



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Official Publication of the Brazilian Society of Anesthesiology
www.sba.com.br



ARTÍCULO CIENTÍFICO

Efectos del Esmolol, de la Lidocaína y del Fentanilo en los Intervalos Dispersión de la Onda, QT, QTc y Respuestas Hemodinámicas a la Intubación Endotraqueal Durante Inducción con Propofol: un Estudio Comparativo

Volkan Hancı* ¹, Serhan Yurtlu ², Turgut Karabağ ³, Dilek Okyay ², Sedat Hakimoğlu ⁴, Gülay Kayhan ⁵, Çağatay Büyükuysal ⁶, Hilal Ayoğlu ⁷, Işıl Özkoçak Turan ⁸

1. Médico, Profesor Asociado; Departamento de Anestesiología y Reanimación, *Faculdade de Medicina*, Eylul University, Izmir, Turquía (anteriormente Zonguldak Karaelmas University, Zonguldak, Turquía)
 2. Médico, Profesor Asistente; Departamento de Anestesiología y Reanimación, *Faculdade de Medicina*, Eylul University, Izmir, Turquía
 3. Médico, Profesor Asistente; Departamento de Anestesiología y Reanimación, *Facultad de Medicina*, Zonguldak Karaelmas University, Zonguldak, Turquía
 4. Médico; Assistant Professor, Departamento de Anestesiología y Reanimación, Mustafa Kemal University, Hatay, Turquía (anteriormente Zonguldak Karaelmas University, Zonguldak, Turquía)
 5. Médico, Profesor Asistente; Departamento de Anestesiología y Reanimación, *Faculdade de Medicina*, İnönü University, Malatya, Turquía (anteriormente Zonguldak Karaelmas University, Zonguldak, Turquía)
 6. Médico del Equipo; Departamento de Bioestadística, *Faculdade de Medicina*, Zonguldak Karaelmas University, Zonguldak, Turquía
 7. Médico, Profesor Asociado; Departamento de Anestesiología y Reanimación, *Faculdade de Medicina*, Zonguldak Karaelmas University, Zonguldak, Turquía
 8. Médico, Profesor; Departamento de Anestesiología y Reanimación, *Faculdade de Medicina*, Zonguldak Karaelmas University, Zonguldak, Turquía
- Artículo recibido de la Çanakkale Onsekiz Mart University, *Faculty of Medicine*, *Department of Anesthesiology and Reanimation*, Çanakkale, Turquía

Artículo sometido el 23 de diciembre de 2011. Aprobado para su publicación el 3 de enero de 2012.

Descriptores:

ELETRCARDIOGRAFÍA;
INTUBACIÓN
ENDOTRAQUEAL;
ANESTESIA;
Antagonistas
Adrenérgicos beta/
esmolol;
ANESTÉSICOS, Local,
lidocaína;

Resumen

Justificativa y objetivos: Investigar el efecto del esmolol, lidocaína y fentanilo en la dispersión de la onda P (DOP), duraciones de los intervalos QT y QT corregido (QTc) y las respuestas hemodinámicas a la intubación endotraqueal durante la inducción con propofol.

Métodos: En este estudio prospectivo, aleatorio y doble ciego, fueron incluidos 80 pacientes adultos, con estado físico ASA I o II, y edad entre 18 y 60 años. Todos los pacientes se sometieron al examen electrocardiográfico (ECG) antes de la inducción de la anestesia. Los pacientes fueron aleatoriamente divididos en cuatro grupos iguales. El grupo control (Grupo C) recibió 5 mL de solución salina; el grupo esmolol (Grupo E) recibió 0,5 mg.kg⁻¹ de esmolol; el grupo fentanilo (Grupo F) recibió 2 µg.kg⁻¹ de fentanilo y el grupo lidocaína (Grupo L) recibió 1,5 mg.kg⁻¹ de

*Correspondencia para: Eylul University, School of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Balçova, Izmir, Turkey.

E-mail: vhanci@gmail.com; volkanhanci@yahoo.com

HIPNOANALGÉSICOS,
Fentanilo;
HIPNÓTICOS, Propofol.

lidocaína antes de la inducción anestésica. La anestesia fue inducida con propofol. El ECG se hizo en todos los pacientes durante el primero y el tercer minuto de inducción, 3 minutos después de la administración del relajante muscular y 5 y 10 minutos después de la intubación. La DOP y los intervalos QT se midieron en todos los ECGs. Los intervalos QTc fueron determinados con el uso de la fórmula de Bazett. La frecuencia cardíaca (FC) y la presión arterial promedio (PAP) fueron registradas antes y después de la inducción anestésica, inmediatamente después de la intubación y en 1, 3, 5, 7 y 10 minutos después de la intubación.

Resultados: Después de la intubación, la FC aumentó significativamente en los Grupos C, L y F en comparación con el grupo control. Sin embargo, no hubo diferencia significativa en los valores de la FC después de la intubación entre los grupos E y control. En los Grupos C y L, la PAP aumentó significativamente después de la intubación en comparación con el grupo control. Sin embargo, en los Grupos L, F y E no hubo diferencia significativa entre los valores de la PAP posteriormente a la intubación en comparación con el grupo control. La DOP fue significativamente más larga en el Grupo C después de la intubación en comparación con el grupo control. No obstante, en los grupos L, F y E no hubo diferencia significativa entre los valores de DOP después de la intubación en comparación con el grupo control. La duración del intervalo QTc fue significativamente mayor en los grupos C y L después de la intubación en comparación con el grupo control. Sin embargo, no hubo diferencia significativa en la duración del QTc en los grupos F y E después de la intubación en comparación con el grupo control.

Conclusiones: Llegamos entonces a la conclusión, de que la administración del esmolol antes de la intubación previene la taquicardia, el aumento de la PAP y las duraciones de la onda P e intervalo QTc causados por la laringoscopia y por la intubación traqueal.

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

Introducción

Los agentes anestésicos pueden presentar una actividad proarrítmica y anti arrítmica, e inducir actividad eléctrica por medio de varios mecanismos¹. Además de los agentes anestésicos usados, la enfermedad cardíaca y otras enfermedades sistémicas concomitantes, laringoscopia e intubación traqueal, manipulación quirúrgica, procedimientos hechos en el paciente y medicamentos, también pueden causar arritmia en el período intraoperatorio². Esos efectos pueden ser determinados por el electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones midiendo la dispersión de la onda P (DOP) y de los intervalos QT y QT corregido (QTc)¹⁻⁶. La DOP se define como la diferencia entre la duración máxima y mínima de la onda P en 12 derivaciones de la superficie del ECG. Es un indicador sencillo y no invasivo de la arritmia atrial, como la fibrilación o el *flutter* atrial^{1,3-6}. El aumento de la DOP se acepta como un predictivo de fibrilación atrial posterior a la cirugía de arteria coronaria^{7,8}. Los intervalos QT y QTc son indicadores electrocardiográficos de la repolarización ventricular. El prolongamiento del intervalo QTc está asociado con el riesgo aumentado de arritmias ventriculares, como *torsades de pointes*^{4,6}.

Estudios anteriores han demostrado que la DOP y los intervalos QTc pueden ser prolongados en condiciones como la diabetes mellitus^{9,10}, hipertensión^{11,12}, desnutrición⁵, hemorragia subaracnoideo⁶, obesidad y el síndrome metabólico¹⁵. La DOP y los intervalos QTc también son prolongados después de la laringoscopia y de la intubación traqueal^{1,2}. Por tanto, en los pacientes con DOP e intervalos QT prolongados, la elección de los anestésicos y de los fármacos adyuvantes es muy importante.

Los efectos de esmolol¹⁶, lidocaína¹⁷ y fentanilo^{4,18} en los intervalos QTc durante la inducción anestésica fueron estudiados; sin embargo, existe poca investigación sobre sus efectos en la duración de la DOP durante la inducción anestésica. En este estudio, admitimos la hipótesis de que el esmolol, la lidocaína y el fentanilo afectarían la DOP. Para comprobar nuestra hipótesis, investigamos el efecto del esmolol, lidocaína

y fentanilo en la DOP, en las duraciones de los intervalos QT y QTc, y las respuestas hemodinámicas a la intubación traqueal durante la inducción del propofol.

Método

Este estudio prospectivo y aleatorio se llevó a cabo entre los meses de mayo y noviembre del 2009, en el Hospital de Práctica e Investigación de la Facultad de Medicina de la Zonguldak Karaelmas Universty, Departamento de Anestesiología y Reanimación, después de obtener la aprobación del Consejo de Ética del Hospital (22/5/2008, n.º 2008/07, Dr. Sipahi EY, Presidente) y el consentimiento de los pacientes.

Pacientes

Fueron incluidos en el estudio 80 pacientes adultos con edad entre los 18 y los 60 años, estado físico ASA I-II, con cita para cirugía electiva no cardíaca. El Término de Consentimiento informado se obtuvo de todos los participantes. La edad, el estado físico ASA, los niveles séricos de sodio, potasio, calcio, cloro y magnesio, y el índice de masa corporal (IMC) fueron registrados. Treinta minutos antes de la inducción anestésica, todos los pacientes fueron premedicados con 0,07 mg/kg de midazolam intramuscular (Dormicum; Roche, Basel, Suiza). En el quirófano, una cánula de calibre 20 fue usada para el acceso intravenoso y se inició una infusión de 5-7 mL.kg⁻¹ de solución de Ringer con lactato (Ringer Laktat; Polifarma, Estambul, Turquía).

Se obtuvieron los valores basales de la presión arterial y de la saturación periférica de oxígeno, y también los registros del ECG. Todos los pacientes fueron sometidos al ECG habitual de 12 derivaciones con el uso de un dispositivo de ECG Hewlett Packard PageWriter 300pi (Andover, MA, USA), y ECGs para el control fueron registrados a una velocidad de 50 mm.s⁻¹ del papel, con una amplitud de 1 mV/cm antes de la inducción

anestésica. Después del registro de los ECGs, los pacientes fueron aleatoriamente divididos en cuatro grupos, con el uso de una tabla de muestras aleatorias.

Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión fueron el embarazo, la anorexia ($IMC < 18 \text{ kg.m}^{-2}$), la obesidad ($IMC > 30 \text{ kg.m}^{-2}$), enfermedades hepáticas y renales crónicas, trastornos electrolíticos, diabetes mellitus, hipotiroidismo o hipertiroidismo, alcoholismo, enfermedad de la arteria coronaria, enfermedad de Chagas, miocardiopatía, hipertensión arterial, hipertrofia atrial y/o ventricular al ECG, arritmia, cardiomegalia, enfermedad valvular, insuficiencia cardíaca y el uso de medicación que conlleva al prolongamiento de los intervalos QT ^{1,5,6,15}.

Inducción anestésica

En el grupo control ($n = 20$), los pacientes recibieron previamente 5 mL de solución salina en bolo y acto seguido, una infusión continua de solución salina. A continuación, la anestesia fue inducida con la administración de $2,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ de propofol por vía intravenosa (Fresenius, Propofol 1%; Fresenius Kabi, Uppsala, Suecia) ¹.

En el grupo lidocaína ($n = 20$), los pacientes recibieron previamente una dosis en bolo de lidocaína $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}$, seguida de una infusión continua a $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$. Después, la anestesia fue inducida con la administración intravenosa de $2,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ de propofol (Fresenius, Propofol 1%; Fresenius Kabi, Uppsala, Suecia) ^{1,19}.

En el grupo fentanilo ($n = 20$), los pacientes recibieron previamente una dosis en bolo de $2 \mu\text{g.kg}^{-1}$ de fentanilo, seguida de una infusión continua de $1 \mu\text{g/kg/h}$. Después, la anestesia se indujo con $2,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ de propofol por vía intravenosa (Fresenius, Propofol 1%; Fresenius Kabi, Uppsala, Suecia) ^{1,20}.

En el grupo esmolol ($n = 20$), los pacientes recibieron previamente una dosis en bolo de $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ de esmolol, seguida de una infusión continua a $100 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$. Posteriormente, la anestesia se indujo con $2,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ de propofol por vía intravenosa (Fresenius, Propofol 1%; Fresenius Kabi, Uppsala, Suecia). Todos los grupos recibieron una infusión de 6 mg/kg/h de propofol para el mantenimiento de la anestesia ^{1,21}.

Todos los grupos recibieron $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ de vecuronio para la relajación muscular al tercer minuto de inducción ¹. La intubación se hizo 3 minutos después de la administración del vecuronio. A lo largo del estudio, una mezcla de oxígeno/aire (60/40%) fue usada para el transporte de los gases. Los pacientes fueron ventilados con la concentración de CO_2 espirado a 35-40 mm Hg. Planificamos administrar por vía intravenosa $0,5 \text{ mg}$ de atropina (Atropin, Biofarma, Estambul, Turquía) a los pacientes con frecuencia cardíaca $< 50 \text{ lpm}$ y 5 mg de efedrina (Efedrin, Osel, Estambul, Turquía) a los que tenían presión arterial promedio por debajo del 30% del nivel de control durante por lo menos 1 minuto ¹.

Los registros de ECG fueron hechos en los minutos 1 y 3 durante la inducción de la anestesia y 3 minutos después de la administración del relajante muscular. La intubación se hizo con sonda de tamaño apropiado y nuevos registros de ECG fueron realizados a los 5 y 10 minutos, respectivamente. La frecuencia cardíaca, presión arterial, saturación periférica de oxígeno (SpO_2) y concentración de dióxido de carbono al final de la espiración (ETCO_2) fueron registradas durante el primer y el tercer minutos de la inducción anestésica, 3 minutos después de la administración del relajante muscular y 1, 2, 3,

4, 5 y 10 minutos después de la intubación. La cirugía se inició después de obtener los valores 10 minutos posteriormente a la intubación ¹.

Análisis electrocardiográfico: Fueron analizados los registros de ECG habitual de 12 derivaciones obtenidos a una velocidad de 50 mm.s^{-1} del papel y deflexión de 1 mm.mV^{-1} de los pacientes que participaron en el estudio (Hewlett Packard®, PageWriter 300pi). La frecuencia cardíaca se calculó con el uso del promedio del intervalo RR ^{1,5,6,15}.

Análisis de la dispersión de la onda P: El inicio de la onda P fue definido como deflexión positiva a partir de la línea isoeletrica y el final como el punto en que la deflexión positiva volvió a la línea isoeletrica. Las derivaciones en las cuales el inicio y el final de las ondas P no estaban claros, fueron excluidas del estudio. La DOP fue la diferencia entre la duración de la onda P más larga y la más corta ^{1,5,6,15}.

Análisis de la duración de QT y QTc: El intervalo QT fue definido como entre el inicio del complejo QRS y el punto en donde las ondas T bajaban hasta la línea isoeletrica del segmento TP. Cuando una onda U interrumpía la onda T antes de volver a la línea de base, el intervalo QT fue medido hasta el nadir de la curva entre las ondas T y U ^{1,5,6}. El intervalo QT corregido (QTc) se calculó con el uso de la fórmula de Bazett: $\text{QTc (ms)} = \text{QT medido} / \sqrt{\text{RR}}$ (donde RR es el intervalo RR) ^{1,5,6,15}.

Los individuos que tuvieron menos de nueve derivaciones evaluadas en el ECG fueron excluidos del estudio. Todos los registros de ECG fueron evaluados tres veces por dos peritos que no conocían la ubicación de los grupos ^{1,5,6,15}.

Cálculo del tamaño de la muestra: Nuestro objetivo primario fue identificar las alteraciones en la duración de la dispersión de la onda P después de la intubación. La estimación del tamaño de la muestra se basó en un estudio conducido por Acampa y col. ²² Para detectar una alteración de un 20% en la duración de la DOP ($34 \pm 6,1 \text{ ms}$, valores de control en el estudio de Acampa 22), con un error α de 0,05 y un poder de 90%, calculamos que el tamaño de la muestra debería ser de por lo menos 17 pacientes por grupo. Estimando un rango de abandono de aproximadamente un 20%, incluimos 20 pacientes en cada grupo. La estimación del tamaño de la muestra se hizo con el Power Calculator (<http://www.dssresearch.com/KnowledgeCenter/toolkitcalculators/samplecalculators.aspx>).

Análisis estadístico: Los análisis estadísticos fueron hechos con el *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versión 16.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Las estadísticas descriptivas incluyeron un promedio aritmético \pm desviación estándar (DE) para los datos numéricos y números y porcentajes para los datos categóricos. El test de Kolmogorov-Smirnov fue usado para examinar la compatibilidad entre las variables mensuradas y la distribución normal. El test de Mann-Whitney fue usado para comparar los promedios de los datos con las mensuraciones continuas, tales como los niveles séricos de potasio, calcio, cloro y magnesio; DOP; duraciones de QT y QTc; valores de la FC y presión arterial promedio y concentraciones de ETCO_2 y SpO_2 . El Wilcoxon Signed Ranks Test (test no paramétrico para la comparación de dos muestras pareadas) fue usado para comparar las medidas repetidas intragrupo y el test del Xi-Cuadrado (χ^2) para comparar los datos que indicaban la frecuencia, como sexo y categoría de riesgo ASA. Un valor de $p < 0,05$ posterior a la corrección de Bonferroni ($p < 0,0083$) fue considerado significativo.

Resultados

Los participantes en el estudio fueron aleatoriamente divididos en cuatro grupos. Los grupos eran similares en cuanto a la categoría de riesgo ASA, edad, sexo, peso, altura y niveles séricos de sodio, potasio, calcio, cloro y magnesio ($p > 0,0083$) (Tabla 1 y 2).

Alteraciones de la frecuencia cardíaca

No hubo diferencia significativa entre los valores de control de la FC de los grupos ($p > 0,0083$) (Figura 1). Las alteraciones en el valor promedio de la FC entre el Grupo C y los grupos L y F no arrojaron diferencia significativa ($p > 0,0083$) (Figura 1). Cuando los valores de FC fueron comparados entre los grupos E y P, el Grupo E tuvo valores más bajo en 1, 2, 3 y 4 minutos después de la intubación ($p < 0,0083$). Además de eso, el Grupo E alcanzó valores más bajos de FC en 3, 4 y 5 minutos después de la intubación en comparación con el Grupo L ($p < 0,0083$) (Figura 1).

El análisis intragrupo Grupo C reveló que los valores de la FC en los minutos 1 y 3 pos inducción y 1, 2 y 3 pos intubación fueron menores que los valores de control de la FC, mientras que en los minutos 1, 2 y 3 pos intubación fueron mayores que la FC de control ($p < 0,0083$) (Figura 1).

Los valores de la FC del Grupo L en los minutos 1 y 2 pos intubación fueron mayores que el valor de control ($p < 0,0083$) (Figura 1).

Los valores de la FC del Grupo F 3 minutos pos inducción y 1 y 3 minutos pos bloqueo neuromuscular fueron menores que el valor de control ($p < 0,0083$) (Figura 1).

Los valores de la FC del Grupo E 3 minutos pos inducción y 1 y 3 minutos pos bloqueo neuromuscular y 10 minutos pos intubación fueron menores que el valor de control ($p < 0,0083$) (Figura 1).

Alteraciones de la presión arterial promedio

Los valores basales de la PAP no fueron diferentes significativamente entre los grupos ($p > 0,0083$) (Figura 2).

Los grupos L y F no tuvieron alteraciones significativas de la PAP en comparación con el Grupo C ($p < 0,0083$) (Figura 2).

Los valores de la PAP en los minutos 2, 3 y 4 pos intubación fueron menores en el Grupo E en comparación con el Grupo C ($p < 0,0083$) (Figura 2).

Cuando los grupos fueron comparados entre sí, los valores de la PAP en los minutos 1 y 3 pos inducción y bloqueo neuromuscular y 10 minutos pos intubación fueron menores que los valores de control, mientras que el valor de la PAP 1 minuto después de la intubación fue mayor ($p < 0,0083$) (Figura 2).

En el Grupo L, el valor de control de la PAP fue significativamente menor que los valores de la PAP en los minutos 1 y 3 pos inducción, 1 minuto después de la administración del bloqueo neuromuscular y 5 y 10 minutos pos intubación ($p < 0,0083$) (Figura 2).

En el Grupo F, el valor de control de la PAP fue significativamente menor que los valores de la PAP en los minutos 1 y 3 pos inducción y administración del bloqueo neuromuscular y 4, 5 y 10 minutos pos intubación ($p < 0,0083$) (Figura 2).

En el Grupo E, el valor de control de la PAP fue significativamente menor que los valores de la PAP en los minutos 1 y 3 pos inducción y administración del bloqueo neuromuscular; y 3, 4, 5 y 10 minutos pos intubación ($p < 0,0083$) (Figura 2).

Tabla 1 Datos Demográficos y Antropométricos de los Grupos.

	Grupo C (n = 20)	Grupo L (n = 20)	Grupo F (n = 20)	Grupo E (n = 20)
Edad (años)	33,75 ± 10,65	34,50 ± 9,97	35,25 ± 6,31	34,70 ± 6,23
Peso (kg)	75,40 ± 9,89	74,50 ± 9,54	75,85 ± 8,45	73,90 ± 10,34
Altura (cm)	170,10 ± 8,57	169,55 ± 8,00	169,00 ± 6,04	170,90 ± 7,62
ASA (n, %)				
I	17 (85%)	15 (75%)	16 (80%)	15 (75%)
II	3 (15%)	5 (25%)	4 (20%)	5 (25%)
Sexo (n, %)				
F	9 (45%)	9 (45%)	8 (40%)	8 (40%)
M	11 (55%)	11 (55%)	12 (60%)	12 (60%)

ASA: Sociedad Norteamericana de Anestesiólogos; F: Femenino; M: Masculino.

Tabla 2 Datos Bioquímicos de los Grupos.

	Valores normales	Grupo C (n = 20)	Grupo L (n = 20)	Grupo F (n = 20)	Grupo E (n = 20)
Sodio (mmol.L ⁻¹)	136-145	143,10 ± 3,17	142,95 ± 2,39	143,05 ± 1,95	144,50 ± 1,79
Potasio (mmol.L ⁻¹)	3,5-5,5	4,43 ± 0,46	4,37 ± 0,42	4,56 ± 0,34	4,45 ± 0,32
Cloro (mmol.L ⁻¹)	98-110	104,38 ± 3,18	105,30 ± 3,14	105,93 ± 2,89	106,03 ± 2,69
Calcio (mg.dL ⁻¹)	8,4-10,2	9,37 ± 0,51	9,23 ± 0,46	9,36 ± 0,42	9,52 ± 0,43
Magnesio (mg.dL ⁻¹)	1,3-2,7	2,14 ± 0,19	2,12 ± 0,17	2,06 ± 0,07	2,16 ± 0,17

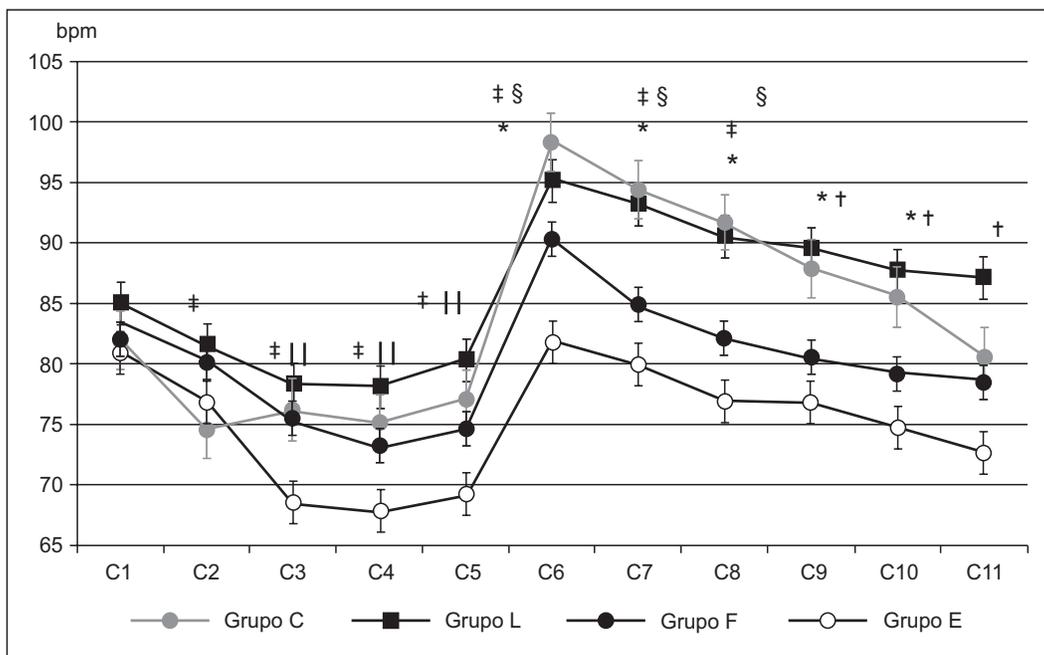


Figura 1 Alteraciones de la FC (lpm).

P1 = Control, P2 = 1 minuto pos inducción anestésica; P3 = 3 minutos pos inducción anestésica; P4 = 1 minuto pos administración de relajante muscular; P5 = 3 minutos pos administración de relajante muscular; P6 = 1 minuto pos intubación endotraqueal; P7 = 2 minutos pos intubación endotraqueal; P8 = 3 minutos pos intubación endotraqueal; P9 = 4 minutos pos intubación endotraqueal; P10 = 10 minutos pos intubación endotraqueal.

*: $p < 0,0083$ entre los grupos P y E; †: $p < 0,0083$ entre los grupos L y E;

‡: $p < 0,0083$ entre los valores de control en el Grupo C; §: $p < 0,0083$ entre los valores de control en el Grupo L; ||: $p < 0,0083$ entre los valores de control en el Grupo F; ¶: $p < 0,0083$ entre los valores de control en el Grupo E.

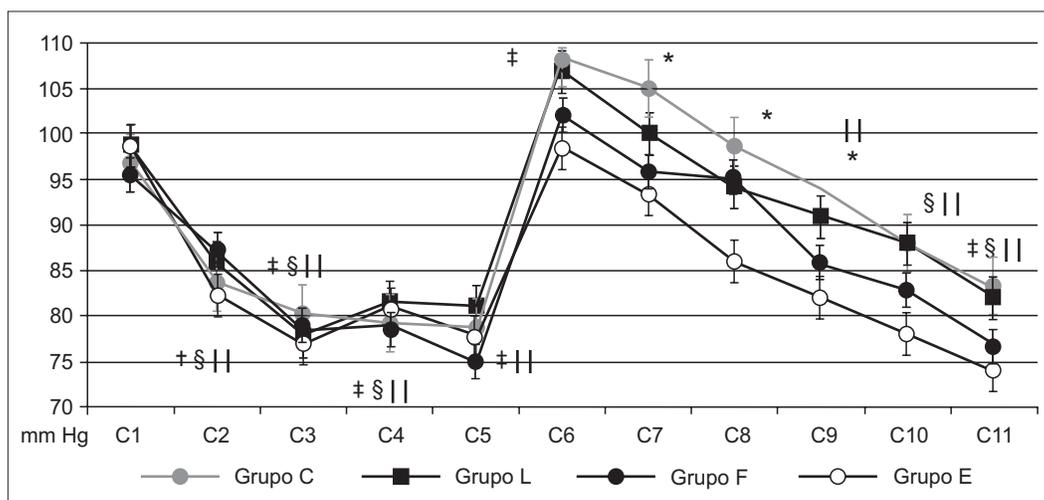


Figura 2 Alteraciones de la PAP (mm Hg).

P1 = Control, P2 = 1 minuto pos inducción anestésica; P3 = 3 minutos pos inducción anestésica; P4 = 1 minuto pos administración de relajante muscular; P5 = 3 minutos pos administración de relajante muscular; P6 = 1 minuto pos intubación endotraqueal; P7 = 2 minutos pos intubación endotraqueal; P8 = 3 minutos pos intubación endotraqueal; P9 = 4 minutos pos intubación endotraqueal; P10 = 10 minutos pos intubación endotraqueal.

*: $p < 0,0083$ entre los grupos P y E; ‡: $p < 0,0083$ entre los valores de control en el Grupo C; §: $p < 0,0083$ entre los valores de control en el Grupo L; ||: $p < 0,0083$ entre los valores de control en el Grupo F; ¶: $p < 0,0083$ entre los valores de control en el Grupo E.

Alteraciones en SpO_2 y $ETCO_2$

El análisis estadístico intragrupo e intergrupos no arrojó diferencia significativa con relación a la SpO_2 y $ETCO_2$ ($p > 0,0083$).

Alteraciones electrocardiográficas

Todos los pacientes incluidos en el estudio tenían un ritmo sinusal. Ningún paciente tuvo bloqueo atrioventricular o de la rama cardíaca, latido prematuro atrial o ventricular, taquiarritmia o bradiarritmia. Cuando los registros de ECG fueron analizados, no fue observada diferencia significativa en términos de variaciones de los intervalos PR y entre los grupos ($p > 0,0083$).

Alteraciones en la dispersión de la onda P

Los registros de control del ECG fueron similares en cuanto a la duración de la DOP ($p > 0,0083$) (Figura 3).

Las duraciones de la DOP no fueron diferentes significativamente entre los Grupos L, M y P en ninguno de los tiempos de mensuración ($p > 0,0083$) (Figura 3).

Los valores de la DOP mensurados en el Grupo E en los minutos 5 y 10 pos intubación fueron significativamente menores que los del Grupo C ($p < 0,0083$) (Figura 3).

Los registros de control del ECG fueron similares en cuanto a la duración de la DOP ($p > 0,0083$) (Figura 3).

Cuando los grupos fueron comparados entre sí, mientras no hubo diferencia significativa entre las duraciones de control de la DOP en todos los tiempos mensurados ($p > 0,0083$), las

duraciones de la DOP en el Grupo C en los minutos 5 y 10 pos intubación fueron más largas que las de control ($p < 0,0083$) (Figura 3).

Alteraciones en el Qtc

La duración del QTc en los registros de control del ECG fue similar entre los grupos ($p > 0,0083$) (Figura 4). Los grupos L y P no tenían diferencia significativa en cuanto a la duración del QTc ($p > 0,0083$) (Figura 4).

La duración del intervalo QTc medida 1 minuto pos inducción en el Grupo F fue significativamente más corta que en el Grupo C ($p < 0,0083$) (Figura 4).

Las duraciones del QTc medidas 1 minuto pos inducción y 5 minutos pos intubación en el Grupo E, fueron significativamente más cortas que en el Grupo C ($p < 0,0083$) (Figura 4).

Cuando los grupos fueron comparados entre sí, las duraciones del QTc 1 minuto pos inducción y 5 minutos pos intubación fueron significativamente más largas que la duración de control en el Grupo C ($p < 0,0083$) (Figura 4).

La duración del intervalo QTc medida 1 minuto pos inducción en el Grupo F fue significativamente más corta que la del control ($p < 0,0083$) (Figura 4).

Aunque el Grupo L haya presentado una duración del intervalo QTc más corta pos inducción y más larga pos intubación, las duraciones del QTc en todos los tiempos de mensuración no fueron diferentes significativamente en comparación con los valores de control ($p > 0,0083$). Igualmente, las duraciones del QTc en todos los tiempos de mensuración no fueron diferentes significativamente en comparación con los valores de control en el Grupo E ($p > 0,0083$).

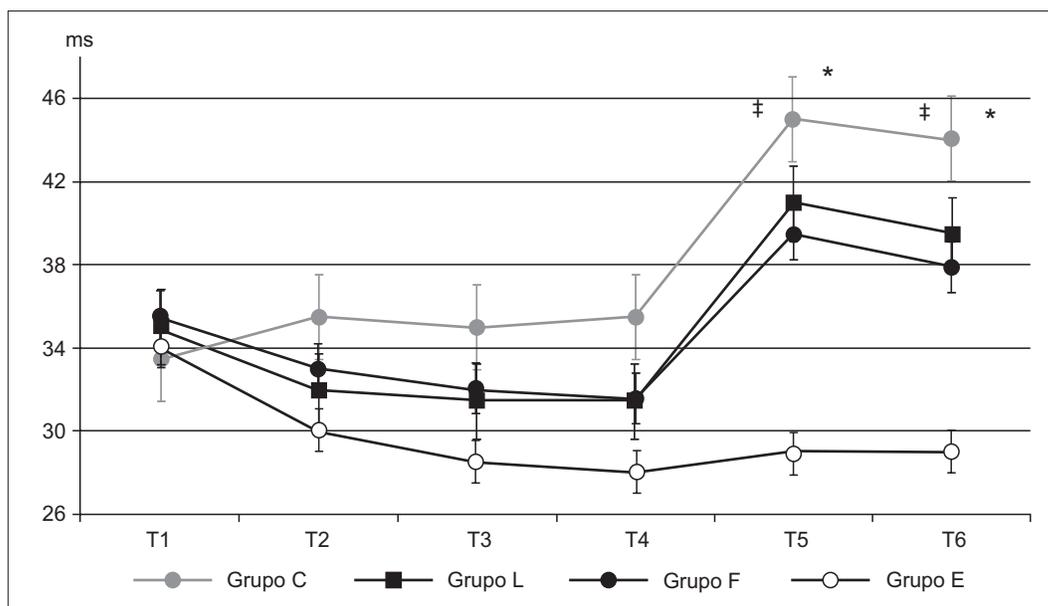


Figura 3 Alteraciones de la DOP (ms).

T1 = Control, T2 = 1 minuto pos inducción anestésica; T3 = 3 minutos pos inducción anestésica; T4 = 3 minutos pos administración de relajante muscular; T5 = 5 minutos pos intubación endotraqueal; T6 = 10 minutos pos intubación endotraqueal.

*: $p < 0,0083$ entre los grupos P y E; ‡: $p < 0,0083$ entre los valores de control en el Grupo C.

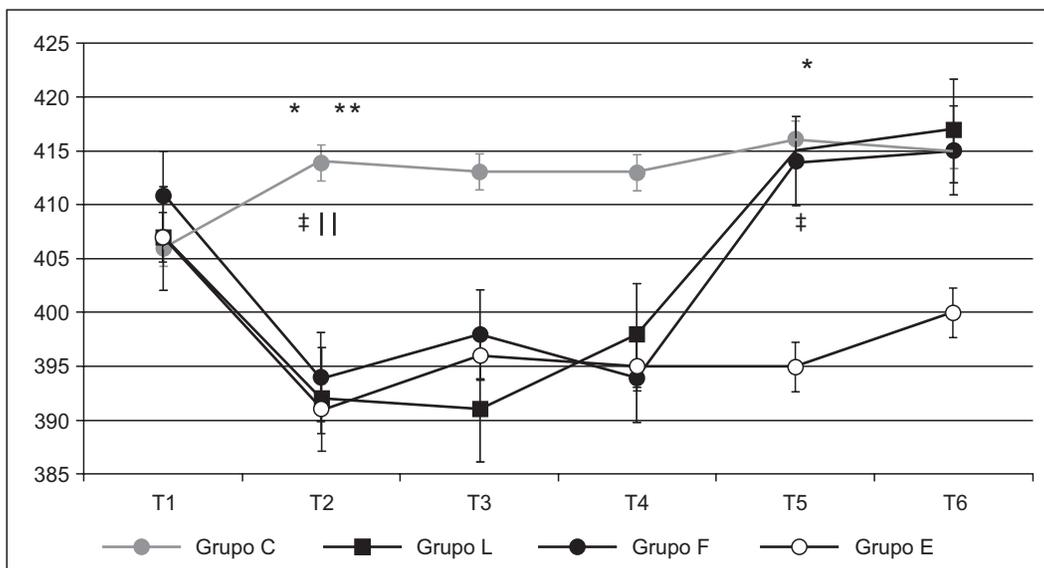


Figura 4 Alteración del intervalo QTc (ms).

T1 = Control, T2 = 1 minuto pos inducción anestésica; T3 = 3 minutos pos inducción anestésica; T4 = 3 minutos pos administración de relajante muscular; T5 = 5 minutos pos intubación endotraqueal; T6 = 10 minutos pos intubación endotraqueal.

*: $p < 0,0083$ entre los grupos P y E; **: $p < 0$, entre los grupos P y F; †: $p < 0,0083$ entre los valores de control en el Grupo C; ‡: $p < 0,0083$ entre los valores de control en el Grupo F.

Discusión

Como resultado de este estudio prospectivo, aleatorio y doble ciego de los efectos de lidocaína, fentanilo y esmolol en las alteraciones hemodinámicas y electrocardiográficas secundarias a la intubación, determinamos que el esmolol tuvo efectos protectores para la taquicardia, aumento de la PAP y prolongamiento de las duraciones de la DOP y QTc.

Aumentos importantes pueden ocurrir en la PA, FC y en las concentraciones plasmáticas de catecolaminas durante la laringoscopia y la intubación endotraqueal²³. Alteraciones en los parámetros hemodinámicos pueden conllevar a la isquemia del miocardio, al infarto, arritmia y hemorragia cerebral en pacientes con enfermedad arterial coronaria, hipertensión o enfermedad cerebrovascular^{24,25}.

Aumentos importantes pueden ocurrir en la PA, FC y concentraciones plasmáticas de catecolaminas durante la laringoscopia e intubación endotraqueal²³. Alteraciones en los parámetros hemodinámicos pueden conllevar a la isquemia del miocardio, al infarto, arritmia y hemorragia cerebral en pacientes con enfermedad arterial coronaria, hipertensión o enfermedad cerebrovascular^{24,25}.

Prys-Roberts y col.²⁶ relataron que la taquicardia refleja e hipertensión secundarias a dos estímulos diferentes y seguidos, manifestados durante la laringoscopia, aumentan con la intubación y se resuelven rápidamente cuando la sonda endotraqueal se pone y el laringoscopio se retira; sin embargo, las arritmias concomitantes continúan.

Estudios anteriores hechos con el objetivo de suprimir las respuestas hemodinámicas que acompañan la laringoscopia y la intubación traqueal relataron el uso de bloqueos de los nervios glosofaríngeo y laringeos superiores, lidocaína tópica o sistémica, niveles profundos de anestesia con anestesia venosa o inhalatoria, opioides^{27, 28}, sulfato de magnesio,

vasodilatadores²⁹, canales de calcio³⁰, bloqueantes de los receptores adrenérgicos α o β ^{27,29,31}. Por otro lado, estudios que comparan la lidocaína, fentanilo y esmolol para suprimir las respuestas hemodinámicas a la intubación son limitados.

Helfman y col.²⁷ administraron 200 μg de lidocaína, 200 μg o 150 mg de esmolol antes de la inducción anestésica e indujeron la anestesia con 4-6 mg.kg^{-1} de tiopental y 1-1,5 mg.kg^{-1} de succinilcolina en su estudio. Los autores concluyeron que los tres fármacos fueron eficaces para bloquear el aumento de la presión arterial sistólica en comparación con el placebo. Además de eso, los investigadores relataron que solamente el grupo esmolol obtuvo una protección estable y confiable contra el aumento de la FC y de la presión arterial sistólica.

Feng y col.³² compararon los efectos hemodinámicos de la administración de 2 mg.kg^{-1} de lidocaína, 3 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ de fentanilo o 2 mg.kg^{-1} de esmolol antes de la inducción anestésica con 5 mg.kg^{-1} de tiopental y 1,5 mg.kg^{-1} de succinilcolina. Los autores concluyeron que solamente el esmolol previno el aumento de la FC y de la presión arterial relacionada con la intubación. Relataron que el fentanilo logró suprimir el aumento de la presión arterial, pero no el de la FC, mientras la lidocaína no logró suprimir la respuesta a la laringoscopia.

Ugur y col.³³, en un estudio similar, compararon 1,5 mg.kg^{-1} de esmolol, 1 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ de fentanilo y 1,5 mg.kg^{-1} de lidocaína con relación a las respuestas hemodinámicas a la intubación. Los autores llegaron a la conclusión de que el esmolol administrado 2 minutos antes de la intubación fue el agente más eficaz para prevenir el aumento de la FC y el producto de la tasa de presión.

En el presente estudio, determinamos que el esmolol fue el agente más eficiente para deprimir la respuesta refleja a la laringoscopia y a la intubación traqueal, lo que corresponde a estudios anteriores^{27,32,33}.

El prolongamiento del intervalo QT puede causar arritmias, como taquicardia ventricular polimórfica o fibrilación ventricular. Como el intervalo QT cambia junto con la frecuencia cardíaca (aumenta con la bradicardia y disminuye con la taquicardia), independientemente de otros factores, el intervalo QT corregido de acuerdo con la frecuencia cardíaca fue relatado. Incluso cuando un intervalo QTc de 440 milisegundos sea considerado prolongado, las arritmias graves generalmente se dan con un intervalo QTc de 600 milisegundos o más^{1,5,6,15,34}. La duración prolongada del QRS y el aumento en la dispersión de la repolarización demostraron aumentar el riesgo de muerte cardíaca arritmica en pacientes con enfermedad arterial coronaria^{1,5,35}. Por tanto, la prevención del aumento de la FC, PAP, duraciones de la DOP y QTc son prioridades importantes para la inducción anestésica en pacientes con duraciones prolongadas de QT, QTc y DOP.

Estudios anteriores han demostrado que el intervalo QTc puede estar prolongado en condiciones como la diabetes mellitus¹⁰, prehipertensión¹², hemorragia subaracnoidea⁶, desnutrición⁵, obesidad¹⁴ y el síndrome metabólico¹⁵. Los intervalos QTc también se prolongan después de la laringoscopia y de la intubación traqueal^{1,2}. Por tanto, en pacientes con el intervalo QTc prolongado, la elección del anestésico y de fármacos adyuvantes es importante. Existen relatos anteriores que dan cuenta de que los agentes anestésicos inhalatorios, como el desflurano, sevoflurano, enflurano, isoflurano o el halotano, prolongan la duración del intervalo QTc^{1,3,4,17}. El etomidato y el midazolam no tienen un efecto sobre la repolarización ventricular^{3,17}; pero no son medicamentos populares para la inducción anestésica. Como un agente anestésico intravenoso, el propofol es una elección popular para la inducción anestésica en pacientes con intervalos QT, QTc y DOP prolongados, porque provoca el prolongamiento mínimo de esos intervalos¹. En el presente estudio, usamos el propofol como agente de inducción y elegimos un relajante muscular con el mínimo efecto colateral cardiovascular^{1,16}.

Se conoce que la laringoscopia y la intubación traqueal aumentan significativamente la duración del QTc^{1,4,16-18}. Estudios anteriores demostraron que el esmolol¹⁶, la lidocaína¹⁷ y el fentanilo^{4,18} atenuaron el prolongamiento del intervalo QT asociado con la intubación traqueal. Sin embargo, estudios comparativos de los efectos de lidocaína, fentanilo y esmolol en la duración del intervalo QTc durante la laringoscopia y la intubación traqueal son limitados^{4,16-18}. Aunque los intervalos QTc pos intubación y laringoscopia no hayan mostrado una diferencia significativa entre los grupos lidocaína, fentanilo y esmolol en el presente estudio, cuando los resultados fueron comparados con los del grupo control, pudimos verificar que el esmolol fue el agente más eficaz para prevenir el prolongamiento del intervalo QTc pos intubación.

Se conoce que los efectos de la lidocaína en los cardiomiocitos son inadecuados para prevenir la repolarización cardíaca³⁶. A causa de sus características antiarrítmicas, la lidocaína es usada en el tratamiento de perturbaciones del ritmo cardíaco de origen ventricular³⁷. En un estudio anterior que evaluó el efecto de la lidocaína en el prolongamiento del intervalo QTc asociado con la intubación traqueal¹⁷, se especuló que ese efecto puede estar asociado con la activación protectora del sistema simpático secundaria a la manipulación de las vías aéreas y por lo tanto, con la inhibición de la repolarización prolongada¹⁷. Sin embargo, la literatura sobre el asunto es confusa. Otros estudios demostraron que la administración de la lidocaína antes de la intubación logró suprimir la actividad simpática relacionada con la laringoscopia y con la intubación^{27,32,33,38}. Además, aumentos significativos de la PAP fueron observados en los grupos lidocaína pos intubación

del estudio hecho por Owczuk y col.¹⁷, lo que nos hace pensar en la posibilidad de que la lidocaína no sea suficientemente eficaz para inhibir la activación simpática.

Los estudios anteriores del uso del fentanilo para el intervalo QT son controversiales^{39,40}. Wilton y col.³⁹ relataron que el fentanilo fue asociado a una reducción del intervalo QTc en un paciente con el síndrome del QT largo. Sin embargo, otro estudio sobre el tema demostró que hubo un prolongamiento del intervalo QT después de la inyección de fentanilo en pacientes sometidos a la cirugía de revascularización de injerto coronario⁴⁰.

Sabemos que los beta-bloqueantes, como el metoprolol y el atenolol, son reductores de la respuesta cardiovascular a la estimulación simpática y por tanto, pueden prevenir las arritmias. Los efectos antisimpáticos y anti-isquémicos de los beta-bloqueantes pueden causar la disminución de la duración del QTc¹⁶. Erdil y col.¹⁶ y Korpinen y col.⁴¹ relataron que el esmolol acorta el intervalo QTc posterior a la laringoscopia y a la intubación. Sin embargo, otros estudios⁴²⁻⁴⁵ relatan que el esmolol impidió el prolongamiento del intervalo QTc después de la administración de anestésicos venosos, pero no después de la laringoscopia e intubación.

Por otra parte, la administración del esmolol puede producir una reducción clínicamente significativa de la FC y PAP^{46,47}. Esos efectos pueden causar la depresión hemodinámica, lo que puede aumentar la isquemia del miocardio en pacientes susceptibles, especialmente en combinación con agentes inductores de anestesia⁴¹. Sin embargo, no observamos ninguna complicación hemodinámica asociada con el esmolol.

Nuestra opinión es que las diferencias entre los estudios pueden ser atribuidas a la distribución del sexo de los pacientes, estado de los pacientes premedicación y uso de diferentes agentes y adyuvantes en la inducción anestésica y en los períodos de mantenimiento.

Las sustancias anestésicas pueden afectar la dispersión de la onda P (DOP).

Existen relatos comentando que la anestesia general con el sevoflurano prolonga la DOP, con el desflurano no produce ningún efecto en la DOP y con el propofol acorta la DOP^{1,48,49}. Los intervalos de la DOP también se prolongan después de la laringoscopia e intubación traqueal¹. No obstante, por lo que sabemos, no hay datos sobre la evaluación de los efectos de la lidocaína, el fentanilo y el esmolol en el prolongamiento de la DOP causados por la laringoscopia e intubación traqueal.

Descubrimos que hubo un prolongamiento de la DOP en el grupo control después de la laringoscopia e intubación traqueal. Aunque las duraciones de la DOP hayan sido prolongadas pos intubación en los grupos lidocaína y fentanilo, cuando se comparan con los valores de control, esas duraciones no fueron significativamente prolongadas en ambos grupos. Al contrario, las duraciones de la DOP pos intubación fueron significativamente diferentes entre los grupos control y esmolol. Por tanto, solamente el esmolol suprimió el prolongamiento en la duración de la DOP pos intubación. Hay relatos que dan cuenta de que los agentes β -bloqueantes, como el nebivolol^{50,51}, el atenolol^{51,52} y el metoprolol⁵³, lograron hacer volver la duración de la DOP a los valores normales, en casos donde estuvo prolongada por varias razones. En primer lugar, la mayoría de esos agentes no está disponible bajo la forma intravenosa para ser usada en inducción anestésica; en segundo lugar, el esmolol tiene la vida media de eliminación más rápida entre esos agentes, lo que lo convierte en un agente muy adecuado para los procedimientos de corta duración.

Limitaciones del estudio

Una de las limitaciones de nuestro estudio fue el cálculo manual de la DOP en el papel del ECG. Además, evaluamos solamente las alteraciones de la DOP, QT y QTc en la inducción de la anestesia. Por tanto, puede ser útil para futuros estudios incluir todo el proceso perioperatorio, con el monitoreo por Holter que, con su alta cualidad, probablemente documentaría cualquier aumento en la tasa de arritmias atriales y ventriculares¹.

Concluimos que la administración de esmolol antes de la intubación previene la taquicardia, el aumento de la PAP y las duraciones de la DOP y QTc causadas por la laringoscopia e intubación traqueal. El esmolol puede ser usado para la inducción anestésica en pacientes con predisposición a arritmias preoperatorias y en aquellos cuyas duraciones de la DOP y QTc estén prolongadas en sus ECGs preoperatorios.

Referencias

- Hanci V, Aydin M, Yurtlu BS, et al. - Anesthesia induction with sevoflurane and propofol: evaluation of P-wave dispersion, QT and corrected QT intervals. *Kaohsiung J Med Sci.* 2010;26:470-477.
- Ugur B, Yüksel H, Odabasi AR, Ogurlu M, Onbasili A, Aydin ON - Effects of intravenous lidocaine on QTd and HRV changes due to tracheal intubation during sevoflurane induction. *Int Heart J.* 2006;47:597-606.
- Owczuk R, Wujtewicz MA, Sawicka W, et al. - Effect of anaesthetic agents on p-wave dispersion on the electrocardiogram: comparison of propofol and desflurane. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008;35:1071-1076.
- Chang DJ, Kweon TD, Nam SB, et al. - Effects of fentanyl pretreatment on the QTc interval during propofol induction. *Anaesthesia.* 2008;63:1056-1060.
- Hanci V, Ayoğlu H, Yurtlu S, et al. - An evaluation of P wave dispersion, QT, QTc and QTc dispersion intervals on the electrocardiograms of malnourished adults. *Anaesth Inten Care.* 2010;38:122-127.
- Hanci V, Gül S, Dogan SM, et al. - Evaluation of P wave and QTc dispersion in subarachnoid hemorrhage. *Anaesth Inten Care.* 2010;38:128-132.
- Chandy J, Nakai T, Lee RJ, et al. - Increases in P wave dispersion predict postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg.* 2004;98:303-310.
- Dagdelen S, Toraman F, Karabulut H, et al. - The value of P dispersion on predicting atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: effect of magnesium on P dispersion. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2002;7:211-218.
- Yazici M, Ozdemir K, Altunkeser BB, et al. - The effect of diabetes mellitus on the P-Wave dispersion. *Circ J.* 2007; 71:880-883.
- Stettler C, Bearth A, Allemann S, et al. - QTc interval and resting heart rate as long-term predictors of mortality in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 23-year follow-up *Diabetologia.* 2007;50:186-194.
- Cagirci G, Cay S, Karakurt O, et al. - P-Wave dispersion increases in prehypertension. *Blood Press.* 2009;18:51-54.
- Dogru MT, Güneri M, Tireli E, et al. - QT interval and dispersion differences between normal and prehypertensive patients: effects of autonomic and left ventricular functional and structural changes. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2009;9:15-22.
- Kosar F, Aksoy Y, Ari F, et al. - P-wave duration and dispersion in obese subjects. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2008;13:3-7.
- Bezante GP, Scopinaro A, Papadia F, et al. - Biliopancreatic diversion reduces QT interval and dispersion in severely obese patients. *Obesity.* 2007;15:1448-54.
- Hanci V, Yurtlu S, Aydin M, et al. - Preoperative abnormal P and QTc dispersion intervals in patients with metabolic syndrome. *Anesth Analg.* 2011;112:824-827.
- Erdil F, Demirbilek S, Begec Z, Ozturk E, But A, Ozcan Ersoy M. The effect of esmolol on the QTc interval during induction of anaesthesia in patients with coronary artery disease. *Anaesthesia.* 2009;64:246-250.
- Owczuk R, Wujtewicz MA, Sawicka W, et al. - The effect of intravenous lidocaine on QT changes during tracheal intubation. *Anaesthesia.* 2008;63:924-931.
- Cafiero T, Di Minno RM, Di Iorio C - QT interval and QT dispersion during the induction of anesthesia and tracheal intubation: a comparison of remifentanyl and fentanyl. *Minerva Anestesiol.* 2011;77:160-165.
- Baral BK, Bhattarai BK, Rahman TR, Singh SN, Regmi R - Perioperative intravenous lidocaine infusion on postoperative pain relief in patients undergoing upper abdominal surgery. *Nepal Med Coll J.* 2010;12:215-220.
- Inomata S, Maeda T, Shimizu T, Satsumae T, Tanaka M - Effects of fentanyl infusion on tracheal intubation and emergence agitation in preschool children anaesthetized with sevoflurane. *Br J Anaesth.* 2010;105:361-367.
- Amr YM, Amin SM - Effects of preoperative oral beta blocker versus intraoperative nitroprusside or esmolol on quality of surgical field during tympanoplasty. *J Clin Anesth.* 2011;23:544-548.
- Acampa M, Lazzerini PE, Guideri F, et al. - Homocysteine and P wave dispersion in patients with heart transplantation. *Clin Transplant.* 2011;25:119-125.
- Derbyshire DR, Chmielewski A, Fell D, Vater M, Achola K, Smith G - Plasma catecholamine responses to tracheal intubation. *Br J Anaesth.* 1983;55:855-860.
- Thomson IR - The hemodynamic response to intubation: a perspective. *Can J Anaesth.* 1989; 36:367-369.
- Kovac AL - Controlling the hemodynamic response to laryngoscopy and endotracheal intubation. *J Clin Anesth.* 1996; 8:63-79.
- Prys-roberts C, Greene LT, Meloche R - Studies of anaesthesia in relation to hypertension II: haemodynamic consequences of induction and endotracheal intubation. *Br J Anaesth.* 1971;43:531-546
- Helfman MS, Gold IM, DeLisser AE - Which drug prevents tachycardia and hypertension associated with tracheal intubation: lidocaine, fentanyl or esmolol. *Anesth Analg.* 1991;72:482-486.
- 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;90:161-167.
- Van den Berg AA, Sava D, Honjol NM - Attenuation of hemodynamic responses to noxious stimuli in patients undergoing cataract surgery. A comparison of magnesium sulphate, esmolol, lidocaine, nitroglycerine and placebo given i.v. with induction of anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 1997;14:134-147.
- Tan PH, Yang LC, Shih HC - Combined use of esmolol and nicardipine to blunt the hemodynamic changes following laryngoscopy and tracheal intubation. *Anaesthesia.* 2002;57:1195-212.
- Muzzi DA, Susan B, Losasso JT - Labetalol and Esmolol in the control of hypertension after intracranial surgery. *Anesth Analg.* 1990;70:68-71.
- Feng CK, Chan KH, Liu KN, Or CH, Lee TY - A comparison of lidocaine, fentanyl, and esmolol for attenuation of cardiovascular response to laryngoscopy and tracheal intubation. *Acta Anaesthesiol Sin.* 1996;34:61-67.
- Ugur B, Ogurlu M, Gezer E, Nuri Aydin O, Gürsoy F - Effects of esmolol, lidocaine and fentanyl on haemodynamic responses to endotracheal intubation: a comparative study. *Clin Drug Investig.* 2007;27:269-277.
- Owczuk R, Sawicka W, Wujtewicz MA, Kawecka A, Lasek J, Wujtewicz M - Influence of spinal anesthesia on corrected QT interval. *Reg Anesth Pain Med.* 2005;30:548-552.
- Zareba W, Moss AJ, le Cessie S - Dispersion of ventricular repolarization and arrhythmic cardiac death in coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1994;74:550-553.
- Newman D - Overview of lidocaine. *Cardiac Electrophysiology Review.* 2000;4:248-250.
- Khan IA, Gowda RM - Novel therapeutics for treatment of long-QT syndrome and torsade de pointes. *Int J Cardiol.* 2004;95:1-6.

38. Lin PL, Wang YP, Chou YM, Chan HL, Huang HH - Lack of intravenous lidocaine effects on HRV changes of tracheal intubation during induction of general anesthesia. *Acta Anaesthesiologica Sinica*. 2001;39:77-82.
39. Wilton NC, Hantler CB - Congenital long QT syndrome: changes in QT interval during anesthesia with thiopental, vecuronium, fentanyl, and isoflurane. *Anesth Analgesia*. 1987;66:357-360.
40. Lischke V, Wilke HJ, Probst S, Behne M, Kessler P - Prolongation of the QT-interval during induction of anesthesia in patients with coronary artery disease. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1994;38:144-148.
41. Korpinen R, Simola M, Saanivaara L - Effect of esmolol on the hemodynamic and electrocardiographic changes during laryngomicroscopy under propofol-alfentanil anesthesia. *Acta Anaesthesiol Belg*. 1998;49:123-132.
42. Korpinen R, Saanivaara L, Siren K - QT interval of the ECG, heart rate and arterial pressure during anaesthetic induction: comparative effects of alfentanil and esmolol. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1995;39:809-813.
43. Korpinen R, Saarnivaara L, Siren K, Sarna S - Modification of the haemodynamic responses to induction of anaesthesia and tracheal intubation with alfentanil, esmolol and their combination. *Can J Anaesthesia*. 1995;42:298-304.
44. Korpinen R, Simola M, Saarnivaara L - Effect of esmolol on the heart rate, arterial pressure and electrocardiographic changes during laryngomicroscopy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997;41:371-375.
45. Korpinen R, Klemola UM, Simola M, Toivonen H - The electrocardiographic and hemodynamic effect of metohexital and propofol with and without esmolol. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50:188-192.
46. Alexander R, Binns J, Hetreed M - A controlled trial of the effects of esmolol on cardiac function. *Br J Anaesthesia*. 1994;72:594-595.
47. Sharma S, Mitra S, Grover VK, Kalra R - Esmolol blunts the haemodynamic responses to tracheal intubation in treated hypertensive patients. *Can J Anaesthesia*. 1996;43:778-782.
48. Kazanci D, Unver S, Karadeniz U, et al. - A comparison of the effects of desflurane, sevoflurane and propofol on QT, QTc, and P dispersion on ECG. *Ann Card Anaesth*. 2009;12:107-112.
49. Owczuk R, Wujtewicz MA, Sawicka W, et al. - Effect of anaesthetic agents on p-wave dispersion on the electrocardiogram: comparison of propofol and desflurane. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008;35:1071-1076.
50. Güneş Y, Tuncer M, Güntekin U, Ceylan Y - The effects of nebivolol on P wave duration and dispersion in patients with coronary slow flow. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2009;9:290-295.
51. Tuncer M, Fettser DV, Gunes Y, et al. - Comparison of effects of nebivolol and atenolol on P-wave dispersion in patients with hypertension. *Kardiologia*. 2008;48:42-45.
52. Tuncer M, Gunes Y, Guntekin U, Gumrukcuoglu HA, Eryonucu B - Short-term effects of cilazapril and atenolol on P-wave dispersion in patients with hypertension. *Adv Ther*. 2008;25:99-105.
53. Turgut O, Yilmaz MB, Yilmaz A, Yalta K, Kendirlioglu O, Tandogan I - Acute coronary syndrome: short-term effects of early intravenous metoprolol on maximum P wave duration and P wave dispersion. *Adv Ther*. 2007;24:14-22.