



Perfusiones de agentes anestésicos intravenosos: de la biología molecular a los escenarios clínicos

Dr. Roberto González-Oviedo*

* Anestesiólogo. Cirugía cardiovascular y torácica. Jubilado. Hospital de Cardiología No. 34, IMSS, Monterrey, N.L.

INTRODUCCIÓN

La anestesia en cirugía cardíaca como en cualquier acto anestésico-quirúrgico tiene un punto de vista perioperatorio en donde se debe de conocer al paciente previo a cirugía, poniendo especial énfasis en la cardiopatía que lo lleva a cirugía, el estado clínico, los estudios que llevaron a realizar el diagnóstico, las drogas con las que se encuentra medicado para su control, los exámenes de laboratorio y las enfermedades coadyuvantes. En la actualidad, los pacientes llegan en condiciones de gravedad en su estado clínico, debido a problemas en su detección oportuna de la enfermedad y la mayor frecuencia de reintervenciones. En el caso de la pediatría, la cirugía de mayor complejidad es cada vez a más temprana edad. Intervienen también factores como la mayor longevidad de la población y la alta incidencia de enfermedades crónico-degenerativas.

Las cirugías cardíacas las podemos dividir en las que se realizan con el apoyo de *bypass* cardiopulmonar y en las que no se requiere. Entre estas últimas se encuentra el cierre del conducto arterioso, coartación de aorta y fístulas sistémico-pulmonares, así como la revascularización de miocardio con el apoyo de herramientas para inmovilizar el miocardio solamente en la parte donde se va a realizar la anastomosis de los vasos. Sin embargo, el *bypass* cardiopulmonar se necesita en algunas cirugías de revascularización de miocardio y en todas en las que se realice la apertura de cavidades del corazón, como el cierre de defectos auriculares o ventriculares, plastía o implantación de válvulas cardíacas y la corrección de los defectos congénitos del corazón en pediatría y con menor frecuencia en adultos.

En relación con los pasos en el transoperatorio, debe tenerse especial cuidado en la inducción, sobre todo en

los pacientes con disfunción miocárdica por isquemia o infarto de miocardio, alteraciones en la función valvular, cardiopatías cianógenas o con hipertensión pulmonar, la presencia de arritmias, alteraciones hidroelectrolíticas o por efecto de drogas como los inhibidores de la angiotensina y vasodilatadoras, sin olvidar los fármacos que se dosifican para el control de la diabetes, insuficiencia renal, enfisema pulmonar, etcétera.

Para la reducción de riesgos se requiere de monitoreo invasivo continuo de las variables hemodinámicas, que nos ayuda a realizar un diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno de las alteraciones detectadas, secundarias a un sangrado importante y estimulación de arritmias por manipulación del corazón, en especial durante los preparativos para la conexión del *bypass* cardiopulmonar, en donde la sangre del paciente se mezcla con cristaloides y coloides del llenado de los circuitos, oxigenador y cánulas, momento cuando se alteran la farmacocinética y farmacodinamia de las drogas anestésicas. Durante este tiempo es importante brindar una adecuada perfusión y oxigenación a los tejidos, y posterior a la separación del *bypass* cardiopulmonar se requiere mantener la estabilización hemodinámica, realizar la hemostasia y el cierre del esternón. Es indispensable realizar el adecuado manejo del dolor y, en ciertas ocasiones (si así se planea y respetando las condiciones clínicas del paciente), realizar una extubación temprana, para continuar el manejo en terapia intensiva con una vigilancia hemodinámica similar pero con menores variables que controlar, concentrándose en la vigilancia hemodinámica, manejo de drogas inotrópicas, cronotrópicas o vasoactivas, vigilancia y manejo del sangrado por sondas torácicas, sedación y analgesia hasta el retiro de las sondas y los catéteres de monitoreo hemodinámico.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

HISTORIA DE LA ANESTESIA INTRAVENOSA EN CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

La historia de la anestesia cardíaca está íntimamente relacionada con otros avances en la ciencia, la medicina y la cirugía cardíaca. El primer reporte de anestesia en cirugía cardíaca es el referente al manejo médico de una comisurotomía mitral por Sir Harry Setter en 1925. La anestesia fue administrada por el cirujano Eric Lindsay donde describió: El paciente fue premedicado con morfina y atropina, inducido con «ACE» (una combinación de alcohol absoluto, cloroformo y éter) con mantenimiento con éter vía tubo endotraqueal, con ventilación espontánea y monitoreo de la presión arterial cada cinco minutos. En 1938, Robert Gross reportó el cierre de un conducto arterioso con anestesia administrada por una enfermera empleando ciclopropano. Posteriormente, en 1944 Clarence Crawford realizó la primera reparación de coartación de aorta empleando ciclopropano y óxido nitroso con tubo endotraqueal y ventilación controlada. Fue el Dr. Blalock el responsable del desarrollo de la anestesia cardíaca, al reconocer que se necesitaba de un nivel más profesional del personal responsable de la anestesia en su departamento de cirugía. Así fue como Austin Lamont realizó su entrenamiento en anestesia en la Universidad de Wisconsin y retornó a la Universidad de Hopkins en 1943 para realizar un año después, el 20 de noviembre, ya como director de anestesia del hospital, la primera anestesia cardíaca para una fistula de Blalock-Taussig (fistula entre arteria subclavia y pulmonar).

Posteriormente, entre 1946 y 1950 fue creciendo el papel de los anestesiólogos cardiovasculares en cirugías de niños con cardiopatías congénitas, y son las palabras de Lord Brock las que describen que estos procedimientos involucran una considerable ansiedad, demanda de trabajo, entusiasmo y coraje. Fueron creciendo los avances científicos al crearse los sistemas absorbedores de CO₂, el monitoreo del electrocardiograma y la técnica de hipotermia para disminuir la incidencia de hipoxia cerebral. Fue en San Francisco donde se describió el empleo de oxígeno, óxido nitroso, curare y morfina, lo que más tarde se le llamó anestesia balanceada.

En 1951, Keown publica la anestesia de una comisurotomía mitral empleando premedicación con fenobarbital y morfina, óxido nitroso, anestesia local de nervios intercostales y bolos de morfina adicional, con la controversia del uso de relajantes musculares como curare y succinilcolina. Se recomendaba el uso de ventiladores para que el anestesiólogo tuviera las manos libres, se enfatiza la restricción de líquidos para evitar sobrecargas de volumen, posteriormente sigue la tendencia de la llamada «anestesia ligera» y se intubaba con anestesia tópica y pequeñas dosis de tiopenital, óxido nitroso y morfina. Con monitoreo de presión no invasiva en miembros inferiores y electrocardiografía con el cardiólogo presente.

El primer libro de anestesia para cirugía de corazón se publicó en 1956 por Kenneth Keown, donde enfatiza la creación de un equipo de trabajo entre el cirujano cardiovascular y el anestesiólogo y enumera a los pioneros de la cirugía cardiovascular con sus anestesiólogos con quienes trabajaban.

En 1957, se administra halotano, ya se emplean transductores de presión y se utiliza por primera vez la máquina corazón-pulmón, empleando barbitúricos y narcóticos en bolos.

En la década de los sesentas hubo un auge en la cirugía con circulación extracorpórea; se inicia la cirugía valvular, el bypass aortocoronario y el primer trasplante cardíaco; durante los primeros años de la década, el halotano se empleaba en bajas concentraciones y con el artículo de Lowestein en 1969, donde enfatiza que el uso de la morfina en altas dosis evita la depresión miocárdica. Esta técnica se popularizó llegando a conocerse como «anestesia cardíaca» (morfina más oxígeno y relajantes musculares). Diez años después, el Dr. Theodore H. Stanley realizó un reporte reemplazando a la morfina por fentanylo (también a dosis altas de 50-100 µg/kg), porque la morfina causaba vasodilatación y necesidad de gran volumen de líquidos. En estas fechas se recomendaba mantener al paciente intubado, bajo sedación y adecuada analgesia por 24 horas en el postoperatorio.

En 1978 se fundó la Sociedad de Anestesiólogos Cardiovasculares con grandes avances en la tecnología, monitorización y farmacología cardiovascular. En 1982 se popularizaron las altas dosis de tiopenital para la protección cerebral, tratando de prevenir las disfunciones cerebrales, las cuales disminuyeron cuando se reemplazaron los oxigenadores de burbuja por los de membrana y el uso de bombas centrífugas en lugar de las de rodillo, además del empleo de filtros en el circuito del bypass cardiopulmonar como prevención de embolias cerebrales.

Con los anestesiólogos cardiovasculares unidos se desarrollaron grandes avances, entre los que destacan la implementación de técnicas de *fast-track*, la adaptación de cirugías de revascularización sin circulación extracorpórea, el bypass normotérmico, la revascularización con láser, mejores técnicas de monitorización, entre otros.

La anestesiología cardiovascular fue la primera subespecialidad reconocida, debido a la necesidad de tener un especialista que conociera la fisiopatología de las cardiopatías, con una variedad de técnicas anestésicas que interactuaban con la fisiopatología de la cardiopatía, además de conocer las diferentes tecnologías implementadas en cirugía cardíaca como la hipotermia, la perfusión coronaria, la cardioplejía y la monitorización cardiovascular. Esta experiencia contribuye a las mejoras en la práctica clínica de la anestesia general, sobre todo en el manejo del paciente en estado crítico o el paciente cardiópata para cirugía no cardíaca⁽¹⁾.

EFECTOS HEMODINÁMICOS DE LOS ANESTÉSICOS ENDOVENOSOS

Uno de los objetivos de manejo de los pacientes para cirugía cardíaca es lograr una estabilidad hemodinámica y así disminuir la incidencia de isquemia de miocardio perioperatoria. Los anestésicos que se emplean se eligen según la función de hemodinamia que presente el paciente en el preoperatorio, la experiencia del anestesiólogo y la planeación de extubación temprana. En general, en anestesia cardíaca se recomienda la administración de los fármacos en forma lenta; si el paciente presenta inestabilidad hemodinámica es recomendable, antes de la inducción de la anestesia, la monitorización con electrocardiograma, saturación de oxígeno y la colocación bajo anestesia local y sedación de un catéter para monitorizar la presión arterial en forma continua, para la detección oportuna de arritmias, isquemia de miocardio, hipotensión o hipertensión arterial, para así brindar el tratamiento oportuno.

Existen múltiples estudios del propofol y sus efectos hemodinámicos que iniciaron en el 2001 cuando se publicó que tiene un modesto efecto inotrópico negativo, probablemente mediado por inhibición de los canales tipo L de calcio que modulan la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico; igual que Kanaya et al. que reportan que se incrementa la sensibilidad de las miofibrillas al calcio vía la proteína quinasa y otras investigaciones demostraron que a dosis altas el propofol produce una inhibición de la producción de AMP cíclico, de tal manera que disminuye la respuesta contrátil a la estimulación adrenérgica. Por otro lado, un estudio del efecto de propofol en miocitos humanos no reporta este efecto inotrópico a concentraciones clínicas, y otra publicación que tampoco encontró este efecto inotrópico negativo es la que realizó Srung et al. en donde se asevera que el propofol no altera la reserva contrátil⁽²⁻⁴⁾.

Múltiples estudios han demostrado que el propofol produce disminución de las resistencias vasculares sistémicas por efecto directo sobre la modulación del tono vascular, debido a la estimulación del óxido nítrico en el endotelio vascular y este efecto es menor en pacientes con disfunción endotelial por aterosclerosis o hipertensión arterial. Otro aspecto que se ha demostrado es el efecto de disminución de la actividad simpática por inhibición de mecanismos vasomotores en la medula ventrolateral^(5,6).

Esta inhibición simpática se amplifica en pacientes con actividad alta del sistema nervioso simpático, como los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.

Sobre la vasculatura pulmonar, el propofol atenúa la vaso-dilatación endotelio dependiente al incrementar la sensibilidad de los miofilamentos al calcio. Éste es un efecto benéfico en casos como la tromboembolia pulmonar o la hipertensión pulmonar primaria⁽⁷⁻¹⁰⁾.

El midazolam produce ligeros cambios hemodinámicos que incluyen la disminución de la presión arterial en un 20%, aumento de la frecuencia cardíaca de 15% con un índice cardíaco sin modificación, presentándose pequeñas diferencias a dosis de .2 mg, .25 mg y .3 mg/kg. El midazolam (0.15 mg/kg) y ketamina (1.5 mg/kg) es una combinación para cirugías de emergencia con paciente con inestabilidad hemodinámica.

En relación con el etomidato, muchos estudios han documentado la estabilidad hemodinámica de este fármaco a dosis de .15 a .30 mg/kg; sin embargo, las dosis mayores causan disminución de la presión arterial.

La ketamina produce un aumento de la frecuencia cardíaca, el índice cardíaco, las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares, por incremento de la entrada de calcio en el retículo sarcoplásmico y la liberación de norepinefrina. El gasto cardíaco y la presión arterial aumentan hasta un 25%, produciendo un aumento inaceptable del consumo de oxígeno miocárdico en pacientes con cardiopatía isquémica, siendo rara la aparición de arritmias. Estos efectos son dosis dependientes, secundarias al estímulo sobre el sistema nervioso central y a la inhibición de la recaptación de noradrenalina. Sin embargo, sus propiedades depresoras miocárdicas directas pueden manifestarse cuando se bloquean las respuestas reflejas simpáticas, así las benzodiacepinas pueden minimizar las respuestas cardioestimuladoras. Si este efecto corrector supera al estimulante se puede observar la caída de la presión arterial al inicio de la inducción anestésica⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

Por vía parenteral, intravenosa o subcutánea la administración de ketamina en dosis bajas parece presentar (nivel de evidencia II) beneficios, como atenuar el incremento de la interleucina-6 después de la cirugía de revascularización de miocardio con bypass cardiopulmonar con una sola dosis de .25 mg/kg. La reducción de la incidencia de delirio postoperatorio en dosis preinducción de 0.5 mg/kg, atenuar la activación de neutrófilos, disminución del dolor de la administración de propofol y reducción de los requerimientos de opioides postoperatorios. Pero quizás la mayor utilización de la ketamina es para atenuar la hiperalgesia secundaria a la administración de altas dosis de opioides, además de ser un inductor en casos de choque hipovolémico con pericarditis constrictiva y en ciertas cardiopatías congénitas en las que se requiere de un aumento de resistencias vasculares periféricas.

Una ventaja de los opioides en cirugía cardíaca es la estabilidad cardiovascular; el fentanylo y el sufentanylo tienen similares efectos, y en pacientes críticos se requiere disminuir la dosis por alteraciones en la farmacocinética; sin embargo, el sufentanylo y el remifentanylo presentan mejores resultados que el fentanylo, al presentarse mayor estabilidad hemodinámica, menor empleo de vasodilatadores e inotrópicos y en el objetivo de lograr una entubación temprana exitosa⁽¹⁵⁾.

La dexmedetomidina, un alfa dos agonista adrenérgico de alta especificidad, tiene una rápida distribución por los tejidos con efectos de sedación analgesia sin incrementar la depresión respiratoria de los opioides, reduce la estimulación simpática al estímulo quirúrgico y atenúa la respuesta neuroendocrina durante la cirugía. Se ha demostrado que el uso de la dexmedetomidina tiene una significante reducción en los requerimientos de anestésicos, la dosis de fentanyl fue disminuida de 12.5 a 3.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ que equivalen a un 74% de reducción del requerimiento, en otra investigación encontraron una reducción del 48%. Con las nuevas técnicas de dosis bajas de opioides, para realizar una extubación temprana, la administración de dexmedetomidina logra una reducción en la dosis de inductor, opioides y relajantes musculares, y en el postoperatorio permite continuar con una sedación sin deprimir la frecuencia respiratoria y en algunos estudios se ha visto una reducción en la dosis analgésica de la morfina.

En anestesia cardíaca el uso de dexmedetomidina ayuda a controlar la taquicardia e hipertensión arterial, factores que aumentan el consumo de oxígeno por el miocardio en el paciente coronario isquémico. La dosis administrada es de gran importancia, ya que si se indica una alta dosis se puede presentar hipertensión arterial y bradicardia, por lo que se recomienda en pacientes susceptibles a complicarse por estas alteraciones hemodinámicas el administrar a dosis entre .2-.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ sin dosis de impregnación, sobre todo en patologías como hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad del tronco coronario izquierdo, estenosis mitral severa y en insuficiencia aórtica y tricuspídea⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

BYPASS CARDIOPULMONAR Y ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA

La farmacocinética de los anestésicos se basa en un modelo tricompartimental en donde existe la distribución del fármaco en compartimento central (V1), compartimento de órganos con alta perfusión sanguínea (V2) y compartimento de órganos de baja perfusión sanguínea (V3). Durante el bypass cardiopulmonar el volumen del compartimento central aumenta en forma súbita al mezclarse el volumen circulante del paciente con el líquido de llenado de los circuitos reservorio y el oxigenador, la máquina para el bypass cardiopulmonar, causando alteraciones en la farmacocinética y farmacodinamia de los anestésicos endovenosos, al alterar la concentración, la distribución y la eliminación. Son múltiples las causas responsables, entre ellas están: la hemodilución, la disminución de proteínas plasmáticas, la hipotensión arterial, la hipotermia, el flujo no pulsátil, la disminución de flujo del circuito pulmonar y la captura de droga por el circuito del bypass, lo cual resulta en una alteración de la concentración de las drogas en relación con lo que se presentaba previamente⁽¹⁸⁻²⁰⁾ (Cuadro I).

Para llenar los circuitos de la máquina de bypass cardiopulmonar se requieren de 1.5-21 de solución cristaloide o puede combinarse con coloide o sangre. Esto resulta en una reducción del hematocrito de alrededor de un 25% y un incremento del volumen plasmático de un 40-50%; esto reduce rápidamente la concentración de las drogas. Igualmente se reducen las concentraciones de albumina y alfa-glicoproteínas que afectan la relación de la droga unida con las proteínas y la fracción libre en plasma, que es la que va a interactuar con los receptores y producir el efecto deseado. El grado de unión a las proteínas depende de la concentración de la droga, la afinidad por las proteínas y la presencia de otras drogas que compitan por la unión con las proteínas (por ejemplo: heparina, anti-coagulante empleado durante el bypass cardiopulmonar).

También existen alteraciones del pH que causan alteraciones en el grado de ionización y en la unión de las drogas a las proteínas.

El flujo no pulsátil y la disminución de perfusión de órganos como el cerebro, el hígado y los riñones implican alteraciones en la distribución y el metabolismo de las drogas. La hipotermia que es empleada durante el bypass cardiopulmonar disminuye el metabolismo así como la actividad enzimática, lo que también altera el metabolismo y excreción de las drogas. Un fenómeno también estudiado es el secuestro de drogas por los circuitos y el oxigenador de la máquina de bypass cardiopulmonar; el que no pase sangre al circuito pulmonar causa que las drogas como el fentanyl sean secuestradas y liberadas al final del mismo al volver a circular sangre por los pulmones. Sobre este tema se ha documentado que el mantener un pH alto aumenta este efecto de secuestro por cambios en la ionización de la droga^(21,22).

En la práctica clínica se ha demostrado una reducción transitoria de la fracción libre y la concentración de las drogas (usualmente menos de cinco minutos) debido a la hemodilución. El volumen de distribución de muchos agentes anestésicos es grande debido a su alta solubilidad en lípidos, por lo que los tejidos tienen un reservorio de la droga administrada previo al inicio del bypass cardiopulmonar, además, como la fracción libre de la droga aumenta por efecto de la disminución de las proteicas, esto restablece el equilibrio farmacodinámico.

Durante el bypass cardiopulmonar se somete a algún grado de hipotermia empleada inicialmente para prevenir eventos neurológicos, más recientemente este efecto ha resultado controversial y últimamente se ha incrementado la práctica de la normotermia. La hipotermia favorece el paso de líquidos del espacio intravascular al intersticial, con lo que se produce una alteración en el volumen de distribución, activa reacción en el sistema endocrino que produce vasoconstricción periférica. A temperaturas nasofaríngeas de 25-30 °C disminuye la actividad enzimática en el hígado y riñón, lo que disminuye el metabolismo de muchos fármacos, los cambios en la perfusión renal resultan en disminución

Cuadro I. Alteraciones fisiológicas durante el *bypass* cardiopulmonar y sus efectos sobre la farmacocinética de los anestésicos.

Proceso farmacocinético	Alteración fisiológica	Efecto de farmacocinética
Absorción	<ul style="list-style-type: none"> Hemodilución y alteraciones del flujo sanguíneo regional 	<ul style="list-style-type: none"> Reducción de absorción de drogas vía oral, intramuscular, subcutánea
Distribución	<ul style="list-style-type: none"> Secuestro pulmonar de drogas Atrapamiento de droga por circuitos de máquina <i>bypass</i> Disminución del flujo sanguíneo pulmonar Hipotensión, alteraciones del flujo sanguíneo regional Hemodilución Disminución de proteínas plasmáticas 	<ul style="list-style-type: none"> Disminución del volumen de distribución e incremento de nivel de concentración de drogas al salir del <i>bypass</i> cardiopulmonar Disminución de distribución pulmonar de drogas e incremento de niveles sistémicos Disminución del volumen de distribución Disminución de concentración plasmática Aumento de fracción libre de las drogas
Eliminación	<ul style="list-style-type: none"> Disminución del flujo sanguíneo hepático Hipotermia Disminución del flujo sanguíneo renal 	<ul style="list-style-type: none"> Disminución de aclaramiento hepático Disminución de depuración de 3%/grado °C de hipotermia Disminución de metabolismo hepático Disminución aclaramiento renal

Cuadro II. Modificaciones de la concentración plasmática de propofol, efectos de la sinergia.

Propofol, concentraciones terapéuticas en el sitio efector intubación	
Concentraciones de propofol en el sitio efector	µg/mL
Sin premedicación	6-9
Premedicación	3-4.5
Mantenimiento con N ₂ O	2-5
Analgesico opiáceo	2-4
Oxígeno	6-9
Respiración adecuada para la emergencia	1-2
Sedación	1-2

de depuración por esta vía, lo cual prolonga el efecto de las drogas y este efecto se invierte durante la fase de recalentamiento, por lo que es habitual ajustar la dosificación de los fármacos con gran volumen de distribución, como el fentanilo o sufentanilo que se redistribuyen antes del inicio de la CEC y permanecen secuestrados a su paso por los pulmones y músculos, y posteriormente su nivel plasmático aumenta tras el recalentamiento y al reiniciar la ventilación del pa-

ciente. En suma, la hemodilución y la hipotermia empleadas durante la CEC producen una serie de modificaciones en la concentración plasmática de los fármacos y en sus sitios de acción, que hacen del manejo farmacológico interesante y complejo, y permite disminuir las dosis de mórfitos, benzodiacepinas y relajantes musculares utilizadas durante la CEC, que al ser fármacos de eliminación rápida, contribuyen a una rápida recuperación postanestésica y disminución del tiempo de ventilación mecánica⁽²³⁾ (Cuadro II).

La comunicación anestesiólogo-perfusionista es fundamental, por ejemplo: si un paciente está hipertenso por un plano anestésico superficial y en lugar de profundizarse el plano anestésico, el perfusionista disminuye el flujo de la circulación extracorpórea (CEC) para disminuir la PAM, la perfusión de los tejidos va a empeorar, ya que estarían con un aporte de oxígeno disminuido por la vasoconstricción simpática, por el contrario, si el anestesiólogo aumenta el aporte de fármacos para disminuir las resistencias vasculares sistémicas (RVS) y mantener una presión arterial media (PAM) no superior a 60 mmHg y el perfusionista aumenta cada vez más el flujo para mantener esa PAM por encima de 80 mmHg, con lo que se presenta un aumento de concentración de fármacos no necesarios para causar el efecto deseado (Figura 1).

Durante la CEC se produce una disminución del flujo sanguíneo renal y de la filtración glomerular, relacionada con cambios endocrinos, humorales y en la presión de perfusión de la arteria renal. Este aumento de las RVS puede disminuir

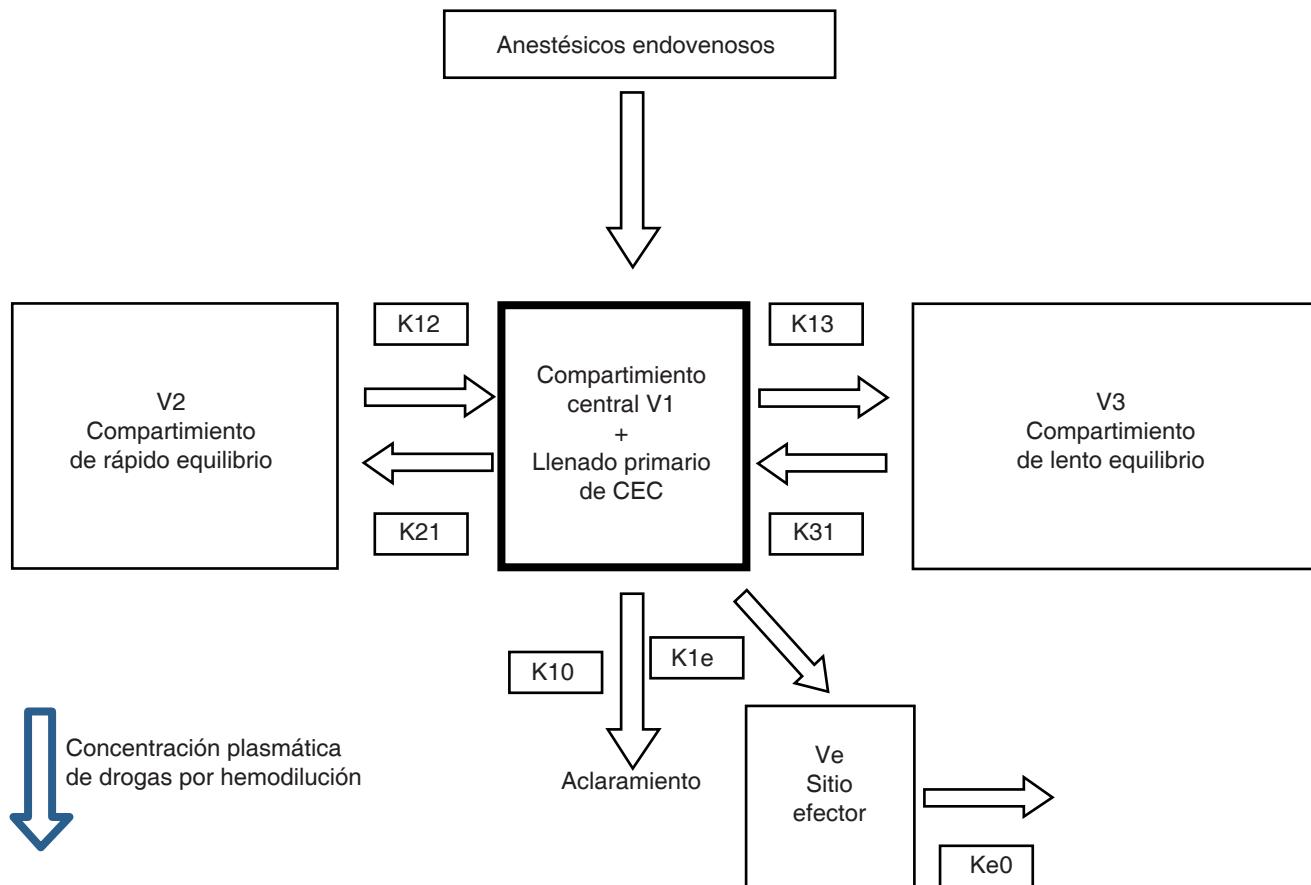


Figura 1. El compartimiento central se expande al agregar el llenado del circuito de la máquina de circulación extracorpórea.

la perfusión tisular y el aporte de oxígeno a los tejidos, con lo que la saturación venosa mixta de oxígeno (SatvO_2) puede mantenerse alta y la aparición de acidosis metabólica es sinónimo de un flujo de CEC insuficiente como para mantener la homeostasis de los tejidos⁽²⁴⁾.

Se han documentado alteraciones en el volumen de distribución del remifentanilo al aumentarse un 86% durante el bypass cardiopulmonar y se mantiene aumentado durante la misma, además de que la eliminación disminuye en un 6.37% por cada grado centígrado que disminuye la temperatura y al volver a la normotermia y mejorar la perfusión de los tejidos se presenta un aumento de concentración de las drogas al liberarse, las que se encontraban secuestradas en los tejidos (Figura 2).

Durante el bypass cardiopulmonar los pulmones son excluidos de la circulación y las drogas como opioides, propofol y diazepam, las cuales son secuestradas en los pulmonares durante el bypass cardiopulmonar, funcionando como un reservorio que libera las drogas al ser restablecida la circulación sanguínea por los mismos; este efecto es transitorio y dependiente de la concentración de la droga administrada. Una situación similar se presenta cuando las drogas como

el propofol, opioides, barbitúricos y antibióticos se unen al material de los circuitos y el oxigenador, y aunque no se ha demostrado que sea un efecto importante para las drogas lipofílicas porque la droga es reemplazada por la que se libera de los tejidos, también secuestrada al final del bypass, pero en las drogas hidrofílicas puede ser significante la disminución de su concentración y del efecto deseado, aunque esto es transitorio por el aumento de la fracción libre al reducirse las proteínas plasmáticas⁽²⁵⁾.

Una disminución en el flujo sanguíneo del hígado por el flujo inadecuado de la perfusión durante el bypass cardiopulmonar causa alteraciones en el metabolismo de drogas como el fentanilo y el propofol.

Durante la CEC se pueden presentar alteraciones en el equilibrio ácido base, alterando el pH que también modifica el grado de ionización y unión a proteínas de las drogas.

En tiempos recientes durante el bypass cardiopulmonar se emplea la hemodiafiltración para remover los líquidos, además de mediadores de inflamación durante el bypass cardiopulmonar y algunas drogas también son evacuadas por este medio disminuyendo su concentración.

Cuadro III. Efecto de drogas cardiovasculares durante la anestesia.

Clase	Fármaco	Efecto
A-bloqueadores	Fenoxibenzamina Fentolamina Prazosin	Hipotensión o vasodilatación Taquicardia refleja
Beta-bloqueadores	Propanolol Metoprolol Atenolol	Hipotensión Disminución contractilidad miocárdica Bradicardia o bloqueo AV
Bloqueador alfa y beta	Labetalol	Hipotensión o vasodilatación Bradicardia o bloqueo AV
Bloqueadores canales del calcio	Verapamil Diltiazem Nifedipina Nicardipina	Hipotensión o vasodilatación Bradicardia o bloqueo AV
Vasodilatadores	Nitroglicerina Isosorbide hidralazina	Hipotensión o vasodilatación Taquicardia refleja
Inhibidores de la enzima convertidora angiotensina	Captopril Enalapril Lisinopril	Hipotensión o vasodilatación Hiperkalemia
Angiotensina II	Losartan Velsartan Bumetanide	Hipotensión o bloqueo Hiperkalemia Hipovolemia Posible vasodilatación

Modificada de Barash PG. *Handbook of clinical anesthesia*. 6th ed. Anesthetic agents, adjuvants, and drug. Lippincott Williams & Wilkins; 2009: p. 326.

Existen alteraciones fisiológicas en los pacientes mayores de 65 años que afectan el metabolismo y depuración de la drogas, además del aumento del tejido adiposo que sirve de depósito para las drogas liposolubles; la albúmina está disminuida, causando un aumento de la fracción libre de las drogas, además del aumento de sensibilidad de las drogas en el sistema nervioso central.

Los pacientes que requieren de una cirugía en ocasiones tienen insuficiencia cardíaca crónica. Ésta sola entidad patológica implica que el paciente tiene algunos ajustes fisiológicos como es la reducción de los receptores beta adrenérgicos, que afecta la respuesta hemodinámica a las drogas. Además de un aumento del volumen circulante, disminución de las proteínas plasmáticas y disminución en el funcionamiento de órganos depuradores como el hígado y riñón^(26,27).

En resumen, los anestésicos endovenosos durante el bypass cardiopulmonar presentan una disminución transitoria al inicio, debido a un aumento en el volumen de distribución que rápidamente es ajustada por el aumento de la fracción libre y reducción de su metabolismo y depuración.

En relación con los relajantes musculares, éstos presentan los mismos cambios farmacocinéticos, pero para los relajantes como el atracurio o mivacurio la disminución de las concen-

traciones plasmáticas de la enzima colinesterasa juega un rol importante en su metabolismo, por lo que el monitoreo de los efectos de estas drogas es recomendable.

INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS

Es ampliamente conocido el fenómeno de las interacciones farmacocinéticas que causan la modificación de la farmacocinética y la farmacodinamia de las drogas anestésicas, lo que implica un cambio en el efecto observado cuando un medicamento se combina con otro, comparativamente con su efecto cuando se administra solo, y este cambio no obedece a variaciones en la concentración del fármaco en la biofase; lo anterior se presenta por un efecto de competencia por las enzimas del metabolismo y de las proteínas transportadoras, por lo que encontraremos un aumento de la fracción libre de los anestésicos, sobre todo de los que tienen alta afinidad a las proteínas y, por lo tanto, de una disminución de la concentración necesaria para lograr el efecto clínico deseado.

Es de suma importancia conocer las características farmacocinéticas de las drogas, por ejemplo: para que el remifentanilo alcance un equilibrio entre concentración plasmática y sitio

efector se requieren de uno a tres minutos, mientras que para el sufentanylo necesitamos de cinco a seis minutos. También intervienen factores como la presencia de inducción enzimática de fármacos como el fenobarbital, fenitoína y carbamazepina, que causan que se requiera de una mayor concentración de las drogas para lograr su efecto; estas interacciones de fármacos se producen por diferentes mecanismos como adicción o sinergia, el facilitar el enlace de un segundo fármaco con su receptor o cuando dos medicamentos con sistemas receptores distintos tienen una vía final común a nivel celular, este último es lo que ocurre más comúnmente entre los anestésicos intravenosos, como se demuestra con la interacción del propofol que tiene una $C_p 50$ para incisión de piel de 16 $\mu\text{g/mL}$ y al utilizar fentanylo a una concentración de 3 ng/mL , la $C_p 50$ de propofol se reduce a 2.5 $\mu\text{g/mL}$. Con esta sinergia se logra que las concentraciones de las drogas no sean altas para lograr su efecto deseado, y los tiempos de eliminación de las drogas y de recuperación sean obviamente más cortos, minimizándose los efectos cardiovasculares (Cuadro II).

Es importante el tomar en cuenta las drogas que tiene el paciente cardiópata como parte de su tratamiento, porque pueden propiciar alteraciones hemodinámicas durante la administración de los fármacos anestésicos (Cuadro III).

ANESTESIA BASADA EN ANALGESIA

La idea de que la reducción del estrés perioperatorio tenía un efecto benéfico en la recuperación del paciente quirúrgico fue introducida por Gorge W. Crile, cirujano de los inicios del siglo XX. La técnica era infiltrar los tejidos con prilocaina en los sitios de incisión con disminución de anestésicos inhalados de la época, esta idea tiene impacto en los anestesiólogos modernos con la inclusión de analgésicos opioides potentes a altas dosis que reducen el dolor y las manifestaciones somáticas y autonómicas, mejorando la estabilidad hemodinámica y aportando analgesia postoperatoria.

En 1967 se introdujo la técnica en cirugía cardíaca por Lowenstein con morfina, posteriormente con fentanylo y en la actualidad con sufentanylo y remifentanylo, estos últimos por sus características farmacocinéticas y por su efecto aditivo en la hipnosis, reducen concomitante las dosis de hipnóticos (inhalados o endovenosos) con lo que es posible la recuperación más rápida de la conciencia y permite la extubación temprana, como parte de la tendencia actual hacia el *fast track* en cirugía cardíaca⁽²⁸⁾.

EFECTO CARDIOPROTECTOR DE LOS ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS

En los últimos años se hace énfasis en investigaciones relacionadas con los efectos de cardioprotección de las drogas y, aunque los anestésicos inhalados son los más estudiados, existen evidencias con relación a la protección miocárdica

a la isquemia por los opioides, en donde se han involucrado a los receptores delta uno y kappa en la cardioprotección al interactuar con la proteína G y activar la proteinciclasa y otras cininas y sobre los receptores kappa, éstos tienen un papel en la protección contra la fibrilación ventricular en la fase tardía, la que se logra a las 24-48 horas después del insulto isquémico, al activar los canales mitocondriales de potasio sensibles al ATP⁽¹⁾.

En un estudio clínico se demostró que los pacientes para cirugía de *bypass* aortocoronario con dosis altas de remifentanylo se presentó reducción de los marcadores de daño miocárdico⁽²⁹⁾.

En relación con el propofol, se ha demostrado en estudios en ratas que tiene propiedades cardioprotectoras al disminuir la disfunción miocárdica postisquémica, el tamaño del infarto por un efecto antioxidante reduciendo los radicales libres, el aumento del calcio y la actividad de los neutrófilos, modulando la fase crítica de reperfusión; esta acción no es inhibida por la glibenclamida, un bloqueador de los canales de potasio dependientes de ATP.

En el área clínica, una revisión de 10,535 cirugías de revascularización de miocardio encontró que el propofol mostró mejores resultados que el sevoflurano en los pacientes con severa isquemia, inestabilidad cardiovascular o cirugía urgente por sus propiedades antioxidantes y por disminuir la incidencia de fibrilación auricular postoperatoria⁽³⁰⁾.

FACTORES QUE AFECTAN LA FARMACODINAMIA EN LA CIRUGÍA CARDÍACA

Además de las drogas anestésicas durante el transoperatorio existen variables como el procedimiento quirúrgico, la posición del paciente y la pérdida sanguínea que tienen influencia en la hemodinámica y el sistema simpático autónomo, además de la medicación preoperatoria como ocurre con los inhibidores de la angiotensina que pueden influir en la presentación de hipotensión en la inducción y mantenimiento de la anestesia.

El que se presente un déficit de volumen sanguíneo más la inutilidad de contrarrestar los efectos anestésicos sobre el sistema nervioso autónomo, puede presentar hasta un 22% de incidencia de hipotensión que es más frecuente cuando la terapia es crónica y en aquellos pacientes con una disfunción ventricular izquierda. En estos casos deben emplearse anestésicos con menor incidencia de hipotensión como etomidato o ketamina y, en caso de presentarse, emplear simpaticomiméticos o alfa agonistas simpáticos, además de una cuidadosa expansión del volumen intravascular⁽³¹⁾.

RELAJANTES MUSCULARES EN CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

El empleo de relajantes musculares en cirugía cardíaca tiene los beneficios de reducir la rigidez muscular de los narcóticos,

prevenir escalofríos durante la hipotermia y reducir los movimientos musculares al realizar una desfibrilación, además de impedir los movimientos diafragmáticos durante la cirugía que mueven al corazón cuando se realiza una anastomosis pequeña. Otra indicación es la de disminuir la incidencia de movimientos después de salir del bypass cardiopulmonar cuando en ocasiones se requieren de niveles bajos de anestésicos por inestabilidad hemodinámica.

Para un mejor control de la relajación se sugiere el uso de monitoreo neuromuscular, el empleo de relajantes de acción intermedia y el uso de reversión de los efectos residuales si así se requiere. Existen clínicos que sugieren su uso sólo durante la inducción y no administran relajantes durante el transoperatorio, manteniendo la tesis de que ya que no se requieren si se tiene un buen nivel de analgesia e hipnosis, más sujetan al paciente con ambos brazos a la mesa quirúrgica, con esta técnica se tiene los inconvenientes del riesgo de movimientos transoperatorios, pero se limita el riesgo de parálisis residual y el uso de reversión de efectos residuales⁽³²⁾.

EL ANESTESIÓLOGO CARDIOVASCULAR Y LA ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA

El anestesiólogo cardiovascular actual está familiarizado con el uso de drogas intravenosas en infusión, de tal manera que el manejo de la anestesia total intravenosa por su concepto de perfusión para mantenimiento de las concentraciones plasmáticas

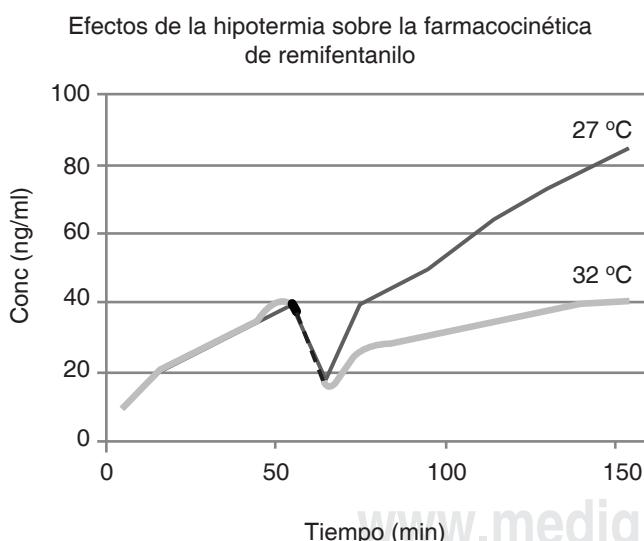


Figura 2. Variable farmacocinética del remifentanilo a una infusión de 1 μ g/kg, en pacientes bajo bypass cardiopulmonar por 90 min.

Modificado Luis G Michelsen, Nicolás HG, et al : The Pharmacokinetics of Remifentanil in Patients Undergoing coronary artery Bypass Grafting with Cardiopulmonary bypass; *Anest Analg*, 93, 2001: 1100-5.

ticas no es un problema. Es imprescindible el conocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia para las siguientes finalidades: adecuar las concentraciones en las diferentes etapas de la cirugía cardíaca (por ejemplo, aumentar el remifentanilo al iniciar el bypass cardiopulmonar por disminución por hemodilución, pero a los 20 minutos disminuir la concentración en un 30% por cada cinco grados centígrados de hipotermia)⁽³³⁾ (Figura 2), disminuir las dosis al final de la cirugía para planear la extubación temprana, evitar la sobredosis que puede tener una repercusión en la hemodinamia y conocer los efectos de sinergia al emplear varios fármacos anestésicos con la disminución de la concentración necesaria de los mismos para lograr el efecto deseado^(34,35).

Las combinaciones entre fármacos en la práctica de la anestesiología juegan un papel importante en la dosificación, titulación y reversión de los efectos clínicos, ya que se generan interacciones farmacológicas que se deben conocer para ofrecer una práctica segura y racional del estado anestésico adecuado, estas interacciones pueden ser por mecanismo farmacocinético o farmacodinámico. La competencia farmacocinética se presenta por desplazamiento de uniones a proteínas plasmáticas, por competencia en vías metabólicas o vías de eliminación, lo que llevará a encontrarnos con concentraciones más altas que al administrar los fármacos por separado. Otra forma de afectar es cuando un medicamento causa hipotensión arterial, lo cual altera la cinética y la depuración, teniendo como resultado una más alta concentración de los fármacos. También puede ser interacción farmacodinámica al competir dos fármacos por un mismo receptor. El administrar fármacos inhalatorios en forma simultánea tienen un comportamiento aditivo ($2 + 2 = 4$), en cambio, los fármacos intravenosos opioides, benzodiacepinas e hipnóticos administrados en forma conjunta tienen efectos sinérgicos ($2 + 2 > 4$), de tal manera que ocurre una reducción de la concentración efectiva requerida para lograr el efecto deseado, tanto del fármaco con propiedades hipnóticas como la del analgésico opioide y el riesgo de potenciales eventos adversos se disminuye de manera importante con beneficios en el costo, seguridad y confort del paciente⁽³⁶⁾.

TCI EN CIRUGÍA CARDÍACA

El TCI (Target Controlled Infusion) es un sistema que permite al anestesiólogo seleccionar una concentración plasmática requerida (diana) para un efecto particular y entonces controlar la profundidad hipnótica o analgésica, ajustando la concentración (plasmática o en el sitio efector) según el requerimiento clínico. Esta concentración plasmática es calculada por un sistema de perfusión con microprocesador, que utiliza un modelo matemático ajustado para cada fármaco, que toma en consideración la edad, el sexo y el tiempo de administración, no es la concentración real pero se aproxima estadísticamente con base a los estudios clínicos que generan el modelo ma-

temático. El empleo de este tipo de perfusores cada vez se difunde más en Europa y América, donde se han organizado sociedades de anestesia intravenosa con gran aceptación. El perfusor inyecta la cantidad de fármaco para alcanzar y mantener la concentración indicada por el anestesiólogo en el tiempo presentando los siguientes beneficios⁽³⁷⁾:

1. Facilita el control y profundidad de la anestesia.
2. Proporciona estabilidad hemodinámica al minimizar los efectos dosis dependientes.
3. El comportamiento en la fase de inducción ayuda a predecir el mantenimiento y el despertar, en especial la orientación con base al sitio efector.
4. Ser simple de operar y amigable en la forma de comunicar los eventos y la programación.
5. Calcula y perfunde permanentemente para mantener la concentración plasmática según el objetivo clínico.
6. Realizar las compensaciones ante eventuales interrupciones de la infusión como cambios de jeringa, recuperando el nivel programado.
7. Eliminar la necesidad de hacer cálculos farmacocinéticos.

8. Permite que la inducción y el mantenimiento sean un proceso continuo.
9. Predecir el tiempo de despertar.

En los últimos años, el desarrollo de anestésicos intravenosos de corta acción y los conocimientos de su farmacocinética y farmacodinamia ha incrementado la práctica en cirugía cardíaca de la anestesia intravenosa total (TIVA), con la administración continua con perfusores y más recientemente la introducción de sistemas de infusión basadas en objetivo (TCI), primero para el propofol con el «diprifusor» y actualmente presentes en el mercado con modelos para sufentanylo y remifentanylo; esto ha mejorado el control de la administración de las drogas porque permite seleccionar la concentración que se requiere para lograr el efecto deseado, mejorando la predictibilidad de recuperación de los efectos de los anestésicos, que aunque se pueden hacer los cálculos manuales y su administración en $\mu\text{g}/\text{kg}$ con perfusores normales, se ha demostrado que con los dos sistemas se obtienen buenas condiciones anestésicas y predictibilidad en la recuperación, pero con el sistema de TCI se logra una más precisa profun-

Protocolo de anestesia remifentanilo-propofol-dexmedetomidina.

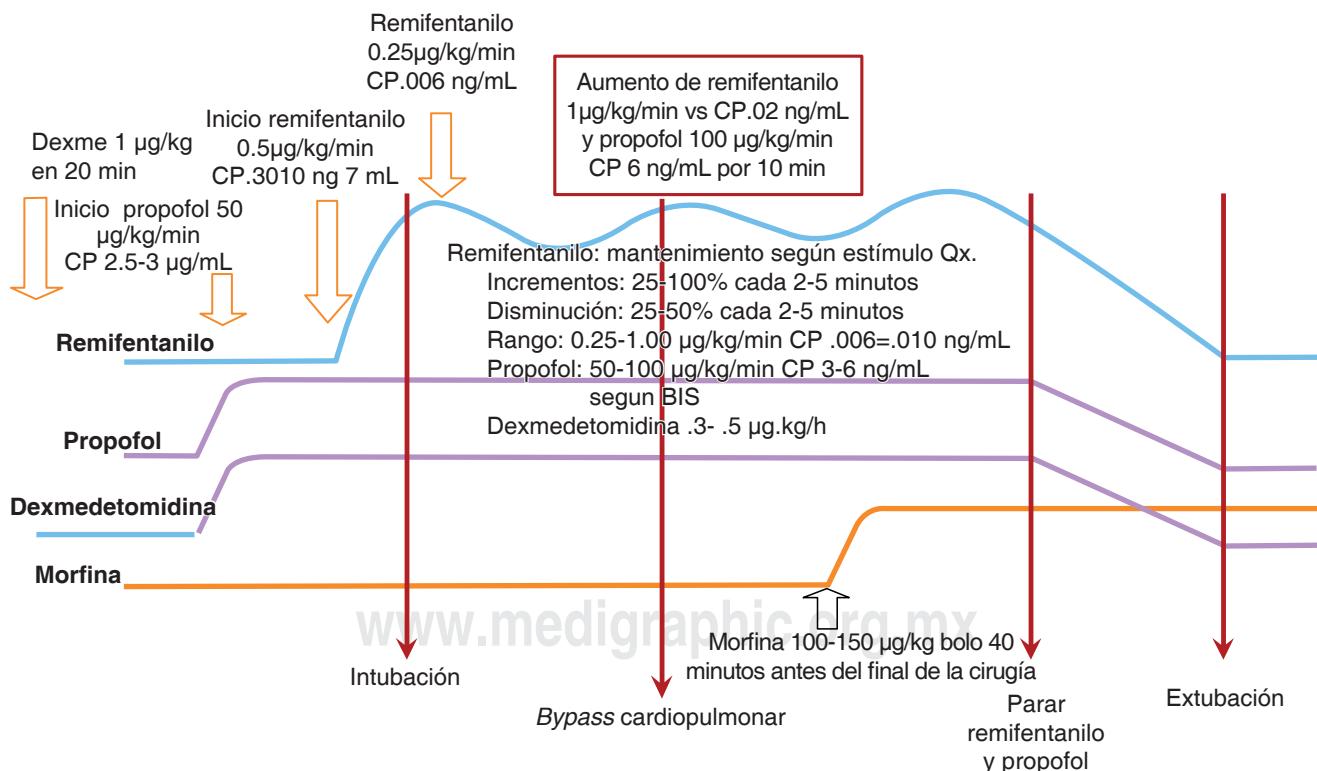


Figura 3. Anestesia intravenosa total en cirugía cardíaca, la sinergia de los analgésicos opioides y los hipnóticos permite la reducción de las dosis y el planear la extubación temprana y evitar la sobredosis.

didad anestésica, estabilidad hemodinámica y reducción del consumo de anestésicos⁽³⁸⁻⁴⁰⁾.

PROTOCOLOS DE ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA EN CIRUGÍA CARDÍACA

La actual tendencia en anestesia es la medicina perioperatoria donde después de conocer al paciente, la patología cardiovascular, las enfermedades coadyuvantes y el tipo de cirugía, se establece un plan de manejo pre, trans y postanestésico; una de las alternativas es la anestesia total intravenosa con la preparación previa de drogas, perfusores, ajuste de tiempos, etcétera. Un ejemplo de esta práctica de anestesia intravenosa total es la combinación de remifentanylo, propofol, dexmedetomidina y morfina para analgesia postoperatoria. Con la dexmedetomidina se reducen las dosis de propofol

y remifentanylo y que al mantener las concentraciones con perfusión intravenosa lograremos en el paciente una adecuada hipnosis, analgesia, sin alteraciones hemodinámicas, con un despertar en minutos y si lo permite el protocolo, realizar una extubación temprana. De otra manera, si el paciente pasa intubado a terapia intensiva al continuar la perfusión de nuestros fármacos, el paciente permanecerá con adecuada sedación y analgesia, hasta que se cumplan los requisitos de extubación de cada institución hospitalaria. Se pueden emplear otros opioides en infusión como el fentanylo o sufentanylo y benzodiacepinas para lograr el efecto hipnótico. Es de vital importancia establecer un protocolo de analgesia multimodal en el perioperatorio con base a los anestésicos locales en el sitio de las incisiones, analgésicos no esteroideos y opioides en bolos o perfusión, para este fin la dexmedetomidina no ayudara a disminuir las dosis de analgésicos⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾ (Figura 3).

REFERENCIAS

1. Kaplan JA. Evolution of cardiac anesthesia and surgery. Kaplan's cardiac anesthesia. 5th. ed. Philadelphia, USA: Saunders Elsevier; 2006.
2. Karenblach J, Stienen GJ, et al. The differential effect of propofol on contractility of isolated myocardial trabeculae of rat and guinea-pig. *Br J Anesth.* 2001;132:742-748.
3. Gelissen HP, Epema AH, et al. Inotropic effect of propofol, tiopental, midazolam, etomidate, and ketamine on isolated human atrial muscle. *Anesthesiology.* 1996;84:397-403.
4. Ko SH, Yu CW, Lee SK, et al. Propofol attenuates ischemia-reperfusion injury in the isolated rat heart. *Anesth Analg.* 1997;85:719.
5. Yang CY, Wu WC, Chai CY, et al. Propofol inhibits neuronal firing activities in the caudal ventrolateral medulla. *Chang Gung Med J.* 2003;26:570.
6. Kwar P, Carson I, Clarke R. Haemodynamic changes during induction of anaesthesia with midazolam and diazepam in patients undergoing artery bypass surgery. *Anesthesia.* 1985;40:767.
7. Russell GN, Wright EL, Fox MA, et al. Propofol-fentanyl anaesthesia for coronary artery surgery and cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia.* 1989;44:205-208.
8. Pacheco M. Anestesia intravenosa total con propofol en cirugía cardíaca. *Act Anest Reanim.* 1994;4:38-4230.
9. Massey NJA, Sherry KM, Oldroyd S, Peacock JE. Pharmacokinetics of an infusion of propofol during cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 1990;65:475-4793.
10. Sorbara C, Pittarello D, Rizzoli G, Pasini L, et al. Propofol-fentanyl versus isoflurane fentanyl anesthesia for coronary artery bypass grafting: effect on myocardial contractility and peripheral hemodynamics. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1995;9:18-2349.
11. Dhadphale P, Jackson A, et al. Comparison of anesthesia with diazepam and ketamine versus morphine in patients undergoing heart valve replacement. *Anesthesiology.* 1979;51:200.
12. Petel K, Gelman S, McElvein R. Ketamine in patients with pericarditis hemodynamic effects. VI European Congress of Anesthesiology. *Anesthesia.* 1982;427.
13. Hudetz JA, Patterson KM, Iqbal Z, et al. Ketamine attenuates delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009;23:651-657.
14. Zilberstein G, Levy R, Rachinsky M, Fisher A, Greengberg L, Shapira Y, et al. Ketamine attenuates neutrophil activation after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 2002;95:531-536.
15. Michelsen LG, Holford NH. The pharmacokinetics of remifentanil in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 2001;93:1100-1105.
16. Levanen J, Makela M, Scheinin H. Dexmedetomidine premedication attenuates ketamine induced cardiostimulatory effects and postanesthetic delirium. *Anesthesiology.* 1995;82:1117.
17. García A, Rodríguez L. Uso de dexmedetomidina en anestesia total intravenosa (TIVA). *Rev Colomb Anestesiol.* 2011;39:514-526.
18. Park KW, Sheela MA. PRO/CON: dexmedetomidine is a useful perioperative adjunct in patients undergoing cardiac surgery. *Newsletter Society of Cardiovascular Anesthesiologist.*
19. Anderson K. Total intravenous anesthesia (TIVA): pharmacokinetic principles and methods of delivery. *The Royal College of Anesthetists.* 2002;16.
20. Wood M. Pharmacokinetics and principles of drug infusions in cardiac patients. In: Kaplan JA. Cardiac anesthesia. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999. pp. 657-685.
21. Gravlee GP. Cardiopulmonary bypass: principles and practice. Changes in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs administered during cardiopulmonary bypass. Chapter 14. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
22. Mets B. The pharmacokinetics of anesthetic drugs and adjuvants during cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* 2000;44:261-273.
23. Hudson RJ, Thomson IR. Cardiopulmonary bypass has minimal effects on the pharmacokinetics of fentanyl in adults. *Anesthesiology.* 2003;99:847-854.
24. Ayala M. Orientaciones anestésicas actuales en cirugía cardíaca y sus interrelaciones con la circulación extracorpórea. *A.E.P.* 1991;12:34-39.
25. Bentyl JB, Conahan TJ, Cork RC. Fentanyl sequestration in lungs during cardiopulmonary bypass. *Clin Pharmacol Ther.* 1983;34:703-706.
26. Bovill JG. Intravenous anesthesia for the patient with left ventricular dysfunction. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2006;10:43.
27. Butterworth J. Perioperative management of chronic heart failure. *Anesth Analg.* 2006;103:557-575.
28. Cortez G. Anestesia basada en la analgesia. Un nuevo paradigma posible. *Acta Med CSM.* 2008;2:5-10.
29. Gordon TC, Wong WB. Remifentanil reduces the release of biochemical markers of myocardial damage after coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010;34:790-795.

30. Jakobsen CJ, Berg H, Hindsholm KB, Faddy N, Sloth E. The influence of propofol versus sevoflurane anesthesia on outcome in 10,535 cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2007;21:664-671.
31. De Hert SG, Cromheecke S. Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. *Anesthesiology.* 2003;99:334-346.
32. Metz S. Omission of muscle relaxants. Is another clinically available alternative in fast-track cardiac anesthesia. *Anesth Analg.* 2003;97:1545.
33. Michelsen LG, Holford NHG. The pharmacokinetics of remifentanil in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 2001;93:1100-1105.
34. Myles PS, Daly DJ. A systematic review of the safety and effectiveness of fast-track cardiac anesthesia. *Anesthesiology.* 2003;99:982-987.
35. Bovill JG. Intravenous anesthesia for the patient with left ventricular dysfunction. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2006;10:43.
36. Muñoz-Cuevas JH. Sinergia y adición en anestesiología. *Revista Mexicana de Anestesiología.* 2011;34:S195-S199.
37. Torres LM. Anestesia intravenosa total. Tratado de anestesia y reanimación II. Cap. 58. Ed. Arán; 2001. pp. 1687-1718.
38. Tafur LA, Lema E. Anestesia total intravenosa: de la farmacéutica a la farmacocinética. *Rev Col Anest.* 2010;38:215-231.
39. Shafer SL, Varvel JR, Aziz N, et al. The pharmacokinetics of fentanyl administered by computer controlled infusion pump. *Anesthesiology.* 1990;73:1091.
40. Goytía GL, Esquivel V, Gutiérrez H, Rayón AH. Total intravenous anesthesia with propofol and fentanyl: a comparasion of target-controlled versus manual controlled infusion systems. *Revista Mexicana de Anestesiología.* 2005;28:20-26.
41. Cheng DC. The efficacy and resource utilization of remifentanil and fentanyl in fast-track artery bypass graft surgery. *Anesth Analg.* 2001;92:1094-1102.
42. Russell GN, Wright EL, Fox MA, et al. Propofol-fentanyl anaesthesia for coronary artery surgery and cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia.* 1989;44:205-208.
43. Pacheco M. Anestesia intravenosa total con propofol en cirugía cardíaca. *Act Anest Reanim.* 1994;4:38-4230.
44. Ahemed M, Obayah EM, Hassona AM. The use of dexmedetomidine in pediatric cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2006;103:52-56.