

DOI: <https://doi.org/10.5554/22562087.e1074>

El gasto cardíaco y la farmacología de los anestésicos generales: una revisión narrativa

Cardiac output and the pharmacology of general anesthetics: a narrative review

Elena Simón-Polo^a, Jose Vicente Catalá-Ripoll^a , José Ángel Monsalve-Naharro^a , Manuel Gerónimo-Pardo^a 

^a Departamento de Anestesiología. Gerencia de Atención Integrada. Albacete, España.

Correspondencia: Departamento de Anestesiología. Gerencia de Atención Integrada, Hermanos Falcó 37, 02006. Albacete, España.

Email: mgeronimop@sescam.jccm.es

Cómo citar este artículo: Simón-Polo E, Catalá-Ripoll JV, Monsalve-Naharro JÁ, Gerónimo-Pardo M. Cardiac output and the pharmacology of general anesthetics: a narrative review. Colombian Journal of Anesthesiology. 2023;51:e1074.

Resumen

La relación entre el gasto cardíaco y los fármacos anestésicos es importante para los anestesiólogos puesto que el gasto cardíaco determina la velocidad con la cual un medicamento que se infunde al torrente sanguíneo llega a su diana y la intensidad del efecto del agente. Pero en lugar de concentrarnos en cómo los fármacos anestésicos afectan el gasto cardíaco, esta revisión narrativa se enfoca en cómo los cambios en el gasto cardíaco afectan la farmacocinética y la farmacodinámica de los agentes anestésicos generales durante las tres fases de la anestesia.

En el momento de la inducción, un incremento en el gasto cardíaco acorta tanto el tiempo de inicio del efecto del propofol para la hipnosis como el efecto del bloqueo neuromuscular causado por los bloqueadores neuromusculares de acción rápida, favoreciendo las condiciones para la intubación de secuencia rápida. Durante la fase de mantenimiento, los cambios en el gasto cardíaco vienen seguidos de cambios opuestos en la concentración plasmática del medicamento de los agentes anestésicos. Por lo tanto, un aumento del gasto cardíaco, seguido de una reducción en la concentración plasmática del anestésico, podría exponer al paciente a un riesgo real de despertar intraoperatorio, lo cual puede evitarse aumentando la dosis de los fármacos hipnóticos.

En la educación, un aumento en el gasto cardíaco secundario al incremento en el pCO₂ permite una recuperación más rápida de la anestesia. El pCO₂ puede aumentar agregando CO₂ al circuito de la respiración, reduciendo la tasa ventilatoria, o colocando al paciente en re-inhalación parcial. Finalmente, la acción de reversión de sugammadex en caso de bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio, puede acortarse aumentando el gasto cardíaco.

Palabras clave: Anestésicos generales; Anestésicos intravenosos; Circulación sanguínea; Gasto cardíaco; Farmacocinética; Anestesiología.

Abstract

The relationship between cardiac output and anesthetic drugs is important to anesthesiologists, since cardiac output determines the speed with which a drug infused into the bloodstream reaches its target and the intensity of the drug's effect. But rather than focus on how anesthetic drugs affect cardiac output, this narrative review focuses on how changes in cardiac output affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of general anesthetics during the three phases of anesthesia.

At induction, an increase in cardiac output shortens both the onset time of propofol for hypnosis and the neuromuscular blocking effect of rapid-acting neuromuscular blockers, favoring the conditions for rapid sequence intubation.

During maintenance, changes in cardiac output are followed by opposite changes in the drug plasma concentration of anesthetic drugs. Thus, an increase in cardiac output followed by a decrease in the plasma concentration of the anesthetic could expose the patient to a real risk of intraoperative awakening, which can be avoided by increasing the dose of hypnotic drugs.

At emergence, an increase in cardiac output secondary to an increase in pCO₂ allows for a more rapid recovery from anesthesia. The pCO₂ can be increased by adding CO₂ to the respiratory circuit, lowering the ventilatory rate, or placing the patient on partial rebreathing. Finally, the reversal action of sugammadex for rocuronium-induced neuromuscular block can be shortened by increasing the cardiac output.

Key words: Anesthetics, general; Anesthetics, intravenous; Blood circulation; Cardiac output; Pharmacokinetics; Anesthesiology.

Read the English version of this article on the journal website www.revcolanest.com.co

Copyright © 2023 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación (S.C.A.R.E.).

Este es un artículo de acceso abierto bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La relación entre el estado hemodinámico y los medicamentos anestésicos generales se ha abordado tradicionalmente desde el punto de vista de cómo los agentes anestésicos influyen en el estado hemodinámico, incluyendo el gasto cardíaco (GC). (1) Sin embargo, esta revisión examina el enfoque contrario; es decir, cómo se modifica el efecto de los anestésicos generales por cambios en el GC.

Tras su administración endovenosa o inhalada, los agentes anestésicos generales entran en el torrente sanguíneo que sirve de vehículo para que los medicamentos lleguen a su diana farmacológica y puedan ejercer sus efectos clínicos. La evolución en el tiempo de la concentración plasmática del fármaco se relaciona con el patrón temporal del efecto clínico; por lo tanto, el efecto clínico puede verse influenciado por cualquier factor que altere la evolución en el tiempo de las concentraciones plasmáticas. El estado hemodinámico del paciente es un factor clave, específicamente el GC. (2) El conocimiento de esta relación permite una mejor comprensión de las diferencias entre individuos que se observan en términos del requerimiento de la dosis de los agentes anestésicos al momento de la inducción y para el mantenimiento de la anestesia, y en la variabilidad que existe tanto con relación al tiempo hasta el inicio de la inducción, y el tiempo para recuperarse al despertar de la anestesia.

Modelos farmacológicos: compartimental versus recirculatorio

El patrón temporal de las concentraciones plasmáticas que muestra cualquier fármaco puede ilustrarse tomando muestras de sangre para monitorizar las concentraciones del medicamento. A partir de las concentraciones medidas es posible construir diferentes modelos matemáticos de distintas complejidades.

Entre ellos, los modelos compartimentales son los más conocidos. En estos mo-

delos, se considera que el cuerpo humano está hecho de diferentes compartimentos. Es decir, la premisa fundamental es que los medicamentos se infunden en un volumen de sangre estático. Los principales parámetros farmacocinéticos son el volumen de distribución aparente y el aclaramiento plasmático aparente. Ambos parámetros se pueden calcular fácilmente dividiendo la dosis del medicamento administrado entre dos concentraciones no reales; es decir, la concentración en el tiempo cero y en estado estable. Estas concentraciones se pueden calcular a partir de la curva de concentración frente a tiempo. El volumen de distribución y el aclaramiento plasmático son muy útiles para calcular la dosis de carga y la dosis de mantenimiento, respectivamente. Sin embargo, las ecuaciones matemáticas de los modelos compartimentales tienen ciertas limitaciones en el ámbito de la anestesia (3), puesto que los cambios en las concentraciones plasmáticas y los efectos del fármaco ocurren en cuestión de minutos (4). Por ejemplo, estas ecuaciones no permiten calcular el tiempo transcurrido entre la administración del fármaco y el inicio de la acción; este es un parámetro clave cuando se utilizan agentes hipnóticos y bloqueadores neuromusculares. (BNM).

A pesar de que los modelos recirculatorios carecen de la anterior limitación, las ecuaciones matemáticas son mucho más complejas que las del modelo compartimental. No obstante, las ventajas de los modelos recirculatorios son no solo que se pueden calcular los parámetros claves para el manejo de la anestesia, como el ya mencionado de inicio del efecto, sino también el tiempo para alcanzar la máxima concentración plasmática e incluso el valor de dicha concentración. (5) Los modelos recirculatorios se basan en la premisa fundamental de que los medicamentos se infunden en un flujo sanguíneo dinámico (2,3,6-8); en consecuencia, la evolución temporal de la concentración plasmática está marcadamente influenciada por el estado hemodinámico del paciente. Obviamente, el GC juega un papel fundamental en este modelo. (2,5-12)

Gasto Cardíaco

El gasto cardíaco es el volumen de sangre bombeada por el corazón en un minuto; se determina mediante el volumen latido (el volumen latido depende de la precarga, la poscarga y la contractilidad) y la frecuencia cardíaca. Antes de la cirugía, el GC del paciente puede variar por diversas condiciones clínicas (ansiedad preoperatoria, fiebre, embarazo, insuficiencia cardíaca, uso de betabloqueantes, etc.). Durante las fases de mantenimiento y educación de la anestesia, el GC podría variar por diversos factores, tanto farmacológicos (atropina, efedrina, beta-bloqueadores, prostigmina, etc.) como no farmacológicos (sangrado, ventilación mecánica, cirugía laparoscópica, dolor, etc.). Estas variaciones pudieran explicar en parte la variabilidad entre individuos que se observa en la relación dosis-respuesta de los agentes anestésicos. Por ejemplo, pudieran explicar por qué los pacientes ansiosos usualmente requieren una dosis más elevada de anestésicos para la inducción de la anestesia, que los pacientes que recibieron betabloqueantes. (8,13,14)

Esta relación también funciona a la inversa. Los anestesiólogos pueden intencionalmente variar el GC para adaptar la dosis del medicamento a diferentes fases de la anestesia. Específicamente, se pueden acortar tanto el tiempo requerido para obtener una condición óptima para la intubación orotraqueal en la fase de inducción (12,15), como el tiempo necesario para el despertar de la anestesia (16). Además, las dosis requeridas para la inducción y el mantenimiento de la anestesia también se pueden reducir. (17)

El objetivo de la presente revisión narrativa es ilustrar a los anestesiólogos sobre cómo el GC influye sobre los efectos de los fármacos anestésicos generales en la práctica clínica de rutina. Su intención es ofrecer una visión general de esta relación, en lugar de profundizar en algún aspecto en particular de estas temáticas. Para llevar a cabo esta revisión, se hizo una búsqueda en PubMed desde la inceptión hasta el 2021, sin restricciones de idioma, utilizando las siguientes palabras claves, tanto solas como en combinación: "gasto cardíaco," "farmaco-

cinética “anestésicos generales”, “anestésicos endovenosos” y circulación sanguínea”. Luego se hizo también una búsqueda manual secundaria a partir de las listas de referencia de trabajos que se consideran más destacados sobre el tema.

Se discutieron tanto experiencias preclínicas en animales como experiencias clínicas en voluntarios sanos y pacientes adultos. Los pacientes pediátricos están fuera del alcance del presente trabajo. Más aun, esta revisión narrativa no aborda la influencia de las variaciones en flujo sanguíneo regional sobre el efecto de los anestésicos generales, ni tampoco la influencia del GC sobre la duración del efecto de los anestésicos locales.

Influencia del gasto cardiaco sobre los anestésicos generales

La revisión está organizada siguiendo el orden cronológico natural de las tres fases de la anestesia: inducción, mantenimiento y educación.

Influencia del gasto cardíaco durante la fase de inducción

La inducción es la fase de la anestesia en la que la relación entre el CG, las concentraciones plasmáticas del medicamento y el tiempo requerido hasta que se produzca el efecto del fármaco ha sido más ampliamente estudiada. (7) Es lógico, considerando el interés histórico en anestesia por lograr una inducción de secuencia rápida. (18)

Hipnosis

El propofol es sin duda el hipnótico endovenoso más ampliamente utilizado. Por ende, esta sección se concentrará en revisar la relación entre el GC y la farmacocinética y farmacodinamia del propofol. La relación real es más complicada dado que el propofol deprime el GC; no obstante, como ya se mencionó, la forma en que los anestésicos

afectan el GC es un tema fuera del alcance de la presente revisión.

Relación entre el gasto cardíaco y la latencia de la hipnosis

Una vez en el torrente sanguíneo, los medicamentos llegan a su diana más rápido cuanto mayor sea la concentración del GC y más rápida sea la velocidad del flujo sanguíneo; en teoría, el tiempo hasta el inicio del efecto debe ser directamente proporcional al GC y, por ende, la latencia debe ser inversamente proporcional al GC. Sin embargo, contrariamente a lo esperado, en un estudio en que se administró propofol a los pacientes a través de infusiones continuas cortas, el tiempo hasta lograr la hipnosis fue más largo con un mayor GC. (15) Para entender este resultado, aparentemente contradictorio, deberá tomarse en consideración que el GC influye no solamente sobre la velocidad a la cual se transporta el medicamento a través de la sangre, sino también sobre las concentraciones plasmáticas alcanzadas. En el contexto de una infusión continua, cuanto mayor sea el GC, menor será la concentración plasmática. Esto se explica por el efecto que tiene la sangre circulante diluyendo la concentración del fármaco (ver la siguiente sección donde se profundiza más en el tema). Por lo tanto,

un aumento del GC acortará el tiempo de inicio del fármaco, solo cuando la dosis administrada sea lo suficientemente elevada para superar el efecto de la dilución. (12)

Relación entre el gasto cardíaco y la dosis necesaria para alcanzar la hipnosis

Debido al efecto de dilución, se espera una relación inversa entre el GC y la concentración arterial pico alcanzada después de la infusión de una dosis de propofol. Si bien esta relación inversa se ha demostrado con modelos matemáticos teóricos (19,20), también se ha observado in vivo, tanto en modelos animales (21) como en pacientes. (15) A nivel práctico, la consecuencia obvia es que la dosis necesaria de propofol para lograr la hipnosis debe aumentarse o disminuirse, dependiendo de si el GC del paciente está más alto o más bajo, respectivamente. Esta relación proporcional entre la dosis y el GC se ha confirmado experimentalmente en el escenario de anestesia, puesto que las dosis de propofol requeridas para lograr la hipnosis fueron menores en pacientes tratados previamente con esmolol (13) y mayores en pacientes tratados previamente con atropina (Tabla 1). (22)

Tabla 1. Influencia de los fármacos con potencial de cambiar el gasto cardíaco sobre la dosis hipnótica de propofol.

Referencia	Sujetos	Anestésico	Intervención para modificar	Comentarios
Wilson, et al. (13)	Pacientes (n = 60)	Propofol iv hasta perder la respuesta al estímulo, utilizando una bomba TCI con una meta de Cp = 10 µg/mL a los 5 min	Esmolol 1 mg/kg en bolo seguido de 250 µg/kg/min iv (n = 20)	Comparado con placebo, la FC se redujo en 7,6 lpm en el grupo de esmolol (p < 0,02). La dosis de inducción de propofol se redujo significativamente en un 25% con esmolol y en 45% con midazolam, comparado con placebo.
			Midazolam 0.04 mg/kg bolo (n = 20)	
			Placebo (Salina) (n = 20)	
Takizawa, et al. (22)	Patients (n = 40)	Propofol TCI para Cp = 6 µg/mL, hasta perder la respuesta al estímulo	Atropina 0,01 mg/kg (n = 20)	Comparado contra placebo, la atropina aumentó significativamente la dosis requerida de propofol en 9%.
			Placebo (Salina) (n = 20)	

Cp: concentración plasmática; **FC:** frecuencia cardíaca; **GC:** gasto cardíaco; **iv:** intravenoso; **TCI:** infusión controlada por objetivo. **Fuente:** Autores.

Existen situaciones cotidianas como la ansiedad preoperatoria, que favorecen un estado hiperdinámico. Bajo tales condiciones hiperdinámicas, la dosis requerida de propofol para perder la conciencia debe ser mayor de lo habitual. (14) Esto es un supuesto lógico, puesto que la ansiedad aumenta la frecuencia cardíaca, lo cual se correlaciona con el GC en sujetos sanos. Considerando que un mayor grado de ansiedad preoperatoria predice la necesidad de aumentar la dosis de propofol requerida para la inducción de la anestesia, se ha sugerido que el grado de ansiedad preoperatoria debería tomarse en consideración cuando se ajuste la dosis de propofol. (23)

Por el contrario, la dosis de propofol debería reducirse en pacientes en un estado hipodinámico, como sería aquellos pacientes en tratamiento prolongado con betabloqueantes. De acuerdo con este planteamiento, se ha demostrado que la premedicación con esmolol reduce la dosis requerida de propofol para la inducción de la anestesia hasta en un 25%. (13) Puesto que es posible utilizar esmolol antes de la inducción para reducir el estrés cardiovascular causado por la laringoscopia directa, su empleo debería considerarse para ajustar la dosis de inducción del propofol.

BLOQUEO NEUROMUSCULAR

Relación entre el gasto cardíaco y la latencia de los bloqueadores neuromusculares

El inicio del efecto de los BNM es un factor clave en la intubación de secuencia rápida. Durante décadas, la succinilcolina ha sido el referente de los BNM de acción rápida; sin embargo, al mismo tiempo ha habido mucho interés en acortar el tiempo de acción de los BNM no despolarizantes (BNMND). Se han estudiado diversas estrategias, tales como aumentar las dosis, combinar fármacos o administrar dosis de cebado. Estas técnicas suelen ser seguras, aun cuando no están exentas de riesgos potenciales tales como la atenuación e incluso la pérdida de los reflejos de protección de la vía aérea. (24)

La influencia del estado cardiovascular sobre el inicio de acción de los BNM se ha estudiado extensivamente. La latencia de los BNM es inversamente proporcional al GC y al flujo sanguíneo muscular. Por lo tanto, la idea de aumentar intencionalmente el GC para hacer la intubación de secuencia rápida aún más rápida, resulta muy atractiva.

Con respecto a la succinilcolina, desde hace tiempo se sabe que el inicio de la acción despolarizante muestra una relación lineal con la velocidad del flujo sanguíneo. (25) Sobre esta base, el tiempo transcurrido hasta el inicio del efecto se puede reducir con la administración de efedrina antes de la inducción (Table 2). (26,27)

En relación a los BNMNDs, es bien sabido que un incremento (o disminución) del GC inducido farmacológicamente, permite acortar (o prolongar) el tiempo de intubación. Este efecto está mediado por un aumento (o disminución) de la velocidad de flujo sanguíneo, la cual a su vez permite la llegada más temprano (o más tarde) del BNMND a la unión neuromuscular. Más aun, los fármacos cardiovasculares utilizados con mayor frecuencia para explorar estas relaciones, han sido el agonista simpaticomimético indirecto efedrina (9,12,24,28-36) y el betabloqueante esmolol. (9,12) Ezri et al. (12) realizaron una investigación a fondo de estos medicamentos en humanos. Los autores utilizaron una técnica de re-inhalación parcial de CO₂ para medir los cambios en el GC después de la administración de efedrina (70 µg/kg) o esmolol (0,5 mg/kg) 30 s antes de la administración de rocuronio (0,6 mg/kg). Encontraron que el tiempo hasta el inicio de la acción del rocuronio se acortó marcadamente (en 35 s) en pacientes tratados previamente con efedrina, mientras que se alargó marcadamente (en 27 s), en los pacientes tratados con esmolol.

Con relación al efecto sobre el rocuronio en particular, numerosas investigaciones han demostrado que la administración de efedrina antes de la inducción, reduce la latencia de inicio de la acción de este BNMND hasta en 20-30% (Tabla 2). (9,12,24,28-30) Más recientemente, dos metaanálisis concluyeron que la administración de efedrina a dosis de aproximadamente 70-100 µg/kg un minuto antes de la inducción de la anestesia con propofol, mejora las condiciones de la intubación en general, sin producir efectos adversos (37), y que el tratamiento previo con efedrina reduce el tiempo necesario para lograr condiciones óptimas de intubación con rocuronio en 22 s. (38)

El vecuronio, atracurio, y cisatracurio se han investigado menos en este contexto porque son menos idóneos para la inducción de secuencia rápida; más aun, los resultados son más controvertidos que los resultados con rocuronio. Con respecto al vecuronio, la administración previa de efedrina no acortó el tiempo hasta el inicio del efecto en un estudio (31), pero sí lo hizo en otros dos estudios. (32,33) En estos dos últimos estudios, la efedrina mejoró las condiciones de intubación en uno (32) mas no en el otro (Tabla 2). (33) Con cisatracurio, la efedrina acortó el tiempo hasta el inicio del efecto (34,36) y mejoró las condiciones de intubación. (34,36) Por el contrario, la administración de efedrina no acortó el tiempo hasta el inicio del efecto de atracurio (Tabla 2). (30)

En general, la disparidad en los resultados reportados en los estudios antes mencionados pudiera atribuirse al hecho de que el tiempo hasta el inicio del efecto difiere entre todos estos BNM. En respaldo de esta teoría, el BNM de rápida acción succinilcolina y rocuronio mostraron resultados homogéneos, mientras que se encontraron resultados contrarios con los BNMND de acción lenta vecuronio, atracurio, y cisatracurio.

La efedrina fue el medicamento más frecuentemente utilizado para mejorar las condiciones de intubación al modificar el GC y por ende amerita un comentario adicional. La dosis más frecuentemente utilizada en la literatura fue de aproximadamente 70 µg/kg. (9,12,24,26-29,32-36) Esta dosis ha demostrado ser suficientemente elevada para aumentar el GC sin aumentar significativamente la frecuencia cardíaca ni la presión arterial. Se ha sugerido que, debido al débil efecto simpaticomimético de

La efedrina fue el medicamento más frecuentemente utilizado para mejorar las condiciones de intubación al modificar el GC y por ende amerita un comentario adicional. La dosis más frecuentemente utilizada en la literatura fue de aproximadamente 70 µg/kg. (9,12,24,26-29,32-36) Esta dosis ha demostrado ser suficientemente elevada para aumentar el GC sin aumentar significativamente la frecuencia cardíaca ni la presión arterial. Se ha sugerido que, debido al débil efecto simpaticomimético de

La efedrina fue el medicamento más frecuentemente utilizado para mejorar las condiciones de intubación al modificar el GC y por ende amerita un comentario adicional. La dosis más frecuentemente utilizada en la literatura fue de aproximadamente 70 µg/kg. (9,12,24,26-29,32-36) Esta dosis ha demostrado ser suficientemente elevada para aumentar el GC sin aumentar significativamente la frecuencia cardíaca ni la presión arterial. Se ha sugerido que, debido al débil efecto simpaticomimético de

Tabla 2. Influencia de fármacos con potencial de cambiar el gasto cardíaco sobre el tiempo de inicio de acción y la dosis de inducción de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes.

Referencia	Sujetos	Anestésico	Intervención para modificar	Comentarios
Canidagli, et al. (26)	Pacientes (n = 50)	Succinilcolina 1 m/kg	Efedrina 70 µg/kg (n = 25)	En comparación con placebo, la efedrina produjo un incremento significativo en la FC y la PAM 1 min después de su administración; acortó el tiempo de inicio de acción de la succinilcolina en 38%, y acortó el tiempo a la IOT en 28%, a pesar de que las condiciones de la IOT eran similares.
			Placebo (Salina) (n = 25)	
Belyamani, et al. (27)	Pacientes (n = 80)	Succinilcolina 1 m/kg	Efedrina 70 µg/kg (n = 20)	No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la FC ni la PAM. En comparación con placebo, la efedrina redujo el tiempo medio hasta la IOT con succinilcolina en 43% y con rocuronio en 29%, además de mejorar significativamente las condiciones de intubación con ambos medicamentos.
			Placebo (Salina) (n = 20)	
		Rocuronio 0,6 mg/kg	Efedrina 70 µg/kg (n = 20)	
		Placebo (Salina) (n = 20)		
Muñoz, et al. (24)	Pacientes (n = 60)	Rocuronio 0,6 mg/kg	Efedrina 70 µg/kg (n = 30)	En comparación con placebo, la efedrina acortó el tiempo de inicio de acción del rocuronio en 26%, sin afectar el perfil hemodinámico. Los autores atribuyeron tales diferencias a las variaciones en el GC, aunque no fue medido.
			Placebo (Salina) (n = 30)	
Szmuk, et al. (9)	Pacientes (n = 60)	Rocuronio 0,6 mg/kg	Efedrina 70 µg/kg (n = 20)	En comparación con placebo, el tiempo de inicio de la acción de rocuronio se redujo significativamente con efedrina en 31% y se prolongó con esmolol en 27%. Los autores atribuyeron tales diferencias a variaciones en el GC, aunque no fue medido.
			Esmolol 0,5 mg/kg (n = 20)	
			Placebo (Saline) (n = 20)	
Ezri, et al. (12)	Pacientes (n = 33)	Rocuronio 0,6 mg/kg	Efedrina 70 µg/kg (n = 11)	El GC se midió mediante la técnica de reinhalación parcial de CO ₂ . En comparación con el nivel basal, el GC a los 6 min mostró un cambio mínimo en el grupo placebo, aumentó significativamente en el grupo de efedrina en 29%, y se redujo significativamente en el grupo de esmolol en 30%. En comparación con el placebo, el tiempo de inicio de acción del rocuronio fue significativamente más corto en el grupo de efedrina en 40% y más largo en el grupo de esmolol en 31%.
			Esmolol 0,5 mg/kg (n = 11)	
			Placebo (Saline) (n = 11)	
Gopalakrishna, et al. (28)	Pacientes (n = 100)	Rocuronio 0,6 mg/kg	Efedrina 75 µg/kg (n = 25)	Los grupos de efedrina mostraron elevaciones significativas en la FC y la PAM para la mayor parte del período de estudio, pero los cuatro grupos fueron comparables en su variación del 20% a partir de las lecturas basales. Comparado con placebo, las condiciones de la IOT fueron mejores con todas las dosis de efedrina, pero la significación estadística solo le logró a dosis de 75 µg/kg y 100 µg/kg.
			Efedrina 100 µg/kg (n = 25)	
			Efedrina 150 µg/kg (n = 25)	
			Placebo (Saline) (n = 25)	

Referencia	Sujetos	Anestésico	Intervención para modificar	Comentarios
Han, et al. (29)	Pacientes (n = 75)	Rocuronio 0,6 mg/kg	Efedrina 70 µg/kg 4 min y Salina 30 s antes de la inducción (n = 25)	En comparación con el grupo control, la administración de efedrina 30 s antes de la inducción acortó el tiempo de inicio de la acción del rocuronio en un 10% no significativo, en tanto que hubo una reducción significativa de 20% cuando se administró efedrina 4 min antes de la inducción.
			Salina 4 min y efedrina 70 µg/kg 30 s antes de la inducción (n = 25)	
			Salina 4 min y Salina 30 s antes de la inducción (n = 25)	
Santiveri, et al. (30)	Pacientes (n = 80)	Rocuronio 0,6 mg/kg	Efedrina 10 mg (n = 20)	La FC aumentó significativamente con efedrina y dos pacientes presentaron taquicardia sinusal autolimitada (< 130 lpm). Con relación a rocuronio: en comparación con placebo, la efedrina redujo significativamente el tiempo de latencia en 17%, y el tiempo de inicio de acción en 27%. Con respecto a atracurio: en comparación con placebo, la efedrina no acortó el tiempo de latencia, ni el tiempo de inicio de acción.
			Placebo (Salina) (n = 20)	
		Atracurio 0,6 mg/kg	Efedrina 10 mg (n = 20)	
			Placebo (Saline) (n = 20)	
Komatsu, et al. (31)	Pacientes (n = 53)	Vecuronio 0,1 mg/kg	Efedrina 210 µg/kg (n = 27)	El IC se midió utilizando un dispositivo de cardiografía por impedancia. El IC basal no cambió después de placebo, pero después de efedrina se incrementó significativamente en 17%. En comparación con placebo, la efedrina no acortó el tiempo de inicio de acción de vecuronio. La efedrina aumentó significativamente la FC y la PAM, pero sin exceder los límites aceptables (100 lpm y 170 mmHg, respectivamente).
			Placebo (Saline) (n = 26)	
Kim, et al. (32)	Pacientes (n = 120)	Vecuronio 0,1 mg/kg	Placebo (Saline) (n = 30)	El IC se midió con ecocardiografía transtorácica. En comparación con placebo, todas las tres dosis de efedrina aumentaron significativamente el IC 1 min después de la IOT. En comparación con placebo, las tres dosis de efedrina acortaron la latencia del vecuronio, mejoraron el bloqueo neuromuscular al momento de la IOT y mejoraron el porcentaje de condiciones de la IOT buenas o excelentes; sin embargo, no todas estas diferencias fueron significativas. No se reportaron arritmias cardíacas. Los autores concluyeron que la efedrina 70 µg/kg tuvo el mejor perfil de eficacia y seguridad para mejorar las condiciones de la IOT con vecuronio.
			Efedrina 30 µg/kg (E30) (n=30)	
			Efedrina 70 µg/kg (E70) (n=30)	
			Efedrina 110 µg/kg (E110) (n=30)	
Anandan, et al. (33)	Pacientes (n = 60)	Vecuronio 0,09 mg/kg	Efedrina 70 µg/kg (n=30)	En comparación con la dosis de cebado de vecuronio, la efedrina redujo significativamente la latencia del vecuronio en 27%. Las condiciones de la IOT fueron similares en todos los grupos. No se reportaron arritmias u otros eventos adversos
			Dosis de cebado de Vecuronio 0,01 mg/kg (n=30)	

Referencia	Sujetos	Anestésico	Intervención para modificar	Comentarios
Albert, et al. (34)	Pacientes (n = 30)	Cisatracurio 0,15 mg/kg	Efedrina 70 µg/kg (n = 15) Placebo (n = 15)	En comparación con placebo, la efedrina redujo significativamente el tiempo de inicio de acción del cisatracurio en 29%, y el porcentaje de pacientes con condiciones excelentes de la IOT fue significativamente superior en 86%. No hubo alteraciones hemodinámicas.
Leykin, et al. (35)	Pacientes (n = 124)	Cisatracurio 0,145 mg/kg estuvo precedido por una dosis de cebado de 0,005 mg/kg 3 min antes	Efedrina 70 µg/kg (n = 31)	60 s después de cisatracurio, el porcentaje de IOT realizadas en menos de 20 s fue significativamente superior en el grupo de efedrina + cebado (100%) versus efedrina sola (77%), cebado solo (74%), y en los grupos sin efedrina ni cebado (64%). El porcentaje de pacientes que tuvieron condiciones buenas o excelentes para la IOT fue significativamente superior en el grupo de efedrina + cebado (100%) versus efedrina sola (52%), cebado solo (52%), y en los grupos sin efedrina ni cebado (48%). La dosis de cebado fue bien tolerada, y ninguno de los pacientes presentó arritmias.
			Placebo (Salina) (n = 31)	
		Cisatracurio 0,150 mg/kg sin dosis de cebado	Efedrina 70 µg/kg (n = 31)	
			Placebo (Saline) (n = 31)	
Cha, et al. (36)	Pacientes (n = 140)	Cisatracurio 0,15 mg/kg	Efedrina 30 µg/kg (E30) (n = 35)	Comparado con placebo, todas las dosis de efedrina acortaron significativamente el tiempo de inicio de la acción de cisatracurio en 31%, 32% y 33%, respectivamente. 90 s después del cisatracurio, el porcentaje de condiciones buenas o excelentes para la IOT fue mayor con efedrina, pero la diferencia solamente fue significativa para los grupos E70 y E110. Cinco pacientes en el grupo de E110 presentaron presión arterial muy alta (>200/100 mmHg) después de la IOT.
			Efedrina 70 µg/kg (E70) (n = 35)	
			Efedrina 110 µg/kg (E110) (n = 35)	
			Placebo (Saline) (n = 35)	

BNM: bloqueador neuromuscular; **FC:** frecuencia cardíaca; **GC:** gasto cardíaco; **IC:** índice cardíaco; **IOT:** intubación orotraqueal; **iv:** intravenoso; **ns:** no significativo; **PAM:** presión arterial media; **TOF:** tren de cuatro. **Fuente:** Autores.

la efedrina, se produce vasoconstricción en mayor grado constricción arterial; esto da lugar a una redistribución de la sangre central con una mejoría en el retorno venoso y, en consecuencia, un aumento del GC. (11) Dosis tan altas como de 210 µg/kg también mejoraron las condiciones para la intubación (28,31,32,36), pero estas mejores condiciones se lograron a expensas de una elevación clínicamente significativa de la frecuencia cardíaca (30) y de la presión arterial. (32,36) La elección de la dosis de efedrina es particularmente pertinente cuando se trata de pacientes con cardiopatía isquémica, en quienes el riesgo de producir efectos cardiovascular adversos

debe sopesarse cuidadosamente frente al beneficio de mejorar las condiciones de la intubación. (28,29,32,36)

Además de la dosis, también es importante establecer el momento exacto para administrar la efedrina en relación con los otros medicamentos para la inducción de la anestesia y, en particular, con respecto al BNM. En la mayoría de los estudios revisados, se administró la efedrina 30-60 s antes del BNM. (9,12,24,27-29,32) No obstante, se ha sugerido que su efectividad en acelerar el inicio de la acción del BNM pudiera mejorar aún más si se administra la efedrina unos minutos antes, puesto que el máximo efecto cardiovascular de la efedrina se al-

canza después de 4 minutos aproximadamente. (29)

Influencia del gasto cardíaco durante la fase de mantenimiento

De manera similar a la fase de inducción, existe una relación inversa entre el GC y las concentraciones plasmáticas de propofol durante la fase de mantenimiento. Esta relación se ha confirmado en modelos en animales (10,11,39) y en investigaciones clínicas con pacientes (Tabla 3). (17,40-43) Recientemente, Bienert y Col. (44) llevaron a cabo una investigación clínica en 22 pacien-

Tabla 3. Influencia del gasto cardíaco sobre los fármacos anestésicos hipnóticos durante el mantenimiento de la anestesia.

Referencia	Sujetos	Anestésico	Intervención para modificar	Comentarios
Myburgh, et al. (10)	Modelo animal, ovejas (n = 5)	Propofol 15 mg/min ic iv	Luego de estabilizarse por 60 minutos, cada animal recibió aleatoriamente las siguientes infusiones (separadas por un período de lavado de 30-min): Dopamina 10-20-40 µg/kg/min ic iv Epinefrina 10-20-40 µg/min ic iv Norepinefrina 10-20-40 µg/min ic iv	El GC aumentó significativamente con dopamina en 70%, con epinefrina en 70%, y con norepinefrina en 44%. La Cp basal de propofol se redujo de manera significativa con dopamina en 53%, con epinefrina en 42%, y con norepinefrina en 63%.
Kurita, et al. (11)	Modelo animal, cerdos (n = 13)	Propofol 6 mg/kg/h ic iv	Cuatro fases de 1-h: a) Fase basal inicial b) Fase hiperdinámica: Dobutamina 20 µg/kg/min ic iv c) Descontinuación de dobutamina y regreso al nivel basal d) Fase hipodinámica: Propranolol 2-4 mg bolo iv	La Cp de propofol se midió mediante HPLC. El GC se midió por termodilución. En comparación con el nivel basal, la dobutamina aumentó significativamente el GC en 33% y la Cp se redujo en 21%. Luego de discontinuar la dobutamina, el GC disminuyó en 32% y la Cp aumentó en 50%. Luego, después de propranolol, el GC disminuyó aún más en 34% y la Cp aumentó en 39%.
Kurita, et al. (39)	Modelo animal, cerdos (n = 10)	Propofol 6 mg/kg/h ic iv (más remifentanilo 0,5 µg/kg/min ic iv)	Nivel basal: isoflurano 1,5% Fase 1: Se suspende isoflurano 1,5% y se inicia dobutamina 20 µg/kg/min Fase 2: Se suspende la dobutamina y se reinicia isoflurano 1,5% Fase 3: La dosis de Isoflurano se duplica al 3%	La Cp de propofol y remifentanilo se midieron mediante HPLC y LCMS, respectivamente. El GC se midió por termodilución. La Cp de propofol y remifentanilo subieron o disminuyeron de manera inversamente proporcional al aumento o disminución en el GC en cada una de las tres fases estudiadas.
Takizawa, et al. (40)	Pacientes (n = 12)	Propofol TCI 2 µg/mL (más óxido nítrico y sevoflurano)	Dopamina 5 µg/kg/min ic iv después de infundir 10 mL de mepivacaina 1,5% por vía epidural (4 pacientes con SBP <80 mmHg recibieron 4 mg de efedrina).	La Cp de propofol se midió con HPLC. El GC se midió mediante inyección de verde de indocianina. En comparación con el nivel basal, hubo un incremento significativo en el GC de 35% y una disminución de la Cp de propofol Cp en 25%.
Ghosh, et al. (17)	Pacientes (n = 90)	Propofol ic iv para un BIS 40-60 (más óxido nítrico)	Metoprolol 100 mg (n = 30) Clonidina 200 µg (n = 30) Placebo (n = 30)	En comparación con placebo, el consumo total de para mantener el BIS objetivo se redujo significativamente después de metoprolol en 25% y después de clonidina en 35%.

Referencia	Sujetos	Anestésico	Intervención para modificar	Comentarios
O'Neill, et al. (41)	Pacientes (n = 7)	propofol ic iv 25-150 µg/kg/min para un BIS 50 ± 5 (más remifentanilo 25-100 ng/kg/min)	Isoproterenol 2-20 µg/min	Desde el inicio de isoproterenol, el valor de BIS aumentó en 11 puntos en una media de tiempo de 6,9 min. Después de la infusión de una dosis media de isoproterenol de 25,2 µg, la media del valor de BIS aumentó significativamente de 46 a 64.
Ishiyama, et al. (42)	Pacientes (n = 43)	Sevoflurano 0,75% (más ropivacaína 0,75% epidural, bolo de 5 mL seguido de 10 mL/h)	Efedrina 0,1 mg/kg (n = 17) Fenilefrina 2 µg/kg (n = 17) Control; no se administraron catecolaminas si la PAM no cayó > 30% del valor pre-anestesia (n = 9)	La PAM fue similar en los tres grupos, pero la efedrina produjo un incremento significativo en la FC. El grupo de efedrina mostró valores más altos de BIS que los otros dos y 7 pacientes con un BIS > 60 necesitaron un aumento en la dosis de sevoflurano para evitar el despertar intraoperatorio en comparación con ninguno en el grupo de fenilefrina, ni en el grupo de control.
Moon, et al. (43)	Pacientes (n = 54)	para un BIS de 50-60 (más fentanilo)	Esmolol Bolo de 0,5 mg/kg seguido de 30 µg/kg/min ic iv (n = 27) Placebo, la misma infusión (n = 27)	En comparación con placebo, esmolol permitió una reducción en la dosis media de sevoflurano de 18%. En comparación con placebo, la dosis media total de fentanilo fue significativamente menor con esmolol en 50%.

BIS: índice biespectral; **Cp:** concentración plasmática; **GC:** gasto cardíaco; **HPLC:** Cromatografía líquida de alta eficacia; **ic:** infusión continua; **iv:** intravenoso; **LCMS:** cromatografía líquida – espectrometría de masa; **PAM:** presión arterial media. **SBP:** presión arterial sistólica; **TCI:** infusión controlada a objetivo.

Fuente: Autores.

tes sometidos a cirugía aórtica bajo anestesia general endovenosa; sus valores de GC se midieron repetidamente utilizando un sistema de análisis de ondas de presión y se midieron las concentraciones de propofol y fentanilo utilizando técnicas cromatográficas. A pesar de las limitaciones inherentes al tamaño pequeño de la muestra, y debido a que todos los pacientes tenían algún deterioro basal en su condición hemodinámica, estos dos autores encontraron una relación proporcional entre los valores del GC, las concentraciones de agente anestésico y los valores BIS. Específicamente, encontraron que cuanto más elevado era el GC, menor era la concentración de propofol y fentanilo y, por ende, mayores los valores BIS. Por el contrario, esto significa que cuanto más bajo sea el GC, mayores serán las concentraciones de los medicamentos y menores los valores BIS.

El estar conscientes de dicha relación tiene importantes implicaciones en la práctica de rutina, puesto que permitiría un mejor manejo de las dosis de anestésico requeridas para mantener a los pacientes sedados o anestesiados. Por ejemplo, los pacientes tratados con betabloqueantes necesitarían menos hipnóticos como propofol (13,17), anestésicos inhalados (43), e incluso opioides (39,42), lo cual es importante para evitar episodios de hipotensión. Por el contrario, la administración de catecolaminas a pacientes bajo infusión continua de propofol produjo un incremento en los valores BIS y los pacientes presentaron signos clínicos sugestivos de una menor profundidad de la anestesia. (40-42,45)

Es destacable que también se ha comunicado un caso de despertar intraoperatorio de la anestesia general tras la administración exógena de catecolaminas. (46)

Teóricamente, esta información también deberá ser válida para medicamentos más nuevos, tales como la dexmedetomidina y el remimazolam, a pesar de que el efecto del GC sobre su farmacología aún no se ha estudiado debidamente.

Influencia del gasto cardíaco sobre la fase de despertar de la anestesia

De acuerdo con los argumentos presentados hasta el momento, teóricamente el tiempo de despertar de la anestesia también se puede reducir aumentando el GC, puesto que aceleraría tanto la depuración de los agentes anestésico del sistema nervioso central, como su redistribución a otros tejidos. (44) Históricamente, el método más frecuentemente utilizado para aumentar el GC ha sido simplemente modificar la presión de

CO₂- al final de la espiración (EtCO₂), ya que un aumento en la pCO₂ produce un incremento adicional del GC. (47)

Sin embargo, es una práctica común luego de la anestesia inhalada, aumentar el volumen minuto a fin de acelerar la eliminación de los anestésicos halogenados; en consecuencia, la pCO₂ tiende a caer y se produce el efecto contrario. Adicionalmente, disminuir la pCO₂ pudiera tener un impacto negativo sobre el estímulo respiratorio (48) y reducir el flujo sanguíneo cerebral, prolongando así el tiempo de eliminación de los anestésicos del cerebro. (49) Teóricamente, esta limita-

ción se puede superar aplicando hiperventilación normocápica, bien sea agregando CO₂ al sistema (49,50), o utilizando un sistema de re-inhalación para permitir a los pacientes re-inhalar parcialmente el aire expirado. (16,48) En una investigación preclínica en caballos anestesiados con sevoflurano o isoflurano, luego de la insuflación de una mezcla de O₂ y CO₂ a concentraciones de 95% + 5% o 90% + 10% se registró un tiempo de despertar significativamente más corto, especialmente en el caso de isoflurano. (51) En pacientes sometidos a anestesia inhalada, se encontró que evitar la

hipocapnia post-anestésica y mantener una situación de normocapnia o hipercapnia al final del mantenimiento de la anestesia, acortó significativamente el tiempo hasta la apertura ocular (16,48), el tiempo hasta alcanzar valores BIS normales (16,48,49), el tiempo hasta la extubación traqueal (16,48,49), y en última instancia el tiempo de educación (Tabla 4). (16,48-50)

Los anestésicos intravenosos han sido menos estudiados en este contexto, a pesar de que técnicamente debería ser más fácil lograr un aumento en la EtCO₂ dado que no es necesario balancear la eliminación

Tabla 4. Influencia de las variaciones en el dióxido de carbono teleespiratorio sobre el tiempo de educación.

Referencia	Sujetos	Anestésico	Intervención para modificar	Comentarios
Brosnan et al. (51)	Modelo animal, caballos (n = 8)	Isoflurano (n = 8)	Luego de discontinuar el isoflurano, se administró O ₂ al 100% a 15 L/min	Luego de la anestesia con isoflurano, el tiempo hasta levantarse se acortó significativamente en 24% después de agregar ambas concentraciones de CO ₂ . Referido al sevoflurano, el tiempo hasta levantarse fue prácticamente igual con o sin añadir CO ₂ .
		Isoflurano (n = 8)	Después de discontinuar el isoflurano, se administró O ₂ al 95%+ CO ₂ al 5% a razón de 15 L/min	
		Isoflurano (n = 8)	Después de discontinuar isoflurano, se administró O ₂ al 90%+ CO ₂ al 10% a razón de 15 L/min	
		Sevoflurano (n = 8)	Después de discontinuar sevoflurano, se administró O ₂ al 100% a razón de 15 L/min	
		Sevoflurano (n = 8)	Después de discontinuar sevoflurano, se administró O ₂ al 95% + CO ₂ al 5% a razón de 15 L/min	
Vesely et al. (49)	Pacientes (n = 14)	Isoflurano (más óxido nítrico)	Control: luego de discontinuar los agentes anestésicos, se administró O ₂ a razón de 10 L/min (n = 7)	La pCO ₂ mantuvo valores similares en hiperventilación normocápica y en los grupos de control, a pesar de aplicar un mayor volumen minuto pero el tiempo transcurrido hasta la extubación se acortó significativamente en un 70%. La hiperventilación normocápica fue bien tolerada por los pacientes.
			Hiperventilación normocápica: luego de discontinuar los agentes anestésicos, se inició hiperventilación con una máquina diseñada para mantener el pCO ₂ entre 45 y 50 mmHg, agregando CO ₂ , sin reinhalación (n = 7)	

Referencia	Sujetos	Anestésico	Intervención para modificar	Comentarios
Sakata et al. (48)	Pacientes (n = 20)	Isoflurano	Hiperventilación para producir hipocapnia (pCO ₂ = 28 mmHg) (n = 10) Reinhalação parcial para lograr hipercapnia (pCO ₂ = 55 mmHg) (n = 10)	En comparación con la hiperventilación con hipocapnia, la reinhalación parcial con hipercapnia acortó significativamente el tiempo hasta la apertura de ojos, el tiempo para lograr un valor BIS normal y el tiempo hasta la extubación. En general, se redujo el tiempo de la recuperación.
Katznelson et al. (16)	Pacientes (n = 30)	Sevoflurano	Control: luego de discontinuar el anestésico, se administró O ₂ a razón de 10 L/min (n = 15) Hiperventilación normocápica: luego de discontinuar el anestésico, se inició la hiperventilación con una máquina diseñada para mantener el pCO ₂ entre 45 y 50 mmHg, agregando CO ₂ , sin reinhalación (n = 15)	En comparación con el control, la hiperventilación normocápica acortó significativamente el tiempo hasta la respiración espontánea en 58%, el tiempo hasta un valor BIS > 70 en 55%, el tiempo hasta la extubación en 50%, el tiempo hasta salir de la sala de cirugía en 50%, y de la UCPA en 26%.
Yaraghi et al. (50)	Pacientes (n = 80)	Isoflurano (n = 40) Propofol (n = 40)	Hiperventilación hipercápica agregando CO ₂ para un EtCO ₂ de 45-50 mmHg (n = 20) Normoventilación normocápica (n = 20) Hiperventilación hipercápica agregando CO ₂ para un EtCO ₂ de 45-50 mmHg (n = 20) Normoventilación normocápica (n = 20)	Anestesia con Isoflurano: en comparación con la normoventilación normocápica, la hiperventilación hipercápica, acortó significativamente el tiempo hasta la recuperación en 25%, aunque no el tiempo de estancia en la UCPA. Anestesia con propofol: en comparación con la normoventilación normocápica, la hiperventilación hipercápica acortó significativamente el tiempo de recuperación en 24%, pero no la estancia en la UCPA.
Shinohara et al. (52)	Pacientes (n = 46)	Desflurano	Normocapnia para un EtCO ₂ de 30-35 mmHg (n = 23) Hypercapnia for an EtCO ₂ of 60 mmHg (n = 23)	Se estimó el GC a partir de la FC y la PP. En comparación con la normocapnia, la hipercapnia mostró un incremento significativo en CO al discontinuar el desflurano de 50% y al despertar de la anestesia en 36%, mientras que el tiempo hasta el despertar se acortó significativamente en un 70%.

BIS: Índice biespectral; **EtCO₂:** Dióxido de carbono al final de la espiración; **FC:** frecuencia cardíaca; **PP:** presión de pulso; **UCPA:** Unidad de cuidado post-anestesia.

Fuente: Autores.

simultánea de un agente inhalatorio. En pacientes que se anestesiaron con propofol, se encontró un tiempo de despertar más corto en el subgrupo de pacientes sometidos a hiperventilación hipercápnica, la cual se obtuvo añadiendo CO₂ al sistema, en comparación con los pacientes sometidos normoventilación normocápnica. (49)

El conocimiento fisiopatológico sugiere que la normocapnia y la hipercapnia se deben asociar con valores de GC más altos que la hipocapnia. Este hecho podría explicar el acortamiento en la educación que se encontró en las anteriores investigaciones. (49) Sin embargo, una limitación importante de estos estudios preclínicos y clínicos es que no se midieron los valores de GC. Más aun, en un informe reciente, Shinohara y Col. (52) estimaron los valores de GC a partir de la frecuencia cardíaca y la presión de pulso en pacientes bajo anestesia con desflurano. Estos pacientes se dividieron en dos grupos: normocapnia e hipercapnia, al final de la fase de mantenimiento. A pesar de que el GC se estimó y no se midió realmente, el grupo de hipercapnia mostró valores de GC más altos, tanto al discontinuar el desflurano como al despertar de la anestesia. Además, los pacientes con hipercapnia recuperaron la respiración espontánea antes de recuperar la conciencia con mayor frecuencia y su tiempo de educación fue significativamente más corto. El estado hemodinámico fue similar para los dos grupos.

Hasta donde los autores conocemos, no se ha estudiado la influencia del GC sobre la neostigmina. Con relación al nuevo agente reversor sugammadex, dos estudios mostraron resultados controvertidos. En el primero, se administró una alta dosis de sugammadex (8 mg/kg) a los pacientes que recibieron terapia electroconvulsiva inmediatamente después de que cesara la convulsión. Como era de esperar, se encontró una relación inversa significativa entre el tiempo de inicio de la acción del rocuronio y el GC, pero el estudio no identificó relación alguna entre el tiempo de recuperación de sugammadex y el GC. (53) Por el contrario, tanto el GC como el índice cardíaco mostraron tener una correlación inversa con la ve-

locidad de recuperación del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio, después de la administración de sugammadex (2 mg/kg) al final de cirugías electivas. (54) Tal vez la diferencia en los resultados pueda explicarse en función de las diferentes dosis empleadas y de las condiciones clínicas en las cuales se administró el sugammadex. En cualquier caso, lo que pareciera ser más relevante para la práctica cotidiana de la anestesia es que el estudio realizado bajo condiciones habituales de anestesia sí mostró relación entre el GC y el tiempo de recuperación de sugammadex. (53) En base a ese resultado, el tiempo de inicio de sugammadex debería reducirse al aumentar el GC después de aumentar el pCO₂ con cualquiera de los métodos arriba mencionados.

CONCLUSIONES

Existe una estrecha relación entre GC y la farmacocinética de los anestésicos generales; esto resulta de gran interés para los anestesiólogos, por dos razones fundamentales. Primero, un conocimiento a fondo de las variaciones en el GC secundarias a la anestesia y a los procesos quirúrgicos pudiera ayudar a reducir el riesgo de complicaciones anestésicas, tales como una demora en el contexto de intubación de secuencia rápida, o una disminución en la profundidad de la anestesia durante la fase de mantenimiento, lo cual representa un riesgo de despertar intraprocedimiento. En segundo lugar, los pacientes podrían beneficiarse de variaciones intencionales en el GC para mejorar las condiciones de la intubación orotraqueal y acelerar la educación anestésica. En general, el papel del GC en la anestesia merece ser enfatizado.

Contribución de los autores

MGP presentó la idea para el artículo, llevó a cabo la primera búsqueda general en la

literatura, escribió el primer borrador y revisó críticamente el trabajo final.

ESP adelantó una búsqueda más detallada de la literatura, enfocándose en la fase de inducción y produjo una nueva redacción de la primera versión sobre este tema, además de revisar críticamente el trabajo final.

JVCR llevó a cabo una búsqueda más profunda de la literatura, concentrándose en la fase del despertar de la anestesia y produjo una nueva redacción de la primera versión sobre este particular, además de revisar de manera crítica el trabajo final.

JÁMN adelantó una búsqueda más detallada de la literatura, enfocado en la fase de mantenimiento, produjo una nueva redacción de la primera versión en lo relativo a este tema y revisó de manera crítica el trabajo final.

Todos los autores leyeron ya probaron la versión final del manuscrito.

Asistencia para el estudio

Ninguna declarada

Apoyo financiero y patrocinio

Ninguno declarado.

Conflictos de interés

Ninguno declarado.

Agradecimientos

Ninguno declarado.

REFERENCIAS

1. De Wit F, Van Vliet AL, De Wilde RB, Jansen JR, Vuyk J, Aarts LP, et al. The effect of propofol on haemodynamics: Cardiac output, venous return, mean systemic filling pressure, and vascular resistances. *Br J Anaesth.* 2016;116(6):784–9. doi: <https://doi.org/10.1093/bja/aew126>

2. Masui K, Upton RN, Doufas AG, Coetzee JF, Kazama T, Mortier EP, et al. The performance of compartmental and physiologically based recirculatory pharmacokinetic models for propofol: A comparison using bolus, continuous, and target-controlled infusion data. *Anesth Analg*. 2010;111(2):368–79. doi: <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181bdcf5b>
3. Krejcie T, Avram M. What determines anesthetic induction dose? It's the front-end kinetics, doctor! *Anesth Analg*. 1999;89(3):541–4. doi: <https://doi.org/10.1097/00000539-199909000-00001>
4. Fisher DM. (Almost) everything you learned about pharmacokinetics was (somewhat) wrong! *Anesth Analg*. 1996;83(5):901–3. doi: <https://doi.org/10.1097/00000539-199611000-00002>
5. Upton RN, Huang YF. Influence of cardiac output, injection time and injection volume on the initial mixing of drugs with venous blood after i.v. bolus administration to sheep. *Br J Anaesth*. 1993;70(3):333–8. doi: <https://doi.org/10.1093/bja/70.3.333>
6. Upton RN. The two-compartment recirculatory pharmacokinetic model - An introduction to recirculatory pharmacokinetic concepts. *Br J Anaesth*. 2004;92(4):475–84. doi: <https://doi.org/10.1093/bja/ae089>
7. Kuipers JA, Boer F, Olofsen E, Bovill JC, Burm AG. Recirculatory pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients: The influence of cardiac output. *Anesthesiology*. 2001;94(1):47–55. doi: <https://doi.org/10.1097/00000542-200101000-00012>
8. Avram MJ, Krejcie TC, Henthorn TK, Niemann CU. β -adrenergic blockade affects initial drug distribution due to decreased cardiac output and altered blood flow distribution. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;311(2):617–24. doi: <https://doi.org/10.1124/jpet.104.070094>
9. Szmuk P, Ezri T, Chelly JE, Katz J. The onset time of rocuronium is slowed by esmolol and accelerated by ephedrine. *Anesth Analg*. 2000;90(5):1217–9. doi: <https://doi.org/10.1097/00000539-200005000-00041>
10. Myburgh JA, Upton RN, Grant C, Martinez A. Epinephrine, norepinephrine and dopamine infusions decrease propofol concentrations during continuous propofol infusion in an ovine model. *Intensive Care Med*. 2001;27(1):276–82. doi: <https://doi.org/10.1007/s001340000793>
11. Kurita T, Morita K, Kazama T, Sato S. Influence of cardiac output on plasma propofol concentrations during constant infusion in swine. *Anesthesiology*. 2002;96(6):1498–503. doi: <https://doi.org/10.1097/00000542-200206000-00033>
12. Ezri T, Szmuk P, Warters RD, Gebhard RE, Pivalizza EG, Katz J. Changes in onset time of rocuronium in patients pretreated with ephedrine and esmolol - The role of cardiac output. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003;47(9):1067–72. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2003.00218.x>
13. Wilson ES, McKinlay S, Crawford JM, Robb HM. The influence of esmolol on the dose of propofol required for induction of anaesthesia. *Anaesthesia*. 2004;59(2):122–6. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2004.03460.x>
14. Gras S, Servin F, Bedairia E, Montravers P, Desmots JM, Longrois D, et al. The effect of preoperative heart rate and anxiety on the propofol dose required for loss of consciousness. *Anesth Analg*. 2010;110(1):89–93. doi: <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181c5bd11>
15. Adachi YU, Watanabe K, Higuchi H, Satoh T. The determinants of propofol induction of anesthesia dose. *Anesth Analg*. 2001;92(3):656–61. doi: <https://doi.org/10.1097/00000539-200103000-00020>
16. Katznelson R, Minkovich L, Friedman Z, Fedorko L, Beattie WS, Fisher JA. Accelerated recovery from sevoflurane anesthesia with isocapnic hyperpnoea. *Anesth Analg*. 2008;106(2):486–91. doi: <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181602dd4>
17. Ghosh I, Bithal PK, Dash HH, Chaturvedi A, Prabhakar H. Both clonidine and metoprolol modify anesthetic depth indicators and reduce intraoperative propofol requirement. *J Anesth*. 2008;22(2):131–4. doi: <https://doi.org/10.1007/s00540-007-0606-y>
18. Sastre J, López T, Gómez-Ríos M, Garzón JC, Mariscal ML, Martínez-Hurtado E, et al; ISR Study Group. [Current practice of rapid sequence induction in adults: A national survey among anesthesiologists in Spain]. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2020;67(7):381–90. doi: <https://doi.org/10.1016/j.redar.2020.03.007>
19. Upton RN, Ludbrook GL. A physiological model of induction of anaesthesia with propofol in sheep. 1. Structure and estimation of variables. *Br J Anaesth*. 1997;79(4):497–504. doi: <https://doi.org/10.1093/bja/79.4.497>
20. Ludbrook GL, Upton RN. A physiological model of induction of anaesthesia with propofol in sheep. 2. Model analysis and implications for dose requirements. *Br J Anaesth*. 1997;79(4):505–13. doi: <https://doi.org/10.1093/bja/79.4.505>
21. Upton RN, Ludbrook GL, Grant C, Martinez AM. Cardiac output is a determinant of the initial concentrations of propofol after short-infusion administration. *Anesth Analg*. 1999;89(3):545–52. doi: <https://doi.org/10.1097/00000539-199909000-00002>
22. Takizawa E, Takizawa D, Al-Jahdari WS, Miyazaki M, Nakamura K, Yamamoto K, et al. Influence of atropine on the dose requirements of propofol in humans. *Drug Metab Pharmacokin*. 2006;21(5):384–8. doi: <https://doi.org/10.2133/dmpk.21.384>
23. Maranets I, Kain Z. Preoperative anxiety and intraoperative anesthetic requirements. *Anesth Analg*. 1999;89(6):1346–51. doi: <https://doi.org/10.1097/00000539-199912000-00003>
24. Muñoz H, González A, Dagnino J, González JA, Pérez AE. The effect of ephedrine on the onset time of rocuronium. *Anesth Analg*. 1997;85(2):437–40. doi: <https://doi.org/10.1097/00000539-199708000-00034>
25. Harrison GA, Junius F. The effect of circulation time on the neuromuscular action of suxamethonium. *Anaesth Intensive Care*. 1972;1(1):33–40. doi: <https://doi.org/10.1177/0310057X7200100103>
26. Ganidagli S, Cengiz M, Baysal Z. Effect of ephedrine on the onset time of succinylcholine. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48(10):1306–9. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2004.00529.x>
27. Belyamani L, Azendour H, Elhassouni A, Zidouh S, Atmani M, Kamili ND. [Effect of ephedrine on the intubation conditions using rocuronium versus succinylcholine]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2008;27(4):292–6. French. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annfar.2007.12.016>
28. Gopalakrishna MD, Krishna HM, Shenoy UK. The effect of ephedrine on intubating conditions and haemodynamics during rapid tracheal intubation using propofol and rocuronium. *Br J Anaesth*. 2007;99(2):191–4. doi: <https://doi.org/10.1093/bja/aem125>
29. Han DW, Chun DH, Kweon TD, Shin YS. Significance of the injection timing of ephedrine to

- reduce the onset time of rocuronium. *Anaesthesia*. 2008;63(8):856–60. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2008.05497.x>
30. Santiveri X, Mansilla R, Pardina B, Navarro J, Alvarez JC, Castillo J. Ephedrine shortens the onset of action of rocuronium but not of atracurium. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2003;50(4):176–81.
31. Komatsu R, Nagata O, Ozaki M, Sessler DI. Ephedrine fails to accelerate the onset of neuromuscular block by vecuronium. *Anesth Analg*. 2003;97(2):480–3. doi: <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000069212.49766.7A>
32. Kim KS, Cheong MA, Jeon JW, Lee JH, Shim JC. The dose effect of ephedrine on the onset time of vecuronium. *Anesth Analg*. 2003;96(4):1042–6. doi: <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000034551.93647.3A>
33. Anandan K, Suseela I, Purayil H. Comparison of effect of ephedrine and priming on the onset time of vecuronium. *Anesth Essays Res*. 2017;11(2):421–5. doi: <https://doi.org/10.4103/0259-1162.194582>
34. Albert F, Hans P, Bitar Y, Brichant JF, Dewandre PY, Lamy M. Effects of ephedrine on the onset time of neuromuscular block and intubating conditions after cisatracurium: preliminary results. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2000;51(3):167–71.
35. Leykin Y, Dalsasso M, Setti T, Pelis T. The effects of low-dose ephedrine on intubating conditions following low-dose priming with cisatracurium. *J Clin Anesth*. 2010;22(6):425–31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2009.10.016>
36. Cha DG, Kim KS, Jeong JS, Kwon HM. The dose effect of ephedrine on the onset time and intubating conditions after cisatracurium administration. *Korean J Anesthesiol*. 2014;67(1):26–31. doi: <https://doi.org/10.4097/kjae.2014.67.1.26>
37. Sun R, Tian JH, Li L, Tian HL, Jia WQ, Yang KH, et al. Effect of ephedrine on intubating conditions created by propofol and rocuronium: A meta-analysis. *J Evid Based Med*. 2012;5(4):209–15. doi: <https://doi.org/10.1111/jebm.12003>
38. Dong J, Gao L, Lu W, Xu Z, Zheng J. Pharmacological interventions for acceleration of the onset time of rocuronium: A meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(12):e114231. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114231>
39. Kurita T, Uraoka M, Jiang Q, Suzuki M, Morishima Y, Morita K, et al. Influence of cardiac output on the pseudo-steady state remifentanyl and propofol concentrations in swine. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013;57(6):754–60. doi: <https://doi.org/10.1111/aas.12076>
40. Takizawa D, Nishikawa K, Sato E, Hiraoka H, Yamamoto K, Saito S, et al. A dopamine infusion decreases propofol concentration during epidural blockade under general anesthesia. *Can J Anesth*. 2005;52(5):463–6. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03016523>
41. O'Neill DK, Aizer A, Linton P, Bloom M, Rose E, Chinitz L. Isoproterenol infusion increases level of consciousness during catheter ablation of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2012;34(2):137–42. doi: <https://doi.org/10.1007/s10840-011-9652-3>
42. Ishiyama T, Oguchi T, Iijima T, Matsukawa T, Kashimoto S, Kumazawa T. Ephedrine, but not phenylephrine, increases bispectral index values during combined general and epidural anesthesia. *Anesth Analg*. 2003;97(3):780–4. doi: <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000073355.63287.E4>
43. Moon YE, Hwang WJ, Koh HJ, Min JY LJ. The sparing effect of low-dose esmolol on sevoflurane during laparoscopic gynaecological surgery. *J Int Med Res*. 2011;39(5):1861–9. doi: <https://doi.org/10.1177/147323001103900529>
44. Bienert A, Sobczyński P, Młodawska K, Hartmann-Sobczyńska R, Grześkowiak E, Wiczling P. The influence of cardiac output on propofol and fentanyl pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients undergoing abdominal aortic surgery. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2020;47(6):583–96. doi: <https://doi.org/10.1007/s10928-020-09712-1>
45. Matthews R. Isoproterenol-induced elevated bispectral indexes while undergoing radiofrequency ablation: A case report. *AANA J*. 2006;74(3):193–5.
46. Catalá Ripoll JV, Hidalgo-Olivares VM, Monsalve-Naharro JA, Gerónimo-Pardo M. Intraoperative awareness as an example of the influence of cardiac output on anesthetic dosing: case report. *Colombian Journal of Anesthesiology*. 2018;46(4):341–4. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/CJ9.0000000000000063>
47. Crystal GJ. Carbon dioxide and the heart: Physiology and clinical implications. *Anesth Analg*. 2015;121(3):610–23. doi: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000820>
48. Sakata DJ, Gopalakrishnan NA, Orr JA, White JL, Westenskow DR. Hypercapnic hyperventilation shortens emergence time from isoflurane anesthesia. *Anesth Analg*. 2007;104(3):587–91. doi: <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000255074.96657.39>
49. Vesely A, Fisher JA, Sasano N, Preiss D, Somogyi R, El-Beheiry H, et al. Isocapnic hyperpnea accelerates recovery from isoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2003;91(6):787–92. doi: <https://doi.org/10.1093/bja/aeg269>
50. Yaraghi A, Golparvar M, Talakoub R, Sateie H, Mehrabi A. Hypercapnic hyperventilation shortens emergence time from propofol and isoflurane anesthesia. *J Res Pharm Pract*. 2013;2(1):24–8. doi: <https://doi.org/10.4103/2279-042X.114085>
51. Brosnan RJ, Steffey EP, Escobar A. Effects of hypercapnic hyperpnea on recovery from isoflurane or sevoflurane anesthesia in horses. *Vet Anaesth Analg*. 2012;39(4):335–44. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2012.00727.x>
52. Shinohara A, Nozaki-Taguchi N, Yoshimura A, Hasegawa M, Saito K, Okazaki J, et al. Hypercapnia versus normocapnia for emergence from desflurane anaesthesia: Single-blinded randomised controlled study. *Eur J Anaesthesiol*. 2021;38(11):1148–57. doi: <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001574>
53. Kadoi Y, Nishida A, Saito S. Recovery time after sugammadex reversal of rocuronium-induced muscle relaxation for electroconvulsive therapy is independent of cardiac output in both young and elderly patients. *J ECT*. 2013;29(1):33–6. doi: <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e31826cf348>
54. Yoshida F, Suzuki T, Kashiwai A, Furuya T, Konishi J, Ogawa S. Correlation between cardiac output and reversibility of rocuronium-induced moderate neuromuscular block with sugammadex. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56(1):83–7. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2011.02589.x>