardo JA, Zvara DA. Anesthesia for cardiac surgery. Blackwell Publishing 2008; 323- 374. Massachusetts.
- 4 Estafanous FG, Barasch PG, Reves JG. Cardiac Anesthesia: Principles and clinical practice. Lippincott Williams and Wilkins 2001; 335-475. Philadelphia.
- 5 Yoshitani K, Kawaguchi M, Takahashi M, Kitaguchi K, Furuya II. Plasma propofol concentration and EEG burst suppression ratio during normothermic cardiopulmonary bypass. *British Journal of Anaesthesia* 2003; 90: 122-126.
- 6 Grigore AM, Grocott HP, Mathew JP, et al. The rewarming rate and increased peak temperature alter neurocognitive outcome after cardiac surgery. *Anesthesia & Analgesia* 2002; 94: 4-10.
- 7 Mashour GA, Orser BA, Avidan MS. Intraoperative awareness: from neurobiology to clinical practice. *Anesthesiology* 2011; 114: 1218-1233.
- 8 American Society of Anesthesiologists. Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative Awareness. *Anesthesiology* 2006; 104:847-864.
- 9 Hutchinson R: Awareness during surgery. A study of its incidence. *British Journal of Anaesthesia* 1961; 33: 463-469.
- 10 Brice DD, Hetherington RR, Utting JE: A simple study of awareness and dreaming during anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 1970; 42: 535-542.
- 11 Duke J. Anesthesia Secrets. Mosby Elsevier 2011; 207-209. Philadelphia.
- 12 Ghoneim MM, Block RI, Haffarnan M, Mathews MJ: Awareness during anaesthesia: Risk factors, causes and sequelae. A review of reported cases in the literature. *Anesthesia & Analgesia* 2009; 108: 527-535.
- 13 Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C: Awareness during anaesthesia. A prospective case study. *Lancet* 2000; 355: 707-711.
- 14 Miller RD. Anestesia. Elsevier 2010: 1003-1004. España.
- 15 Kertai MD, Whitlock EL, Avidan MS. Brain monitoring with electroencephalography and the electroencephalogram-derived bispectral index during cardiac surgery. *Anesthesia & Analgesia* 2012; 114: 533-546.

- 16 Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ et al. Anesthesia awareness and the bispectral index. *The New England Journal of Medicine* 2008; 358: 1097-1108.
- 17 Avidan MS, Jacobsohn E, Glick D, Burnside B et al. Prevention of intraoperative awareness in a high-risk surgical population. *The New England Journal of Medicine* 2011; 365: 509-600.
- 18 Bauer M, Wilhelm W, Kraemer T, Kreuer S et al. Impact of bispectral index monitoring on stress response and propofol consumption in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 2004; 101: 1096-1104.
- 19 Zhang C, Xu L, Ma Y, Sun Y et al. Bispectral index monitoring prevent awareness during total intravenous anesthesia: a prospective, randomized, double-blinded, multi-center controlled trial. *Chinese Medical Journal* 2011; 124 (22): 3664-3669.
- 20 Myles PS, Leslie K, Mc Neil J, Forbes A, Chan MT. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-aware randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 363 (9423): 1757-1763.
- 21 Ekman A, Lindholm ML, Lennmarken C, Sandin R. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2004; 48(1): 20-26.
- 22 Xu L, Wu AS, Yue Y. The incidence of intra-operative awareness during general anesthesia in China: a multi-center observational study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2009; 53: 873-882.
- 23 Rodriguez Nunes R, Camarao Porto V, Trenvia Miranda V, Quezado de Andrade N, Moreira Mendes Carneiro L. Factores de riesgo para el despertar intraoperatorio. *Revista Brasileira de Anestesiología* 2012; 62: 365-374.
- 24 Rigouzzo A, Girault L, Louvet N, Servin F, De-smet T, Piat V et al. The relationship between bispectral index and propofol during target-controlled infusion anesthesia: a comparative study between children and young adults. *Anesthesia & Analgesia* 2008; 106: 1109-1116.
- 25 Takizawa E, Hiranka H, Takizawa D, Goto F. Changes in the effect of propofol in response to altered protein binding during normothermic cardiopulmonary bypass. *British Journal of Anaesthesia* 2006; 96: 197-185.
- 26 Sayin MM, Ozatamer O, Tasöz R, Kilinc K, Unal N. Propofol attenuates myocardial lipid peroxidation during coronary artery bypass grafting surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2002; 89 (2):242-246.
- 27 Lim KH, Halestrap AP, Angelini GD, Suleiman MS. Propofol is cardioprotective in a clinically relevant model of normothermic blood cardioplegic arrest and cardiopulmonary bypass. *Experimental Biology and Medicine* 2005; 230(6):413-420.

- 28 Pensado A, Molins N, Álvarez J. Effects of propofol on mean arterial pressure and systemic vascular resistance during cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1993; 37 (5):498-501.
- 29 Onder M, Babacan A, Bozkirli F, Somunkiran B, Gunaydin S, Karadenizli Y. The effect of propofol on systemic vascular resistance during cardiopulmonary bypass: a comparative study with thiopentone. *Rinsho Kyobu Geka* 1994; 14 (4):317-320.
- 30 Boer F, Ros P, Bovill JG, van Brummelen P, van der Krogt J. Effect of propofol on peripheral vascular resistance during cardiopulmonary bypass. *British Journal of Anaesthesia* 1990; 65(2):184-189.
- 31 Boer F, Bovill JG, Ros P, van Ommen H. Effect of thiopentone, etomidate and propofol on systemic vascular resistance during cardiopulmonary bypass. *British Journal of Anaesthesia* 1991; 67(1):69-72.
- 32 Hall RI, Murphy JT, Landymore R et al. Myocardial metabolic and hemodynamic changes during propofol anesthesia for cardiac surgery in patients with reduced ventricular function. *Anesthesia & Analgesia* 1993; 77:680-689.
- 33 Bell J, Sartain J, Wilkinson GAL, Sherry KM. Propofol and fentanyl anaesthesia for patients with low cardiac output state undergoing cardiac surgery: comparison with high-dose fentanyl anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 1994; 73:162-166.
- 34 Mora CT, Dudek C, Torjman MC, White PF. The effects of anesthetic technique on the hemodynamic response and recovery profile in coronary revascularization patients. *Anesthesia & Analgesia* 1995; 81: 900-910.
- 35 Myles PS, Buckland MR, Weeks AM, Bujor MA et al. Hemodynamic effects, myocardial ischemia and timing of tracheal extubation with propofol-based anesthesia for cardiac surgery. *Anesthesia & Analgesia* 1997; 84: 12-19.
- 36 Ruiz de Adana, R. Manual de diagnóstico y terapéutica médica en atención primaria. Ediciones Díaz de Santos 2001; 76-77. Madrid, España.
- 37 Mathew PJ, Puri GD, Dhaliwal RS. Propofol requirement titrated to bispectral index: a comparison between hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 2009; 24: 27-32.
- 38 Schmidlin D, Hager P, Schmid ER. Monitoring level of sedation with bispectral EEG analysis: comparison between hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass. *British journal of Anaesthesia* 2001; 86: 769-776.

CONSENTIMIENTO ESCRITO INFORMADO

Lo invitamos a participar en una investigación relacionada con los efectos de un fármaco utilizado habitualmente en anestesia general durante la cirugía cardíaca, denominada “Efectos hemodinámicos de la administración de Propofol guiada por BIS en circulación extracorpórea normotérmica”.

Usted ha sido seleccionado como candidato para ser parte de esta investigación, debido a que va a ser sometido a un procedimiento quirúrgico cardiovascular que requerirá bomba de perfusión extracorpórea.

Las drogas que se administrarán, se conocen desde hace mucho tiempo y son de uso habitual en anestesia.

Los posibles beneficios de este estudio incluirán, no sólo adquisición de nuevos conocimientos sobre cual es la dosis de la droga que tiene un menor efecto adverso sobre su corazón, sino también la posibilidad de beneficiar a futuro a pacientes que estén en una situación clínica similar y aportar datos que mejorarán la calidad anestésica de este procedimiento.

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. 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 **“Efectos hemodinámicos de la administración de Propofol guiada por BIS en circulación extracorpórea normotérmica”**.

Firma y aclaración del paciente

Firma y aclaración de un Testigo.....

Firma del investigador principal

Rosario,.....de 2012 /3.

ENCUESTA con TEST DE BRICE MODIFICADO

Primer día:

Cuál fue su último recuerdo antes de dormirse?

.....

Cuál fue su primer recuerdo al despertarse?

.....

Recuerda algo de lo que pasó desde que se durmió hasta que se despertó?

.....

Soñó mientras estaba durmiendo durante la operación?

.....

Segundo día:

Cuál fue su último recuerdo antes de dormirse?

.....

Cuál fue su primer recuerdo al despertarse?

.....

Recuerda algo de lo que pasó desde que se durmió hasta que se despertó?

.....

Soñó mientras estaba durmiendo durante la operación?

.....