



UNIVERSIDAD DE  
CALDAS

**EFFECTO DE LA ETILEFRINA EN LA VELOCIDAD DE FLUJO SANGUÍNEO  
CEREBRAL PARA LA HIPOTENSIÓN ARTERIAL CAUSADA POR INDUCCIÓN  
ANESTÉSICA INTRAVENOSA.**

Autor:

**Ramiro Fernando Moreno Reina**

Trabajo de investigación presentado como requisito para optar título de Especialista en  
Anestesiología

Universidad de Caldas

Director:

**Carlos Felipe Isaza Londoño**

Médico Especialista en Anestesiología

Anestesiólogo Clínica San Marcel

**Universidad De Caldas**

**Facultad De Ciencias De La Salud**

**Departamento Quirúrgico**

**Posgrado De Anestesiología**

**2022**

## Resumen

**Antecedentes:** La Hipotensión intraoperatoria (HIO) posterior a la inducción anestésica está asociado a desenlaces adversos. Es de importancia tener un control de la presión arterial donde el uso de vasopresores es una medida eficaz para el tratamiento de HIO. Al realizar una corrección numérica de la presión arterial se debe considerar los efectos de los vasopresores en la hemodinámica cerebral. La literatura ofrece estudios de varios vasopresores disponibles, pero no de Etilefrina, ese es el propósito de esta investigación.

**Metodología:** Se incluyeron pacientes adultos programados para cirugía electiva, que fueron tratados con Etilefrina (2mg) para la HIO causada por la inducción anestésica intravenosa con Remifentanil (TCI 6 ng/ml) + Propofol (2mg/kg). Se realizaron mediciones de velocidad de flujo sanguíneo cerebral en la arteria cerebral media (VmACM) por medio de ecografía dúplex transcraneal codificada por colores (Transcranial color-coded duplex ultrasonography), velocidad media de arteria carótida interna (VmACI), presión arterial en 3 momentos diferentes: Basal, en HIO y posterior a aplicación de Etilefrina.

**Resultados:** Se estudiaron 52 pacientes que presentaron HIO y fueron tratados con Etilefrina. Se presentó disminución significativa en los valores de PAM posterior a la inducción anestésica intravenosa ( $p < 0.00001$ ), las VmACM promediadas en HIO posterior a la inducción anestésica disminuyeron respecto al valor basal ( $82.8 \pm 18.4$  cm/s a  $62.8 \pm 14.6$  cm/s;  $p < 0.00001$ ). Cuando fueron tratados con Etilefrina para la HIO, se observó aun aumento significativo en la PAM ( $p < 0.00001$ ), las VmACM también aumentaron de forma significativa ( $62.8 \pm 14.6$  cm/s subió a  $93.2 \pm 23.1$  cm/s;  $p < 0.00001$ ). Sin embargo los valores promediados de VmACM post-Etilefrina fueron muy superiores respecto a los valores basales ( $93.2 \pm 23.1$  cm/s respecto al basal  $82.8 \pm 18.4$  cm/s;  $p < 0.00001$ ). Para un análisis del efecto vasoconstrictor de Etilefrina en la circulación cerebral se calculó un índice de Lindegaard (IL), se comparó el valor de IL post-Etilefrina respecto al valor basal, el resultado fue normal en los 2 momentos ( $IL < 3$ ), pero con un descenso significativo (basal  $1.79 \pm 0.5$  y post-Etilefrina  $1.2 \pm 0.3$ ;  $p < 0.00001$ ).

**Conclusión:** La Etilefrina a la dosis usada en el presente estudio aumentó las velocidades de flujo sanguíneo cerebral en el manejo de la hipotensión intraoperatoria, incluso llevando a unos valores superiores respecto a los basales, con un índice de Lindegaard en rango normal pero menor respecto al basal, sugiriendo un efecto Hiperemico en la circulación cerebral.

### Palabras clave:

Etilefrine, Vasoconstrictors, Cerebral blood flow, Middle cerebral artery mean blood velocity, Cerebral Perfusion Pressure, Ultrasonography Doppler Transcranial, Transcranial color-coded duplex ultrasonography.

## TABLA DE CONTENIDO

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>5</b>
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>7</b>
<b>3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>10</b>
<b>4. JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>11</b>
<b>5. MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>12</b>
5.1 Anatomía de circulación cerebral.....	12
5.2 Flujo sanguíneo cerebral.....	12
5.3 Presión de perfusión cerebral.....	13
5.4 Autorregulación del flujo sanguíneo cerebral.....	14
5.5 Teoría miogénica del FSC .....	14
5.6 Teoría metabólica del FSC.....	15
5.7 Teoría neurológica del FSC .....	15
5.8 Teoría química del FSC .....	15
5.9 Viscosidad del flujo sanguíneo cerebral.....	16
5.10 Temperatura .....	16
5.11 Doppler transcraneal.....	16
5.12 Índice de Lindegaard .....	18
5.13 Etilerfrina .....	19
<b>6. OBJETIVOS</b> .....	<b>20</b>
6.1 Objetivo General .....	20
6.2 Objetivos específicos.....	20
<b>7. METODOLOGÍA</b> .....	<b>21</b>
7.1 Tipo y nivel de investigación. ....	21
7.2 Poblacion de estudio.....	21
7.3 Criterios de inclusión para el estudio .....	21
7.4 Criterios de exclusión para el estudio.....	21
7.5 Muestra. ....	21
7.6 Técnica de recolección de datos.....	22
7.7 Protocolo de investigación.....	22
7.8 Plan de análisis estadístico.....	23
<b>8. ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	<b>25</b>
<b>9. RESULTADOS</b> .....	<b>26</b>
<b>10. DISCUSIÓN</b> .....	<b>30</b>
<b>11. CONCLUSIÓN</b> .....	<b>32</b>

<b>12. ANEXOS.....</b>	<b>33</b>
12.1 Anexo 1: Instrumento de recolección de datos. ....	33
12.2 Anexo 2: Matriz de variables del estudio .....	35
12.3 Anexo 3: Consentimiento informado y comité de ética .....	39
12.4 Anexo 4: Cronograma.....	43
12.5 Anexo 5: Presupuesto .....	44
<b>13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>45</b>

## 1. Introducción

La práctica de la anestesiología ha evolucionado considerablemente desde la aplicación clínica de agentes intravenosos y en especial con el uso de medicamentos anestésicos de rápida acción. Esto ha permitido el control relativo de los componentes primordiales del acto anestésico como la inconsciencia, amnesia, analgesia, relajación neuromuscular y protección neurovegetativa. El espectro de la anestesiología es muy amplio y la anestesia general se ha convertido en una práctica factible para poder realizar variedad de procedimientos quirúrgicos. Anestesiarse a un paciente implica inducir la inconsciencia, pérdida de la nocicepción y del movimiento, no obstante, el uso del arsenal de medicamentos anestésicos disponibles también implica la exposición a efectos secundarios, entre estos, uno de los que genera grandes retos para el anestesiólogo es la Hipotensión intraoperatoria (HIO)<sup>1-2</sup>.

La HIO es un efecto secundario común y frecuente en la anestesia, uno de los momentos en donde más se presenta es posterior a la inducción con anestésicos hipnóticos y opioides endovenosos<sup>3</sup>, de igual forma, también se ha informado episodios de hipotensión arterial al usar anestésicos locales en anestesia neuroaxial. Se ha reportado que la HIO se asocia a resultados perioperatorios adversos en varios entornos clínicos y en la mortalidad a largo plazo de 1 año<sup>4</sup>. Los desenlaces adversos más preocupantes de la HIO incluyen eventos cerebrovasculares agudos, infarto agudo de miocardio intraoperatorio y lesión renal, generando aumento en días de hospitalización en unidades de cuidado intensivo y secuelas negativas en la calidad de vida de los pacientes<sup>5-6-7</sup>.

Una revisión sistemática de la literatura sobre pacientes adultos sometidos a cirugía no cardíaca, la incidencia de HIO fue amplia, desde un 5% hasta un 99%; sin embargo, esta variación obedece a las diferentes definiciones de HIO descritas en la literatura<sup>8</sup>; por tal motivo, se ha intentado establecer la relación los umbrales absolutos de presión arterial media (PAM) o de una disminución relativa de la PAM preoperatoria con la presentación de los eventos adversos mencionados<sup>9</sup>. Los autores han reportado que umbrales bajos o caída relativa del 30% por debajo del valor de referencia preoperatorio, se relacionó progresivamente con lesión miocárdica y renal<sup>10-11-12</sup>.

Es por esta razón, la importancia ampliamente asumida por el anestesiólogo del control de los valores de presión arterial en los resultados posoperatorios. El manejo actual de la HIO que ocurre posterior a la inducción anestésica, es con el uso de fármacos vasopresores. El vasopresor ideal para el tratamiento de la HIO debe tener un bajo costo, estar disponible, tener un rápido inicio de acción, ser seguro y tener efectos benéficos en la hemodinámica sistémica y algo más importante, que sea seguro en la circulación cerebral<sup>13</sup>.

Se ha estudiado el impacto de la HIO en el flujo sanguíneo cerebral (FSC), específicamente el comportamiento de las velocidades de FSC por medio de ultrasonografía Doppler, en donde estas velocidades son sensibles a la hipotensión, reportando disminución de

velocidades de flujo en la arteria carótida interna, arteria vertebral y arteria cerebral media en un 26%, 27% y 21% respectivamente <sup>2</sup>. De igual manera, el efecto de los vasoconstrictores en la hemodinámica cerebral de pacientes anestesiados que han presentado HIO es controvertido, algunos autores consideran que los vasoconstrictores tiene una influencia limitada en la vasculatura cerebral dependiendo del tipo de vasopresor <sup>14</sup>; por tal motivo, se han realizado estudios usando usando Norepinefrina, Epinefrina o Fenilefrina, observando que aumentan las velocidades de FSC de forma significativa en pacientes anestesiados <sup>15</sup>.

En países de latinoamérica y específicamente en nuestro medio, en las instituciones hospitalarias de la ciudad de Manizales, la Etilfrina, una amina simpaticomimética con indicación para el manejo de la HIO<sup>16</sup>; es un fármaco disponible en nuestras salas de cirugía y su uso es frecuente; no obstante, la dosificación es según a demanda, en la práctica clínica se usa bolos de 2 miligramos obteniendo una corrección numérica de los valores de PAM. Es de interés para los anestesiólogos, más allá de saber teóricamente los efectos sistémicos este vasopresor, es importante conocer dinámicamente el impacto en los diferentes órganos vitales, uno de ellos y tal vez el más importante para el anestesiólogo, el cerebro; específicamente estudiar su efecto a nivel de la circulación cerebral, que es lo que se pretende hacer en este estudio.

## 2. Planteamiento del problema

La inducción anestésica representa uno de los periodos donde con mayor frecuencia se observan eventos secundarios debido a los efectos depresores de los medicamentos anestésicos utilizados, es habitual que se presente hipotensión arterial y bradicardia; las cuales, la persistencia de estos efectos se convierten en un importante problema clínico que aumenta la morbilidad y mortalidad perioperatoria en cirugía cardíaca y no cardíaca <sup>3-5</sup>.

La inducción anestésica requiere el uso de un medicamento hipnótico y adicional un medicamento del grupo de opioides, siendo el Propofol y el Remifentanil respectivamente los anestésicos más usados para tal fin. El Propofol es ampliamente usado como agente inductor en dosis de 2 mg/Kg, sin embargo, puede causar hipotensión arterial sistémica desencadenada por disminución de las resistencias vasculares sistémicas o en el gasto cardíaco, alteración en los mecanismos baroreflejos y depresión de la contractilidad miocárdica; Por otro lado, el Remifentanil, es un opioide también usado en la inducción anestésica en infusión manual o en modelos TCI (target-Controlled-Infusion), que puede producir un descenso de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, un efecto mediado por disminución central del tono simpático.

En un estudio se evaluó el impacto de la hipotensión arterial en la circulación intracraneal, específicamente en las velocidades de FSC. A los participantes se infligió presión negativa en miembros inferiores hasta producir hipotensión y se midieron las velocidades sanguíneas de la arteria cerebral media (ACM), arteria carótida interna (ACI) y la arteria vertebral (AV) con Doppler transcraneal. Las reducciones del flujo sanguíneo en ACI ( $-26 \pm 14\%$ ) y AV ( $-27 \pm 14\%$ ) fueron mayores que la disminución en las velocidades de ACM ( $-21 \pm 15\%$ ) y PCA ( $-19 \pm 10\%$ ) respectivamente ( $P \leq 0.01$ ) <sup>2</sup>.

Se ha estudiado los efectos del Propofol sobre la velocidad del flujo sanguíneo cerebral (VFSC). Un procedimiento experimental que se realizó en cirugía de bypass cardiopulmonar en donde se midieron continuamente la velocidad del FSC con Doppler transcraneal en la arteria cerebral media, el Propofol indujo una disminución del 35% en VFSC ( $P < 0,0001$ ). La pendiente de la curva que relaciona la presión de perfusión cerebral con el VFSC disminuyó con propofol <sup>17</sup>.

El Sevoflurano es un anestésico ampliamente utilizado para la inducción y el mantenimiento de la anestesia general. Se realizó un estudio en donde se comparó los cambios hemodinámicos de flujo sanguíneo cerebral y la oxigenación cerebral durante la inducción de la anestesia en dos grupos; un grupo con Sevoflurano y otro con Propofol usando variables de concentraciones de oxi, desoxi y hemoglobina total (Hb) e índice de oxígeno tisular (TOI) medido en la frente mediante espectroscopia de infrarrojo cercano. Se encontró que la oxi-Hb, la Hb total y el TOI fueron significativamente más altos en el grupo Sevoflurano que en el grupo Propofol ( $P < 0.05$ ), así consideraron que el sevoflurano aumenta el FSC y la oxigenación cerebral durante la inducción de la anestesia general <sup>18</sup>.

Al comparar técnicas anestésicas basada en Sevoflurano vs. Propofol-Remifentanil, por medio del uso de Doppler transcraneal se buscó evaluar los cambios en la velocidad del flujo sanguíneo cerebral, la reactividad del dióxido de carbono y el índice biespectral para evaluar el plano anestésico. La velocidad media de FSC se redujo significativamente después de la inducción de la anestesia en los grupos de sevoflurano y propofol-remifentanilo ( $P < 0,001$ ), sin embargo a niveles más profundos de anestesia, la VFSC aumentó en el grupo de sevoflurano, lo que sugiere un desacoplamiento del flujo/metabolismo, mientras que se redujo aún más en el grupo de Propofol-Remifentanilo ( $P < 0,001$ )<sup>19</sup>.

Otro estudio comparó el comportamiento en las velocidades de FSC y las velocidades de flujo sanguíneo sistémico (aórtico) en pacientes anestesiados aleatoriamente con Propofol o Sevoflurano. La velocidad de FSC (vFSC) se midió en la arteria cerebral media mediante Doppler transcraneal y la velocidad del flujo sanguíneo sistémico (vFSS) se midió en la aorta mediante ecografía Doppler transtorácica a nivel de la válvula aórtica. Usando el índice biespectral (BIS) midieron el plano anestésico. Realizaron mediciones en el paciente despierto y se repitieron durante la anestesia con propofol o sevoflurano hasta lograr un BIS de 40-50. Los efectos de vFSS en vFSC se estimaron calculando un índice de velocidad del flujo sanguíneo cerebral y sistémico (CsvI). Los resultados demostraron que la anestesia con propofol produjo una reducción significativamente mayor en CsvI que la anestesia con sevoflurano [propofol: 60 (19); sevoflurano: 83 (16),  $p = 0,009$ , prueba t]. Esto sugiere una reducción directa en vFSC independiente de vFSS durante la anestesia con propofol<sup>20</sup>.

Para contrarrestar los efectos secundarios de la inducción anestésica, específicamente la presentación de HIO, es necesario el uso de medicamentos vasopresores. La literatura muestra variedad de estudios en donde se ha descrito el efecto de los diferentes medicamentos vasopresores en la circulación cerebral en diferentes escenarios.

Un estudio evaluó el efecto de la Fenilefrina en la circulación cerebral. Se aplicó infusión de este vasopresor, midieron Saturación cerebral O<sub>2</sub> mediante espectroscopia de infrarrojo cercano (NIRS), las velocidades medias de ACM (VmACM) y de la ACI (VmACI) mediante Ecografía Doppler. Encontraron que la Fenilefrina aumentó la presión arterial media un  $26 \pm 3$  % (media  $\pm$  SE), también un aumentó en la (VmACM) en un  $4,8 \pm 1,9$  % ( $P < 0,05$ ); sin embargo, la Saturación O<sub>2</sub> cerebral disminuyó en un  $13,7 \pm 3,7$ % ( $P < 0,05$ ), sin cambios significativos en las tensiones arteriales de oxígeno o dióxido de carbono. No se reportaron cambios en la ACI. Los autores concluyeron que la Fenilefrina produce un aumento en las velocidades de flujo de la arteria cerebral media, indicativo de vasoconstricción arterial cerebral, pero con una disminución en los valores de Saturación O<sub>2</sub> cerebral que refleja una contribución cerebral alterada de la sangre arterial<sup>21</sup>.

La Epinefrina también es un vasopresor muy usado en el contexto de HIO. Un estudio en pacientes de cirugía de cadera realizados con anestesia epidural que presentaron Hipotensión arterial y que fueron tratados con infusión de Epinefrina, se les realizó

medición de las velocidades media de FSC en la ACM antes de la inyección de anestésico local, luego de forma continua durante la HIO y con la infusión de Epinefrina. Reportaron una disminución de la PAM en un 40% y luego recuperó los valores iniciales con la infusión de Epinefrina hasta finalizar el procedimiento. En cuanto a la VmFSC se reportó resultados heterogeneos en donde un 44% de los pacientes experimentaron reducciones en VmFSC de >10% (límite de confianza inferior del 99 %: 28 %), un 23% reducciones >20% (límite de confianza inferior del 99 %: 9 %) y un 12% reducciones >30% (99 % límite inferior de confianza: 1 %); los autores consideraron que durante un régimen de HIO que incluye soporte circulatorio usando epinefrina por infusión, las VmFSc se mantienen en promedio bien, a pesar de una reducción de PAM a 40 a 50 mmHg <sup>22</sup>.

La norepinefrina también se ha estudiado su efecto sobre la Presión arterial y la velocidad del flujo de la ACM mediante ecografía Doppler transcraneal. Un estudio realizó mediciones al inicio y después de la infusión intravenosa del fármaco en pacientes sanos, usando dosis titulada de 0.02 a 0.2 con la finalidad de subir un 25% la PAM respecto al valor basal; los autores encontraron que la VmFSC subió pero no de forma significativa, concluyendo que las VmFSC se mantuvieron sin cambios con el vaopresor <sup>23</sup>.

Recientemente, se informó que al comparar Efedrina con Fenilefrina aplicados en sujetos anestesiados sanos, la oxigenación del tejido cerebral del lóbulo frontal disminuyó después de la administración de un bolo de fenilefrina, mientras que se conservó después del uso de efedrina <sup>24-25</sup>.

La Vasopresina también se ha estudiado su efecto vasoconstrictor en la circulación cerebral mediante ecografía Doppler midiendo velocidades de flujo en ACM y ACI. Los autores no observaron cambios significativos en la velocidad del flujo en la ACI ni en la MCA <sup>26</sup>.

Actualmente, en los hospitales de la ciudad de Manizales, Colombia, es frecuente el uso de Etilefrina, que esta fácilmente disponible en los quirófanos de las instituciones prestadoras de salud de la ciudad y las indicaciones etiquetadas del uso de este medicamento es para la corrección de la hipotensión arterial durante la anestesia. La Etilefrina es una amina simpaticomimética de rápida acción, sin embargo, la dosis de este medicamento tiene un amplio rango, pues la ficha técnica recomienda una dosis en adultos de 30 a 60 mg día; en la práctica clínica los anestesiólogos usan dosis de 2 mg intravenosos en adultos para el manejo de la HIO, obteniendo así, una corrección numérica de los valores de presión arterial; sin embargo, la literatura no describe el efecto directo de este vasopresor sobre la circulación cerebral.

### **3. Pregunta de investigación**

¿Cuál es el efecto de la Etilerfrina en la velocidad de flujo sanguíneo cerebral para el manejo de hipotensión arterial intraoperatoria causada por la inducción anestésica intravenosa ?

#### 4. Justificación

La hipotensión intraoperatoria (HIO) es una situación común en la práctica anestésica con desenlaces negativos posoperatorios, es por esta razón, que es importante garantizar una adecuada hemodinamia al paciente con el uso de un vasopresor y minimizar los eventos adversos cardiovasculares mayores. Se dispone de varios vasopresores para realizar el manejo de la HIO, la gran mayoría estudiados en su efecto sobre la circulación sistémica y cerebral como Epinefrina, Efedrina, Fenilefrina o Vasopresina; sin embargo, en nuestro medio la Etilefrina es el vasopresor frecuentemente usado para el manejo de la HIO.

Se realizó una búsqueda en bases de datos como Medline, Pubmed, Scopus, Embase, OVID, SciELO y Cochrane, utilizando descriptores de búsqueda los terminos: “Cerebral blood flow”, “Cerebral Perfusion Pressure”, “Intracranial hypotension”, “Hypotension”, “vasoconstrictors”, “Etilefrine”, “anesthesia/adverse effects”, “Cerebrovascular circulation / drug effects”, “Ultrasonography Doppler Transcranial”, “middle cerebral artery mean blood velocity”; se filtró por ensayo clínico, revisiones de tema, meta análisis, revisión, reporte de caso; no se limitó por fecha, idioma y/o resumen. No se encontró de manera suficiente publicaciones que describan el efecto de la Etilefrina en el la circulación sanguínea cerebral, específicamente en las velocidades de flujo sanguíneo y tampoco el efecto a nivel cerebral cuando es usada para el manejo de hipotensión intraoperatoria.

Nos llama la atención que la literatura disponible sobre la Etilefrina, en su gran mayoría es sobre su uso en esenarios de manejo de priapismo, quilotórax, hipotensión ortostática en administración oral y en anestesia obstétrica. La magnitud del problema nos lleva a realizar esta investigación con la finalidad de ser más objetivos en un correcto manejo de la hipotensión arterial, no solo basandose en realizar una corrección numérica de la presión arterial al usar Etilefrina, sino conociendo el impacto hemodinámico en los principales órganos, siendo el más importante el cerebro.

La ultrasonografía Doppler por medio de ventana transcraneal, se ha convertido en uno de los métodos más útiles y fácilmente disponibles para el examen no invasivo de la circulación cerebral evaluando mediciones de las velocidades de flujo sanguíneo, así, se puede obtener información sobre la hemodinámica cerebral.

Además de la importancia que representa para el conocimiento médico; el estudio es factible dado que se cuenta con el recurso físico, el esenario para la recolección de pacientes y el conocimiento necesario para realizar la valoración.

## 5. Marco teórico

### 5.1 Anatomía de circulación cerebral

La irrigación arterial del encéfalo está formada por las arterias carótidas internas derecha e izquierda que dan lugar a la circulación anterior y por las arterias vertebrales derecha e izquierda que forman la circulación posterior. La unión de las dos arterias vertebrales constituye la arteria basilar. Las arterias carótidas internas y la arteria basilar emergen ramas que luego se unen para formar un circuito vascular llamado polígono de Willis, que permite la circulación colateral entre las arterias derechas e izquierdas y las anteriores y posteriores. Las tres arterias pares que se originan en el polígono de Willis irrigan el encéfalo: arterias cerebrales anteriores (ACA), arterias cerebrales medias (ACM) y arterias cerebrales posteriores (ACP). Las arterias comunicantes posteriores y la arteria comunicante anterior completan el circuito. La circulación anterior y la posterior contribuyen por igual al polígono de Willis <sup>27-28</sup>.

En circunstancias normales, la sangre de la circulación anterior no se mezcla con la de la posterior porque la presión es igual en los dos sistemas. Igualmente, la mezcla de sangre de uno y otro lado a través del polígono es limitada. Los vasos que se originan en el polígono aportan flujo sanguíneo a regiones bien delimitadas del encéfalo. Sin embargo, en circunstancias patológicas durante las cuales se produce la oclusión de una rama arterial, el polígono de Willis puede actuar como derivación anteroposterior o de un lado a otro para aumentar el flujo sanguíneo colateral a la región cerebral con perfusión reducida <sup>28</sup>.

Existen tres conjuntos de venas que drenan la sangre del encéfalo. Las venas corticales superficiales se encuentran en la piamadre, sobre la superficie cerebral. Las venas corticales profundas drenan las estructuras más profundas del encéfalo. Estas venas drenan a los senos duros de los cuales los principales son los senos sagitales superior e inferior y el seno recto, transversal y sigmoideo. Estos últimos drenan a las venas yugulares internas derecha e izquierda que garantizan un retorno de la circulación cerebral a la vena cava inferior <sup>29-30</sup>.

### 5.2 Flujo sanguíneo cerebral

La falta de una reserva de sustrato en el sistema nervioso central y su incapacidad para mantener el metabolismo anaeróbico durante más de unos pocos minutos requiere un flujo sanguíneo constante que se ajusta con precisión a las necesidades metabólicas del tejido. Definimos entonces el flujo sanguíneo cerebral (FSC) al suministro de sangre al cerebro en un momento dado de tiempo. El cerebro en el humano representa el 2% de su peso corporal total, sin embargo recibe del 12% al 15% del gasto cardíaco (GC) y consume el 20% del oxígeno (O<sub>2</sub>) total. En un adulto, el FSC es de 750 mililitros/minuto, un aproximado a 50 ml/100g de tejido/minuto. El FSC no es uniforme en todo el cerebro, pues en función de sus diversas actividades existen zonas donde su volumen varía, dándose el

llamado flujo sanguíneo cerebral local (FSCL), el cual es 4 veces mayor en la sustancia gris que en la sustancia blanca <sup>31</sup>.

El cerebro normal tiene una escasa capacidad para almacenar nutrientes por lo que demanda de un elevado aporte de oxígeno y glucosa que se logra mediante el FSC para afrontar esos requerimientos metabólicos, de esta manera, el FSC mantiene el funcionamiento del cerebro con aporte de nutrientes (principalmente glucosa, oxígeno y aminoácidos), retira productos de desecho y mantiene la temperatura cerebral <sup>32</sup>.

El FSC al reducirse puede generar isquemia, un flujo entre aproximadamente 18 y 23 ml/100 g/min es funcionalmente inactivo, pero la función se puede restaurar en cualquier momento con el restablecimiento de una mayor perfusión (zona penlucida), pero al ser menor de 18 ml/100 gr de tejido/minuto, la función si no llega a ser restaurada puede progresar a infarto (zona penumbra) y progresar a muerte del tejido cerebral; es por esta razón la importancia de garantizar el FSC <sup>33</sup>.

El FSC está determinado por el consumo metabólico de oxígeno cerebral (CMRO<sub>2</sub>), influida por la autorregulación mediante la resistencia vascular cerebral (RVC), y por la presión de perfusión cerebral (PPC), que es la diferencia entre la presión arterial media (PAM) y la presión intracraneana (PIC).

El CMRO<sub>2</sub> corresponde, en un 40%, al gasto energético basal (en su mayor parte para mantener el potencial de membrana, por lo que no es modificable por fármacos pero sí termosensible) y en un 60% al gasto energético funcional (no termosensible pero sí modificable por fármacos). El 90% de este CMRO<sub>2</sub> corresponde al tejido neuronal y solo un 10% al tejido de sostén o glía (el cual supone más del 50% del volumen encefálico). El CMRO<sub>2</sub> se encuentra entre 4-6ml/100g de tejido cerebral/min. Así, situaciones patológicas como la anemia o la hipoxia reducirán el contenido arterial de oxígeno, pudiendo determinar una entrega cerebral de oxígeno inadecuada <sup>34</sup>.

### 5.3 Presión de perfusión cerebral

Conceptualmente, una forma conveniente de modelar la circulación cerebral es imaginar un sistema paralelo de tuberías en las que se aplicaría la ley de Ohm:

$$F = \frac{P_i - P_o}{R}$$

Donde  $F$  es Flujo,  $P_i$  es la presión de entrada,  $P_o$  es la presión de salida y  $R$  es la resistencia.

El término  $P_i - P_o$  suele denominarse presión de perfusión cerebral (PPC) y se calcula como la diferencia entre la Presión arterial media (PAM) y la presión intracraneana (PIC).

La fuerza conductora del mantenimiento del FSC es la presión de perfusión cerebral (PPC), que se define como la presión necesaria para perfundir el tejido nervioso para un buen funcionamiento metabólico. La PPC varía entre 60 a 80 mmHg, sin embargo, como la PIC tiene un rango de 10 a 15 mmHg, la PPC depende sobre todo de la PAM. Esto explica que cuando hay disminución de los valores de PAM, afectan de manera significativa a la presión de perfusión cerebral y al flujo sanguíneo del cerebro.

Los cambios de presión hacen que la vasculatura cerebral regule el FSC, por esta razón, en los individuos sanos, el FSC se mantiene constante con PPC en el rango de aproximadamente 50 a 150 mmHg. A medida que se agota la capacidad de la vasculatura cerebral para responder a los cambios en la presión, el FSC sigue pasivamente los cambios en la PPC <sup>35-36</sup>.

#### **5.4 Autorregulación del flujo sanguíneo cerebral**

La autorregulación cerebral se basa en la modificación de la resistencia vascular cerebral RVC (vasodilatación o vasoconstricción) con el fin de mantener un FSC acorde a las necesidades metabólicas cerebrales de O<sub>2</sub> de cada momento. Está determinada en gran parte por la presión arterial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>), por la PAM y, en menor medida, por la presión arterial de oxígeno, el pH, etc. Así, cuando la PaCO<sub>2</sub> cerebral es alta (mayor trabajo metabólico), la RVC cae (vasodilatación), aumentando el FSC y la entrega cerebral de oxígeno (CDO<sub>2</sub>). Lo contrario ocurre cuando la PaCO<sub>2</sub> disminuye (menor trabajo metabólico y vasoconstricción). Se estima que el FSC varía en un 4% por cada mmHg de CO<sub>2</sub>, en normotensión.

Con la PAM ocurre algo similar, regulándose el FSC para proteger al tejido cerebral de caídas o elevaciones bruscas de presión que pudiesen comprometer la CDO<sub>2</sub>. Sin embargo, estas autorregulaciones tienen límites por encima o por debajo de los cuales el FSC se torna absolutamente dependiente de la PAM <sup>36</sup>. La capacidad de autorregulación cerebral, explica la respuesta vascular que determinará el tono.

#### **5.5 Teoría miogénica del FSC.**

La respuesta miogénica es la propiedad intrínseca del músculo liso vascular de reaccionar a los cambios en la entrada mecánica o la presión intravascular. El músculo liso de las arterias cerebrales grandes y las arteriolas pequeñas se dilatan en respuesta a la disminución de la presión y se contraen en respuesta a los aumentos de la presión, lo que contribuye a la autorregulación del flujo sanguíneo. Los metabolitos locales y la liberación de factores vasoactivos del endotelio y los nervios perivasculares pueden influir en el tono miogénico y la resistencia vascular. El mecanismo de respuesta miogénica involucra dos procesos: tono miogénico y reactividad miogénica. Se caracteriza por ser una respuesta rápida, se inicia en

segundos y se completa en cerca de 30 segundos. La integridad del reflejo depende de influencias hipotalámicas <sup>37</sup>.

### **5.6 Teoría metabólica del FSC**

La respuesta metabólica, el FSC varía en función de los requerimientos metabólicos tisulares, pues puede estimarse a partir de la medición de las diferencias arterio-yugulares de oxígeno (DAVO<sub>2</sub>) o de otras variables hematometabólicas derivadas de la oxihemoglobina a nivel del bulbo de la yugular. El cálculo del FSC se permite a partir de la relación entre el consumo metabólico cerebral de oxígeno (CMCO<sub>2</sub>) y las diferencias arterio yugulares de este oxígeno (DAVO<sub>2</sub>), de modo que  $FSC = CMCO_2 / DAVO_2$ . En esta situación existe un acoplamiento entre el FSC y el CMCO<sub>2</sub> que hace que las DAVO<sub>2</sub> permanezcan constantes <sup>31</sup>.

### **5.7 Teoría neurogénica del FSC**

Los vasos sanguíneos cerebrales reciben una rica inervación; en general, presentan inervación autonómica proveniente de las raíces del trigémino, del esfenopalatino y de los ganglios cervicales superiores. El sistema nervioso autónomo influye principalmente sobre los vasos de gran calibre (arterias cerebrales anterior, media y posterior) y las neuronas dopaminérgicas regulan el FSC de manera directa; por ello, un tono simpático aumentado incrementa el FSC y un tono simpático disminuido reduce el FSC entre 5%-10% aproximadamente. Entonces, la teoría neurogénica afirma que el FSC es mediado a través de un control neurógeno en el cual participa la inervación colinérgica y adrenérgica del músculo liso vascular. Los límites de la autorregulación no son inflexibles, se modifican o restablecen por el tono de los vasos, el que puede alterarse por factores químicos, influencia simpáticas o parasimpáticas, por la acidosis o alcalosis, por el hipermetabolismo o hipometabolismo, y también por efecto de diversas drogas <sup>32</sup>.

### **5.8 Teoría química del FSC**

El FSC es susceptible a variabilidad dependiendo de los cambios de la presión parcial del dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>) en un rango de PaCO<sub>2</sub> entre 25 y 60 mmHg; la relación con el FSC es exponencial. La hipocapnia causa vasoconstricción cerebral, lo que reduce significativamente el volumen sanguíneo cerebral (VSC). En consecuencia la hiperventilación constituye un arma poderosa para reducir la PIC, pues disminuye el FSC y con esto, también produce menor presión intracraneana. La hipercapnia induce vasodilatación cerebral, con incremento del VSC y con ello eleva la PIC. El efecto de los cambios de PaCO<sub>2</sub> ocurre en minutos, siendo máximo a los 12 minutos.

La presión parcial de oxígeno ( $\text{PaO}_2$ ), en menor grado, también impacta en los cambios del FSC. Se observa un aumento del FSC con una  $\text{PaO}_2$  de aproximadamente 50 mmHg y se duplica aproximadamente con una  $\text{PaO}_2$  de 30 mmHg. Por otro lado, la hiperoxia disminuye el FSC, produciendo una disminución modesta del 10% al 15% <sup>31</sup>.

### **5.9 Viscosidad sanguínea cerebral**

El hematocrito (Hto) es el principal factor determinante de la viscosidad sanguínea (Hto normal 33%-45%). En pacientes con anemia se disminuye la resistencia vascular (RV) y se incrementa el FSC como respuesta compensatoria por la reducción en la entrega de  $\text{O}_2$ , por su parte el aumento del Hto por encima de 55% puede disminuir el FSC, aunque este efecto no es tan importante dada la presencia de vasodilatación como medida compensatoria <sup>32</sup>.

### **5.10 Temperatura**

La hipotermia disminuye la tasa metabólica cerebral (TMC) y a su vez el FSC. Por cada grado Celsius por debajo de la temperatura normal disminuye 7% la TMC. La hipotermia puede causar supresión completa del electroencefalograma (EEG) entre 18 y 20 °C, a esta temperatura la TMC es menos del 10% comparándolo con la temperatura normal, de allí que la hipotermia controlada sea utilizada en cirugía cardiovascular, en casos de lesión cerebral y en los cuidados posteriores a un paro cardiorespiratorio como medida de neuroprotección en pacientes seleccionados. La hipertermia tiene los efectos opuestos, incrementando la TMC y el FSC con efectos tóxicos que llevan a desnaturalización proteica, lo cual se asocia a disfunción cerebral permanente <sup>32</sup>.

### **5.11 Doppler transcraneal**

Introducido en 1982 por Aaslid y colegas <sup>38</sup>, la ultrasonografía Doppler transcraneal (DTC) se ha convertido en uno de los métodos más útiles para el examen no invasivo de la circulación cerebral. Siempre que se reconozcan las limitaciones de esta tecnología, se puede obtener información sobre la hemodinámica cerebral que se puede utilizar en el cuidado perioperatorio e intensivo de pacientes neurológicamente lesionados y en la prevención de lesiones neurológicas en pacientes con riesgo de isquemia cerebral <sup>39</sup>.

La ultrasonografía DTC calcula la velocidad de los glóbulos rojos que fluyen a través de los grandes vasos en la base del cerebro por medio del principio Doppler. Este principio, descrito por primera vez por Christian Doppler en 1843, se relaciona con el cambio en la frecuencia de cualquier onda, incluida una onda de ultrasonido, cuando el transmisor o el receptor se mueven en relación con el medio de propagación de la onda. El cambio en la frecuencia del pulso de ultrasonido emitido reflejado por los glóbulos rojos es proporcional a la velocidad de flujo. Por convención, el cambio en la frecuencia Doppler se expresa en

centímetros por segundo (cm/seg) para permitir la comparación de lecturas de instrumentos que operan a diferentes frecuencias de emisión. La frecuencia más adecuada para aplicaciones DTC es del orden de 2 MHz<sup>39-40</sup>.

Las tres vías principales para acceder a las arterias intracraneales son (1) la ruta transtemporal a través del hueso delgado por encima del arco cigomático hasta las arterias cerebrales anterior, media y posterior, (2) el acceso transorbitario al sifón carotídeo y (3) el vía suboccipital a las arterias basilar y vertebral<sup>41</sup>.

En manos expertas es posible insonar transtemporalmente el segmento proximal (M1 o M2) de la ACM en más del 90% de las personas. La ACM transporta alrededor del 60-70% del flujo sanguíneo de la arteria carótida ipsilateral y puede considerarse representativa subrogada del FSC hemisférico. Sin embargo, debido a que la transmisión exitosa de ultrasonido a través del cráneo depende del grosor del cráneo, que varía según el sexo, la raza y la edad, la tasa de fracaso puede llegar al 10-30%. El riesgo teórico de daño ocular limita el uso de la vía transorbitaria, y la falta de medios adecuados para asegurar la sonda en posición hace que la vía suboccipital sea poco práctica.

El examen DTC comienza con la identificación de la bifurcación de la porción intracraneal de la arteria carótida interna (ACI) en la ACM y la ACA, esta bifurcación generalmente se puede identificar a una profundidad de 55 a 65 mm. A continuación, se reduce la profundidad de insonación para seguir la imagen de desviación hacia arriba de la ACM a medida que el vaso se dirige hacia el cráneo. La ACM generalmente se puede rastrear hasta una profundidad de 30 mm, que está más allá de la bifurcación de la ACM en las ramas periféricas. La porción proximal del tronco principal de la ACM puede ubicarse a una profundidad de alrededor de 45 a 55 mm. La profundidad que da la velocidad más alta generalmente se elige para la medición durante todo el estudio<sup>42</sup>.

Es importante documentar que el DTC realiza mediciones de velocidad de flujo sanguíneo; aunque el correlato más fisiológico con el FSC real es la velocidad media ( $V_m$ ), que tiene en cuenta las diferentes velocidades de los elementos formados en el vaso sanguíneo insonado, como la velocidad máxima ( $V_{m\acute{a}x}$ ) que generalmente es utilizado debido a la mayor relación señal-ruido. Aunque el FSC se interpreta en mililitros por minuto por 100 g de tejido cerebral, es relativamente constante en condiciones de metabolismo cerebral constante y contenido arterial de dióxido de carbono y oxígeno; la velocidad de flujo en la ACM varía de 35 a 90 cm/seg en el estado de reposo despierto. Este rango se debe a las variaciones interindividuales en el diámetro de los vasos y los ángulos de insonación y probablemente explica la pobre correlación entre la velocidad de flujo y el FSC en cualquier población dada; sin embargo, los cambios relativos en la velocidad de flujo reflejan con precisión las variaciones en FSC, siendo una forma de estudiar la hemodinámica cerebral<sup>43-44</sup>.

Actualmente las aplicaciones del DTC son identificación temprana de vasoespasmos en pacientes con hemorragia subaracnoidea o trauma craneoencefálico (evidencia clase IIa) y

el apoyo del diagnóstico de muerte cerebral (evidencia IIa) <sup>45</sup>. Se ha propuesto la evaluación de la integridad de la autorregulación cerebral a través de la relación de la velocidad flujo de la arteria cerebral media y la velocidad de la arteria carótida interna; ambas medidas con técnica doppler <sup>46</sup>. Otras aplicaciones también aceptadas del uso de DTC es el neuromonitoreo a través de medición de velocidades de flujo en las principales arterias cerebrales <sup>43</sup>.

El DTC ha demostrado ser un examen que ofrece cada vez las mejores opciones de uso por su bajo costo, fácil disponibilidad, portátil y que se puede realizar a la cabecera del paciente <sup>47</sup>.

El estudio ecográfico de la circulación cerebral requiere mediciones precisas si se trata del estudio hemodinámico cerebral. Al usar DTC, se desconoce el ángulo entre el vaso insonado y el haz ultrasónico. Debido a que la posición del volumen de muestra pulsada y el ángulo de insonación no pueden controlarse visualmente y consecuentemente, la velocidad del flujo dentro de la arteria puede subestimarse, ya que el DTC asume un pequeño ángulo de insonación ( $0^{\circ}$ – $30^{\circ}$ ); en consecuencia, si el ángulo de insonación oscila entre  $0^{\circ}$  y  $30^{\circ}$ , el coseno varía entre 1,00 y 0,86, arrojando un error máximo inferior al 15%. Entonces, tenemos un método más preciso que es la ecografía dúplex transcraneal codificada por colores “*Transcranial color-coded duplex ultrasonography*” (TCCS), que permite la visualización de las arterias cerebrales basales a través del cráneo intacto mediante la codificación por colores de la velocidad de flujo sanguíneo. Es un importante método de neuroimagen debido a su excelente resolución de tiempo. Usando TCCS, el volumen de la muestra se coloca bajo control visual en el segmento de interés del vaso, y el ángulo de insonación se puede medir colocando el cursor paralelo al curso del barco. El TCCS permite hacer mediciones de la velocidad del flujo sanguíneo con corrección del ángulo, de esta manera, los valores absolutos son más precisos que los obtenidos mediante el examen DTC convencional <sup>48</sup>.

### **5.12 Índice de Lindegaard**

El Doppler transcraneal (DTC) en la actualidad es una herramienta utilizada en la evaluación del sistema arterial intracraneal. Uno de los escenarios usados es en el diagnóstico y seguimiento no invasivo del vasoespasmio cerebral en pacientes con Hemorragia subaracnoidea (HSA). Su uso se describió por primera vez en 1981, demostrando su eficacia en la visualización del flujo sanguíneo cerebral en las arterias cerebrales; hoy en día, es la medida no invasiva más importante del vasoespasmio cerebral <sup>49</sup>.

Un diámetro de un vaso constante es una de las principales suposiciones que rigen el uso de DTC como una medida indirecta de FSC. Aunque el DTC debe considerarse un subrogado de FSC; en pacientes con HSA, los cambios en el diámetro de los vasos se ha vuelto valioso para diagnosticar el vasoespasmio de manera no invasiva antes del inicio de

los síntomas clínicos. A medida que se reduce el diámetro del vaso para el mismo flujo sanguíneo, aumenta la velocidad de flujo. Por lo tanto, generalmente se considera que se presenta vasoespasmio cerebral si la velocidad media de flujo en la ACM (vmACM) es superior a 120 cm/seg <sup>50</sup>.

En 1986, Lindegaard publica su experiencia en la evaluación de pacientes con malformaciones arteriovenosas y sugiere utilizar la proporción entre la velocidad de flujo de la arteria cerebral media sobre la carótida ipsilateral para diferenciar entre el incremento de la velocidad de flujo como consecuencia de una estenosis intracraneal o de vasoespasmio arterial del provocado por una malformación arteriovenosa. Se describió la relación de la velocidad media de flujo en la ACM respecto a la velocidad media de flujo en la ACI, definiéndolo como “índice de Lindegaard”. El resultado permite diferenciar entre el aumento de la velocidad de flujo causado por vasoespasmio e hiperflujo (provocado por una malformación arte-riovenosa o por el tratamiento con hemodilución). Un valor de esta relación >3 es un indicativo de vasoespasmio cerebral <sup>51</sup>.

### **5.13 Etilefrina**

Es un vasopresor, una amina simpaticomimética de la serie 3-hidroxi-feniletanolamina de acción directa con elevada afinidad para los receptores alfa 1 y beta 1. Aumenta la presión arterial y la actividad cardíaca, por su acción vasoconstrictora y estimulante cardíaca (efecto inotrópico y cronotrópico positivo), aumenta el gasto cardíaco elevando el volumen sistólico. Por otra parte, eleva el tono venoso, la presión venosa central y provoca un aumento del volumen sanguíneo circulante. La etilefrina ha sido usada en el manejo de la hipotensión arterial ortostática, hipotensión durante la anestesia.

## **6. Objetivos**

### **6.1 Objetivo general:**

- Describir el efecto de la Etilefrina en las velocidades de flujo sanguíneo cerebral para manejo de la hipotensión arterial intraoperatoria causada por la inducción anestésica intravenosa.

### **6.2 Objetivos específicos:**

- Caracterizar la población de estudio según edad, sexo y estado físico en la clasificación ASA.
- Describir la frecuencia de eventos de hipotensión arterial intraoperatoria posterior a la inducción anestésica y el requerimiento de medicamento vasopresor Etilefrina.
- Describir los cambios de la velocidad de flujo sanguíneo de la arteria cerebral media durante la hipotensión intraoperatoria y con la posterior aplicación de Etilefrina usando mediciones con técnica doppler Transcraneal.
- Describir los cambios del índice de Lindegaard con la aplicación de etilefrina.

## **7. Metodología**

### **7.1 Tipo y nivel de investigación**

Estudio cuantitativo, prospectivo, observacional, descriptivo de serie de casos.

### **7.2 Población de estudio**

Pacientes entre 18 y 65 años de edad programados para procedimientos quirúrgicos electivos bajo anestesia general que recibieron inducción anestésica exclusivamente con anestésicos intravenosos en la Clínica San Marcel de la ciudad de Manizales durante el año 2021.

### **7.3 Criterios de inclusión para el estudio**

- Pacientes que firmaron consentimiento firmado.
- Pacientes de 18 a 65 años de edad.
- Pacientes de sexo masculino y femenino.
- Pacientes con estado físico en clasificación ASA I y II.
- Pacientes programados para cirugía no cardíaca electiva.
- Pacientes que recibieron inducción anestésica intravenosa con Remifentanil y Propofol.
- Pacientes que el manejo de la hipotensión intraoperatoria fue con Etilefrina.

### **7.4 Criterios de exclusión para el estudio**

- Negativa del paciente para participar en la investigación.
- Pacientes gestantes.
- Pacientes con estancia en unidad de cuidados intensivos o intermedios.
- Pacientes programados para procedimientos de neurocirugía.
- Paciente con antecedente de alergia a opioides y/o al huevo o cualquier componente de Propofol.

### **7.5 Muestra**

Debido a que no hay estudios previos en donde evalúen o describan el efecto de la Etilefrina sobre la velocidad del flujo sanguíneo cerebral durante la hipotensión arterial intraoperatoria, no se realizó inferencia estadística en el cálculo del tamaño de muestra poblacional. Se incluyeron en la investigación aquellos pacientes que cumplieron con todos los criterios de elegibilidad en la clínica San Marcel de la ciudad de Manizales durante el periodo 2021.

## 7.6 Técnica de recolección de la datos

La recolección de datos para el estudio se realizó diligenciando el instrumento escrito de recolección de datos adjunto en este proyecto (*ver anexo 1*), basado en un cuestionario a partir de las variables (*ver anexo 2*) presentes en la investigación.

Los datos correspondientes a la sección de “variables sociodemográficas” del formato de recolección de datos fueron tomados en una entrevista inicial con el paciente o tutor legal en sala de preparación anestésica, posteriormente, en el quirófano se tomaron los datos de las “variables intraoperatorias” a partir de las mediciones de la monitoria de signos vitales y de las mediciones ecográficas realizadas con técnica dúplex codificada por color en el transcurso de la inducción anestésica.

## 7.7 Protocolo de investigación

Una vez firmado el consentimiento informado, el paciente tenía un acceso venoso periférico en una extremidad superior, luego fue trasladado a quirófano donde se monitorizó con electrocardiograma convencional de 3 derivaciones, pulsioxímetro en un dedo de la mano, tensiómetro convencional en una de las extremidades superiores con un manguito acorde al perímetro del brazo.

La inducción anestésica intravenosa se realizó con Remifentanil TCI 6ng/ml (Target-Controlled-Infusion) en bomba Perfusor® Space y Propofol a una dosis de 2 mg/Kg en bolo intravenoso. Cuando el paciente presentó hipotensión arterial intraoperatoria después de la inducción anestésica definido para este estudio una disminución mayor al 30% de la PAM basal, el manejo vasopresor usado fue Etilefrina a una dosis de 2 mg intravenoso.

Durante todo el acto de la inducción anestésica y en el manejo de la hipotensión arterial intraoperatoria, al paciente se monitorizó de forma no invasiva los signos vitales (presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, presión arterial media, frecuencia cardíaca y pulsioximetría).

Se realizó medición de la velocidad de flujo sanguíneo en la arterial cerebral media con técnica ecográfica dúplex codificada por colores por medio de una ventana transcraneal (*Transcranial color-coded duplex ultrasonography*) y también se realizó medición ecográfica dúplex color de la velocidad de flujo sanguíneo de arteria carótida interna extracraneal ipsilateral, ambas mediciones se tomaron en posición supino. Se utilizó la técnica codificada por colores, ya que nos permite una medición más precisa de velocidad con corrección del ángulo sobre el vaso insonado. Las mediciones de velocidad de flujo se realizaron con un Ecógrafo Philips Affiniti 50G (número de serie: US016D0248) con sonda transductor sectorial S4-2 que emplea frecuencias entre 2 y 4MHz. Las mediciones

fueron realizadas por un evaluador quién contó con la curva de aprendizaje necesaria para realizar el procedimiento <sup>52</sup>.

Para este estudio, los datos se registrarán en 3 momentos, en donde se diligenció el registro de las variables intraoperatorias: presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), presión arterial media (PAM), frecuencia cardíaca (FC), pulsioximetría (SpO<sub>2</sub>), velocidad media de flujo de arteria cerebral media (VmACM), velocidad de flujo de arteria carótida interna (VmACI) e Índice de Lindegaard (IL).

Cada momento de registro de datos se definen:

- El momento 1 corresponde a las mediciones basales de los pacientes antes de la aplicación de medicamentos para la inducción anestésica.
- El momento 2 corresponde a las mediciones después de la inducción anestésica intravenosa con Remifentanil y Propofol.
- El momento 3 corresponde a las mediciones después de la administración de Etilefrina para el manejo de la hipotensión arterial intraoperatoria.

Observación 1: durante los 3 momentos de monitoreo (*Transcranial color-coded duplex ultrasonography*), se realizó las mediciones en la porción M2 (insular) de la ACM ubicada en promedio a 4.5 y 5.5 cm de profundidad, en el mismo sitio de profundidad en las 3 momentos, de esta manera se evitó tener errores en las mediciones de velocidad, ya que a una porción más distal, la velocidad puede ser menor.

Observación 2: en el momento 2 no se realizó medición de VmACI debido a que buscar la ventana ecográfica para realizar esta medición, implicaba perder la visión ecográfica continua de la ACM la cual requería hacer mediciones en el mismo sitio para no tener datos erróneos de esta variable y además no causar retrasos para el manejo de la Hipotensión.

## 7.8 Plan de análisis estadístico

Con la información recolectada de las variables requeridas para este estudio, se realizó una base de datos en Excel y se analizó con el paquete estadístico Stata 16.1 (StataCorp – Texas, USA).

- **Objetivo específico 1:** Caracterizar la población de estudio según edad, sexo y estado físico en la clasificación ASA.

Las variables cualitativas se presentaron en tablas de distribución de frecuencias con sus respectivos porcentajes. Las variables cuantitativas se reportaron como promedios y desviaciones estándar al tener distribución normal según la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

- **Objetivo específico 2:** Describir la frecuencia de eventos de hipotensión arterial intraoperatoria posterior a la inducción anestésica y el requerimiento de medicamento vasopresor Etilefrina.

Se describió el número de episodios de hipotensión arterial intraoperatoria luego de la inducción anestésica intravenosa, así como la proporción de sujetos que requieran el uso de Etilefrina con sus respectivos porcentajes.

- **Objetivo específico 3:** Describir los cambios de la velocidad de flujo sanguíneo de la arteria cerebral media durante la hipotensión intraoperatoria y con la posterior aplicación de Etilefrina usando mediciones con técnica doppler Transcraneal.

Las variables cuantitativas se reportaron como promedios y desviaciones estándar al tener distribución normal según la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se comparó las medias de velocidad de flujo sanguíneo cerebral de la arteria cerebral media en los momentos 1 y 2 cuando el paciente presentó el evento de hipotensión intraoperatoria posterior a la inducción anestésica mediante análisis de varianza prueba t de student pareada. Se comparó las medias de velocidad de flujo sanguíneo cerebral de la arteria cerebral media en los momentos 2 y 3 cuando el paciente presentó el evento de administración de Etilefrina para el manejo de hipotensión intraoperatoria mediante análisis de varianza prueba t de student pareada para los datos obtenidos. La significación estadística se definió como un valor de p inferior a 0,05.

- **Objetivo específico 4:** Describir los cambios del índice de Lindegaard con la aplicación de etilefrina.

Se comparó el índice de Lindegaard mediante análisis de varianza prueba t de student para los datos obtenidos.

## 8. Aspectos éticos

El presente proyecto de investigación se acogió a las normas bioéticas nacionales e internacionales para la investigación en seres humanos, incluyendo la declaración de Helsinki, los principios éticos del reporte Belmont: respeto, beneficencia y justicia, y la resolución 8430 de 1993 del ministerio de salud para las investigaciones médicas en seres humanos.

Los pacientes que tomaron la decisión de participar en el estudio lo hicieron de forma libre y voluntaria previa explicación detallada de los objetivos, metodología, propósito y utilidad del mismo; todo lo anterior fue descrito en el formato de consentimiento informado que fue firmado por el paciente y el investigador a cargo (*ver anexo 3*).

Tomando como base el capítulo 1, artículo 14 de la resolución 8430 de 1993 del ministerio de salud de Colombia, se entiende por Consentimiento Informado el acuerdo por escrito mediante el cual el sujeto de investigación o en su caso, su representante legal, autoriza su participación en la investigación, con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos, beneficios y riesgos a que se someterá, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna.

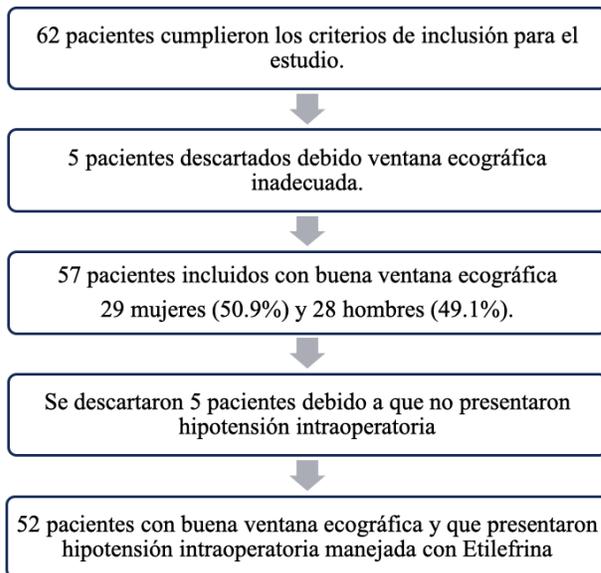
El proyecto de investigación se presentó ante el Comité de Bioética de la Universidad de Caldas el día 05 de abril del 2021, evaluaron el proyecto y el consentimiento informado, considerando una investigación con RIESGO MÍNIMO, de acuerdo con la resolución 8430 del 1993 del ministerio de Salud (*ver anexo 3*). De igual forma, también se presentó a la institución donde se realizó la investigación y al comité de Bioética de la Clínica San Marcel de la ciudad de Manizales, dieron autorización para realizar la investigación.

La información y los datos obtenidos de los pacientes, se tomaron las medidas necesarias para garantizar la confidencialidad de los pacientes, la base de datos digital solo fue usada con fines académicos y solo tienen acceso únicamente los investigadores del estudio.

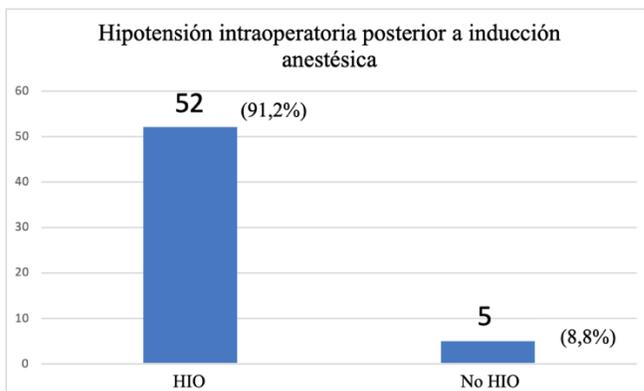
Los autores del presente estudio declaran ausencia de conflicto de interés.

## 9. Resultados

El estudio se llevó a cabo en la clínica San Marcel de la ciudad de Manizales. 62 pacientes cumplieron todos los criterios de inclusión y dieron su consentimiento, sin embargo 5 pacientes fueron descartados debido a que tenían una inadecuada ventana ecográfica para realizar DTC. Entonces, 57 pacientes fueron clasificados por tener una adecuada ventana ecográfica, 29 mujeres (50.9%) y 28 hombres (49.1%). Para el análisis de cambios de velocidad de flujo sanguíneo cerebral, se descartaron 5 pacientes debido a que no presentaron Hipotensión intraoperatoria posterior a la inducción anestésica intravenosa con Remifentanil Propofol. De esta manera, 52 pacientes fueron incluidos por tener una adecuada ventana ecográfica para realizar DTC y que presentaron Hipotensión intraoperatoria manejada con vasopresor Etilefrina (*figura 1*). La proporción de pacientes que no presentaron Hipotensión intraoperatoria fue de (8.8%) y los que si presentaron Hipotensión intraoperatoria (91.2%) siendo estos tratados con Etilefrina (*figura 2*).



**Figura 1.** Diagrama de flujo de protocolo de estudio.



**Figura 2:** Proporción general de pacientes con HIO (Hipotensión intraoperatoria)

Describimos también, en la (*Tabla 1*) la frecuencia de eventos de Hipotensión intraoperatoria por grupos de sexo. En el grupo de sexo femenino, 28 pacientes (96.5%), mientras que en el grupo de sexo masculino, 24 pacientes (85.7%) fueron los que presentaron HIO.

**Tabla 1. Frecuencia de hipotensión arterial intraoperatoria según sexo**

	Mujeres		Hombres	
	n	%	n	%
Hipotensión arterial				
Si	28	96.5%	24	85.7%
No	1	3.5%	4	14.3%

La población estudiada, se utilizó el promedio e intervalos de confianza para describir las características demográficas en la población estudiada, se obtuvo una distribución normal en todas las variables utilizando la prueba Kolmogorov-Smirnov (*Tabla 2*). Se escogieron 57 pacientes que tenían adecuada ventana ecográfica, 29 mujeres y 28 hombres, con una edad promedio de 35.8 años y 36.2 años respectivamente. En cuanto al peso tenían un promedio de 67.2 kg para mujeres y 76.4 kg para hombres. La talla promedio fue 160.4 cm para mujeres y 171.7 cm para hombres. El Índice de masa corporal en el grupo de mujeres, 57.1% tenían sobrepeso, 28.6% índice normal, 10.7% en obesidad y 3.6% bajo peso. El IMC en el grupo de hombres, 42.9% tenían índice normal, 42.9% en sobrepeso y 14.2% en obesidad. El tipo de cirugía más frecuente realizada en el grupo de mujeres fue ginecológica 48.3%, seguido de procedimientos de cirugía general 27.6%, ortopedia 13.8%, cirugía plástica 6.9% y otorrinolaringología 3.4%; en el grupo de hombres, la cirugía más frecuente fueron procedimientos de cirugía general 39.3%, seguidos de ortopedia 25%, otorrinolaringología 25%, urología 7.1% y cirugía plástica 3.6%. En cuanto a la clasificación ASA en la población general estudiada, 38 pacientes (66.7%) fueron ASA 1 y un 19 (33.3%) fueron ASA 2.

**Tabla 1. Características clínicas y demográficas según sexo**

	Mujeres		Hombres	
	Promedio	IC95%	Promedio	IC95%
Edad (años)	35.8	30.8 – 40.8	36.2	32.3 – 40.1
Peso (kg)	67.2	63.0 – 71.3	76.4	71.7 – 81.1
Talla (cm)	160.4	157.7 – 163.1	171.7	168.8 – 174.6
Índice de masa corporal (IMC)	n		n	
Bajo peso	1	3.6%	0	0%
Normal	8	28.6%	12	42.9%
Sobrepeso	16	57.1%	12	42.9%
Obesidad	3	10.7%	4	14.2%
Tipo de cirugía	n		n	
Cirugía general	8	27.6%	11	39.3%
Ortopedia	4	13.8%	7	25.0%

Cirugía plástica	2	6.9%	1	3.6%
ORL	1	3.4%	7	25.0%
Ginecología	14	48.3%	0	0%
Urología	0	0%	2	7.1%
ASA	n		n	
I	17	58.6%	21	75%
II	12	41.4%	7	25%
Hipertensión arterial	n		n	
Si	4	%	2	7.1%
No	25	%	26	92.9%
Diabetes mellitus	n		n	
Si	1	3.4%	0	0%
No	28	96.6%	28	100%
Hipotiroidismo	n		n	
Si	6	20.7%	1	3.6%
No	23	79.3%	27	96.4%

Las variables cuantitativas de presión arterial media, velocidad media de flujo en arteria cerebral media (VmACM), velocidad media de flujo en arteria carótida interna (VmACI) y frecuencia cardíaca se reportaron como promedios y desviaciones estándar al tener distribución normal según la prueba de Kolmogorov-Smirnov. En proceso de inducción anestésica fue dividido en 3 momentos en donde se hicieron las mediciones, siendo momento 1 los valores basales, momento 2 cuando el paciente presentó hipotensión y el momento 3 cuando el paciente recibió Etilefrina. Se realizaron comparaciones entre momento 1 y 2 siendo el evento causante la administración de anestésicos donde se presentó hipotensión arterial, comparación entre 2 y 3 en donde se administró etilefrina, y por último comparar entre 1 y 3 para evaluar el efecto de Etilefrina respecto al basal (*Tabla 3*).

La aplicación de anestésicos para la inducción anestésica produjo cambios significativos en los valores de PAM, en donde los valores basales  $97 \pm 12$  mmHg disminuyeron a  $60.4 \pm 7.8$  mmHg ( $p < 0.00001$ ). La frecuencia cardíaca disminuyó desde un valor basal  $70.5 \pm 12.4$  a  $65.6 \pm 8.8$  latidos/min ( $p < 0.00001$ ). La VmACM disminuyó desde un valor basal  $82.8 \pm 18.4$  cm/s a  $62.8 \pm 14.6$  cm/s ( $p < 0.00001$ ).

Al presentarse hipotensión intraoperatoria los pacientes fueron rescatados con vasopresor Etilefrina, se encontró cambios significativos en los valores de PAM, al estar en hipotensión  $60.4 \pm 7.8$  mmHg subió a  $85.2 \pm 11.4$  mmHg ( $p < 0.00001$ ). La frecuencia cardíaca subió de  $65.6 \pm 8.8$  a  $67.9 \pm 15.3$  latidos/min pero no fue significativo ( $p: 0.14$ ). La VmACM si presentó cambios significativos de  $62.8 \pm 14.6$  cm/s subió a  $93.2 \pm 23.1$  cm/s ( $p < 0.00001$ ).

La administración de Etilefrina respecto a los valores basales, se encontró diferencias significativas en la PAM, con valores post-Etilefrina  $85.2 \pm 11.4$  mmHg respecto al basal  $97 \pm 12$  mmHg ( $p < 0.00001$ ). Los valores de VmACM con el rescate con Etilefrina  $93.2 \pm 23.1$  cm/s quedaron en un valor más alto respecto al basal  $82.8 \pm 18.4$  cm/s de forma significativa

( $p < 0.00001$ ) y en cuanto a los valores de VmACI, la administración de Etilefrina  $81.2 \pm 23.7$  cm/s también quedaron en un valor más alto respecto al basal  $48 \pm 10.3$  cm/s de forma significativa ( $p < 0.00001$ ).

Debido a que los valores de las velocidades tanto en la ACM como en la ACI post-Etilefrina respecto al basal quedaron en un valor superior, se realizó un Índice de Lindegaard, siendo post-Etilefrina  $1.2 \pm 0.3$ , una tendencia a la disminución respecto al basal  $1.79 \pm 0.5$  de forma significativa ( $p < 0.00001$ ).

**Tabla 3. Cambios en la presión arterial media, velocidad media de flujo sanguíneo cerebral, velocidad media de flujo sanguíneo carótida interna e índice de Lindegaard.**

	Promedio	SD	IC95%	P
PAM-1 (mmHg)	97.0	12.0	93.7 – 100.4	0.0000*
PAM-2 (mmHg)	60.4	7.8	58.2 – 62.6	
PAM-2 (mmHg)	60.4	7.8	58.2 – 62.6	0.0000*
PAM-3 (mmHg)	85.2	11.4	82.1 – 88.4	
PAM-1 (mmHg)	97.0	12.0	93.7 – 100.4	0.0000*
PAM-3 (mmHg)	85.2	11.4	82.1 – 88.4	
Vm-ACM-1 (cm/s)	82.8	18.4	77.6 – 87.9	0.0000*
Vm-ACM-2 (cm/s)	62.8	14.6	58.7 – 66.9	
Vm-ACM-2 (cm/s)	62.8	14.6	58.7 – 66.9	0.0000*
Vm-ACM-3 (cm/s)	93.2	23.1	86.2 – 99.3	
Vm-ACM-1 (cm/s)	82.8	18.4	77.6 – 87.9	0.0000*
Vm-ACM-3 (cm/s)	93.2	23.1	86.2 – 99.3	
Vm-ACI-1 (cm/s)	48.0	10.3	45.1 – 50.9	0.0000*
Vm-ACI-3 (cm/s)	81.2	23.7	74.6 – 87.8	
Índice de Lindegaard 1	1.79	0.5	1.64 – 1.93	0.0000*
Índice de Lindegaard 3	1.20	0.3	1.11 – 1.30	
FC-1	70.5	12.4	67.0 – 73.9	0.001*
FC-2	65.6	8.8	63.1 – 68.1	
FC-2	65.6	8.8	63.1 – 68.1	0.14*
FC-3	67.9	15.3	63.8 – 72.0	
FC-1	70.5	12.4	67.0 – 73.9	0.13*
FC-3	67.9	15.3	63.8 – 72.0	

PAM: Presión arterial media (mmHg)

Vm-ACM: Velocidad media Arteria cerebral media (cm/s)

Vm-ACI: Velocidad media Arteria carótida interna (cm/s)

FC: frecuencia cardíaca (latidos/minuto)

(1)= momento 1 basal, (2)= momento 2 en Hipotensión, (3) = post Etilefrina

\* t Student

## 10. Discusión

La Hipotensión intraoperatoria (HIO) es un efecto secundario común y frecuente en la anestesia general, en especial, posterior a la inducción con anestésicos intravenosos<sup>3</sup>. Se debe reconocer que la HIO se asocia a resultados perioperatorios adversos con impacto en la morbilidad y mortalidad a largo plazo 1 año<sup>4</sup>. En nuestro estudio encontramos que 57 pacientes cumplieron todos los criterios de inclusión descritos, sin embargo, de esta población a la que se administró inducción anestésica intravenosa, el 91.2% presentaron HIO. Este hallazgo de proporción de pacientes que presentaron HIO corresponde de manera similar a los reportes descritos en la literatura, por ejemplo, la revisión sistemática realizada por Bijker y colaboradores, en donde informaron que la incidencia de HIO es amplia, desde un 5% hasta un 99%; sin embargo, esta variación obedece a las diferentes definiciones de HIO descritas en la literatura que hasta ahora todavía no hay un consenso definido<sup>8</sup>.

El manejo de la HIO es eficaz con variedad de fármacos vasopresores, obteniendo corrección numérica de la presión arterial y del gasto cardíaco. Pero como anestesiólogos, es de nuestra importancia conocer el efecto de los vasopresores disponibles sobre los diferentes órganos vitales, siendo uno de los más importantes, el cerebro. La literatura muestra variedad de estudios en donde se ha descrito el efecto de los diferentes vasopresores en la hemodinámica cerebral en diferentes escenarios. A manera de ejemplo, Ogoh y colaboradores, evaluaron el efecto de la Fenilefrina en la circulación cerebral en el manejo de la HIO, los autores concluyeron que la Fenilefrina produce un aumento en las velocidades de flujo de la arteria cerebral media, indicativo de vasoconstricción arterial cerebral pero con una disminución en los valores de Saturación O<sub>2</sub> cerebral que sugiere una contribución cerebral alterada de la sangre arterial<sup>21</sup>. También, se informó en otros estudios, que al comparar Efedrina con Fenilefrina aplicados en sujetos anestesiados, las velocidades de flujo sanguíneo cerebral aumentaron en los 2 grupos, sin embargo, la oxigenación cerebral se observó comprometida con Fenilefrina mientras que se conservó con Efedrina<sup>24-25</sup>.

En países de Latinoamérica y en nuestra ciudad Manizales (Colombia), el vasopresor usado con frecuencia es la Etilefrina, pero la literatura disponible sobre su efecto en la hemodinámica cerebral es nula. El propósito de nuestro grupo investigador fue describir el efecto del vasopresor Etilefrina en la circulación cerebral, tomando como referencia modelos en donde se ha estudiado los cambios en las velocidades de flujo sanguíneo cerebral durante la inducción anestésica y el rescate vasopresor para la HIO.

El DTC es una técnica no invasiva y disponible a la cabecera del paciente que realiza mediciones de velocidad de flujo sanguíneo, en donde los cambios relativos en la velocidad de flujo reflejan un subrogado de las variaciones en FSC, siendo una forma de estudiar la hemodinámica cerebral<sup>43-44</sup>. Sin embargo, en el estudio DTC convencional, se debe considerar el ángulo de insonación para tener una medición más precisa de velocidad; por esta razón, las velocidades de flujo deben realizarse con técnica (*Transcranial color-coded*

*duplex ultrasonography*) que permite una medición más precisa con corrección del ángulo sobre el vaso insonado.

Para nuestro estudio, el análisis se realizó en 52 pacientes que presentaron HIO con la inducción anestésica intravenosa y fueron tratados con Etilefrina. Observamos que se presentó una disminución significativa en los valores de PAM posterior a la inducción anestésica intravenosa, siendo el resultado de los efectos hemodinámicos de los medicamentos anestésicos en la inducción, de igual forma, observamos que las VmACM también disminuyen de forma significativa cuando esta en Hipotensión arterial, sin embargo al utilizar el rescate vasopresor de Etilefrina observamos no solo un aumento significativo en los valores numéricos de la presión arterial media, también, un aumento significativo en las VmACM.

Los valores promediados  $\pm$ DS obtenidos en las VmACM post-Etilefrina subieron de forma considerable en el manejo de la HIO, incluso quedando más altos respecto a los valores de VmACM basales con una significancia estadística. Lo anterior sugiere un efecto vasoconstrictor de la Etilefrina en la circulación cerebral, pues a medida que se reduce el diámetro del vaso para el flujo sanguíneo, aumenta la velocidad de flujo <sup>50</sup>.

Un aumento en las velocidades de flujo sanguíneo cerebral por efecto vasoconstrictor debe ser estudiado a fondo, pues puede ser no benéfico. En escenarios de pacientes con Hemorragia subaracnoidea, los cambios en el diámetro de los vasos, se ha convertido en una herramienta valiosa para diagnosticar el vasoespasma de manera no invasiva antes del inicio de los síntomas clínicos gracias al uso de Doppler transcraneal. Lindegaard y colaboradores publicaron su experiencia en el estudio de aumentos de la velocidad de flujo como consecuencia de una estenosis intracraneal o de vasoespasma arterial provocado por una malformación arteriovenosa <sup>51</sup>; se describió el índice de Lindegaard, una relación de la VmACM respecto a la VmACI, el cual permite diferenciar entre el aumento de la velocidad de flujo causado por vasoespasma e hiperflujo.

Para un análisis respecto al efecto vasoconstrictor de Etilefrina en la circulación cerebral, se calculó un índice de Lindegaard post-Etilefrina que fue comparado respecto al valor basal, el resultado en los dos momentos fueron normales ( $IL < 3$ ), pero observamos un descenso significativo post-Etilefrina respecto al valor basal. La tendencia a la disminución en el índice de Lindegaard probablemente nos sugiere un efecto Hiperemico en la circulación cerebral.

## **11. Conclusión**

El descenso en las velocidades de flujo sanguíneo cerebral desencadenadas por la hipotensión arterial intraoperatoria, se recuperan con el uso de Etilerina; sin embargo, las velocidades de flujo que se generan son mucho mayores respecto a las velocidades basales. El aumento de las velocidades con el uso de Etilerina es un indicativo de vasoconstricción arterial cerebral, que al utilizar un índice de Lindegaard, este está en un rango normal pero en descenso respecto al valor basal, el cual sugiere que el efecto de la Etilerina en la circulación cerebral es Hiperemico.

El análisis de hiperemia cerebral se hace basados en datos obtenidos a partir de mediciones obtenidas por medio de Ecografía dúplex Transcraneal, cabe resaltar que esta técnica no mide directamente flujo sanguíneo, sino velocidades; por lo tanto, se recomienda que esta inferencia debe ser corroborada mediante otro tipo de estudios, como por ejemplo, espectroscopía cercana al infrarojo para evaluar la calidad de contribución de sangre arterial al cerebro.

## 12. Anexos

### 12. 1 Anexo 1: Instrumento de recolección de datos

 <p>UNIVERSIDAD DE CALDAS LUMINA SPARKS®</p>	UNIVERSIDAD DE CALDAS	Plantilla de recolección de datos
Nombre de investigación: EFECTO DE LA ETILEFRINA EN LA VELOCIDAD DE FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL PARA LA HIPOTENSIÓN ARTERIAL CAUSADA POR INDUCCIÓN ANESTÉSICA INTRAVENOSA		
Fecha: --- / --- / -----	Nombres y Apellidos: -----	Identificación: -----
<b>DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS:</b>		
- Edad: _____ (años)		
- Sexo: 1. Masculino <input type="checkbox"/> 2. Femenino <input type="checkbox"/>		
- Peso: _____(Kilogramos). - Talla: _____ (metros)		
- Clasificación ASA:		
1. ASA I <input type="checkbox"/> 2. ASA II <input type="checkbox"/>		
- Tipo de Cirugía:		
1. Cirugía General <input type="checkbox"/> 2. Ortopédica <input type="checkbox"/> 3. Cirugía Plástica <input type="checkbox"/> 4. Oftalmológica <input type="checkbox"/>		
5. ORL <input type="checkbox"/> 6. Ginecológica <input type="checkbox"/> 7. Urológica <input type="checkbox"/> 8. Cirugía vascular <input type="checkbox"/>		
9. Cirugía maxilofacial <input type="checkbox"/>		
- Comorbilidades:		
1. Hipertensión arterial controlada <input type="checkbox"/> 2. Diabetes Mellitus <input type="checkbox"/> 3. Hipotiroidismo <input type="checkbox"/>		
4. Obesidad IMC 30-40 <input type="checkbox"/> 5. Otra <input type="checkbox"/> Cúal: _____		
- Usuario de fármacos antihipertensivos:		
1. AINEs <input type="checkbox"/> 2. ARA II <input type="checkbox"/> 3. Beta bloqueadores <input type="checkbox"/> 4. Tiazidas <input type="checkbox"/> 5. Diurético de ASA <input type="checkbox"/>		

6. Calcio antagonistas  7. Bloqueadores alfa

**DATOS DE VARIABLES INTRAOPERATORIAS:**

	Momento 1	Momento 2	Momento 3
	Medición antes de inducción anestésica	Medición posterior a inducción anestésica	Medición posterior a bolo de Epinefrina
Presión arterial Sistólica (mmHg)			
Presión arterial Diastólica (mmHg)			
Presión arterial media (mmHg)			
Frecuencia cardíaca (lpm)			
Pulsioximetría (%)			
Velocidad media arteria cerebral media (cm/seg)			
Velocidad media arteria carótida interna (cm/seg)			
Índice de Lindegaard			

Comentarios:

## 12.2 Anexo 2: Matriz de variables del estudio

Variable	Definición	Valor Final	Escala
Edad	Años cumplidos del paciente	Número de años	Cuantitativa, razón, discreta
Sexo	Características sexuales del paciente	Masculino Femenino	Cualitativa, nominal, dicotómica
Clasificación ASA	Clasificación del estado físico del paciente determinado por el anesthesiólogo	ASA I ASA II	Cualitativa, ordinal, politómica
Peso	Peso del paciente en kilogramos, medido en la valoración pre anestésica.	Kilogramos	Cuantitativa, razón, continua
Talla	Talla de los pacientes en metros, medido en la valoración pre anestésica .	Metros	Cuantitativa, razón, continua
Tipo de Cirugía	Especialidad quirúrgica que realizará el procedimiento.	Cirugía general, Ortopedia, Cirugía plástica, Oftalmológica, Otorrinolaringología, Ginecología, Urología, Cirugía vascular, Cirugía maxilofacial	Cualitativa, nominal, politómica.
Comorbilidades	Antecedentes patológicos del paciente encuestado	Hipertensión arterial Diabetes Mellitus Hipotiroidismo Obesidad	Cualitativa, nominal, politómica.
Fármacos antihipertensivos	Medicamentos usados por el paciente para	AINEs ARA II Betabloqueadores	Cualitativa, nominal, politómica.

	control de hipertensión arterial	Tiazidas Diurético de ASA Calcioantagonista Bloqueador alfa	
PAS-1	Presion arterial sistólica no invasiva basal del encuestado	mmHg	Cuantitativo, razón, continua
PAS-2	Presion arterial sistólica no invasiva post-inducción del encuestado	mmHg	Cuantitativo, razón, continua
PAS-3	Presion arterial sistólica no invasiva post-etilefrina del encuestado	mmHg	Cuantitativo, razón, continua
PAD-1	Presion arterial diastólica no invasiva basal del encuestado	mmHg	Cuantitativo, razón, continua
PAD-2	Presion arterial diastólica no invasiva post-inducción del encuestado	mmHg	Cuantitativo, razón, continua
PAD-3	Presion arterial diastólica no invasiva post-etilefrina del encuestado	mmHg	Cuantitativo, razón, continua
PAM-1	Presion arterial media no invasiva basal del encuestado	mmHg	Cuantitativo, razón, continua
PAM-2	Presion arterial media no invasiva post-inducción del encuestado	mmHg	Cuantitativo, razón, continua

PAM-3	Presion arterial media no invasiva post-etilefrina del encuestado	mmHg	Cuantitativo, razón, continua
FC-1	Frecuencia cardíaca basal del encuestado	Latidos por minuto	Cuantitativo, razón, discreta
FC-2	Frecuencia cardíaca post-inducción del encuestado	Latidos por minuto	Cuantitativo, razón, discreta
FC-3	Frecuencia cardíaca post-etilefrina del encuestado	Latidos por minuto	Cuantitativo, razón, discreta
SpO <sub>2</sub> - 1	Pulsioximetría basal del encuestado	%	Cuantitativo, razón, continua
SpO <sub>2</sub> - 2	Pulsioximetría post-inducción del encuestado	%	Cuantitativo, razón, continua
SpO <sub>2</sub> - 3	Pulsioximetría post-etilefrina del encuestado	%	Cuantitativo, razón, continua
VmACM-1	Velocidad media de flujo sanguineo en arteria cerebral media basal del encuestado	cm/seg	Cuantitativo, razón, continua
VmACM-2	Velocidad media de flujo sanguineo en arteria cerebral media post-inducción del encuestado	cm/seg	Cuantitativo, razón, continua
VmACM-3	Velocidad media de flujo sanguineo en arteria cerebral media post-	cm/seg	Cuantitativo, razón, continua

	etilefrina del encuestado		
VmACI-1	Velocidad media de flujo sanguíneo en arteria carótida interna basal del encuestado	cm/seg	Cuantitativa, razón, continua
VmACI-3	Velocidad media de flujo sanguíneo en arteria carótida interna post-etilefrina del encuestado	cm/seg	Cuantitativa, razón, continua
IL-1	Índice de lindegaard o relación entre VmACM-1 sobre VmACI-1 basal del encuestado	1 2 3 4 5 6 7	Cuantitativa, razón, continua
IL-3	Índice de lindegaard o relación entre VmACM-3 sobre VmACI-3 post-etilefrina del encuestado	1 2 3 4 5 6 7	Cuantitativa, razón, continua

### 12.3 Anexo 3: Consentimiento informado

 UNIVERSIDAD DE CALDAS	<b>CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN</b>
<p>Nombre de investigación: EFECTO DE LA ETILEFRINA EN LA VELOCIDAD DE FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL PARA LA HIPOTENSIÓN ARTERIAL CAUSADA POR INDUCCIÓN ANESTÉSICA INTRAVENOSA</p>	
<p><b>INVESTIGADORES:</b> -Ramiro Fernando Moreno Reina MD. (Residente de Anestesiología, Universidad de Caldas) Celular: 3183377949. -Carlos Felipe Isaza Londoño MD. (Anestesiólogo) -Daniel Rodríguez Ospina MD. (Anestesiólogo) -Fernando Arango Gómez MD. (Epidemiólogo)</p>	<p><b>INSTITUCIÓN PARTICIPANTE:</b> -Clínica San Marcel. -Universidad de Caldas.</p>
<p>Señor (a) Paciente. Usted está invitado a participar en un estudio llevado a cabo por los investigadores arriba mencionados sobre determinar los cambios de la velocidad de flujo sanguíneo cerebral que se presentan durante la hipotensión arterial intraoperatoria por la inducción anestésica intravenosa y efecto vasoactivo de etilefrina para manejo de la hipotensión arterial. Por medio de este formato, le solicitamos su autorización para su respectiva participación.</p> <p>En principio debe saber que con este estudio no se va a cambiar la rutina del cuidado ni del manejo anestésico del paciente llevado al procedimiento programado. No se realizará ningún tipo de experimento durante el acto anestésico ni la cirugía que se llevará a cabo. Su anestesiólogo estará haciendo lo que usualmente hace para su cuidado durante la cirugía, usará los medicamentos y dosis que rutinariamente se usan para la inducción anestésica y el manejo de la hipotensión arterial, además estará observando el comportamiento de sus signos vitales durante la inducción anestésica y realizando neuromonitoreo con mediciones ecográficas con técnica de doppler con la finalidad de describir los cambios de la velocidad de flujo sanguíneo de la arteria cerebral media y de la arteria carótida interna.</p> <p><b>Propósito del estudio:</b> El medicamento vasoactivo Etilefrina, es un fármaco vasopresor frecuentemente usado de forma intraoperatoria como manejo de la hipotensión arterial que se presenta eventualmente posterior al uso de medicamentos anestésicos intravenosos en la inducción anestésica. El propósito de este estudio es determinar los efectos de este vasoactivo Etilefrina en la velocidad de flujo sanguíneo cerebral durante la hipotensión arterial intraoperatoria. Esto con el fin de dar un conocimiento importante sobre el comportamiento de los medicamentos frecuentemente usados en anestesia y que hasta ahora no han sido descritos en la literatura médica.</p>	

**Descripción del procedimiento y riesgos:**

Se realizará el registro de sus signos vitales y medición ecográfica de la velocidad de flujo sanguíneo cerebral a partir de técnica de doppler transcraneal en la arterial cerebral media y la velocidad de flujo sanguíneo de la arteria carótida interna también con técnica doppler; estos registros se realizarán en 3 momentos que son: El momento previo a la inducción anestésica, posterior a la inducción anestésica y un último registro que será posterior a la administración de vasoactivo Etilerina en caso de requerirlo si presenta hipotensión arterial. Los riesgos que se corren con esta investigación son similares a los que existen con la forma habitual de dar anestesia general, los cuales le fueron explicados en la consulta previa con el anesthesiologo. Se le recuerda que siempre va a estar presente un anesthesiologo y será este quien en todo momento tome las decisiones frente a su anestesia garantizando la seguridad del acto anestésico.

Su ingreso a este estudio, así como el retiro antes de iniciar la anestesia, es totalmente voluntario. Los datos o toda la información obtenida de usted, como su nombre, el número de la historia clínica, la edad y lo que registren los investigadores se ocultará a todas las personas que no tengan que ver con la investigación, es decir, se mantendrán en estricta confidencialidad. La participación no significa ningún gasto adicional del que cobra la institución por la atención prestada. Si usted decide no participar en el estudio esto no traerá repercusiones sobre su tratamiento quirúrgico y anestésico, los cuales continuarán normalmente sin contratiempos tal y como se había planeado inicialmente.

Al firmar este documento, usted certifica que se le explicó con claridad el estudio, que comprendió toda la información aquí contenida y se aclararon todas sus dudas. No se requiere tiempo adicional de seguimiento después de que se finaliza su cirugía.

Esta investigación está debidamente aprobada por los comités de bioética de la Facultad de ciencias para la salud de la Universidad de Caldas y de la Clínica San Marcel.

Después de haber leído la información contenida en este documento con relación al estudio y haber recibido información de (nombre) \_\_\_\_\_, quien se desempeña como investigador, todas las explicaciones claras y comprensibles, de haber recibido respuesta satisfactoria a mis inquietudes y habiendo dispuesto de tiempo suficiente para reflexionar sobre las implicaciones de mi decisión, manifiesto que de forma libre, consciente y voluntariamente he resuelto autorizar la participación en la investigación citada. Entiendo que soy libre de retirarme en cualquier momento, sin otorgar ninguna explicación, sin que mi cuidado médico o derechos legales sean afectados. Entiendo que los investigadores del estudio, el comité de ética institucional y las autoridades judiciales serán las únicas personas que podrán observar mis registros de salud. Estoy de acuerdo con la recopilación, procesamiento, reporte y transferencia de datos obtenidos del estudio al lugar que el investigador considere y que estos datos solo podrán ser utilizados por motivo de esta investigación.

En constancia, firmo este documento de consentimiento informado, el día \_\_\_\_\_ del mes \_\_\_\_\_, del año 202\_\_\_\_, en la ciudad de Manizales.

Paciente:

Nombre: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Cédula de Ciudadanía: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Testigo:

Nombre: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Cédula de Ciudadanía: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Investigador:

Nombre: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Cédula de Ciudadanía: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

—

## Acta del comité de ética



**UNIVERSIDAD DE CALDAS**  
**FACULTAD DE CIENCIAS PARA LA SALUD**  
**COMITÉ DE BIOÉTICA**

FECHA	5 de Abril
CONSECUTIVO	CBCS-020

Nombre del Investigador	Ramiro Fernando Moreno Reina Carlos Felipe Isaza Daniel Rodriguez Fernando Arango
Facultad	Ciencias para la Salud
Departamento	Quirúrgico
Proyecto de Investigación	Cambios de la velocidad de flujo sanguíneo cerebral en la respuesta vasoactiva de Etiléfrina para la hipotensión arterial desencadenada por inducción anestésica intravenosa. Una medición con técnica doppler transcraneal

<b>EVALUACIÓN:</b> Se considera una investigación con <b>RIESGO MÍNIMO</b> , de acuerdo a la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud.
--

<b>CONSIDERACIONES:</b> La recolección de datos y la obtención de la información se deben ajustar a las normas éticas de garantía de la confidencialidad, los beneficios y el riesgo mínimo para los participantes. Los investigadores deben tener en cuenta que si existen cambios en la formulación del proyecto o el consentimiento informado esto debe ser informado a este Comité. El Comité podrá solicitar información posterior sobre el desarrollo del proyecto y los cambios de acuerdo a las recomendaciones solicitadas.
---

ACTA No 005 de 2021
SE APRUEBA ( x )
SE APRUEBA CON RECOMENDACIONES ( )
NO SE APRUEBA ( )

**NATALIA GARCÍA RESTREPO**

Presidente

12. 4 Anexo 4: Cronograma

ACTIVIDAD / MES	2019				2020												2021												2022							
	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3					
Seminario de investigación	█	█	█	█																																
Presentación de idea a colectivo docente		█																																		
Redacción de Proyecto			█	█	█	█	█	█	█	█	█																									
Corrección de proyecto									█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█																
Evaluación comités de ética									█											█	█	█														
Trabajo de campo																							█	█	█	█	█	█								
Analisis de información																															█	█				
Elaboración de resultados																																█				
Realización de informe final y artículo																																	█			
Sustentación de trabajo final																																		█		

## 12.5 Anexo 5: Presupuesto

Recurso humano	Tiempo	Valor mes	Valor total
Asesor temático	16 horas mes	1.280.000	15.360.000
Asesor metodológico	4 horas mes	320.000	1.600.000
Recursos Tecnológicos	Cantidad	Valor	Valor total
Computador	1	1.800.000	1.800.000
Ecógrafo	1	95.000.000	95.000.000
Gastos generales	Cantidad	Valor	Valor total
Fotocopias	200	100	20.000
Transporte	104	2.200	228.800
Valor total			114.008.800

### 13. Bibliografia

1. Hammermeister KE. Association between Intraoperative Hypotension and Hypertension and 30-day Postoperative Mortality in Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2015;123(2):307-319.
2. Lewis NCS, Smith KJ, Bain AR, Wildfong KW, Numan T, Ainslie PN. Impact of transient hypotension on regional cerebral blood flow in humans. *Clin Sci*. 2015;129(2):169-178. doi:10.1042/cs20140751
3. Südfeld S, Brechnitz S, Wagner JY, et al. Post-induction hypotension and early intraoperative hypotension associated with general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2017;119(1):57-64. doi:10.1093/bja/aex127
4. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg*. 2005;100(1):4-10. doi:10.1213/01.ANE.0000147519.82841.5E
5. Chang HS, Hongo K, Nakagawa H. Adverse effects of limited hypotensive anesthesia on the outcome of patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2000;92(6):971-975. doi:10.3171/jns.2000.92.6.0971
6. Reich DL, Bodian CA, Krol M, Kuroda M, Osinski T, Thys DM. Intraoperative hemodynamic predictors of mortality, stroke, and myocardial infarction after coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg*. 1999;89(4):814-822. doi:10.1097/00000539-199910000-00002
7. Sanborn K V., Castro J, Kuroda M, Thys DM. Detection of intraoperative incidents by electronic scanning of computerized anesthesia records: Comparison with voluntary reporting. *Anesthesiology*. 1996;85(5):977-987. doi:10.1097/00000542-199611000-00004
8. Bijker JB, Van Klei WA, Kappen TH, Van Wolfswinkel L, Moons KGM, Kalkman CJ. Incidence of intraoperative hypotension as a function of the chosen definition: Literature definitions applied to a retrospective cohort using automated data collection. *Anesthesiology*. 2007;107(2):213-220. doi:10.1097/01.anes.0000270724.40897.8e
9. Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, et al. Relationship Between Intraoperative Mean Arterial Pressure and Clinical Outcomes After Noncardiac Surgery. *Surv Anesthesiol*. 2014;58(4):184-185. doi:10.1097/sa.0000000000000064
10. Wesselink EM, Kappen TH, Torn HM, Slooter AJC, van Klei WA. Intraoperative hypotension and the risk of postoperative adverse outcomes: a systematic review. *Br J Anaesth*. 2018;121(4):706-721. doi:10.1016/j.bja.2018.04.036
11. Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, et al. Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2017;126(1):47-65. doi:10.1097/ALN.0000000000001432
12. Saugel B, Reuter DA, Reese PC. Intraoperative Mean Arterial Pressure Targets: Can Databases Give Us a Universally Valid “magic Number” or Does Physiology Still Apply for the Individual Patient? *Anesthesiology*. 2017;127(4):725-726. doi:10.1097/ALN.0000000000001810
13. Sthephan P, Strebel M. The impact of systemic vasoconstrictors on the cerebral circulation of anesthetized patients. *Anesthesiology*. 1998;89:67-72.

14. Depresseux JC. The effect of intracarotid epinephrine, norepinephrine and angiotensin on the regional cerebral blood flow in man. *Eur Neurol.* 1978;17(2):100-107. doi:10.1159/000114931
15. Stephan P. Strebel, MD ; Dr. Christoph Kindler ; Bruno Bissonnette M; DGT; DDD. the impact of systemic Vasoconstrictors on the cerebral circulation of anesthetized patients. *Anesthesiology.* 1998;89(1).
16. Status S. Effortil ®. 2010;2010:1-2.
17. Ederberg S, Westerlind A, Houltz E, Svensson SE, Elam M, Ricksten SE. The effects of propofol on cerebral blood flow velocity and cerebral oxygen extraction during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 1998;86(6):1201-1206. doi:10.1097/0000539-199806000-00011
18. Kondo Y, Hirose N, Maeda T, Suzuki T. Changes in Cerebral Blood Flow and Oxygenation During Induction of General Anesthesia with Sevoflurane Versus Propofol. :479-484. doi:10.1007/978-1-4939-3023-4
19. Conti A, Iacopino DG, Fodale V, Micalizzi S, Penna O, Santamaria LB. Cerebral haemodynamic changes during propofol – remifentanyl or sevoflurane anaesthesia : transcranial Doppler study under bispectral index monitoring. *Br J Anaesth.* 2006;97(3):333-339. doi:10.1093/bja/ael169
20. Holzer A, Winter W, Greher M, et al. A comparison of propofol and sevoflurane anaesthesia : effects on aortic blood flow velocity and middle cerebral artery blood flow velocity \*. 2003:217-222.
21. Ogoh S, Sato K, Fisher JP, Seifert T, Overgaard M, Secher NH. The effect of phenylephrine on arterial and venous cerebral blood flow in healthy subjects. 2011:445-451. doi:10.1111/j.1475-097X.2011.01040.x
22. Anna Maria Bombardieri, MD, PhD,\*† Nigel E. Sharrock, BMedSci, MB, ChB,\* Yan Ma, PhD, FCCP,‡ George Go, BS,\* and John C. Drummond M. An Observational Study of Cerebral Blood Flow Velocity During Hypotensive Epidural Anesthesia. *Anesth Analg.* 2016;122(1):226-233. doi:10.1213/ANE.0000000000000985
23. Moppett IK, Sherman RW, Wild MJ, Latter JA, Mahajan RP. Effects of norepinephrine and glyceryl trinitrate on cerebral haemodynamics: Transcranial Doppler study in healthy volunteers. *Br J Anaesth.* 2008;100(2):240-244. doi:10.1093/bja/aem374
24. Meng L, Cannesson M, Alexander BS, et al. Effect of phenylephrine and ephedrine bolus treatment on cerebral oxygenation in anesthetized patients. 2011;107(June):209-217. doi:10.1093/bja/aer150
25. Nissen P, Brassard P, Jørgensen TB, Secher NH. Phenylephrine but not Ephedrine Reduces Frontal Lobe Oxygenation Following Anesthesia-Induced Hypotension. *Neurocrit Care.* 2010:17-23. doi:10.1007/s12028-009-9313-x
26. Reto Krapf T-MM. Failure to demonstrate a vasoconstrictive effect of vasopressin on the internal carotid and middle cerebral arteries: a transcranial ultrasound doppler study. 1987;13(3):131-134.
27. Tatu L, Vuillier F, Moulin T. Chapter 13 Anatomy of the circulation of the brain and spinal cord. In: *Handbook of Clinical Neurology.* Vol 92. ; 2008:247-281. doi:10.1016/S0072-9752(08)01913-1
28. Pukenas B. Normal Brain Anatomy on Magnetic Resonance Imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2011;19(3):429-437. doi:10.1016/j.mric.2011.05.015

29. Lin JS, Anaclet C, Sergeeva OA, Haas HL. The waking brain: An update. *Cell Mol Life Sci.* 2011;68(15):2499-2512. doi:10.1007/s00018-011-0631-8
30. Robba C, Goffi A, Geeraerts T, et al. Brain ultrasonography: methodology , basic and advanced principles and clinical applications . A narrative review. *Intensive Care Med.* 2019. doi:10.1007/s00134-019-05610-4
31. Vavilala MS, Lee LA, Lam AM. Cerebral blood flow and vascular physiology. *Anesthesiol Clin North America.* 2002;20(2):247-264. doi:10.1016/S0889-8537(01)00012-8
32. Rodríguez-Boto G, Rivero-Garvía M, Gutiérrez-González R, Márquez-Rivas J. Basic concepts about brain pathophysiology and intracranial pressure monitoring. *Neurol (English Ed.)* 2015;30(1):16-22. doi:10.1016/j.nrleng.2012.09.002
33. Frontera J, Ziai W, O'Phelan K, et al. Regional Brain Monitoring in the Neurocritical Care Unit. *Neurocrit Care.* 2015;22(3):348-359. doi:10.1007/s12028-015-0133-x
34. Doppenberg EMR, Zauner A, Bullock R, Ward JD, Fatouros PP, Young HF. Correlations between brain tissue oxygen tension, carbon dioxide tension, pH, and cerebral blood flow - A better way of monitoring the severely injured brain? *Surg Neurol.* 1998;49(6):650-654. doi:10.1016/S0090-3019(97)00355-8
35. Liu J, Zhu Y, Hill C, et al. Cerebral Autoregulation of Blood Velocity and Volumetric Flow during Steady-State Changes in Arterial Pressure RR. *NIH Public Access.* 2014;62(5):973-979. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01867.Cerebral
36. Martin NA, Patwardhan R V., Alexander MJ, et al. Characterization of cerebral hemodynamic phases following severe head trauma: Hypoperfusion, hyperemia, and vasospasm. *J Neurosurg.* 1997;87(1):9-19. doi:10.3171/jns.1997.87.1.0009
37. Holmström A, Rosén I, Åkeson J. Desflurane results in higher cerebral blood flow than sevoflurane or isoflurane at hypocapnia in pigs. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48(4):400-404. doi:10.1111/j.0001-5172.2004.00361.x
38. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg.* 1982;57(6):769-774. doi:10.3171/jns.1982.57.6.0769
39. Ochoa-Pérez L, Cardozo-Ocampo A. Aplicaciones de la ultrasonografía en el sistema nervioso central para neuroanestesia y cuidado neurocrítico. *Rev Colomb Anesthesiol.* 2014;43(4):314-320. doi:10.1016/j.rca.2015.03.009
40. Robba C, Czosnyka M. Transcranial Doppler : a stethoscope for the brain-neurocritical care use Right to Left CARDIAC. 2017;(June):1-11. doi:10.1002/jnr.24148
41. Naqvi J, Yap KH, Ahmad G, et al. Transcranial Doppler Ultrasound : A Review of the Physical Principles and Major Applications in Critical Care. 2013;2013(March).
42. Blanco P, Abdo A. Transcranial Doppler ultrasound in neurocritical care. *J Ultrasound.* 2018;21(1):1-16. doi:10.1007/s40477-018-0282-9
43. Harrer JU, Eyding J, Ritter M, Schminke U, Nedelmann M, Schlachetzki F. The potential of neurosonography in neurological emergency and intensive care medicine: monitoring of increased intracranial pressure, brain death diagnostics, and cerebral autoregulation. 2012:320-336.
44. Mendía A, Gorostidi G, Txoperena F, et al. Evolución de la velocidad del flujo sanguíneo cerebral en las meningitis graves medida mediante Doppler transcraneal.

- Med Intensiva*. 2004;28(4):193-200. doi:10.1016/s0210-5691(04)70045-5
45. Lange MC, Zétola VHF, Miranda-alves M, et al. Brazilian guidelines for the application of transcranial ultrasound as a diagnostic test for the confirmation of brain death. 2012;(January):373-380.
  46. Bawarjan Schatlo MD. Continuous Neuromonitoring Using Transcranial Doppler Reflects Blood Flow during Carbon Dioxide Challenge in Primates with Global Cerebral Ischemia. *HHS*. 2016;64(6):1148-1154. doi:10.1227/01.NEU.0000343542.61238.DF.Continuous
  47. Denault AY, Casas C, Puentes W, Eljaiek R, Iglesias I. Ultrasonido de la cabeza a los pies: opinión actual sobre su utilidad en inestabilidad hemodinámica, hipoxemia, oligoanuria y en el paciente con estado neurológico alterado. *Rev Colomb Anesthesiol*. 2017;45(4):317-326. doi:10.1016/j.rca.2017.07.006
  48. Bartels E. Transcranial color-coded duplex ultrasonography in routine cerebrovascular diagnostics. *Perspect Med*. 2012;1-12(1-12):325-330. doi:10.1016/j.permed.2012.06.001
  49. Findlay JM, Nisar J, Darsaut T. Cerebral Vasospasm: A Review. *Can J Neurol Sci*. 2015;43(1):15-32. doi:10.1017/cjn.2015.288
  50. Lindegaard KF, Bakke SJ, Grolimund P, Aaslid R, Huber P, Nornes H. Assessment of intracranial hemodynamics in carotid artery disease by transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg*. 1985;63(6):890-898. doi:10.3171/jns.1985.63.6.0890
  51. Lindegaard KF, Nornes H, Bakke SJ, Sorteberg W, Nakstad P. Cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage investigated by means of transcranial Doppler ultrasound. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1988;42:81-84. doi:10.1007/978-3-7091-8975-7\_16
  52. Sapir D, Benenati S, Dupouy V, et al. Courbe d'apprentissage du Doppler transcrânien (DTC). *Ann Fr Anesth Reanim*. 2013;32:A105. doi:10.1016/j.annfar.2013.07.211