



ARTÍCULO CIENTÍFICO

Efecto de diferentes dosis de esmolol sobre la respuesta hemodinámica, BIS y respuesta de movimiento durante la intubación orotraqueal: estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego

Mensure Yılmaz Çakırgöz^{a,*}, Aydın Taşdöğen^b, Çimen Olguner^b, Hülya Korkmaz^b, Ertuğrul Öğün^b, Burak Küçükebe^b y Esra Duran^b

^a Departamento de Anestesiología y Reanimación, Okmeydanı Training and Research Hospital, Estambul, Turquía

^b Departamento de Anestesiología y Reanimación, Dokuz Eylül University, School of Medicine, Izmir, Turquía

Recibido el 12 de agosto de 2013; aceptado el 2 de septiembre de 2013

Disponible en Internet el 6 de septiembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Profundidad de la anestesia;
Propofol;
Intubación;
Índice bispectral;
Esmolol

Resumen

Objetivo: Estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego para identificar la dosis ideal de perfusión de esmolol con el fin de suprimir el aumento de los valores del BIS y los movimientos y respuestas hemodinámicas a la intubación traqueal.

Materiales y métodos: 120 pacientes fueron aleatoriamente ubicados en uno de los 3 grupos usando el método doble ciego. El propofol ($2,5 \text{ mg kg}^{-1}$) se administró para la inducción de la anestesia. Después de la pérdida de la conciencia y antes de la administración del rocuronio ($0,6 \text{ mg kg}^{-1}$), se aplicó un torniquete a un brazo y se insufló a 50 mmHg por encima de la presión sistólica. Los pacientes fueron divididos en 3 grupos; se administró una dosis de $1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ de esmolol como carga, y se inició la perfusión de $50 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ de esmolol en el grupo ES50, de $150 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ en el grupo ES150, y de $250 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ en el grupo ES250. Cinco minutos después del inicio de la perfusión, la tráquea se intubó, y se registró el total de movimientos al primer minuto después de la intubación orotraqueal.

Resultados: La incidencia de la respuesta de movimientos y los valores máximos de ΔBIS fueron comparables en los grupos ES250 y ES150, pero esos valores fueron significativamente más elevados en el grupo ES50 que en los otros 2 grupos. En los 3 grupos, los valores de frecuencia cardíaca y presión arterial promedio fueron significativamente mayores en el primer minuto postintubación, comparados con los valores preintubación ($p < 0,05$). No hubo diferencia significativa entre los grupos con relación a la frecuencia cardíaca y a la presión arterial promedio durante el período de estudio.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: drmeasure@gmail.com (M.Y. Çakırgöz).

KEYWORDS

Depth of anesthesia;
Propofol;
Intubation;
Bispectral index;
Esmolol

Conclusión: En la práctica clínica, creemos que después de una dosis con carga de 1 mg kg^{-1} , una dosis de $150 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ de esmolol i.v. es suficiente para suprimir la respuesta a la intubación traqueal sin aumentar los efectos colaterales.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos los derechos reservados.

The effect of different doses of esmolol on hemodynamic, bispectral index and movement response during orotracheal intubation: prospective, randomized, double-blind study

Abstract

Objective: A prospective, randomized and double-blind study was planned to identify the optimum dose of esmolol infusion to suppress the increase in bispectral index values and the movement and hemodynamic responses to tracheal intubation.

Materials and methods: 120 patients were randomly allocated to one of three groups in a double-blind fashion. 2.5 mg kg^{-1} propofol was administered for anesthesia induction. After loss of consciousness, and before administration of 0.6 mg kg^{-1} rocuronium, a tourniquet was applied to one arm and inflated to 50 mmHg greater than systolic pressure. The patients were divided into 3 groups; $1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ esmolol was given as the loading dose and in Group Es50 $50 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$, in Group Es150 $150 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$, and in Group Es250 $250 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ esmolol infusion was started. Five minutes after the esmolol has been begun, the trachea was intubated; gross movement within the first minute after orotracheal intubation was recorded.

Results: Incidence of movement response and the ΔBIS max values were comparable in Group Es250 and Group Es150, but these values were significantly higher in Group Es50 than in the other two groups. In all three groups in the 1st minute after tracheal intubation heart rate and mean arterial pressure were significantly higher compared to values from before intubation ($p < 0.05$). In the study period there was no significant difference between the groups in terms of heart rate and mean arterial pressure.

Conclusion: In clinical practise we believe that after 1 mg kg^{-1} loading dose, $150 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ i.v. esmolol dose is sufficient to suppress responses to tracheal intubation without increasing side effects.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introducción

Durante la intubación anestésica, la intubación traqueal es uno de los estímulos nocivos más intensos y puede inducir movimientos y respuestas hemodinámicas y aumentar el índice bispectral (BIS)¹⁻³. Las alteraciones hemodinámicas debido a la intubación traqueal, similarmente a las alteraciones debido a otros estímulos relacionados con la cirugía, como anestesia e incisiones en la piel, muchas veces son transitorias. Sin embargo, en pacientes con enfermedad arterial coronaria, hipertensión arterial (HTA) o historial de enfermedad cerebrovascular, un posible aumento de los parámetros hemodinámicos puede causar isquemia del miocardio, arritmia, infarto o hemorragia cerebral^{1,2}. La estrecha relación entre la taquicardia y la isquemia del miocardio sugirió el uso de bloqueantes de los receptores β -adrenérgicos para la supresión de la respuesta hemodinámica a la intubación traqueal³⁻⁵.

Durante la anestesia, principalmente para el tratamiento de la HTA y la taquicardia, los antagonistas de los receptores adrenérgicos- β_1 son indicados porque comprobaron en estudios clínicos que poseen un rol en la modulación del dolor⁶⁻¹³. Aunque el mecanismo sea desconocido, se sabe que la perfusión del esmolol suprime el aumento del BIS

y la respuesta de movimientos asociados con la intubación traqueal en comparación con el placebo^{14,15}. Sin embargo, no encontramos estudio de la relación entre los efectos de esmolol en diferentes dosis de perfusión. La hipótesis de este estudio fue que las respuestas a la intubación traqueal con el aumento de los movimientos y del BIS serían suprimidas debido al efecto antinociceptivo del esmolol, dependiendo de la dosis, causando una reducción del aumento del BIS y de los movimientos después de la intubación traqueal. Para testar esa hipótesis e identificar la dosis ideal de perfusión para suprimir ese aumento y la respuesta hemodinámica a la intubación traqueal, se ideó un estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego.

Métodos

Después de obtener la aprobación del Comité de Ética para Estudios Clínicos de la Facultad de Medicina de la Universidad Dokuz Eylül y los términos de consentimiento informado firmados por los pacientes, se estableció el estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego. Ciento veinte pacientes adultos, estado físico ASA I-II, con edades entre los 18 y los 65 años, sometidos a cirugías programadas, con excepción

de cirugías de cabeza, cuello y cardíaca, fueron incluidos en el estudio.

Fueron excluidos los pacientes con intubación o manejo difícil de las vías aéreas, índice de masa corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$, FC $< 60 \text{ bpm}^{-1}$, presión arterial sistólica (PAS) $< 100 \text{ mmHg}$, enfermedades cardíacas, diabetes mellitus, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, EPOC, asma, enfermedad reactiva de las vías aéreas, reflujo gastroesofágico sintomático y aquellos con enfermedades neuropsiquiátricas o neurológicas, gestantes y lactantes, pacientes con historial de uso de opiáceos, antidepresivos tricíclicos, benzodiazepínicos, anticonvulsivos, clonidina, bloqueantes de receptores β -adrenérgicos o abuso de alcohol, y los pacientes con historial de reacción alérgica a los medicamentos del estudio.

Ningún medicamento fue administrado en el preoperatorio. La anestesia fue administrada después del acceso vascular con cánula de calibre 18 y perfusión intravenosa de 10 ml kg^{-1} de NaCl al 9%. Después de ser derivados al quirófano, se administró oxígeno (6 l/min) vía mascarilla. La presión arterial no invasiva, el electrocardiograma (ECG), la oximetría de pulso y la temperatura esofágica posterior a la intubación fueron monitorizados en todos los pacientes. Se registraron los valores basales de FC, presión arterial media (PAM) no invasiva y saturación periférica de oxígeno (SpO_2). Después de la monitorización estándar, los pacientes fueron monitorizados con el dispositivo BIS XP A-2000 (Aspect Medical Systems, Newton, MA, EE. UU). Los valores medidos para el control del BIS fueron registrados después de la conclusión del test de contacto.

Después de la preoxigenación para inducir la anestesia, se administraron $2,5 \text{ mg kg}^{-1}$ de propofol (1% PropofolR, Fresenius, Austria) en 20 s y se inició la perfusión con $8 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ de propofol. Después de la pérdida del reflejo ciliar, la fracción de CO_2 al final de la espiración (ET_{CO_2}) a $35\text{-}40 \text{ mmHg}$ se mantuvo con inhalación de O_2 al 100% vía mascarilla (fig. 1). La respuesta de movimientos a la intubación traqueal se calculó con la técnica de aislamiento del antebrazo. Para eso, y después de la pérdida de conciencia, el manguito se insufló en el brazo sin i.v. Después de alcanzar una presión arterial sistólica de 50 mmHg , se administró una dosis de rocuronio ($0,6 \text{ mg kg}^{-1}$) para la relajación muscular¹⁶. Después de 5 min de perfusión con propofol, todos los pacientes recibieron esmolol (BreviblocR Eczacibasi, Baxter, EE. UU.) en dosis de carga de 1 mg kg^{-1} en un volumen total de 15 ml de NaCl al 0,9%. Los pacientes fueron aleatoriamente distribuidos (método de sobres lacrados) en 3 grupos, y después de 1 min el medicamento del estudio fue administrado por un anestesiólogo que conocía la cantidad del medicamento. La dosis fue calculada para cada paciente con una jeringuilla perfusora de 50 ml (10 mg/ml): grupo ES50 ($n = 40$), perfusión de $50 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ de esmolol; grupo Es150 ($n = 40$), perfusión

de $150 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ de esmolol, y grupo ES250 ($n = 40$), perfusión de $250 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$. Después de 5 min de perfusión, un asistente de anestesia, enmascarado para la cantidad de medicamento administrado, intubó a los pacientes. Cinco minutos después de la intubación concluyó la perfusión de esmolol. En el período del estudio, la anestesia se mantuvo con perfusión de propofol ($8 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$) y una mezcla de un 50% ar- O_2 . Al final del estudio, el responsable por el quirófano y que conocía la cantidad de medicamentos anestésicos administrados a los pacientes se apartó del equipo.

Antes de la inducción realizada por un anestesiólogo, enmascarado para la cantidad del medicamento en estudio (control), en los minutos 1, 3 y 5 después del inicio de la perfusión de propofol y del inicio de la perfusión de esmolol al quinto minuto después de la intubación, los valores de FC, PAM, BIS y SpO_2 fueron registrados en intervalos de un minuto. Después del estímulo doloroso, los valores del ΔBIS (diferencia entre el valor del BIS preintubación traqueal y el valor máximo dentro de 5 min postintubación traqueal) fueron registrados después de la intubación¹⁶. El tiempo entre la abertura de la boca de cada paciente y la insuflación del balón del tubo traqueal fue registrado y definido como el tiempo de intubación. Los pacientes que exigieron intentos de intubación repetidos y más de 30 s para la intubación fueron excluidos del estudio. Dentro de 1 min posterior a la intubación, el movimiento del brazo del paciente en el cual el manguito fue colocado fue aceptado como un valor positivo y el aire del manguito fue despresurizado.

Durante el período de estudio, para la hipotensión ($\text{PAM} < 60 \text{ mmHg}$) se incrementó la perfusión intravenosa de líquidos, y si no había mejoría dentro de 5 min, se administraron 5 mg de efedrina (efedrina, Haver, Estambul, Turquía). Para la bradicardia ($\text{FC} < 50 \text{ lpm}^{-1}$), se añadieron $0,5 \text{ mg}$ de atropina (sulfato de atropina, Haver, Estambul, Turquía). Se registraron los efectos secundarios, que incluyen hipotensión, bradicardia, arritmia, tos, hipo, aumento de la resistencia de las vías aéreas, broncoespasmo y otros.

Después de una hora en la unidad de recuperación, se formuló la siguiente pregunta a los pacientes para calcular la concienciación de eventos intraoperatorios: «¿Usted se acuerda de algún evento que sucedió al inicio o al final de la operación?». Las respuestas fueron registradas.

Análisis del poder estadístico

En el estudio conducido por Menigaux et al.,¹⁴ considerando las alteraciones de los valores de ΔBIS , cada grupo debería contener como mínimo 19 pacientes para obtener un poder de un 80% ($\alpha = 0,05$); Guignard et al.¹⁷ consiguieron que, considerando los hallazgos de la respuesta de movimiento, serían necesarios 21 pacientes. Los 3 grupos de este estudio formaron un total de 120 pacientes ($n = 40$).

Análisis estadístico

Los datos fueron compilados usando el programa SPSS 11.0 para Windows. Para determinar si los parámetros se distribuyeron normalmente, se emplearon el test de Kolmogorov-Smirnov y diagramas de bloques. Para comparar los promedios de los valores entre los grupos, se usaron ANOVA de variancia simple y *post hoc* de Tukey. Las

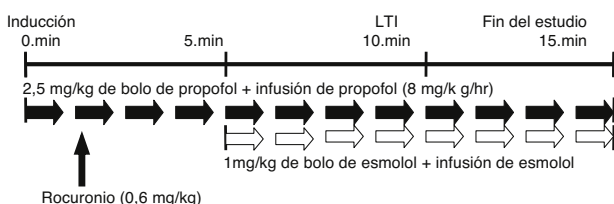


Figura 1 Estudio del diagrama de flujo.

Tabla 1 Datos demográficos y duración de LTI (promedio \pm desviación estándar)

Grupo	Grupo Es250 (n = 38)	Grupo Es150 (n = 39)	Grupo Es50 (n = 40)
Edad (años)	36,63 \pm 10,55	40,12 \pm 9,66	37,20 \pm 9,01
Peso (kg)	67,16 \pm 10,55	68,39 \pm 12,23	66,90 \pm 10,84
Altura (cm)	168,37 \pm 7,64	168,36 \pm 8,47	166,75 \pm 8,62
ASA (I/II)	37/1	39/0	40/0
Sexo (F/M)	27/11	27/12	30/10
Duración de LTI (s)	10,47 \pm 1,47	10,89 \pm 1,13	10,30 \pm 1,02

variaciones intragrupo fueron analizadas con el test-*t* de muestras pareadas. Los datos no paramétricos fueron analizados con el test del Xi-cuadrado (χ^2). Una $p < 0,05$ fue considerada estadísticamente significativa.

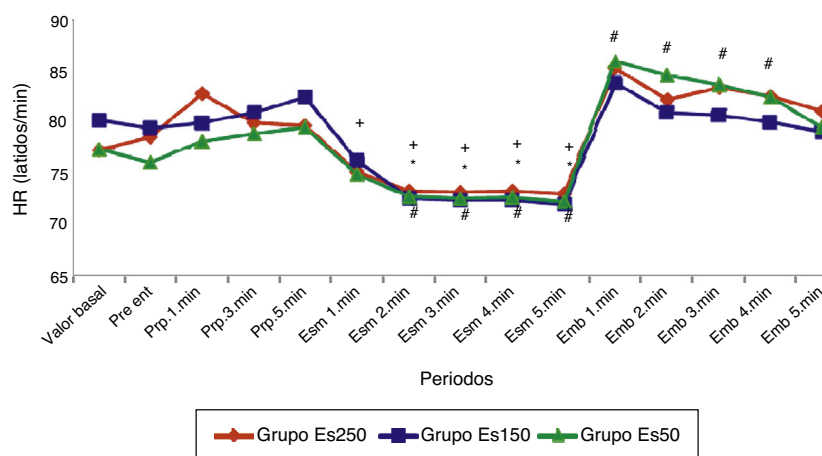
Resultados

No hubo diferencia entre los grupos con relación a la edad, el peso, la altura, el sexo, el estado físico ASA y el tiempo de intubación traqueal. La intubación traqueal fue realizada en 9-4 s (tabla 1). En el grupo ES250, 2 pacientes fueron excluidos del estudio debido a la FC $< 60 \text{ lpm}^{-1}$ postinducción y un paciente debido a la intubación difícil. En total, se analizaron los datos de 117 pacientes.

En los 3 grupos no hubo diferencia significativa entre los valores de la FC después de la inducción de propofol y durante los 5 min de perfusión en comparación con los valores basales. Del segundo minuto de perfusión de esmolol hasta el inicio de la intubación traqueal, la FC se redujo significativamente en los 3 grupos, de acuerdo con los valores basales ($p < 0,05$) (fig. 2). En todos los grupos, la FC en el primer minuto después de la intubación fue significativamente mayor en comparación con los valores preintubación ($p < 0,05$). Posterior a la inducción de propofol, en el grupo

Es150 después de 1 min y en los grupos ES250 y ES50 después de 3 min, la PAM fue significativamente menor en comparación con los valores basales en el período preintubación traqueal ($p < 0,05$). En todos los grupos, la PAM fue significativamente mayor en el primer minuto después de la intubación, en comparación con los valores preintubación ($p < 0,001$) (fig. 3). En el período de estudio no hubo diferencia significativa entre los grupos con relación a la FC y a la PAM.

Los valores del BIS en el primer minuto después de la inducción de propofol alcanzaron el valor mínimo (fig. 4). Después de la intubación traqueal, los valores del BIS en el primero y segundo minutos aumentaron significativamente con relación a los valores preintubación de los 3 grupos ($p < 0,05$). No hubo diferencia significativa entre los 3 grupos con relación a los valores del BIS durante el período de estudio. Cuando los grupos fueron comparados con base en el promedio de los valores de ΔBIS y ΔBISmax , no hubo diferencia significativa entre los grupos ES250 y Es150, pero ambos grupos tuvieron valores significativamente inferiores a los del grupo ES50 ($p < 0,05$) (tabla 2). La comparación de los grupos con relación a los movimientos de respuesta a la intubación traqueal no mostró diferencia significativa entre los grupos ES250 (50%) y Es150 (56%), pero el Grupo ES50 (87,5%) tuvo un valor significativamente mayor que los otros 2 grupos (tabla 3).

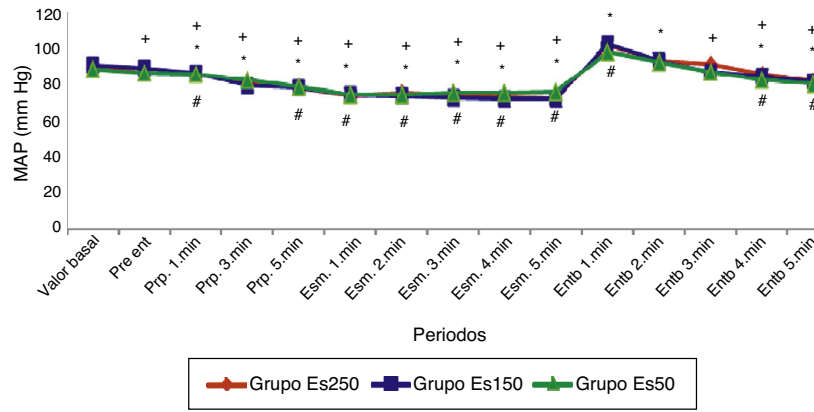


#: $p < 0,05$ (comparado con el valor basal en el grupo Es50)

+: $p < 0,05$ (comparado con el valor basal en el grupo Es150)

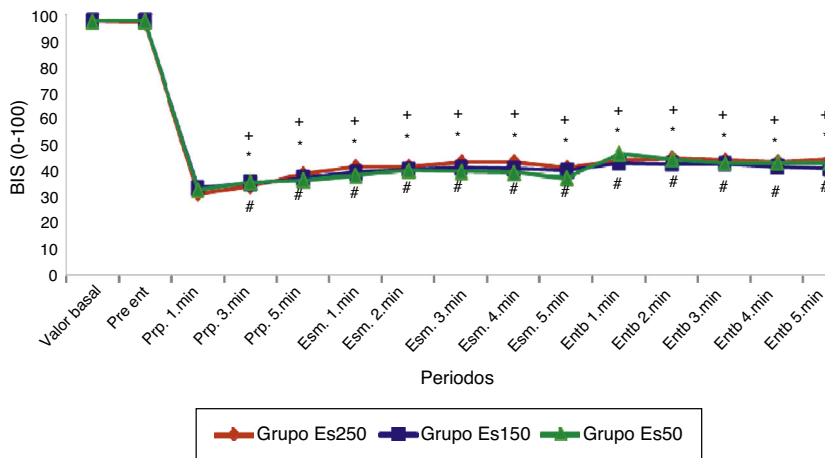
*: $p < 0,05$ (comparado con el valor basal en el grupo Es250)

Figura 2 Cambios en el promedio HR en los grupos.



#: p < 0,05 (comparado con el valor basal en el grupo Es50)
 +: p < 0,05 (comparado con el valor basal en el grupo Es150)
 *: p < 0,05 (comparado con el valor basal en el grupo Es250)

Figura 3 Cambios de MAP en los grupos.



#: p < 0,05 (comparado con el valor basal en el grupo Es50)
 +: p < 0,05 (comparado con el valor basal en el grupo Es150)
 *: p < 0,05 (comparado con el valor basal en el grupo Es250)

Figura 4 Cambios en los valores del promedio BIS en los grupos.

Tabla 2 Promedio de alteraciones del ΔBIS

Grupo	Grupo Es250 (n = 38)	Grupo Es150 (n = 39)	Grupo Es50 (n = 40)
ΔBIS	2,86 ± 2,64 ^a	2,89 ± 3,53 ^a	9,25 ± 4,84
ΔBISmax	4,73 ± 4,37 ^a	6,17 ± 6,85 ^a	10,80 ± 5,48

^a p < 0,05 (comparado con el Grupo Es50).

Tabla 3 Respuesta de movimiento de los grupos

Grupo	Grupo Es250 (n = 38)	Grupo Es150 (n = 39)	Grupo Es50 (n = 40)
Movimiento	19 (50%) ^a	22 (56,4%) ^a	35 (87,5%)
Sin movimiento	19 (50%) ^a	17 (43,6%) ^a	5 (12,5%)

^a p < 0,05 (comparado con el Grupo Es50).

En ningún paciente se observó hipotensión, bradicardia, arritmia, tos, hipo, broncoespasmo o aumento de la resistencia de las vías aéreas. Ningún paciente relató conciencia de cualquier evento en el período intraoperatorio. Durante el período preinducción, BIS, FC y PAM también fueron similares en los 3 grupos.

Discusión

Este estudio muestra que en pacientes anestesiados con propofol, el esmolol, dependiendo de la dosis, suprimió las reacciones de sensibilización a la intubación traqueal, consistentes en movimientos y BIS.

Debido a la corta duración activa del esmolol, el protocolo en bolos e infusión, la concentración plasmática constante y la intubación traqueal con agentes anestésicos fueron escogidos para evaluar de forma más clara el efecto sobre los valores del BIS, las respuestas hemodinámicas y los movimientos. El grupo ES250 recibió una dosis de perfusión conocida en la literatura por suprimir la respuesta del BIS^{14,15}; el grupo Es150 recibió una dosis que mostró ser eficaz en el tratamiento intraoperatorio de HTA y taquicardia^{18,19}; el grupo ES50 recibió la menor dosis de perfusión propuesta para suprimir la respuesta hemodinámica^{2,20}.

Algunos estudios compararon la supresión de la respuesta hemodinámica a la intubación traqueal con diferentes dosis de esmolol (perfusión o bolos) durante la inducción con diferentes grupos de medicamentos (nicardipino, lidocaína, alfentanilo, fentanilo, etc)^{18,21-27}. Además, no existe un consenso sobre la dosis, el método y el momento de administración ideales^{2,3}. En un metaanálisis hecho por Figueredo y Garcia-Fuentes² para calcular la eficacia del esmolol sobre las alteraciones hemodinámicas inducidas por la intubación traqueal, el esmolol suprimió la respuesta adrenérgica a la intubación traqueal independiente de la dosis, y los autores relataron que, después de una dosis en carga de $500 \mu\text{g kg}^{-1}$, una dosis de $200\text{-}300 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ en 4 min de infusión continua fue el protocolo más eficiente. Johansen et al.¹² administraron anestesia de propofol/ N_2O /morfina con esmolol y relataron un suave aumento de la FC y de la presión arterial, independiente de la dosis, después de la intubación traqueal. En este estudio, similar a estudios anteriores, descubrimos un aumento, independiente de la dosis, de la FC y la PAM después de la intubación traqueal en los 3 grupos, en comparación con los valores preintubación^{2,12,14}.

Un eficaz bloqueante del receptor β_1 -adrenérgico de acción corta (ONO-1101), en perfusión de dosis crecientes, suprimió significativamente el aumento de la PAS asociada con la intubación traqueal; sin embargo, se relató que ese fármaco aumentó la incidencia de hipotensión²⁸. Similarmente, en un metaanálisis hecho por Figueredo y Garcia-Fuentes² se evidenció que el esmolol administrado con agentes de inducción, especialmente opiáceos, causó un aumento de la incidencia de hipotensión y bradicardia preintubación traqueal, dependiendo de la dosis. Además, en el período preintubación el grupo placebo presentó una reducción del 2,6% de la PAM, mientras que el grupo esmolol presentó una reducción del 10,1% de la PAM. De forma similar, en los 3 grupos de nuestro estudio, la caída de la PAM desde el inicio de la infusión continua de propofol

continuó después de la adición de esmolol hasta el período preintubación traqueal. Aunque no haya habido diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en comparación con los valores basales de los 3 grupos antes de la intubación traqueal (grupo ES250: 17%; grupo Es150: 15%, y grupo ES50: 11,2%), sí hubo una disminución significativa de la PAM. Pero la hipotensión (PAM < 60 mmHg) o la bradicardia (FC < 50 lpm⁻¹) no fueron observadas en ningún paciente.

Muchos estudios del efecto de esmolol sobre la respuesta hemodinámica a la intubación traqueal usaron la succinilcolina como relajante muscular²¹⁻²⁷. La administración del propofol con succinilcolina causó una bradicardia significativa²⁹, y se sugirió que las fasciculaciones debidas a la succinilcolina poseen un efecto adverso sobre la monitorización del BIS³⁰. Por tanto, en nuestro estudio elegimos el rocuronio. El efecto vagolítico del rocuronio³¹ puede haber prevenido la bradicardia y la hipotensión esperadas debido a la administración de propofol y esmolol y contribuyó a mantener la estabilidad hemodinámica. Creemos que esa situación fue adicionalmente afectada por no usar opiáceos para la inducción.

Como describieron Prys Roberts y Kissin, la respuesta de movimiento voluntario a un tipo específico de estímulo doloroso es el concepto más apropiado para determinar la profundidad de la anestesia. La profundidad de la anestesia es una mensuración farmacodinámica que incluye la interacción de 2 grupos de medicamentos (agentes hipnóticos y analgésicos) que forman la base de la anestesia clínica³². La inhibición de la corteza cerebral por hipnóticos trae como resultado la pérdida clínica de la conciencia y la reducción de los valores del BIS (o EEG). El efecto básico de los analgésicos es la inhibición de las estructuras subcorticales y el debilitamiento de la comunicación de los estímulos dolorosos hacia la corteza por la médula espinal. Como resultado, los niveles de conciencia y la respuesta clínica de movimientos se reducen. Pese a que los efectos sedativos de los opiáceos suprimen la corteza, la «inconciencia» está formada solamente por hipnóticos a nivel cortical. La «falta de respuesta» está formada por interacciones de analgésicos e hipnóticos tanto en el nivel cortical como en el subcortical³².

Guignard et al.¹⁷ descubrieron que en ausencia de estímulos dolorosos, la infusión de remifentanilo no alteró los valores del BIS antes de la intubación traqueal en pacientes estables bajo anestesia con propofol, pero sí disminuyó el aumento de los valores del BIS (ΔBIS), las respuestas hemodinámicas y de movimiento a la intubación traqueal, dependiendo de la dosis. Por tanto, al calcular los componentes analgésicos de la anestesia después del estímulo doloroso, los autores concluyeron que valores del ΔBIS pueden ser tan sensibles como las alteraciones hemodinámicas. Berkenstadt et al.³³ relataron que la administración de esmolol en bolos no alteró los valores del BIS ni la ausencia de estímulos dolorosos. Menigaux et al.¹⁴ en anestesia con propofol y Oda et al.¹⁵ en anestesia con sevoflurano (1 CAM) con infusión de esmolol, similar a los opiáceos, descubrieron que no hubo un efecto significativo sobre los valores del BIS antes de la intubación traqueal; pero el aumento de los valores del ΔBIS asociados con la intubación traqueal y con la respuesta hemodinámica y de movimiento disminuyó. Kawaguchi et al.³⁴ emplearon landiolol de acción corta, un antagonista del receptor adrenérgico β_1 , durante

condiciones estables de anestesia con propofol, y similar al remifentanilo, y relataron una supresión en el aumento de la entropía de respuesta (entropía de respuesta = RE y entropía de situación = SE, reflexivas de los niveles nociceptivos e hipnóticos en anestesia general) a la intubación traqueal en la forma de RE nociceptiva y reducciones de RE-SE. En nuestro estudio, de manera similar a estudios anteriores^{14,15}, no hubo una reducción en los valores del BIS en la ausencia de estímulos dolorosos después de la infusión de esmolol y antes de la intubación en los 3 grupos. Ese resultado muestra que, en la ausencia de estímulos dolorosos, el esmolol no afecta el BIS durante la anestesia general. Por tanto, se puede decir que el esmolol, por sí solo, no posee un efecto anestésico. En comparación con un estudio hecho por Johansen³⁵, se ve que, en condiciones estables, la adición de esmolol a la perfusión de propofol/alfentanilo para la anestesia disminuyó el BIS, mientras que la actividad cortical cerebral fue suprimida y se desencadenó un brote por supresión. Pero ese estudio no calculó los estímulos quirúrgicos y usó opiáceos.

Después de la infusión de esmolol, la supresión cortical en la EEG y la reducción de la CAM mostraron que la infusión de esmolol tiene diferentes efectos farmacológicos durante la anestesia, porque la supresión cortical y la CAM son anatómicamente separadas en animales³⁵. Después de la intubación traqueal en los grupos ES250 y Es150, los valores del Δ BIS y la incidencia de respuesta de movimiento fueron significativamente reducidos en comparación con el grupo ES50. Johansen et al.¹², en un estudio de anestesia con propofol/N₂O y premedicación con morfina, relataron que los valores de la C_{p50} de propofol (concentración plasmática mínima eficaz para suprimir el movimiento debido a la incisión de la piel en un 50% de los pacientes) se redujeron con la infusión de esmolol de forma dependiente de la dosis. En el mismo grupo, la infusión de esmolol por sí solo no redujo los valores de la CAM de isofluorano (la concentración que inhibe los movimientos de respuesta a la incisión de la piel en un 50% de los pacientes); sin embargo, la infusión de alfentanilo solo causó una reducción dependiente de la dosis de los valores de la CAM (25%), mientras que la infusión de alfentanilo con dosis altas de esmolol aumentó los valores de la CAM (43%)¹². En ambos estudios se emplearon opiáceos conocidos por afectar la respuesta de movimiento, y se evaluó la respuesta de movimiento a los estímulos dolorosos más submáximos de incisión en la piel, en comparación con la intubación de la traqueal. No es posible definir con exactitud el efecto de esmolol sobre la respuesta de movimiento a estímulos dolorosos con base en esos 2 estudios. Los resultados del presente estudio están de acuerdo con los de estudios anteriores^{14,15}, aunque el efecto de esmolol sobre el BIS y la respuesta de movimiento sea dependiente de la dosis. Durante la anestesia con propofol, el esmolol no afectó el BIS en ausencia de estímulos dolorosos y suprimió, de forma dependiente de la dosis, los valores del Δ BIS y la respuesta de movimiento en presencia de estímulos dolorosos, afectando el aumento de los valores del BIS y la respuesta de movimiento a la intubación traqueal de modo similar al esmolol y a los opiáceos^{14,15,17}.

El mecanismo subyacente del efecto del esmolol sobre el BIS y la respuesta de movimiento no está claro. El primer mecanismo propuesto para explicar ese efecto es que el esmolol posee un efecto antinociceptivo central. Otro

mecanismo puede ser la interacción farmacocinética con propofol y/u opiáceos.

Los estímulos dolorosos viajan a través de la médula espinal hasta el tronco cerebral, la formación reticular y el tálamo, y a partir de esa región son transmitidos hacia la corteza cerebral, donde se forma la respuesta EEG^{8,14}. Los receptores β -adrenérgicos están presentes en varias regiones del sistema de activación reticular y en el prosencéfalo basal, especialmente en el septo medial. En esa región, la infusión de agonista de los receptores β -adrenérgicos aumenta la actividad EEG y los síntomas comportamentales de la vigilia en animales; en contraste, la infusión β -adrenoceptor antagonista mostró que se suprime la respuesta EEG¹⁴. Se relató que el agonista específico del receptor β 1-adrenérgico, ONO-1101, redujo el comportamiento del dolor después de las inyecciones intratecales de formalina¹⁴. Estudios clínicos relataron que el esmolol alteró la respuesta del EEG a estímulos dolorosos y redujo el aumento del BIS^{14,15}. Eso nos hace pensar en la posibilidad de que los efectos del esmolol sobre el BIS puedan ser similares a la reducción del bloqueante β -adrenérgico debido a la respuesta de dolor que aumenta la concentración de catecolaminas centrales. Sin embargo, el hecho de que la acción corta del esmolol es hidrofílica y no puede atravesar la barrera sangre-cerebro no corrobora totalmente esa idea. Por tanto, se hacen necesarios estudios adicionales del rol desempeñado por el esmolol en la modulación central del dolor.

El otro mecanismo para explicar el efecto del esmolol sobre el BIS y la respuesta de movimiento son las interacciones farmacocinéticas con el propofol y/u opiáceos^{11,12}. Johansen³⁵, en condiciones estables de anestesia con propofol/alfentanilo, descubrió que mientras la infusión de esmolol no afectó las concentraciones plasmáticas de propofol y alfentanilo o la farmacocinética, los valores del BIS disminuyeron y se dieron los brotes-supresiones reversibles. Orme et al.³⁶ relataron que la perfusión del esmolol no redujo significativamente el valor de la C_{p50} despierto o alteró la concentración plasmática del propofol. Nosotros no usamos opiáceos en nuestro estudio. Sin embargo, como no se midió la concentración de propofol, no pudimos eliminar las posibles interacciones farmacocinéticas con el esmolol. A la luz de estos datos, el mecanismo de los efectos del esmolol sobre el BIS y la respuesta de movimiento no está totalmente comprendido.

Como conclusión, en los pacientes anestesiados con propofol (250 y 150 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$), la perfusión de esmolol después de una dosis de carga de 1 mg kg^{-1} redujo de forma dependiente de la dosis el aumento de los valores del BIS y la respuesta de movimiento a la intubación traqueal en comparación con la perfusión de 50 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$. Considerando los resultados de este estudio, llegamos a la conclusión de que para suprimir las respuestas a la intubación traqueal en la práctica clínica puede emplearse una dosis de carga de 1 mg kg^{-1} , seguida por perfusión con 150 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ de esmolol, sin aumentar los efectos colaterales dependientes de la dosis³⁷.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Stanski DR. Complications short term intubation. En: Miller RD, editor. *Anesthesia*. New York: Churchill Livingstone Inc.; 2005. p. 1646–50.
2. Figueredo E, Garcia-Fuentes EM. Assessment of the efficacy of esmolol on the haemodynamic changes induced by laryngoscopy and tracheal intubation: a meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45:1011–22.
3. Yu SK, Tait G, Karkouti K, et al. The safety of perioperative esmolol: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg*. 2011;112:267–81.
4. Stanski DR. Drugs affecting adrenergic transmission. En: Miller RD, editor. *Anesthesia*. New York: Churchill Livingstone Inc.; 2005.
5. London JM, Zaugg M, Schaub MC, et al. Perioperative β -adrenergic receptor blockade. *Anesthesiology*. 2004;100:170–5.
6. Zaugg M, Thomas T, Eliana L, et al. Beneficial effects from β -adrenergic blockade in elderly patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 1999;91:1674–86.
7. Coloma M, Chiu JW, White PF, et al. The use of esmolol as an alternative to remifentanyl during desflurane anesthesia for fast-track outpatient gynecologic laparoscopic surgery. *Anesth Analg*. 2001;92:352–7.
8. Davidson EM, Doursout MF, Szmuk P, et al. Antinociceptive and cardiovascular properties of esmolol following formalin injection in rats. *Can J Anaesth*. 2001;48:59–64.
9. Chia YY, Chan MH, Ko NH, et al. Role of β -blockade in anaesthesia and postoperative pain management after hysterectomy. *Br J Anaesth*. 2004;17:1–7.
10. White FP, Wang B, Tang J, et al. The effect of intraoperative use of esmolol and nicardipine on recovery after ambulatory surgery. *Anesth Analg*. 2003;97:1633–8.
11. Johansen JW, Schneider G, Windsor AM, et al. Esmolol potentiates reduction of minimum alveolar isoflurane concentration by alfentanil. *Anesth Analg*. 1998;87:671–6.
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. Wilson ES, McKinlay S, Crawford JM, et al. The influence of esmolol on the dose of propofol required for induction of anaesthesia. *Anaesthesia*. 2004;59:122–6.
14. Menigaux C, Guignard B, Adam F, et al. Esmolol prevents movement and attenuates the BIS response to orotracheal intubation. *Br J Anaesth*. 2002;89:857–62.
15. Oda Y, Nishikawa K, Hase I, et al. The short-acting β_1 -adrenoceptor antagonists esmolol and landiolol suppress the bispectral index response to tracheal intubation during sevoflurane. *Anesth Analg*. 2005;100:733–7.
16. Slavov V, Motamed C, Massou N, et al. Systolic blood pressure, not BIS, is associated with movement during laryngoscopy and intubation. *Can J Anesth*. 2002;49:918–21.
17. Guignard B, Menigaux C, Dupont X, et al. The effect of remifentanyl on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg*. 2000;90:161–7.
18. Gold IM, Sacks JD, Grosnoff BD. Use of esmolol during anesthesia to treat tachycardia and hypertension. *Anesth Analg*. 1989;68:101–4.
19. Reves JG, Groughwell ND, Hawkins E, et al. Esmolol for treatment intraoperative tachycardia and/or hypertension in patients having cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1990;100:221–7.
20. Mooss NA, Hilleman ED, Mohiuddin MS. Safety of esmolol in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy who had relative contraindications to beta-blocker therapy. *Ann Pharmacother*. 1994;28:701–70.
21. Helfman MS, Gold IM, DeLisser AE. Which drug prevents tachycardia and hypertension associated with tracheal intubation: lidocaine, fentanyl or esmolol. *Anesth Analg*. 1991;72:482–6.
22. Ebert JP, Pearson DJ, Gelman S. Circulatory responses to laryngoscopy: the comparative effects of placebo, fentanyl and esmolol. *Can J Anaesth*. 1989;36:301–6.
23. Chung SK, Sinatra SR. Comparison of fentanyl, esmolol, and their combination for blunting the haemodynamic responses during rapid-sequence induction. *Can J Anaesth*. 1992;39:774–9.
24. Tan PH, Yang LC, Shih HC. Combined use of esmolol and nicardipine to blunt the haemodynamic changes following laryngoscopy and tracheal intubation. *Anaesthesia*. 2002;57:1195–212.
25. Oxorn D, Knox JWD. Bolus doses of esmolol for the prevention of perioperative hypertension and tachycardia. *Can J Anaesth*. 1990;37:206–9.
26. Kanitz DD, Ebert JT, Kampine PJ. Intraoperative use of bolus doses of esmolol to treat tachycardia. *J Clin Anaesth*. 1990;2:238–42.
27. Atlee JL, Dhamee MS, Olund TL, et al. The use of esmolol, nicardipine or their combination to blunt hemodynamic changes after laryngoscopy and tracheal intubation. *Anesth Analg*. 2000;90:280–5.
28. Kitamura A, Sakamoto A, Ogawa R. Efficacy of an ultrashort-acting beta-adrenoceptor blocker (ONO-1101) in attenuating cardiovascular responses to endotracheal intubation. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997;51:467–71.
29. Reisner LS, Lin D. Anesthesia for cesarean section. En: Chestnut DH, editor. *Obstetric anesthesia*. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 1999. p. 465–92.
30. Sie MY, Goh PK, Chan L, et al. Bispectral index during modified rapid sequence induction using thiopentone or propofol and rocuronium. *Anaesth Intensive Care*. 2004;32:28–30.
31. Savarese JJ. Neuromuscular blocking agents. En: Morgan GE, Mikhail MS, editores. *Clinical Anesthesiology*. USA: McGraw-Hill Medical; 2002. p. 178–99.
32. Stanski DR. Monitoring depth of anesthesia. En: Morgan GE, editor. *Anesthesia*. New York: Churchill Livingstone Inc.; 2005. p. 1087–116.
33. Berkenstadt H, Loebstein R, Faibishenko I, et al. Effects of a single dose of esmolol on the bispectral index scale (BIS) during propofol/fentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2002;89:509–11.
34. Kawaguchi M, Takamatsu I, Masui K, et al. Effect of landiolol on bispectral index and spectral entropy responses to tracheal intubation during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2008;101:273–8.
35. Johansen JW. Esmolol promotes electroencephalographic burst suppression during propofol/alfentanil anesthesia. *Anesth Analg*. 2001;93:1526–31.
36. Orme R, Leslie K, Umranikar A, et al. Esmolol and anesthetic requirement for loss of responsiveness during propofol anesthesia. *Anesth Analg*. 2002;93:112–6.
37. Taira Y, Kakinohana M, Kakinohana O, et al. ONO 1101, a novel ultra-short acting β_1 blocker can reduce pain behaviour in the rat formalin test. *Anesthesiology*. 1998;89:1128.