



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MORET”

“EFECTOS DEL ESMOLOL SOBRE LOS
REQUERIMIENTOS DE SEVOFLURANO EN
PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA”

TÉSIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:
DRA. ISIS IXTACCIHUATL GÓMEZ LEANDRO

ASESORES:
DR. VÍCTOR LEÓN RAMÍREZ
DRA. JANAÍ SANTIAGO LÓPEZ

México, D.F., 2012.





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. JESUS ARENAS OSUNA

Jefe de División de Educación en Salud
Del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Del Centro Médico Nacional “La Raza”
Del Instituto Mexicano del Seguro Social

DR. BENJAMIN GUZMAN CHÁVEZ

Profesor Titular del Curso Universitario de Anestesia (UNAM)
Del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Del Centro Médico Nacional “La Raza”
Del Instituto Mexicano del Seguro Social

DRA. ISIS IXTACCIHUATL GÓMEZ LEANDRO

Residente de Tercer Año en la Especialidad de Anestesiología
Del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Del Centro Médico Nacional “La Raza”
Del Instituto Mexicano del Seguro Social

Número de Folio: F-2012-3501-63
Número de Registro: R-2012-3501-73

ÍNDICE

	Contenido	Página
1.	Índice	3
2.	Resumen	4
3.	Antecedentes científicos	6
4.	Material y Métodos	12
5.	Resultados	16
6.	Discusión	20
7.	Conclusión	23
8.	Bibliografía	24
9.	Anexos	27

RESUMEN

Antecedentes: El esmolol es un antagonista adrenérgico β_1 selectivo de acción corta que cuenta con efecto analgésico intrínseco debido a la disminución del metabolismo hepático de los fármacos anestésicos, extendiendo su efecto y reduciendo su tolerancia, por lo que puede resultar benéfico para la reducción en el consumo de halogenados.

Objetivo: Evaluar el efecto de la adición de $1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de esmolol intravenoso previa inducción anestésica seguido de una infusión $250\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ sobre los requerimientos de sevoflurano durante la anestesia general en comparación con placebo. **Material y**

métodos: Se realizó un estudio experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo y cegado en el periodo comprendido de mayo a junio de 2012, en un grupo de 32 pacientes de la institución que cumplían con los criterios de inclusión. Los pacientes fueron aleatorizados a dos grupos de estudio para recibir esmolol (grupo problema) o solución salina (grupo control) intravenosa 30 segundos antes de la inducción. Se evaluó el consumo de halogenado y la respuesta hemodinámica. Para el análisis de variables, se realizó estadística descriptiva e inferencial mediante el *test chi cuadrado* y *t de Student* según fue el caso. Un valor de $p < 0.05$ fue significativo. La información se procesó en el software SPSS versión 20.0 **Resultados:** El consumo de sevoflurano disminuyó el 26.55% en el grupo problema, con cambios hemodinámicos significativos y favorables para el paciente. **Conclusión:** La adición de $1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de esmolol intravenoso previa inducción anestésica seguido de una infusión $250\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ disminuye los requerimientos de sevoflurano en pacientes sometidos a cirugía en comparación con placebo.

Palabras clave: Esmolol, anestesia general, sevoflurano.

ABSTRACT

Background: Esmolol is a selective β_1 adrenergic antagonist action short has intrinsic analgesic effect due to decreased hepatic metabolism of anesthetic drugs, extending its effects and decreasing their tolerance, so it may be beneficial for the reduction in halogenated consumption. **Objective:** To evaluate the effect of adding $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ of intravenous esmolol before induction of anesthesia followed by an infusion $250 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ on sevoflurane requirements during general anesthesia compared with placebo. **Material and Methods:** We performed an experimental study, prospective, longitudinal, comparative, and blinded in the period from May to June 2012, a group of 32 patients of the facility that met the inclusion criteria. Patients were randomized to two study groups to receive esmolol (problem group) or saline (control group) intravenously 30 seconds before induction. We evaluated the use of halogenated and hemodynamic response. For the analysis of variables, descriptive and inferential statistics performed by chi-square test and Student t test as was the case. A $p < 0.05$ value was significant. The information was processed in SPSS version 20.0 **Results:** Sevoflurane consumption decreased 26.55% in the problem group, with significant hemodynamic changes. **Conclusion:** The addition of $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ of intravenous esmolol before induction of anesthesia followed by an infusion $250 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ decreases sevoflurane requirements in patients undergoing surgery compared with placebo.

Keywords: Esmolol, anesthesia, sevoflurane.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Uno de los conceptos fundamentales en el manejo anestésico es minimizar los efectos indeseables de las drogas anestésicas con la administración de la mínima dosis necesaria para lograr el efecto buscado **(1)**.

De aquí que durante la anestesia general en la que se utilizan halogenados como el sevoflurano y desflurano entre otros, los cuales tienen como efectos secundarios: depresión cardiovascular y depresión respiratoria, se busca entonces añadir coadyuvantes como opioides de corta acción, anestésicos locales, α -2 agonistas entre otros para minimizar la concentración de estos anestésicos volátiles **(1, 2)**.

Desde este fundamento se inicia el estudio de nuevos coadyuvantes como los beta bloqueadores adrenérgicos, los cuales inicialmente tuvieron inclusión en la cirugía cardiovascular. Sin embargo, se observó que disminuían los efectos hemodinámicos a la inducción anestésica, intubación endotraqueal, requerimientos de halogenados, así como dosis de opioides en el transanestésico y postanestésico. **(1, 3-6)**

Se observó principalmente que la frecuencia cardíaca y el índice bispectral (BIS) después de la intubación traqueal bajo 1 CAM (concentración alveolar mínima) de sevoflurano disminuían con la administración concomitante de antagonistas β 1 adrenérgicos de corta acción **(3, 7, 8)**. Así mismo, los antagonistas de los receptores adrenérgicos han sido utilizados durante la cirugía con la intención de atenuar la respuesta al estrés y disminuir las alteraciones hemodinámicas perioperatorias no solo a la inducción anestésica e intubación endotraqueal. **(2, 6, 9, 10)**

Ya es sabido que la concentración alveolar mínima (CAM) del isoflurano no se ve afectado con el empleo concomitante de antagonistas β 1, sin embargo, tanto el sevoflurano como el desflurano parecen disminuir su concentración al ser utilizados en conjunto con antagonistas β 1 adrenérgicos durante el proceso anestésico. **(2, 6)**

Además de ejercer estos efectos favorables, algunos antagonistas β_1 adrenérgicos de corta acción contribuyen a la disminución de la dosis de anestésicos en general para mantener una profundidad anestésica adecuada medida por el Índice biespectral y por hallazgos electroencefalográficos **(2, 3, 10)**.

En cuanto a los antagonistas β_1 que han sido propuestos como coadyuvantes el esmolol ha sido uno de los más estudiados. Su empleo se asocia a hipotensión y bradicardia relativa comparada con un paciente en el que no se utiliza la infusión de esmolol con la subsiguiente disminución del sangrado transoperatorio en cirugías de cabeza y cuello.

(11)

En un estudio previo se demostró que el esmolol reducía los requerimientos anestésicos durante la anestesia balanceada, usando premedicación con morfina y una técnica con óxido nitroso (N_2O) y propofol, en este estudio se observó que el esmolol no alteraba los niveles séricos del propofol y que no tenía un efecto directo sobre su distribución

(12)

En un estudio realizado por Ye Moon y colaboradores encontraron que en un grupo de 54 pacientes femeninas sometidas a cirugía ginecológica tipo laparoscópica a las cuales se les administraba un bolo de esmolol de $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ seguido de una infusión de esmolol de $50 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ este disminuía el consumo de sevoflurano en un 18.2%, con menores efectos secundarios de dicho halogenado, además de la recuperación favorable del paciente en la unidad de cuidados post anestésicos.

El esmolol es un antagonista β_1 selectivo de corta acción, con una vida media de 9 minutos con un rango de acción de 4 a 16 minutos y una velocidad de aclaramiento de $285 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ **(13, 14)**. La vida media T_{α} es de aproximadamente 2 minutos. Administrado en bolo, su inicio de acción ocurre en 2 minutos, el 90% de la acción β -

bloqueadora ocurre a los 5 minutos y la recuperación completa del efecto se observará a los 18 a 30 minutos posteriores a finalizada la infusión.

La degradación del esmolol está dada por las esterasas del citosol de los eritrocitos hacia un metabolito ácido y metanol. El metabolito ácido tiene una potencia 1500 veces menor y es eliminado por vía renal **(13)**.

Por ello el esmolol es utilizado en situaciones que requieran bloqueo adrenérgico de corta duración, durante la intubación endotraqueal y durante el estímulo del estrés quirúrgico.

Uno de los principales efectos adversos de este fármaco es la hipotensión, observada hasta en un 50% de los casos, la cual es dependiente de dosis que exceden los 250 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ y en pacientes con hipotensión arterial basal antes de la infusión **(13, 14)**.

No se conoce el mecanismo de acción exacta por el cual disminuye la concentración alveolar mínima y los requerimientos de opioides al utilizar esmolol durante el procedimiento anestésico. Sin embargo, los autores lo han atribuido a un efecto analgésico intrínseco del esmolol debido a la disminución del metabolismo hepático de los opioides, extensión del efecto analgésico y reducción de la tolerancia de los mismos **(15, 16)**.

Otra característica del esmolol es que tiene una solubilidad baja en lípidos por lo que no cruza la barrera hematoencefálica en cantidades significativas **(5)**. Entonces se plantea que la acción del esmolol la efectúa mediante el bloqueo beta adrenérgico del tronco cerebral, disminuyendo el tráfico de afluencia neuronal en el sistema nervioso central **(1, 9)**.

Otra explicación ha sido planteada por estudios de resonancia magnética en donde se demostró que el hipocampo desempeña un papel nociceptivo relacionado con el estrés a través de la secreción de noradrenalina, y antagonismo de receptores n-metil-D-

aspartato, un proceso que se vería mermado por la regulación antagónica de voltaje al bloquear los canales de Ca^{2+} a este nivel, los cuales a su vez estimularían proteínas inhibitoras GABA de la membrana celular. La regulación de estos canales controla la liberación de neurotransmisores causando un efecto antinociceptivo y reduciendo los requerimientos anestésicos **(1, 9)**. De esta forma, el bloqueo de estos receptores disminuyen la activación adrenérgica del proceso nociceptivo, lo que resulta en la atenuación de la intensidad del dolor percibido **(9)**.

En un estudio de Collard y colaboradores, se observó que había diferencia estadísticamente significativa en la disminución de los requerimientos de opioides en la unidad de cuidados posanestésicos (UCPA) en el grupo de pacientes en los que se usó esmolol durante el procedimiento anestésico, con respecto al grupo que se utilizó opioides; así mismo, la presencia de náusea y vómito fue significativamente menor **(9)**.

Zeng y colaboradores analizaron que una infusión de esmolol administrada durante la tiroidectomía disminuía el tiempo de recuperación anestésica, frecuencia cardíaca y variabilidad en el BIS durante la intubación y extubación traqueal con propofol, aunque no se comprobó que el hecho de administrar esmolol disminuyera los requerimientos de propofol durante el mantenimiento anestésico. **(17, 18)**

El esmolol es un medicamento cardioselectivo antagonista de los receptores beta-adrenérgicos tipo β_1 , con una vida ultra corta que se ha propuesto como una alternativa al manejo concomitante de los opioides y halogenados durante el proceso anestésico.

La administración de medicación coadyuvante durante los procedimientos anestésicos-quirúrgicos ha sido uno de los avances en las últimas décadas en el área de anestesiología. Entre esta medicación se contempla a los antagonista β_1 selectivo, ya que además de observarse mayor estabilidad hemodinámica durante los procedimientos, también disminuye el consumo de la medicación anestésica; dado el caso de una

prolongación de la analgesia dada por opioides y un menor consumo de gas anestésico como es el Sevoflurane, lo cual conlleva también a la disminución en sus efectos adversos como son: depresión respiratoria e hipotensión.

Actualmente no existe en nuestro medio estudios a nivel nacional, que aborden el efecto de aditivos intravenosos antagonista β_1 selectivo del tipo del esmolol como una estrategia anestésica para disminuir los requerimientos de halogenado en el perioperatorio ni tampoco existen en el contexto de los efectos benéficos del mismo en la cirugía en general, como son disminución de la respuesta adrenérgica al momento de la laringoscopia, disminución del consumo de opioides intraoperatorios, disminución de los efectos secundarios cardiovasculares de los halogenados y mejoramiento de la analgesia post quirúrgica.

Por otro lado la contención de los costos se ha incorporado enfáticamente en el cuidado de la salud en el mundo. Esta tendencia se refleja en la reiterada relevancia que se presenta en el cálculo del consumo y los costos de fármacos empleados para proveer una anestesia. De ahí que, se surgiera como ya se mencionó el empleo de aditivos o coadyuvantes para disminuir los requerimientos de los anestésicos, todo esto basado en un análisis sistemático donde se considere: la forma de administrar los anestésicos, la calidad del cuidado del paciente y el impacto de diferentes fármacos en los resultados finales, entre otros.

Los fármacos anestésicos son costosos; y estos pueden alcanzar hasta el 5% de las compras de productos farmacéuticos y el 2.5% de las compras de un hospital **(19)**. Así, los anestésicos constituyen un costo directo, que aunado a su empleo de forma no regulada pueden ocasionar efectos secundarios (retardo en el despertar, náusea, vómito e insatisfacción del paciente) que se traduce en incremento de los costos (indirectos).

MATERIAL Y MÉTODOS:

Con la aprobación del Comité Local de Enseñanza, Investigación y Bioética del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional “La Raza”, y con el consentimiento informado de los pacientes, se realizó durante el periodo comprendido de 1 de mayo al 30 de junio de 2012, en un grupo de 32 pacientes de la institución un estudio experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo y cegado para evaluar el efecto que tiene la adición de $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de esmolol intravenoso previa inducción anestésica seguido de una infusión $250 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ sobre los requerimientos de sevoflurano en pacientes sometidos a cirugía en comparación con placebo. La población de estudio comprendió pacientes sometidos a cirugía bajo anestesia general con sevoflurano, género masculino o femenino, con edades comprendidas entre 18 y 60 años, aquellos con un riesgo anestésico-quirúrgico ASA I-III, sin uso de medicación hipnótica o beta bloqueadores de forma crónica. Se excluyeron aquellos pacientes con alguna contraindicación para la administración de los agentes (sevoflurano/esmolol), así como también a aquellos que no proporcionaron el consentimiento. El criterio de eliminación fue una complicación en la técnica anestésico-quirúrgica que motivo la suspensión de alguno de los fármacos, una falla en el registro de las variables, o bien, aquellos pacientes que por circunstancias imprevistas llegaron a requerir una dosis diferente de cualesquiera de los agentes para su procedimiento. De acuerdo a la programación quirúrgica, el día previo a la cirugía se identificaron aquellos pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y se les invitó a participar en el estudio y de aceptar se recabó el consentimiento informado (**Anexo 2**). A su llegada a quirófano se les monitoreó la presión arterial no invasiva (PANI), frecuencia cardíaca (FC), electrocardiografía continua (ECG) y saturación de oxígeno (SPO_2) con un equipo multiparámetro. Se les instaló una cánula nasal para la

administración de oxígeno suplementario a un flujo de $2 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}$. Posteriormente los pacientes fueron aleatorizados a cada uno de los dos grupos, mediante técnica de números aleatorios. El grupo I, recibió un bolo de esmolol de $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ seguido de una infusión de $250 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ (grupo problema) y el grupo II, recibió solución salina normal (grupo control). La dosis de esmolol fue elegida en base al estudio de Johansen y colaboradores (12). La solución según el caso, fue preparada por un miembro del servicio de anestesiología, diferente de quien registró los resultados del estudio, quien adicionó 2.5 gr de esmolol a 240 ml de solución fisiológica al 0.9% (Grupo I) o bien el volumen equivalente en mililitros de solución fisiológica al 0.9% (Grupo II). Todos los investigadores excepto el designado para dispensar el fármaco de estudio fueron ciegos con respecto al grupo que perteneció cada paciente. Posteriormente, un sensor de índice biespectral (BIS Sensor) fue colocado en la frente del paciente. 30 seg. antes de la inducción anestésica se administró el bolo de esmolol o salino según la aleatorización correspondiente. La anestesia fue inducida por vía intravenosa con propofol $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, fentanil $5 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ y cisatracurio $0.2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$. El mantenimiento anestésico se llevo a cabo con sevoflurano, fentanil $0.08 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ y cisatracurio $3 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ para obtener valores de Índice Biespectral entre 40-50. La ventilación mecánica se ajusto en función del CO_2 teleespirado y del intercambio de gases. Acto seguido a los pacientes del grupo I se les administro una infusión continua de esmolol a una velocidad de $250 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ mientras que al grupo II se le administrará una infusión continua equivalente de solución salina al 0.9% durante todo el transcurso de la operación (Figura 1 y 2).

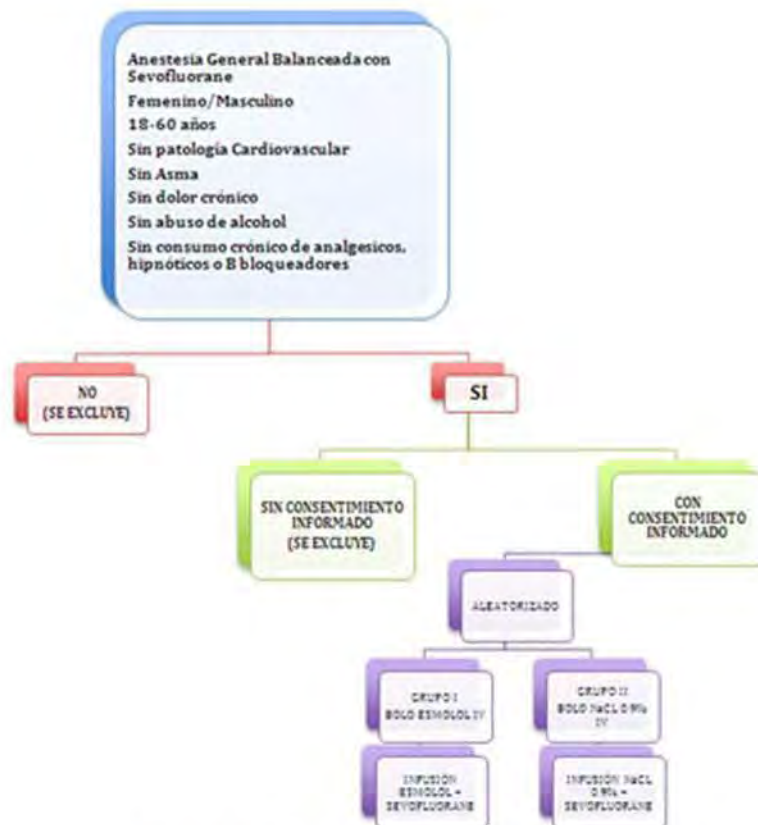


Figura 1. Aleatorización de los pacientes.

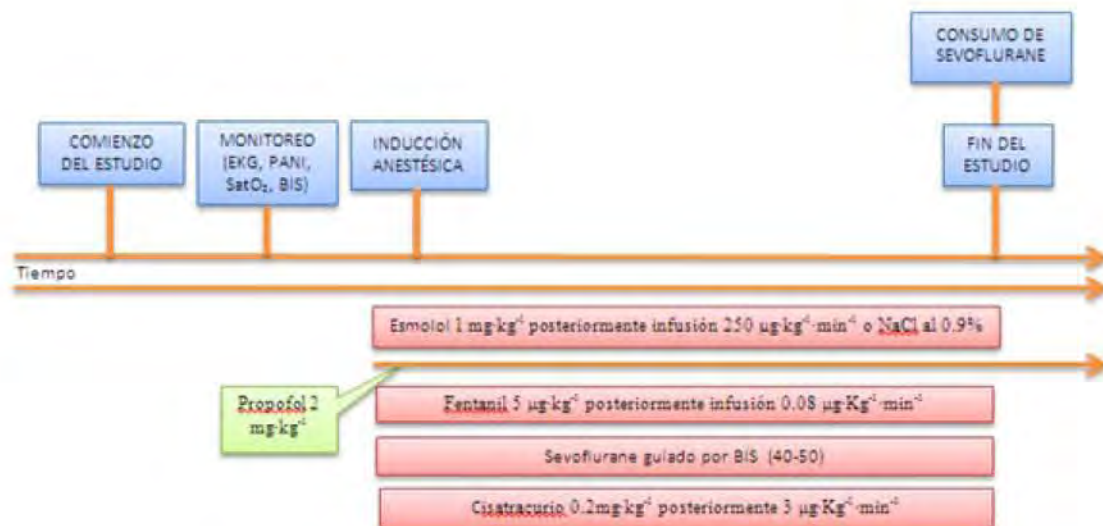


Figura 2. Detalles del estudio.

La tensión arterial sistólica (TAS), la tensión arterial diastólica (TAD), la tensión arterial media (TAM), la frecuencia cardíaca (FC) y el índice bispectral (BIS) se registraron en forma continua hasta finalizado el evento. En caso de hipotensión (TAS < 90 mmHg y/o TAM < 60mmHg) se administro efedrina 10 mg en bolos cada minuto hasta alcanzar una recuperación y 0.5 mg de atropina intravenosa en caso de bradicardia. Al finalizar la cirugía se contabilizo el consumo de halogenado reportado por el analizador de gases y se estableció la relación por kilogramo de peso corporal y por hora de anestesia.

Se realizo estadística descriptiva, utilizando medidas de tendencia central y dispersión. Para variables cuantitativas con distribución normal se obtuvo media aritmética y desviación estándar y para cualitativas nominales tazas de razones y proporciones. Para la estadística inferencial, las comparaciones se realizaron con el test *chi cuadrado* en el caso de variables cualitativas y con *t de Student* para dos muestras independientes en las variables cuantitativas paramétricas. En todos los casos un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo. La información se proceso con el software SPSS (SPSS, inc. Chicago, IL, USA) versión 20.0

Los resultados se presentaron en tablas y gráficas.

RESULTADOS

Un total de 32 pacientes fueron incluidos en el estudio y se distribuyeron en forma aleatoria en 2 grupos, el grupo I ($n=16$) recibió $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de esmolol intravenoso previa inducción anestésica seguido de una infusión $250 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ (grupo problema) y el grupo II ($n=16$) recibió solución salina al 0.9% (grupo control), quedaron incluidos pacientes de 27 a 56 años con un promedio de 39.58 años, un peso de 56 a 98 kg con un promedio de 62.83 kg, una talla de 154 a 178 cm con un promedio de 160 cm, un índice de masa corporal (IMC) de 23.62 a 31.01 $\text{kg}\cdot\text{m}^2$ con un promedio de 23.44 $\text{kg}\cdot\text{m}^2$, 20

pacientes fueron del género masculino y 16 del género femenino y el estado físico constituyo 6 (18.75%) para el I, 12 (33.33%) para el II y 18 (47.92%) para el III según la ASA. La distribución de los pacientes en cada grupo fue homogénea ya que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre las características de cada grupo (Cuadro 1).

Variable	Grupo I (n=16)	Grupo II (n=16)	p
Edad (años)	38.17 ± 4.98	40.99 ± 5.52	0.0732
Peso (kg)	64.05 ± 5.68	62.91 ± 4.82	0.0593
Talla (cm)	161 ± 2.95	163 ± 3.05	0.0659
IMC (kg/m ²)	24.73 ± 1.19	23.65 ± 0.89	0.0841
Género (M/F)	9/7	11/5	0.0527
ASA (I/II/III/IV)	2/5/9/0	4/7/9/0	0.0728

IMC: Índice de masa corporal, ASA: American Society Anesthesiologist.

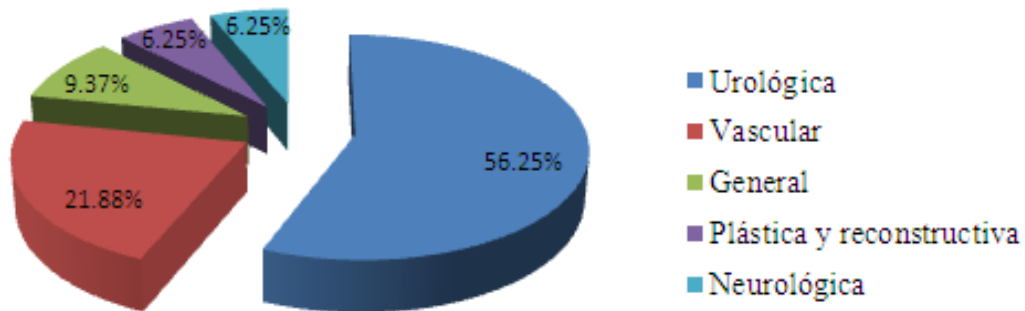
Cuadro I. Características demográficas.

Las cirugías realizadas se resumen en el cuadro 2 y se esquematizan en la grafica 1 y fueron los siguientes: Urológica en 18 pacientes (56.25%), vascular en 7 pacientes (21.88%), general en 3 pacientes (9.37%), plástica y reconstructiva en 2 pacientes (6.25%) y neurológica en 2 pacientes (6.25%).

Cirugía	Grupo I (n=16)		Grupo II (n=16)	
	Pacientes	%	Pacientes	%
Urológica	8	25.00	10	31.25
Vascular	4	12.50	3	9.37
General	1	3.12	2	6.25
Plástica y reconstructiva	1	3.12	1	3.12
Neurológica	2	6.25	0	0
Total	16	50.01	16	49.99

Cuadro 2. Tipos de cirugías.

Gráfico 1. Tipos de cirugías



Se compararon las variables en condiciones basales entre ambos grupos, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas (Cuadro 3). A su vez dichos valores fueron comparados con los obtenidos antes de la inducción e intubación endotraqueal.

Variable	Grupo I (n=16)	Grupo II (n=16)
FC (<i>lpm</i>)	78.47 ± 12.56	77.23 ± 15.29
TAS (<i>mmHg</i>)	122.91 ± 21.37	123.76 ± 19.06
TAD (<i>mmHg</i>)	72.34 ± 11.74	71.13 ± 12.68
TAM (<i>mmHg</i>)	88.89 ± 11.5	88.67 ± 12.11

FC: Frecuencia cardiaca, TAS: Presión arterial sistólica, TAD: Presión arterial diastólica, TAM: Presión arterial media.

Cuadro 3. Variables en condiciones basales.

El tiempo de equilibrio promedio entre la concentración de la fracción inspirada y la fracción espirada de sevoflurano fue de 11.37 min. La concentración alveolar mínima (CAM) del sevoflurano en nuestro estudio fue de 2.04 ± 0.21 vv% en el grupo control y 1.50 ± 0.06 vv% en el grupo problema. El consumo de sevoflurano en nuestro estudio fue de 11.97 ± 0.02 ml·hr⁻¹ en el grupo control y 8.79 ± 0.01 ml·hr⁻¹ en el grupo problema, con una disminución significativa del 26.55% (Cuadro 4).

Variable	Grupo I (n=16)	Grupo II (n=16)	p
Tiempo de equilibrio (min)	11.84 ± 2.68	10.9 ± 3.52	0.0732
CAM (v%)	1.50 ± 0.06	2.04 ± 0.21	0.0371*
Consumo de halogenado (ml·hr ⁻¹)	8.79 ± 0.01	11.97 ± 0.02	0.0359*

*: Significancia estadística, CAM: Concentración alveolar mínima.

Cuadro 4. Consumo de sevoflurano.

Los signos vitales evaluados en los cinco puntos en el tiempo designado (T₀; inmediatamente después de llegar a la sala de operaciones, T₁: inmediatamente después de la inducción anestésica, T₂: después de la intubación endotraqueal, T₃: histéresis y T₄: inmediatamente después de la extubación, en ambos grupos mostraron diferencias significativas (Cuadro 5-8).

Tiempo	FC (lpm)		p
	I	II	
T ₀	78.47 ± 12.56	77.23 ± 15.29	0.542
T ₁	58.85 ± 10.71	61.78 ± 7.32	0.049*
T ₂	62.77 ± 13.04	88.81 ± 12.31	<0.001*
T ₃	60.91 ± 12.83	86.99 ± 13.52	<0.001*
T ₄	61.38 ± 12.24	87.50 ± 11.56	<0.001*

*: Significancia estadística, FC: Frecuencia cardíaca, T₀: inmediatamente después de llegar a la sala de operaciones, T₁: inmediatamente después de la inducción anestésica, T₂: después de la intubación endotraqueal, T₃: histéresis y T₄: inmediatamente después de la extubación.

Cuadro 5. Frecuencia cardíaca.

La frecuencia cardíaca, la presión arterial sistólica y la presión arterial media se incrementaron de forma significativa en relación a las cifras basales en el grupo control. Mientras que las mismas variables disminuyeron de forma significativa en relación a las cifras basales en el grupo problema, posterior a la dosis de carga de esmolol.

Tiempo	TAS (mmHg)		p
	I	II	
T ₀	122.91 ± 21.37	123.76 ± 19.06	0.738
T ₁	92.18 ± 16.03	99.88 ± 12.81	0.047*
T ₂	98.32 ± 15.20	148.51 ± 9.30	0.001*
T ₃	97.01 ± 15.05	144.03 ± 8.81	0.001*
T ₄	97.74 ± 16.27	145.31 ± 9.52	0.001*

*: Significancia estadística, **TAS**: Presión arterial sistólica, **T₀**: inmediatamente después de llegar a la sala de operaciones, **T₁**: inmediatamente después de la inducción anestésica, **T₂**: después de la intubación endotraqueal, **T₃**: histéresis y **T₄**: inmediatamente después de la extubación.

Cuadro 6. Presión arterial sistólica.

Tiempo	TAD (mmHg)		p
	I	II	
T ₀	72.34 ± 11.74	71.13 ± 12.68	0.630
T ₁	57.87 ± 7.51	56.90 ± 8.75	0.596
T ₂	70.19 ± 7.94	70.65 ± 8.09	0.433
T ₃	69.92 ± 8.25	71.05 ± 8.31	0.538
T ₄	70.37 ± 6.56	70.44 ± 9.01	0.482

*: Significancia estadística, **TAD**: Presión arterial diastólica, **T₀**: inmediatamente después de llegar a la sala de operaciones, **T₁**: inmediatamente después de la inducción anestésica, **T₂**: después de la intubación endotraqueal, **T₃**: histéresis y **T₄**: inmediatamente después de la extubación.

Cuadro 7. Presión arterial diastólica.

Tiempo	TAM (mmHg)		p
	I	II	
T ₀	88.89 ± 11.5	88.67 ± 12.11	0.693
T ₁	69.31 ± 10.35	71.22 ± 10.10	0.074
T ₂	79.57 ± 10.36	96.60 ± 8.49	<0.001*
T ₃	78.95 ± 10.52	95.38 ± 8.47	<0.001*
T ₄	79.49 ± 9.8	95.40 ± 9.18	<0.001*

*: Significancia estadística, **TAM**: Presión arterial media, **T₀**: inmediatamente después de llegar a la sala de operaciones, **T₁**: inmediatamente después de la inducción anestésica, **T₂**: después de la intubación endotraqueal, **T₃**: histéresis y **T₄**: inmediatamente después de la extubación.

Cuadro 8. Presión arterial media.

DISCUSIÓN

La concentración alveolar mínima (CAM) de los halogenados ha proporcionado un método fiable para comparar potencias clínicamente relevantes, interacciones medicamentosas, y efectos secundarios de los anestésicos volátiles (2). La CAM del sevoflurano en nuestro estudio fue de 2.04 ± 0.21 , este valor fue similar a lo previamente publicados por Moon y colaboradores (1).

Debemos de considerar que un estado de equilibrio de las concentraciones anestésicas, entre los alvéolos, la sangre y el cerebro, proporcionan una estimación fiable de la CAM, sin embargo las interacciones con otros medicamentos la pueden alterar de forma significativa. Así, el esmolol ha sido utilizado con éxito para simpaticolisis perioperatoria reduciendo la necesidad de anestésicos endovenosos y volátiles (12). En nuestro estudio la adición de $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de esmolol intravenoso previa inducción anestésica seguido de una infusión $250 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ disminuyó un 26.55% los requerimientos de sevoflurano, lo que coincide con los reportes de múltiples autores a nivel internacional.

Moon y colaboradores (1) administraron un bolo de $0.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de esmolol intravenoso seguido de una infusión $30 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ que resultó en un decremento del 18.2% de las concentraciones de sevoflurano, en pacientes sometidos a cirugía ginecológica laparoscópica.

Johansen y colaboradores (12) encontraron que el grupo de pacientes que recibió alfentanil a una concentración objetivo de $50 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ y un bolo de esmolol intravenoso de $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ seguido de una infusión continua de $250 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ disminuyó un 43% la CAM del isoflurano, en este caso, los resultados obtenidos resultan notables ya que en el caso del alfentanil, Jenstrup y colaboradores (21) encuentran requerimientos analgésicos mediante infusión continua para un régimen óptimo con concentraciones

plasmáticas de $200 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ lo que se traduciría en dosis sub óptimas empleadas en el estudio. Además, si consideramos la potencia del alfentanil, las dosis empleadas en este estudio producirían una menor disociación cinético-dinámica con escaso efecto clínico y por tanto un mayor requerimiento de halogenado, que no se ve reflejado en el estudio y pese a que no se midieron las concentraciones séricas de alfentanil en este experimento, cabría la posibilidad de que el esmolol alterara directamente su distribución, no obstante se requerirían de por lo menos un aumento del doble en la concentración plasmática de alfentanil empleada en el estudio para producir una reducción similar de la CAM de isoflurano referida por los autores.

La tasa de perfusión de esmolol recomendada en la literatura internacional oscila de 30 a $250 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. En nuestro estudio empleamos la mayor tasa de perfusión recomendada, lo que mostró una potencia adecuada para detectar una diferencia clínicamente significativa entre ambos grupos, así grandes dosis de esmolol potenciaron la reducción de la CAM del sevoflurano (26.55% de reducción en comparación con sevoflurano solo). Los resultados obtenidos proporcionan una medida aproximada de la potencia pero no se puede utilizar para definir un mecanismo de interacción. Por lo tanto, el esmolol, y posiblemente otros antagonistas de los receptores β -adrenérgicos, pueden interactuar con los opiáceos para reducir los requerimientos de halogenados durante la histéresis.

Lee, Eger y colaboradores demostraron que los β -bloqueadores disminuyen su propio metabolismo y el de otros fármacos mediante la reducción en el flujo sanguíneo hepático (15, 16), lo que podrían afectar a los fármacos con importante metabolismo hepático, tales como el fentanil. Lo que fundamenta su empleo en nuestro estudio.

Esta teoría es apoyada por los reportes de Stanley y colaboradores (20) quienes documentan disminución significativa de los requerimientos de sufentanil en pacientes

que recibían tratamiento crónico con propranolol sometidos a cirugía de revascularización miocárdica. Sin embargo, el no medir el gasto cardíaco o el flujo sanguíneo hepático nos limitan para confirmar la hipótesis. Por lo que sugerimos examinar la capacidad de otros β -bloqueadores para producir este efecto de ahorro anestésico, mediante el empleo de dispositivos que nos permitan evaluar dichas variables.

Nuestro resultado contrasta con lo descrito por Johansen y colaboradores (12), quien informó que no hubo diferencias significativas en la frecuencia cardíaca y la presión arterial media entre el grupo control y el grupo de esmolol, mientras que en nuestro las variables hemodinámicas, mostraron diferencias después de la administración del bolo de esmolol, produciendo bradicardia e hipotensión significativa, además de atenuar significativamente la respuesta hemodinámica durante la intubación, la histéresis y la extubación, lo que coincide con estudios anteriores (3, 4, 7, 8),

CONCLUSIÓN

Podemos concluir que la adición de $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de esmolol intravenoso previa inducción anestésica seguido de una infusión $250 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ disminuye los requerimientos de sevoflurano en pacientes sometidos a cirugía en comparación con placebo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Moon YE, Hwang WJ, Koh HJ, Min JY, Lee J. The sparing effect of low-dose esmolol on sevoflurane during laparoscopic gynaecological surgery. *J Int Med Res.* 2011; 39: 1861-9.
2. Coloma M, Chiu JW, White PF, Armbruster SC. The use of esmolol as an alternative to remifentanil during desflurane anesthesia for fast-track outpatient gynecologic laparoscopic surgery. *Anesth Analg.* 2001; 92: 352-7.
3. Oda Y, Nishikawa K, Hase I, Asada A. The short-acting beta1-adrenoceptor antagonists esmolol and landiolol suppress the bispectral index response to tracheal intubation during sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg.* 2005; 100: 733-7
4. Yazıcıoğlu H, Özgök A, Balaban F, Doğanay B, Ünver S. Single dose esmolol attenuates bispectral index scale response to intubation during fentanyl-midazolam anesthesia for cardiac surgery. *Turk Gogus Kalp Dama.* 2012; 20: 72-78.
5. Johansen JW, Schneider G, Windsor AM, Sebel PS. Esmolol Potentiates Reduction of Minimum Alveolar Isoflurane Concentration by Alfentanil. *Anesth Analg* 1998; 87: 671-6.
6. Wajima Z, Tsuchida H, Shiga T, Imanaga K, Inoue T. Intravenous landiolol, a novel $\beta(1)$ -adrenergic blocker, reduces the minimum alveolar concentration of sevoflurane in women. *J Clin Anesth.* 2011; 23: 292-6.
7. Menigaux C, Guignard B, Adam F, Sessler DI, Joly V, Chauvin M. Esmolol prevents movement and attenuates the BIS response to orotracheal intubation. *Br. J. Anaesth.* 2002; 89: 857-862.

8. Choi SH, Kim CS, Kim JH, Kim BS, Kim EM, Min KT. A single dose of esmolol blunts the increase in bispectral index to tracheal intubation during sevoflurane but not desflurane anesthesia. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2009; 21: 214-7.
9. Collard V, Mistraletti G, Taqi A, Asenjo JF, Feldman LS, Fried GM, et al. Intraoperative esmolol infusion in the absence of opioids spares postoperative fentanyl in patients undergoing ambulatory laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg.* 2007; 105: 1255-62.
10. Qiao Q, Gu XJ, Xu J, Zhong TD. Effect of intravenous esmolol on BIS index and anesthesia emergence during sedation anesthesia for ambulatory surgery. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2010; 90: 1631-4.
11. Shen PH, Weitzel EK, Lai JT, Wormald PJ, Ho CS. Intravenous esmolol infusion improves surgical fields during sevoflurane-anesthetized endoscopic sinus surgery: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Rhinol Allergy.* 2011; 25: e208-11.
12. Johansen JW, Flaishon R, Sebel PS. Esmolol reduces anesthetic requirement for skin incision during propofol/nitrous oxide/morphine anesthesia. *Anesthesiology.* 1997; 86: 364-71.
13. Wiest D. Esmolol. A review of its therapeutic efficacy and pharmacokinetic characteristics. *Clin Pharmacokinet.* 1995; 28: 190-202.
14. Barbier GH, Shettigar UR, Appunn DO. Clinical rationale for the use of an ultra-short acting beta-blocker: esmolol. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1995; 33: 212-8.

15. Lee SJ, Lee JN. The effect of perioperative esmolol infusion on the postoperative nausea, vomiting and pain after laparoscopic appendectomy. *Korean J Anesthesiol.* 2010; 59: 179–184.
16. Eger EI. Age, minimum alveolar anesthetic concentration, and minimum alveolar anesthetic concentration-awake. *Anesth Analg.* 2001; 93: 947-53.
17. Zeng WA, Xu M, Chen BX, Jiang YB, Tan HY. Effect of esmolol on propofol dose requirement for anesthesia in thyroidectomy. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2007; 27: 1221-3.
18. Orme R, Leslie K, Umranikar A, Ugoni A. Esmolol and anesthetic requirement for loss of responsiveness during propofol anesthesia. *Anesth Analg.* 2002; 94: 112-6.
19. Hawkes C, Miller D, Martineau R, Hull K, Hopkins H, Tierney M. Evaluation of cost minimization strategies of anaesthetic drugs in a tertiary care hospital. *Can J Anaesth.* 1994; 41: 894-901.
20. Stanley TH, de Lange S, Boscoe MJ, de Bruijn N. The influence of chronic preoperative propranolol therapy on cardiovascular dynamics and narcotic requirements during operation in patients with coronary artery disease. *Can Anaesth Soc J.* 1982; 29: 319-24.
21. Jenstrup M, Nielsen J, Fruegård K, Moller M, Wiberg-Jorgensen F Total I.V. anaesthesia with propofol-alfentanil or propofol-fentanyl. *Br J Anaesth* 1990; 64: 717.

ANEXO 1

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN

Fecha: _____ Sala: _____ Anestesiólogo: _____					
Nombre: _____					
Registro: _____		Edad: _____		Género: _____	
Talla: _____		Peso: _____		IMC: _____ ASA _____	
Comorbilidades: _____					
Cirugía realizada: _____					
Tiempo de Uso de Sevoflorane _____ minutos			Flujo de O ₂ _____ Vol% _____		
Grupo: _____ (Esmolol)			_____ (Salino)		
Tiempo	Signos vitales				
	FC	TAS	TAD	TAM	BIS
T ₀					
T ₁					
T ₂					
T ₃					
T ₄					
Consumo de halogenado (ml): _____					
FC: frecuencia cardíaca, TAS: Presión arterial sistólica, TAD: Presión arterial diastólica, TAM: Presión arterial media, BIS: Índice biespectral, T₀: Basales, T₁: Preintubación, T₂: Postintubación inmediata, T₃: Histéresis, T₄: Extubación inmediata.					

ANEXO 2



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACION, INVESTIGACION
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	Efectos del esmolol sobre los requerimientos de sevoflurano en pacientes sometidos a cirugía.
Lugar y fecha:	México, D.F., a de del 2012.
Número de registro:	R-2012-3501-73
Justificación y objetivos del estudio	Ya que se conoce que los anestésicos inhalados usados en el procedimiento anestésico tienen múltiples efectos secundarios uno de los objetivos de la anestesiología es administrar las mínimas dosis para lograr el efecto deseado. Con el fin de disminuir estos efectos indeseables de los gases anestésicos, se ha empleado la administración de coadyuvantes o fármacos que ayuden a usar esta mínima dosis que se menciona, por lo tanto se propone administrar un fármaco llamado esmolol a través de la vena en bajas dosis, con la finalidad de evaluar los requerimientos de gases anestésicos durante la cirugía.
Procedimientos:	Se me ha informado que se dividirá el estudio en dos grupos a uno de ellos se le administrará la técnica anestésica convencional y al otro grupo se le administrará además una infusión por la vena del fármaco llamado esmolol; participaré en alguno de los dos grupos de forma al azar, y posteriormente se cuantificará el gas anestésico que se consumirá durante mi cirugía.
Posibles riesgos y molestias:	Debido a que el esmolol es un medicamento antihipertensivo, existe el riesgo que durante el procedimiento pueda presentar disminución de la presión arterial y/o frecuencia cardiaca, sin embargo se me ha informado que la dosis a la que se me administrará la infusión de esmolol intravenosa no ha presentado mayor incidencia de eventos de baja presión arterial o baja frecuencia cardiaca que los que se presentan en la técnica anestésica convencional, y en caso que se presentará alguno de estos eventos se me administrarán los fármacos pertinentes para incrementar la frecuencia cardiaca como es la atropina y o la presión arterial como es la efedrina, esto independientemente del grupo en el que yo sea participante.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio.	Debido a que el esmolol a pequeñas dosis produce analgesia (disminución del dolor), puede resultar benéfico para mejorar la calidad de la anestesia y disminuir la dosis de los gases anestésicos durante la cirugía, con un rápido despertar y menos efectos indeseables como náusea y vómito.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Se han comprometido a proporcionarme información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar mi parecer respecto a la permanencia en el mismo.
Participación o retiro:	Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento que lo considere conveniente sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.
Privacidad y confidencialidad	Se me ha garantizado que no se me identificarán en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial.
Beneficios al término del estudio:	Debido a que la decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria y no tendré que hacer gasto alguno durante el estudio, no recibiré pago de ninguna índole por mi participación, solo la satisfacción de haber contribuido a la generación de nuevos conocimientos que en un futuro puedan beneficiar a otros pacientes.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador responsable: Dr. Víctor León Ramírez, al que se le puede localizar en el Servicio de Anestesiología del Hospital, ubicado en Seris y Zachila s/n. Col. La Raza, Deleg. Azcapotzalco, CP 02990, México D.F. o en el Tel: 557 82 10 88 Ext. 23075 y 23076.

Colaboradores: Dra. Janai Santiago López, a la que se le puede localizar en el Servicio de Anestesiología del Hospital de Oncología del CMN siglo XXI, ubicado Avenida Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores. México D.F., C.P. 06720. Teléfono: (55)56 27 69 00.

Dra. Isis Ixtaccihuatl Gómez Leandro, a la que se le puede localizar en el Servicio de Anestesiología del Hospital, ubicado en Seris y Zachila s/n. Col. La Raza, Deleg. Azcapotzalco, CP 02990, México D.F. o en el Tel: 55 14 41 21 21

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México D.F., C.P. 06720. Teléfono: (55)56 27 69 00. Correo electrónico: comisión.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma del investigador

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre dirección, relación y firma