



UNIVERSIDAD DE CUENCA
Facultad de Ciencias Médicas
Curso de Postgrado de Anestesiología

**VARIACIONES HEMODINÁMICAS CON
FENTANILO VERSUS REMIFENTANILO EN
ANESTESIA GENERAL BALANCEADA.
CUENCA, 2008.**

Tesis previa a la obtención del título de Especialista en Anestesiología

Autores: Dr. René Peralta T.
Dr. Patricio Montesdeoca A.

Director: Dr. Jorge Barzallo Sacoto
Asesor: Dr. Iván E. Orellana

CUENCA, ECUADOR
2009

Dedicatoria

A mi Madre, a mis Hijos y al Postgrado que me dieron la oportunidad de realizarme profesionalmente.

René

DEDICATORIA

A mi esposa M^a Eugenia y a mis hijos Juan Patricio y
David Francisco.

Patricio

AGRADECIMIENTO

A nuestra Facultad, a sus Profesores, a nuestros Pacientes y a las
Personas que hicieron posible este proyecto.

René y Patricio

RESPONSABILIDAD

Los conceptos emitidos en este informe son de exclusiva
responsabilidad de sus autores.

René Peralta T.

Patricio Montesdeoca A.

ÍNDICE

Contenido	página
CAPÍTULO I	
1.1. Introducción	1
1.2. Delimitación del Problema.....	2
1.3. Justificación	3
CAPÍTULO II	
2. Fundamento Teórico	4
2.1. Anestesia General.....	4
2.2. Opioides	5
2.2.1. Terminología	5
2.2.2. Aspectos históricos	6
2.2.3. Farmacocinética de los opioides.....	7
2.2.4. Farmacodinamia de los opioides	9
2.2.5. Receptores opioides.....	10
2.2.6. Clasificación de los opioides	11
2.3. Administración de la Anestesia General	11
2.3.1. Preparación preoperatoria.....	12
2.3.2. Inducción anestésica.....	14
2.3.3. Mantenimiento anestésico.....	16
2.3.4. Despertar de la anestesia general	21
2.4. Fármacos incluidos en la Investigación	24
2.4.1. Fentanilo.....	24
2.4.2. Remifentanilo	33
2.4.3. Investigaciones realizadas	37
CAPÍTULO III	
3. Hipótesis y Objetivos.....	40
3.1. Hipótesis.....	40
3.2. Objetivos.....	40
3.2.1. Objetivo General	40
3.2.2. Objetivos Específicos	40
CAPÍTULO IV	
4. Diseño Metodológico.....	41
4.1. Tipo de estudio.....	41
4.2. Población de estudio	41
4.3. Período y lugar de estudio	41
4.4. Cálculo de la muestra.....	41
4.5. Criterios de inclusión	42
4.6. Criterios de exclusión	42
4.7. Variables.....	42
4.7.1. Relación empírica de variables	42

4.7.2. Variables de control.....	43
4.8. Operacionalización de las variables explicativas	43
4.9. Procedimientos y técnicas.....	44
4.10. Análisis de la información y presentación de los resultados.....	46

CAPÍTULO V

5. Resultados.....	48
5.1. Cumplimiento del estudio	48
5.2. Caracterización de la población de estudio	48
5.3. Línea de base.....	49
5.4. Prueba de hipótesis.....	50
5.4.1. Análisis intergrupo del período de inducción	50
5.4.2. Análisis intergrupo del período de mantenimiento	51
5.4.3. Análisis intragrupo del período de inducción	52
5.4.4. Análisis intragrupo en el período de mantenimiento.....	53
5.4.5. Sedación y dolor postoperatorio	57
5.5. Verificación de la hipótesis.....	58

CAPÍTULO VI

6. Discusión	59
--------------------	----

CAPÍTULO VII

7. Conclusiones y Recomendaciones	69
7.1. Conclusiones	69
7.2. Recomendaciones.....	70

Referencias Bibliográficas	72
---	----

Anexos	75
---------------------	----

RESUMEN

Objetivo. Comprobar que la anestesia general balanceada con fentanilo produce más estabilidad hemodinámica y mejor analgesia postoperatoria residual que la anestesia general balanceada con remifentanilo.

Materiales y método. Con un diseño clínico, controlado, aleatorizado a simple ciego se incluyeron 100 pacientes sometidos a cirugía abdominal en los quirófanos de los Hospitales Vicente Corral y José Carrasco durante el año 2008. El grupo *Fentanilo* (n=50) recibió anestesia general balanceada con la asociación Sevoflurano + RMND + Fentanilo y el grupo *Remifentanilo* (n=50) recibió anestesia general balanceada con la asociación Sevoflurano + RMND + Remifentanilo. Se midieron las variaciones hemodinámicas durante la inducción, después de la laringoscopia y durante el mantenimiento anestésico así como el nivel de sedación en el despertar anestésico.

Resultados. Los grupos fueron comparables en: edad, sexo, ASA, escolaridad, IMC, residencia, ocupación, procedimiento quirúrgico y hemodinamia basal: presión sanguínea (PS), frecuencia cardíaca (FC) y oximetría (SpO₂).

Durante la inducción la PS y la FC disminuyeron significativamente en el grupo que recibió Remifentanilo (P < 0,05).

A partir de los 3 min la PS y la FC disminuyeron significativamente y se mantuvieron hasta después de la laringoscopia en el grupo del Remifentanilo (P < 0,05).

En el mantenimiento de la anestesia y en los análisis intergrupo e intragrupo hubo variaciones hemodinámicas con ambos fármacos aunque la disminución fue mayor en el grupo que recibió Remifentanilo (P < 0,05).

En el despertar anestésico el estado de sedación fue mayor para el grupo Fentanilo pero con mejor control del dolor postoperatorio inmediato.

Discusión. Nuestros resultados fueron similares a los publicados. Fentanilo y Remifentanilo son los opioides de más amplio uso en la práctica clínica actual. La menor variación hemodinámica y la analgesia residual del primero se compensarían con la mejor capacidad para atenuar la respuesta adrenérgica a la laringoscopia y la recuperación inmediata del sensorio, del segundo. El mejor aprovechamiento de las propiedades de cada compuesto dependerá de sus indicaciones específicas.

Descriptor DeCS. Anestesia general balanceada, fentanilo, remifentanilo, laringoscopia, variaciones hemodinámicas.

SUMMARY

Objective. To verify that balanced general anesthesia with fentanyl produces more hemodynamic stability and better residual postoperating analgesia than balanced general anesthesia with remifentanilo.

Materials and method. With a clinical design, controlled, randomized simple blind 100 patients submissive abdominal surgery in operating rooms of Vicente Corral and José Carrasco Hospitals during year 2008. Fentanyl group (n=50) received balanced general anesthesia with association Sevoflurane + RMND + Fentanyl and Remifentanilo group (n=50) received balanced general anesthesia with association Sevoflurane + RMND + Remifentanilo. The hemodynamcs variations were moderate during induction, after laryngoscopy and during the anesthetic maintenance as well as the level of sedation in anesthetic waking up.

Results. Groups were comparable in: age, sex, ASA, schooling, BMI, occupation, surgical procedure and basal hemodinamyc: blood pressure (BP), pulse frequency (FC) and oximetry (SpO₂). During the induction the PS and the FC diminished significantly in Remifentanilo group (P < 0,05).

From 3 min PS and FC diminished significantly and they stayed after laryngoscopy in Remifentanil group (P < 0,05).

In maintenance of anesthesia and intergroup intragroup analyses there were hemodynamics variations with both drugs although decrease was greater in Remifentanilo group (P < 0,05).

In postoperative unit up sedation state was greater for Fentanyl group but with better control of immediate postoperating pain.

Discussion. Our results were similar to the published ones. Fentanyl and Remifentanilo are the opioids of ampler actually present clinical use. The smaller hemodynamic variation and the residual analgesia of first would be compensated with the best capacity to attenuate to the adrenergic answer to laryngoscopy and the immediate recovery of sensory, of the second. The best advantage of the properties of each compound will depend on its specific indications.

Key words: balanced general anesthesia, remifentanilo, fentanyl, hemodynamic stability

CAPITULO I

1.1. Introducción

Los objetivos generales de la anestesia general son proporcionar amnesia, analgesia y unas condiciones quirúrgicas óptimas, siendo la salud y la seguridad del paciente la primera preocupación. Los objetivos secundarios pueden variar, dependiendo de la condición médica del paciente, del procedimiento quirúrgico y las condiciones quirúrgicas (por ejemplo, cirugía en paciente ambulatorio contra cirugía en paciente hospitalizado). Los planes perioperatorios comprenden el cuidado preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio. La flexibilidad es un componente esencial dentro de este plan; deben considerarse múltiples aproximaciones de inducción, mantenimiento e imprevistos anestésicos. Además es posible que ocurran cambios intraoperatorios en el procedimiento quirúrgico o en la fisiología del paciente, requiriendo la modificación de los planes anestésicos (1).

Uno de los aspectos más gratificantes de la profesión de anestesia es la oportunidad de participar en una gran variedad de procedimientos quirúrgicos. La anestesia se emplea en la cirugía general, torácica, ortopédica, plástica, pediátrica, cardiovascular, neurocirugía, en obstetricia y ginecológica, etc. Dentro de cada una de estas especialidades existe una asombrosa diversidad de procedimientos, cada uno con una técnica anestésica específica. Aunque algunos anesthesiólogos se especializan en un área concreta, la mayoría de nosotros debemos ser capaces de hacer frente a casos pertenecientes a distintas especialidades quirúrgicas (2)

1.2. Delimitación de Problemas

Nuestra profesión médica, que es cada día más una labor sustentada en el dominio de conocimientos técnicos y en la instrumentalización de técnicas, ha conocido un notable progreso gracias a los avances tecnológicos venidos de otros campos de la ciencia, de cuya aplicación se ha beneficiado la práctica quirúrgica y las disciplinas a ella asociadas (3). Mas sin embargo, cabe sostener que la tecnología o los últimos avances científicos y descubrimientos no tienen que relegar o menoscabar los conocimientos desde hace tiempo consolidados, sino más bien hay que recordar que

son la base de estos nuevos avances científicos, de los cuales actualmente se beneficia la colectividad.

Al estudiar la farmacología anestesiológica, es frecuente referir las propiedades ideales de los diferentes grupos de fármacos utilizados en anestesiología; así, se refieren las propiedades del hipnótico ideal, del bloqueador muscular, del analgésico, o del anestésico ideal. Sin lugar a dudas, los nuevos fármacos que se han ido introduciendo en los últimos años han ido progresivamente acercándose a los quiméricos, pero todavía no cubren todas las expectativas. Estamos seguros de que todos los nuevos fármacos que se incorporarán en el futuro tendrán una característica común, serán mucho más caros que los actuales, aunque supuestamente todos compensarán el sobrepeso con sus mejores cualidades, como ser más seguros, de efectos más controlables y proporcionar una recuperación de la situación basal del paciente de forma más rápida y completa (4).

En el Hospital Regional Vicente Corral Moscoso y en general en los centros de salud públicos y privados del austro, se cuenta con los opiáceos fentanilo y remifentanilo. El fentanilo es un derivado morfínico de las fenilpiperidinas y un potente opioide agonista mu. Como analgésico, el fentanilo es 75-125 veces más potente que la morfina, y es utilizado en para las diferentes técnicas anestésicas generalmente en dosis únicas o múltiples en bolos (5). El remifentanilo es un opiáceo de la familia del fentanilo, aprobado para su uso por la Food and Drug Administration en 1996 (6,7). Es un análogo del fentanilo con un enlace metilester, que hace que la molécula pueda ser hidrolizada por las esterases plasmáticas y tisulares inespecíficas, lo que le permite tener una vida media plasmática muy breve, y le confiere un perfil farmacológico completamente distinto al resto de los opiáceos disponibles, y generalmente es utilizado a infusión continua (6). El remifentanilo en nuestro medio, ha desplazado el uso del fentanilo en la anestesia general balanceada, por cuanto este es un fármaco de última generación que presenta características farmacológicas con muchas ventajas. No obstante el fentanilo un fármaco muy noble en nuestra práctica anestésica diaria aún sigue vigente, por tal motivo es menester nuestro el proponer una investigación entre estos dos fármacos que forman parte del arsenal anestesiológico, ya que no existe suficiente información local y nacional, de investigaciones comparativas entre estos dos fármacos.

Gambas y colaboradores (8) realizaron una caracterización del perfil de dosificación del remifentanilo comparado con fentanilo y alfentanilo, mediante simulación con un ordenador, basada en la información obtenida a partir de modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos de estos opiáceos, así como en información de estudios clínicos realizados. Para ello se simuló el curso temporal de las concentraciones de estos opiáceos en una hipotética anestesia general balanceada de 60 minutos de duración. Este estudio concluyó con que los resultados obtenidos están de acuerdo con la evidencia clínica, y que el esquema de administración basado en la combinación de un bolo con inicio simultáneo de una infusión continua a velocidad variable es el esquema óptimo para estos opiáceos.

1.3. Justificación

Generalmente, el afán principal al realizar un trabajo de investigación es el de aportar al conocimiento generando nuevas inquietudes o reafirmando las vigentes y en nuestro caso con una intención adicional dirigida a un mejor entendimiento entre anesthesiólogo y cirujano como una forma de colaboración interdisciplinaria de la que, sin duda, el paciente es el mayor beneficiario.

Pero la motivación no sólo debe quedar relegada al plano académico, es decir del respeto al conocimiento de la especialidad, sino también a ejercer la anestesiología bajo los referentes del fundamento teórico compartido por la comunidad científica. Conseguirlo y ponerlo al servicio de la salud humana justifica cualquier esfuerzo por más repetitivo que pueda ser.

CAPÍTULO II

2. FUNDAMENTO TEÓRICO

2.1. ANESTESIA GENERAL

2.1.1. DEFINICIÓN

Es el procedimiento por el cual se administran determinadas drogas o fármacos que producen en el paciente un estado de inconsciencia reversible, con la capacidad de anular determinados reflejos y manteniendo una autonomía adecuada (9).

También se podría definir como aquel estado en el que el camino de las aferencias tanto sensitivas como sensoriales se halla interrumpido. No obstante, durante ese estado, algunos de los reflejos, vitales o no, permanecen activos, tales como la regulación de la ventilación, el de la frecuencia cardiaca, los de la defensa de la vía aérea superior, la autorregulación de la perfusión sanguínea cerebral (10).

Durante la anestesia general, se deprimen primero las funciones más desarrolladas y luego las más antiguas en formación (depresión filogenético descendente), a saber:

- a. Corteza cerebral y niveles psíquicos
- b. Ganglios basales y cerebelo
- c. Medula espinal
- d. Centros bulbares (9)

La principal mejoría de los resultados quirúrgicos requiere de la integración minuciosa de las intervenciones quirúrgica, anestésica y de tratamiento del dolor, en programas coordinados de cuidados perioperatorios y de rehabilitación (11).

2.1.2. ASPECTOS HISTÓRICOS

- 1540: Valerius Cordus, descubre el éter sulfúrico.
- 1772: Priestley, descubre el N₂O.

- 1844: Horacio Wells (odontólogo), realiza exodoncias con N₂O, pero fracasa en su demostración final de éste gas como analgésico.
- El 16 de octubre de 1846, William Thomas Morton, realiza la primera demostración clínica de anestesia con éxito mediante el "Letheon" o éter sulfúrico.
- 1853: John Snow, administra cloroformo a la Reina Victoria y nace el príncipe Leopoldo, elimina de esta forma el estigma religioso del control del dolor durante el parto.
- 1859: Albert Niemann, describe que el polvo de la cocaína tiene sabor amargo y provoca adormecimiento de la lengua.
- 1878: William Mãc Even, realiza intubaciones orales palpando la epiglotis de los pacientes con crup diftérico.
- 1907: Heidbrink, construye la primera máquina de anestesia.
- 1908: Ombredanne, diseña un aparato para vaporizar el éter.
- 1910: Franz Kunh, construye el primer tubo metálico para introducirlo dentro de la tráquea.
- 1912: Chevalier Jackson, inventa el laringoscopio que fue diseñado por Flagg.
- 1921: Arturo Guedel, describe los planos anestésicos con el éter. Iván Maguill, describe la intubación naso-traqueal.
- 1925: Dräger, construye la primera máquina anestésica de circuito circular con mecanismo de absorción de CO₂.
- 1935: Jhon Landy y colaboradores sintetizan los Barbitúricos al hacer reaccionar una molécula de urea con el ácido malónico (9).

2.2. OPIOIDES

2.2.1. TERMINOLOGÍA

Los *opiáceos* son fármacos derivados del opio, y en el grupo se encuentran morfina, codeína, tebaína y gran variedad de congéneres semisintéticos derivados de ellas. El término *opioides* es más amplio, pues se aplica a todos los agonistas y antagonistas con actividad del tipo de la morfina, lo mismo que a los péptidos opioides naturales y sintéticos. El término *narcótico* deriva de la palabra griega que significa "estupor", y se aplicó en una época a cualquier fármaco que indujera sueño, pero más tarde se relacionó con los opiáceos analgésicos potentes. Hoy tiene una connotación legal, para referirse a sustancias de las que se abusan (12)

Se suele utilizar de forma indistinta los términos *opiáceo* y *opioide*. Sin embargo, en sentido estricto *opiáceo* se refiere específicamente a los productos obtenidos del jugo de la adormidera del opio y, por extensión, a los productos químicamente derivados de la morfina, mientras que *opioide* abarca al conjunto de cualquier sustancia endógena o exógena que, por tener afinidad hacia el receptor específico, interactúa con él de manera estereoespecífica y desplazable por el fármaco antagonista naloxona (13).

Neuroleptoanalgesia es un término utilizado para describir el estado de aparente sedación motriz e indiferencia al estímulo quirúrgico y se obtiene con la combinación de opioides con tranquilizantes mayores (14).

El dolor se define como “una experiencia sensorial y emocional desagradable relacionada con el daño real o potencial de los tejidos, o descrita en términos de dicho daño”. El componente sensorial del dolor se denomina nocicepción. Este mecanismo electroquímico complejo consiste en 4 procesos fisiológicos distintos (15):

1. La **Transducción** describe la conversión de estímulos nocivos en señales eléctricas por las terminaciones nerviosas periféricas.
2. **Transmisión** es la propagación de las señales eléctricas a lo largo de vías nociceptivas.
3. La **Modulación** describe la alteración de las señales nociceptivas dentro del asta dorsal de la médula. En ella se entrecruzan terminaciones nerviosas de diversos tipos y liberan neurotransmisores que inhiben, amplifican o alteran la señal sensorial.
4. **Percepción** es el proceso por el cual se integran los impulsos nociceptivos con factores cognoscitivos y emocionales para crear la experiencia subjetiva de dolor.

2.2.2. ASPECTOS HISTÓRICOS

Aunque es posible que los antiguos sumerios hayan conocido los efectos psicológicos del opio, la primera referencia indiscutible al jugo de la amapola o adormidera se encuentra en los escritos de Teofrasto del siglo III a.C. La palabra opio, por sí misma, deriva del nombre griego que significa "jugo", y el fármaco se obtiene del jugo de la amapola *Papaver somniferum* (12).

Los comerciantes árabes introdujeron el fármaco en Oriente, donde se empleaba principalmente para el control de las disenterías. Se atribuye a Paracelso (1493-1541) el haber puesto en boga de nuevo el empleo del opio en Europa después de haber caído en desfavor a causa de su toxicidad. Hacia mediados del siglo XVI se apreciaban muchas de las aplicaciones de esta sustancia (12).

La incisión de la vaina de la semilla de la amapola libera una sustancia blanquecina que luego se torna una goma de color café que constituye el opio crudo (16).

En 1803, Sertürner aisló una sustancia pura de la goma del opio a la que denominó morfina, en referencia a Morfeo, el dios griego de los sueños (12,16).

El opio contiene muchos alcaloides, el principal es la morfina, que se encuentra en concentraciones cercanas a 10% (16).

La Morfina permanece como el estándar con el que se comparan todos los medicamentos con acción analgésica potente. Estos fármacos se denominan en forma colectiva como analgésicos opioides (16).

Robiquet en 1832, aisló la codeína, y Merck en 1848, la papaverina. Hacia mediados del siglo XIX empezó a diseminarse por todo el mundo médico el empleo de alcaloides puros, en vez de los preparados de opio en bruto (12).

2.2.3. FARMACOCINÉTICA DE LOS OPIOIDES

A. ABSORCIÓN

Después de la administración IV, el inicio de su acción es en varios minutos; los que poseen mayor liposolubilidad tienen un inicio de acción clínica más rápido. Mayor parte de opioides se absorben bien después de la inyección subcutánea e intramuscular, así como también desde la mucosa nasal y bucal (los más lipófilos), tubo digestivo (supositorios), y pueden penetrar lo suficiente en la médula espinal después de la administración epidural o intrarraquídea. Sin embargo, la biodisponibilidad de algunos opioides tomados por vía gastrointestinal, puede reducirse considerablemente debido al importante metabolismo de primer paso en el hígado. Por ende la dosis oral

necesaria para lograr un efecto terapéutico puede ser mucho más grande que la requerida cuando se usa la vía parenteral. Puesto que la cantidad de la enzima de la cual depende esta reacción, varía considerablemente en las personas, la dosis oral eficaz de un compuesto puede ser difícil de predecir (12).

La absorción transdérmica de fentanilo se ha convertido en una importante vía de administración (16).

B. DISTRIBUCIÓN

Está en función de factores tanto fisiológicos como químicos. Aún cuando todos los OPIOIDES se fijan a las proteínas plasmáticas con grados variables de afinidad, los compuestos rápidamente salen de la sangre y se localizan en concentraciones altas en tejidos con riego sanguíneo abundante como los pulmones, hígado, riñones y bazo. Aunque sus concentraciones en el músculo esquelético pueden ser mucho más bajas, estos tejidos sirven como el principal reservorio del fármaco debido a su mayor volumen. Incluso aunque el flujo sanguíneo al tejido graso es mucho menor que a los tejidos altamente perfundidos, la acumulación puede ser muy importante, en particular después de la administración frecuente o continua de dosis altas de opioides muy lipofílicos que se metabolizan con lentitud, como la morfina (16).

Las concentraciones cerebrales suelen ser relativamente bajas en comparación con la mayor parte de los otros órganos, debido a la barrera hematoencefálica. Sin embargo, cruzan con mayor facilidad dicha barrera los compuestos en los cuales el grupo hidroxilo aromático en el carbono tres está sustituido como la heroína y codeína. La dificultad para tener acceso al cerebro parece ser mayor con los compuestos alostéricos (propiedades ácidas como básicas) como la morfina. No obstante la barrera no existe en los RN. Puesto que los opioides también cruzan la placenta, su uso para anestesia obstétrica puede dar por resultado un parto de un lactante con depresión respiratoria.

C. METABOLISMO

Los OPIOIDES son transformados en gran parte en metabolitos polares (casi todos en glucurónidos), que luego se excretan por los riñones. Los compuestos que tienen

grupo hidroxilo libres se conjugan fácilmente con el ácido glucurónico (morfina y levorfanol). Los ésteres (Heroína y el Remifentanilo) son rápidamente hidrolizados por las esterasas hísticas comunes (16).

La vía principal de degradación de los opioides fenilpiperidina (fentanilo, alfentanil, sufentanil) es el metabolismo hepático oxidativo, dejando sin cambio solo pequeñas cantidades del precursor para excreción. No se han reportado metabolitos activos de fentanilo. La isoenzima P450CYP3A4 metaboliza al fentanilo por *N*-desalquilación en el hígado. La enzima CYP3A4 también se encuentra en la mucosa del intestino delgado y contribuye al metabolismo de primer paso del fentanilo cuando se ingiere por vía oral (16).

D. EXCRECIÓN

Los metabolitos polares se excretan principalmente por la orina. Pequeñas cantidades del medicamento sin cambios también pueden excretarse en la orina. Los conjugados de glucurónico también se excretan en la bilis, pero la circulación entero-hepática representa solo una pequeña porción del proceso de excreción (16).

2.2.4. FÁRMACODINAMIA DE LOS OPIOIDES

A. MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS OPIOIDES

Se genera de la unión entre el fármaco y el receptor, provocando a nivel de la membrana celular alteraciones en la conductancia de iones, lo cual genera trastornos de la polarización celular (17).

Tanto los receptores kappa como mu inhiben el dolor visceral. Se piensa que la activación del receptor kappa inhibe la liberación de la sustancia P a través del bloqueo de la entrada de calcio a las neuronas, lo cual produce la movilización y liberación de neurotransmisores. Se cree que la activación de los receptores mu o delta ocasiona hiperpolarización neuronal a través del aumento en la conducción de potasio, disminuyendo la transmisión sináptica (17).

Algunos de los efectos se generan por la activación de los receptores GABA, semejante a lo que ocurre con las benzodiazepinas; produciendo la apertura del canal de cloro acoplado al receptor, lo cual favorece la entrada de este ión a la célula, hiperpolarizándola y haciéndole resistente a los efectos excitatorios (17).

Los opioides no alteran ni el umbral, ni la respuesta en las terminaciones nerviosas aferentes a los estímulos nocivos, tampoco deterioran la conducción del estímulo. Los opioides retardan la conducción del impulso (9).

2.2.5. RECEPTORES OPIOIDES

En 1976 se identifican en el SNC varios tipos de receptores opiáceos, los mismos que en la actualidad se han clasificado en: mu (μ), kappa (κ), delta (δ), sigma (σ) y epsilon (ϵ) (9).

El receptor mu se subdividió en μ_1 y μ_2 . El receptor sigma no es específico para opiáceos y por tanto ya no se considera como tal. Actualmente se han descrito receptores delta y épsilon (18).

1. Mu: Su activador exógeno prototípico es la morfina
 - μ_1 : Analgesia supraespinal; Sus activadores endógenos son las encefalinas
 - μ_2 : Analgesia espinal. Depresión respiratoria, inhibición del tránsito gastrointestinal, bradicardia, dependencia física y euforia. No se han identificado activadores endógenos.
2. Delta (δ_1 , δ_2): modulan la actividad de los receptores Mu. Tienen mayor selectividad para encefalinas endógenas, pero los opiáceos pueden unirse a él. Se piensa que los receptores Mu y Delta están juntos como un complejo para analgesia espinal y supraespinal.
3. Kappa (κ_1 , κ_2 , κ_3): La cetociclazocina y dinorfina son los activadores prototípicos exógeno y endógeno, respectivamente. Su activación causa analgesia espinal (κ_1) y supraespinal (κ_3), sedación, disforia y efectos psicomiméticos. Inhiben la liberación de vasopresina y, por tanto promueve la diuresis. Los agonistas kappa puros no causan depresión respiratoria.

4. Sigma: No es un receptor puramente opiáceo. La Naloxona no antagoniza los efectos del sigma. Estos son disforia, alucinaciones, hipertoniá, taquicardia, taquipnea y midriasis (18).

2.2.6. CLASIFICACIÓN DE LOS OPIOIDES

1. Agonista puro: se une y activa todo el receptor.
2. Agonista parcial: Se une al receptor y lo activa parcialmente
3. Agonista – antagonista: se une al receptor activando algún subtipo de ellos más no otro. No activa totalmente sus acciones, especialmente las indeseables.
4. Antagonista puro: Ocupa todo el receptor, pero no activa sus efectos. En general, desplaza a los opioides de los receptores (9,17).

Todos los opioides con algún grado de agonismo tienen propiedades analgésicas potentes. Según el tipo de afinidad por los receptores, pueden tener diferentes efectos indeseables en mayor o menor grado (17).

Cuadro 1.
Acciones y selectividades de los opioides en las diferentes clases de receptores opioides

OPIOIDE	Tipos de receptor			
	μ	δ	κ_1	κ_3
Morfina	+++		+	+
Fentanilo	+++	+		
Naloxona	---	-	--	--
Nalbufina	--		++	++
Buprenorfina	P	ND	--	ND
Pentazocina	P		++	+

+ Agonista, - Antagonista, P: Agonista parcial; ND: Datos no disponibles o insuficientes.
Fuente: Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Volumen 1, 8va edición en español México D.F. Ed. McGraw-Hill Interamericana. 1996. pp. 560.

2.3. ADMINISTRACIÓN DE LA ANESTESIA GENERAL

Los objetivos generales de la anestesia general son proporcionar amnesia, analgesia y unas condiciones quirúrgicas óptimas, siendo la salud y la seguridad del paciente la primera preocupación. Los objetivos secundarios pueden variar, dependiendo de la condición médica del paciente, del procedimiento quirúrgico y las condiciones

quirúrgicas (por ejemplo, cirugía en paciente ambulatorio contra cirugía en paciente hospitalizado). Los planes perioperatorios comprenden el cuidado preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio. La flexibilidad es un componente esencial dentro de este plan; deben considerarse múltiples aproximaciones de inducción, mantenimiento e imprevistos anestésicos. Además es posible que ocurran cambios intraoperatorios en el procedimiento quirúrgico o en la fisiología del paciente, requiriendo la modificación de los planes anestésicos (1).

Para llevar a cabo una anestesia general, frecuentemente se cumplen con los siguientes pasos.

- A. Preparación preoperatoria
- B. Inducción anestésica
- C. Mantenimiento anestésico
- D. Despertar de la anestesia general.

2.3.1. PREPARACIÓN PREOPERATORIA

El anesthesiólogo asume la responsabilidad del paciente cuando se administra la medicación preoperatoria (1).

A. Evaluación preoperatoria

- La anamnesis y examen físico puede llevarse a cabo en cualquier momento, desde minutos hasta semanas antes de la cirugía por el anesthesiólogo que intervendrá.
- **Clasificación del Estado Físico de la American Society of Anesthesiologists (ASA).**
 - I. Sano, solo Patología quirúrgica, por la que va a ser sometido. Ejemplo: Exodoncia, estrabismo, circuncisión.
 - II. Proceso sistémico leve, controlado y no incapacitante; puede o no relacionarse con la causa de la intervención. Ejemplo: Embarazadas, Diabetes leve, Bronquitis crónica, Obesos, < de 1 año y 3ra edad, anemia crónica, hipertensión arterial, etc.

- III. Proceso sistémico grave que limita su actividad, pero no es incapacitante.
Ejemplo: Angor pectoris, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave, Infarto agudo de miocardio previo, Eclampsia, etc.
- IV. Proceso sistémico grave e incapacitante, que es una amenaza constante para la vida, y que no siempre se puede corregir por medio de la cirugía
Ejemplo: ICC, Insuficiencia hepática o renal; quemaduras extensas, angina persistente, miocarditis activa, diabetes mellitus descompensada con complicaciones severas en otros órganos, etc.
- V. Moribundo cuya supervivencia probablemente no supere las 24 horas siguientes, con o sin intervención quirúrgica. Ejemplo: Aneurisma aórtico roto, falla multiorgánica por shock séptico que necesita neurocirugía, traumatismo craneoencefálico con edema cerebral severo, embolismo pulmonar masivo, etc. La mayoría de estos pacientes requieren la cirugía como medida heroica con anestesia muy superficial.
- VI. Paciente con muerte cerebral preservado para donación de órganos.

Si el procedimiento se lleva a cabo como una urgencia, se añade una “U” de urgencia al estado físico ASA definido previamente (1,9,19).

- Debe revisarse el historial clínico para obtener información adicional, datos de laboratorio, interconsultas, cambios durante el intervalo en el proceso del paciente y la medicación.
- Confirmar el estado de ayuno del paciente y obtener el consentimiento para la administración de la anestesia.

B. Monitorización

- Se utiliza la monitorización estándar antes de la inducción de la anestesia, la misma que incluye electrocardiograma, presión arterial, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, CO₂ tele espiratorio y concentración de oxígeno inspirado (FiO₂).
- La monitorización invasiva (catéter arterial, venoso central, etc.) se puede realizar antes o después de la inducción anestésica según las condiciones médicas del paciente lo requiera.

2.3.2. INDUCCIÓN ANESTÉSICA

Consiste en la transición de un paciente despierto, consciente y con reflejos protectores intactos, a un paciente inconsciente que depende por completo del anestesiólogo (1).

A. Entorno

Deben evitarse los escalofríos utilizando mantas eléctricas y/o aumentando la temperatura de la habitación. Debe minimizarse el ruido.

B. Posición

Habitualmente en posición supina con las extremidades en posición anatómica neutra, sobre una superficie con almohadillas. La cabeza debe reposar en un apoyo blando y firme, ligeramente elevada en posición de olfateo.

C. Técnica

Su elección está guiada por las condiciones médicas del paciente, manejo de la vía aérea y la preferencia del paciente.

a. Intravenosa

- Es la más utilizada y suele ir precedida de la administración de oxígeno por mascarilla. Después se administra por vía venosa un hipnótico de acción corta. Cuando se produce la inconsciencia se administran los agentes por inhalación y/o intravenosos. El paciente puede continuar respirando espontáneamente o puede precisar asistencia.
- Las combinaciones de fármacos más recomendadas incluyen de forma casi constante un agente inductor (hipnótico) y un opiáceo (fentanilo, alfentanilo o remifentanilo) y frecuentemente un bloqueador neuromuscular.
- HIPNÓTICOS INTRAVENOSOS

Propofol

Es el fármaco más conveniente para la inducción y fase de conservación de la anestesia para “casos del mismo día”, y el agente intravenoso más usado para anestesia y sedación de tipo ambulatorio, por sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas favorables en tales situaciones específicas. Se le puede usar solo o como parte de la anestesia intravenosa

total (TIVA), por administración intermitente intravenosa a breve plazo, por goteo continuo, o “controlado por las concentraciones prefijadas” (TCI). Se caracteriza por una latencia rápida y duración breve. La semivida de equilibración entre el plasma y el sitio en que se manifiestan sus efectos es menor de 3 minutos. Su semivida breve “sensible al contexto”, su desaparición importante del plasma (igual o mayor que la de la corriente sanguínea por el hígado), y su gran volumen de distribución hacen que el sujeto recupere rápidamente la conciencia después de venoclisis continua y duradera con propofol utilizado como agente solo. En caso de no estimar el lapso de decremento, es posible que haya una sobredosificación importante que pueda diferir la recuperación psicomotora (20).

Los efectos hemodinámicas del propofol son más bien compatibles con una disminución de resistencias periféricas (que dependen de la dosis), con lo cual disminuye, en promedio, 30% la tensión arterial media. La situación anterior se puede evitar en parte si la inyección se hace con lentitud. Su uso está relativamente contraindicado en sujetos hipovolémicos. Cuando se lo usa en concentraciones pequeñas, los efectos que tiene en la función respiratoria son moderados y permiten la ventilación espontánea durante la fase de conservación de la anestesia, y sedación (20).

b. Por inhalación

- Se emplea para mantener la ventilación espontánea (vías aéreas comprometidas) y aplazar la inserción de un catéter IV (sobre todo en niños). Se pueden observar los estadios clínicos de la anestesia. Tras la preoxigenación, se añade un anestésico inhalatorio a concentración baja, incrementándose 0.5% cada 3 o 4 respiraciones hasta que la profundidad de la anestesia es adecuada para la inserción del catéter intravenoso o manipular la vía aérea. Como alternativa se puede conseguir una inhalación de única respiración a capacidad vital, usando una alta concentración de un agente menos irritante, como halotano o sevoflurano.

SEVOFLURANO. Es un agente anestésico líquido no inflamable que se administra por vaporización. Es un derivado fluorado del éter metilisopropílico. En la práctica clínica, la única reacción de degradación conocida es a través de

contacto directo con absorbentes de CO₂ (Sodalime y Baralyme), que producen pentafluoroisoprofenil fluorometil éter (PIFE, C₄H₂F₆O) un derivado haloalqueno, conocido como compuesto A, y cantidades trazas de pentafluorometoxi isopropil fluorometil éter (PMFE, C₅H₆F₆O), también conocido como compuesto B. Produce una pérdida de conciencia suave y rápida durante la inducción por inhalación y una recuperación rápida después de suspender la anestesia. No afecta la capacidad de concentración renal, aún después de exposición anestésica prolongada, hasta por 9 horas, aproximadamente. La concentración alveolar mínima (CAM) de sevoflurano en oxígeno se determinó en 2,05% para un adulto de 40 años. La CAM disminuye con la edad y con la adición de N₂O (21).

c. Otras vías

- Intramuscular con la utilización de ketamina y la inducción rectal utilizando metohexital, la utilización de fentanilo oral o transmucoso y el midazolam oral se efectúan sobre todo en niños.

2.3.3. MANTENIMIENTO ANESTÉSICO

Este intervalo se inicia cuando el paciente se encuentra en una adecuada profundidad anestésica para el inicio de la cirugía y continúa hasta que el tiempo de la anestesia quirúrgica deja de ser necesario. La vigilancia anestésica se requiere para mantener la homeostasis (signos vitales, balance ácido–base, temperatura, coagulación, y volemia) y para regular la profundidad anestésica (1).

A. TÉCNICA PARA ANESTESIA GENERAL

a. ANESTESIA INTRAVENOSA

Las técnicas de administración apropiada son importantes para aprovechar de modo completo las propiedades farmacológicas de los agentes intravenosos.

Cuadro 2.
Ejemplos de regímenes posológicos de algunos agentes anestésicos intravenosos durante la anestesia general en el entorno ambulatorio.

FÁRMACO	Dosis Inducción	Dosis Mantenimiento
Propofol	2-3 mg/kg	6-10 mg/kg/hora
Fentanilo	4 - 5 µg/kg	0,25 – 1,0 µg/kg/min
Remifentanilo	1 µg /kg	0.1-0.25 µg/kg/min

Fuente: Tesniere A, Servin F. Técnicas intravenosas en anestesia ambulatoria. Clínicas de Anestesiología de Norteamérica. Editorial McGraw-Hill Interamericana. México. Octubre, 2003; 2: 266.

b. ANALGESIA TRANSOPERATORIA

Para aplacar las respuestas autonómicas a los estímulos anestésicos y quirúrgicos nocivos, con solo los anestésicos intravenosos, se necesitan dosis grandes que aumentan su costo y prolongan la recuperación de la conciencia. El componente analgésico de la anestesia suele depender de fármacos específicos, en particular opioides, ketamina en dosis pequeñas o anestésicos locales. Hay una interacción sinérgica de los opioides con los hipnóticos en cuanto a sedación e hipnosis, pero ello origina notable depresión respiratoria y aumenta la incidencia de náusea y vómito postoperatorio. Si se dispone de anestésicos locales y regionales, son eficaces para suprimir el dolor que surge con los métodos quirúrgicos (20).

Con la analgesia óptima con opioides, se puede obtener un comienzo rápido del efecto buscado, ajuste fácil y cuantificación del nivel de estimulación nociva, y la recuperación rápida después de la operación, sin dolor después de practicada. Por todo lo comentado, factores importante son la dosis óptima y el momento más adecuado de administración (20).

Para conservar el efecto continuo de los opioides, habrá que mantener en el sitio de acción del fármaco una concentración constante de ellos. Los métodos usuales de cuantificación y ajuste dependen ampliamente de la aplicación de criterios clínicos para evaluar la adecuación del estado analgésico, y de las propiedades farmacocinéticas de los fármacos usados (20).

Fentanilo y sus congéneres

El Fentanilo es un opioide de uso amplio para anestesia de tipo ambulatorio y atención anestésica con monitoreo (MAC). A pesar de su capacidad de acumulación, si se usa en dosis pequeñas (25-100 µg) no prolonga indebidamente el lapso de recuperación y brinda la posibilidad de generar analgesia postoperatoria temprana y adecuada. También se usa como analgésico de “rescate” en el comienzo de la fase de recuperación, y causa analgesia el tiempo suficiente para que ejerzan sus efectos los analgésicos no opioides con comienzo más lento de acción. A semejanza de todos los opioides, debe utilizarse por medio de cuantificación y ajuste de dosis, y en ellas se tomará en consideración el comienzo lento de acción que tiene (lapso hasta alcanzar el efecto máximo, cuatro minutos), con monitoreo respiratorio intensivo (20).

El remifentanilo es un potente analgésico opioide cuya latencia corta es semejante al del alfentanil (lapso hasta alcanzar efecto máximo 1,5 minutos), y su eliminación metabólica es grande. La ventaja principal que tiene es su semivida breve, “sensible a contexto” (3-5 minutos), que no depende de la duración del goteo intravenoso. Dado que por lo común no tiene muchos efectos residuales del tipo opioide, su uso obliga a utilizar analgésicos complementarios para conservar la analgesia adecuada en el postoperatorio, después de procedimientos dolorosos; lo anterior se logra mejor con una combinación con analgésicos no opioides (analgesia multimodal), aplicados mucho antes de interrumpir el uso de remifentanilo, a menudo en la inducción anestésica o al finalizar la cirugía (20).

c. ANESTESIA BALANCEADA

Puede definirse la anestesia balanceada como la anestesia producida por una combinación de fármacos y técnicas, cada una con finalidad principal y efecto específico, pero con efectos secundarios superpuestos. El estado anestésico para la cirugía es producido por agentes que se administran por vías diferentes, con lo que disminuye la cantidad de cada agente empleado, pues el anestesista no necesita que la anestesia dependa de los efectos de grandes dosis de un solo fármaco (niveles profundos de anestesia general) y los fármacos puedan destoxicarse y excretarse por varias vías, y en esta forma, no sobrecargar una sola vía (19).

Presentamos una clasificación de las técnicas aceptadas de administración de anestésicos, que concuerda con la idea de la anestesia balanceada:

- Anestesia general por combinación de anestésicos inhalatorios, parenterales o rectales.
- Anestesia general combinada con anestesia regional, incluida anestesia raquídea.
- Anestesia general combinada con relajantes musculares.
- Anestesia general combinada con neurolepsia (supresión de actividad autónoma subcortical y central con mínimos efectos tóxicos) y relajantes musculares (4).

B. LÍQUIDOS INTRAVENOSOS TRANSOPERATORIOS

La anestesia y los anestésicos tienen diferentes efectos sobre el equilibrio de los líquidos y electrolitos del paciente quirúrgico.

Los esquemas que existen para la reposición de líquidos varían de un autor a otro y sobre todo de las condiciones clínicas del paciente. De igual manera no existe un acuerdo general en cual es la mejor solución a infundir en muchos casos particulares.

a. Déficit de líquidos

- Se calcula multiplicando las necesidades basales por las horas de ayuno. Todo paciente adulto programado para cirugía electiva deberá mantener un ayuno de 8 horas. Es normal calcular el déficit a razón de 2 ml/kg/h, debiendo infundirse la mitad del volumen calculado la primera hora de cirugía y la otra mitad en la segunda hora. Solo si se prolonga la cirugía se completará su administración con la mitad de lo administrado durante la hora anterior.

b. Pérdidas según el tipo de cirugía

- Cirugía con Trauma menor: Oftalmología, O.R.L., circuncisión, hernias, apéndice, etc. = 4 ml/kg/hora
- Cirugía con Trauma moderado: Tórax, Abdomen bajo, Cirugía plástica, Gineco-Obstétrica = 8 ml/kg/hora
- Cirugía con Trauma severo: Neurocirugía tumoral, Abdomen alto, Vascular, Traumatología, etc. = 10 a 15 ml/kg/hora.

Cuando se producen pérdidas sanguíneas que superan el 20% de la volemia calculada en el adulto, se debe corregir aquella aplicando la siguiente fórmula que calcula la pérdida máxima permisible de sangre (PMPS).

$$\text{PMPS} = \text{Volemia} \times \frac{(\text{Hematocrito observado} - \text{Hematocrito mínimo admisible})}{\text{Hematocrito observado}}$$

Hematocrito observado = el referido en pruebas preoperatorias

Hematocrito mínimo admisible = 30% o 10 gramos de hemoglobina.

Volemia = 75 ml x Kg de peso.

c. Pérdidas insensibles

A razón de 2 ml/kg/h (3)

D. ANALGESIA OPERATORIA

a. ANALGESIA EQUILIBRADA

Además del momento adecuado para lograr la analgesia, es importante también utilizar una estrategia multimodal; la analgesia de este tipo llamada también “proporcionada” se logra al combinar analgésicos o modalidades diversas que actúan por mecanismos diferentes en sitios distintos. El objetivo es contar con una combinación de modalidades que actúen en la periferia y en el sistema nervioso central. Se espera que esta estrategia multimodal logre una analgesia de tipo aditivo y quizá sinérgica; ello, como ventaja, permitirá disminuir las dosis totales de los analgésicos y con ello aminorar los efectos adversos causados por dosis grandes de una categoría de fármacos como los OPIOIDES. Innumerables investigaciones hechas en sujetos ambulatorios han indicado que la combinación de anestésicos locales, AINEs y OPIOIDES actúa de manera conjunta para intensificar la analgesia (11,15,22). La analgesia equilibrada se puede lograr con una combinación de modalidades que alivian el dolor, y que actúan a diferentes niveles a lo largo de las vías dolorosas (11):

- Anestésicos locales de acción periférica (y tal vez opioides), AINEs y bloqueo de nervios periféricos.
- Intervención sobre las vías dolorosas neuroaxiales, con combinaciones de anestésicos locales neuroaxiales, opioides o clonidina.
- Medicamentos de acción central (principalmente opioides) (11)

2.3.4. DESPERTAR DE LA ANESTESIA GENERAL

Durante este período de tiempo, el paciente efectúa la transición desde un estado inconsciente hasta un estado de conciencia en el que los reflejos vitales regresan (1)

A. Objetivos

- a. Los pacientes deben estar despiertos y tener una capacidad de respuesta, con fuerza muscular conservada. Esto disminuye el riesgo de obstrucción de las vías aéreas o aspiración pulmonar.
- b. Esto también facilitará una valoración neurológica inmediata.
- c. En cardiópatas debe controlarse la hemodinamia.

B. Técnica

- a. El grado de estimulación quirúrgica disminuye a medida que la intervención se aproxima a su final.
- b. Debe mantenerse una profundidad anestésica adecuada, revertirse la relajación muscular residual y permitir que el paciente respire espontáneamente. Los requerimientos analgésicos deben ser estimados antes del despertar.
- c. La reversión del relajante muscular no despolarizante se realiza con neostigmina intravenosa 0,03-0,06 mg/kg (máximo 5 mg), previo la administración de atropina intravenosa 0.01-0.02 mg/kg/dosis.
- d. Puede ser también necesaria la administración de naloxona intravenosa 1-3 µg/kg, para revertir los efectos sistémicos de ciertos opioides (fentanilo).

C. Extubación

- a. Los pacientes que suelen permanecer intubados luego de la anestesia son aquellos con insuficiencia respiratoria, hipotermia, despertar retrasado, inestabilidad hemodinámica destacada y pacientes cuyas vías aéreas pueden presentar un riesgo significativo si son extubados.
- b. Es un momento crítico, por cuanto la extubación durante la anestesia ligera (estadio II) puede desencadenar un laringoespasmó.

- c. La extubación con paciente despierto y con reflejos protectores de la vía aérea recuperados está indicada en casos de estómago lleno, dificultades para la ventilación con mascarilla o la intubación, posible edema glótico o que han sido sometidos a cirugía traqueal o maxilofacial.
- d. Además el paciente debe estar hemodinámicamente estable, haber recuperado su fuerza muscular, responder a órdenes verbales y respirar espontáneamente con oxigenación y ventilación aceptables.
- e. El paciente respira O₂ al 100% y se aspira la orofaringe.
- f. En la *extubación bajo anestesia profunda*, se puede evitar la estimulación de los reflejos de vía aérea producidos por la irritación del tubo endotraqueal durante el despertar, extubando al paciente en fase de anestesia profunda (estadio III). Puede ser útil tras la anestesia en pacientes asmáticos, por reducir el riesgo de laringoespasma y broncoespasmo:
 - Debe de disponerse de todo el equipo de vías aéreas y la medicación necesaria para reemplazar el tubo endotraqueal.
 - La posición quirúrgica debe permitir un acceso no limitado a la cabeza para la asistencia de las vías aéreas.
 - Se aspira la orofaringe y se deshincha el manguito; si no hay respuesta al deshinchar el manguito, se extrae el tubo endotraqueal

D. Ventilación con mascarilla

- a. En el momento del despertar, el paciente deber respirar espontáneamente o ser asistido con oxígeno al 100% por mascarilla.
- b. No debe moverse al paciente de la mesa de operaciones hasta que haya recobrado completamente los reflejos protectores de las vías aéreas y esté despierto, responda a las órdenes verbales y se halle adecuadamente oxigenado y ventilado.

C. Recuperación anestésica

La recuperación es un proceso continuo y constante que por costumbre se ha dividido en tres fases aunque entre ellas hay zonas comunes o de “traslape”: la recuperación temprana, que es la fase en que recupera el sujeto la conciencia después de la anestesia; la fase intermedia en que se alcanzan los criterios que permiten el alta, y la

fase tardía, en que la persona recupera el estado fisiológico que tenía antes de la operación (23).

La fase de recuperación temprana o I comienza cuando se interrumpe el uso del anestésico, y con ello el sujeto recupera la conciencia y los reflejos protectores de las vías respiratorias, y reanuda la actividad motora. Por costumbre, tal fase acaece en la Unidad de Cuidados Posanestésicos (UCPA), con la vigilancia directa e instrumental y la supervisión del personal de enfermería. Aldrete (22) elaboró un sistema cuantitativo (de puntuación) para escoger el momento en que los pacientes están aptos para salir de la UCPA (alta). Asignó cifras de 0, 1 ó 2 a elementos como la actividad motora, respiración, circulación, conciencia y color de la piel y mucosas, hasta una puntuación máxima de 10. Al alcanzar la puntuación de 9, la persona está apta para pasar a una unidad de “cuidados intermedios” en que se vigila la fase II de la recuperación hasta que se cumplen los criterios para el alta definitiva, es decir, vuelta al hogar. La fase III de la recuperación surge después del alta y continúa hasta que la persona ha reanudado sus actividades diarias corrientes

Cuadro 3

Sistema cuantitativo de Aldrete (modificado), para saber el momento en que están listos los pacientes para ser dados de alta de la unidad de cuidados posanestésicos.

CRITERIOS PARA EL ALTA	Puntuación
ACTIVIDAD: capacidad de movimiento voluntario u obedecer órdenes	
Cuatro extremidades	2
Dos extremidades	1
Ninguna extremidad	0
RESPIRACIÓN	
Capacidad de respirar profundamente y toser sin limitaciones	2
Disnea, respiración superficial	1
Apnea	0
CIRCULACIÓN	
Presión arterial +/- 20 mm Hg del nivel preanestésico	2
Presión arterial +/- 20 a 50 mm Hg del nivel preanestésico	1
Presión arterial +/- 50 mm Hg del nivel preanestésico	0
CONCIENCIA	
Totalmente consciente	2
Si se le llama, despierta	1
No reacciona	0
SATURACIÓN DE OXÍGENO	
Capacidad de conservar la saturación de O ₂ con más de 92% al aire ambiente.	2
Necesita oxígeno para conservar su saturación > 90%	1
Saturación de O ₂ < 90% incluso con O ₂ complementario	0

Tomado de McGrath, B. Cheng, F. Recuperación posoperatoria y alta. Clínicas de Anestesiología de Norteamérica. Editorial McGraw-Hill Interamericana. México. Octubre, 2003; 2: 361.

2.4. FÁRMACOS INCLUIDOS EN LA INVESTIGACIÓN

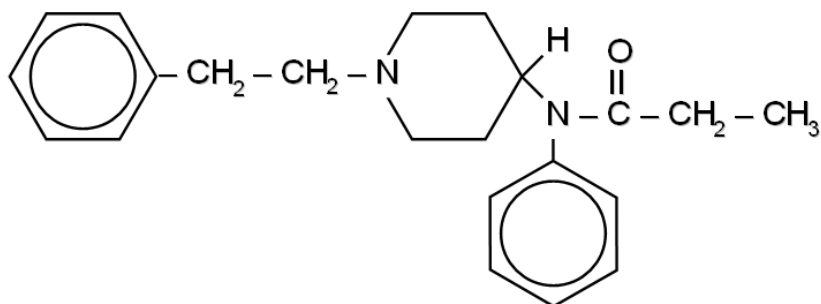
2.4.1. FENTANILO

Analgésico opioide sintetizado por Paul Janssen; introducido en la práctica clínica a inicios de 1960 por Joris Castro (experto en anestesia intravenosa) (14).

A. FARMACOCINÉTICA

Es el primero de la serie de los agonistas opiáceos perteneciente a la serie de las 4-anilino piperidinas, es un congénere químico del éster revertido de la petidina y pertenece al grupo de las aril-alkil-aminas (14).

Químicamente es el N-(1-fenil-etil-4 piperidil) propionanilida.



Tiene un coeficiente de partición sangre: plasma de aproximadamente 1 y dicho valor no se afecta por cambios del hematocrito hasta 10 veces mayores, pero únicamente está controlado por la concentración protéica plasmática. Por tanto la hemodilución que puede coincidir con el uso del fentanilo durante la cirugía, no debe influir sobre la captación de las células sanguíneas y el transporte del fentanilo por la sangre, puesto que las células sanguíneas y proteínas plasmáticas se diluyen por el mismo factor.

Tiene una potencia de 75-125 veces más que la morfina (5).

Latencia IV (30 seg) e IM (8 minutos), siendo los picos de acción a los 10 y 15 minutos. Duración: 30 a 60 min. I.V. y de 1-2 horas IM. Premedicación: 0,5-2 µg/kg IM media hora antes de la cirugía. Inducción anestésica: 5-30 µg/kg. Disminuir las dosis en pacientes ancianos y debilitados (5).

a. Propiedades fisicoquímicas importantes en la farmacocinética (14).

Tiene un pKa por encima del pH fisiológico de 7.4. Esto, acoplado con una liposolubilidad de la base libre, parece conferirle una distribución y un enlace característicos. Comparado con la morfina, todos los fentaniles son extremadamente liposolubles medidos por el coeficiente de distribución octanol: agua.

Muchas de las diferencias de potencia entre la morfina y fentanilo pueden explicarse en términos del acceso a los receptores centrales.

Los valores medios para las fracciones no unidas del fentanilo en el plasma se han calculado entre 13 y 21%.

b. Distribución fisiológica

Por su alta liposolubilidad, se distribuye ampliamente en órganos y tejidos corporales. Después de la inyección intravenosa se establecen altas concentraciones en tejidos bien profundos como pulmón, riñón, bazo, corazón y cerebro. En la grasa sólo aparecen las máximas concentraciones hacia los 30 minutos. Con dosis bolo repetidas o en infusión continua, puede haber acumulación y la eliminación será *clearance* dependiente pudiendo presentarse depresión respiratoria tardía (14).

Se considera que las concentraciones plasmáticas analgésicas del fentanilo están entre 1 y 3 ng/ml. Los picos secundarios plasmáticos se han tratado de explicar como un reciclaje entre el jugo gástrico y el plasma. Se ha observado un pico secundario plasmático posadministración I.V. de fentanilo, encontrándose una concentración pico inicial en el jugo gástrico entre 15 y 30 minutos, y 5 a 10 minutos después en el plasma. También se ha encontrado dentro de la pared gástrica hasta el 16% de la dosis que podría hallarse pos inyección. Se ha sugerido que la cantidad reabsorbida después de la secreción gástrica, podría contribuir a la depresión respiratoria tardía. No hay duda de que la secreción gástrica del fentanilo, está regulada por el pH del jugo gástrico. Se calcula que aproximadamente entre 3 y 4% de una dosis podría ser secretada en el jugo gástrico, pero después de suministrar cimetidina para subir el pH, no se ve el pico secundario.

Puede observarse también un pico secundario con disminución de la sensibilidad al CO₂ y del volumen-minuto ocasionados por una redistribución del fentanilo a partir del músculo después de un ejercicio o por liberación tisular al soltar un torniquete de un miembro.

Se han visto picos secundarios en algunos pacientes antes de la finalización de la cirugía; probablemente por atrapamiento del fentanilo en el pulmón a causa de una alteración de la relación ventilación-perfusión durante la cirugía y anestesia. En cuanto esta relación retorna a la normalidad, el fentanilo es expulsado del pulmón dando como resultado un pico secundario plasmático.

Los cambios patológicos en las concentraciones de albúmina y fracciones lipoproteicas pueden causar alteración del enlace del fentanilo.

Estudios con radioinmunoensayo encontraron que a un pH de 7.4 cerca del 80% del fentanilo está unido a la proteína hasta en una concentración de 500 mcg/ml, y con un incremento del pH a 7.6 se une un máximo del 90%, mientras que a un pH de 6.3 únicamente se une un 38%. También se ha encontrado que la vida media terminal es cercana a 3 horas después de una muy rápida redistribución inicial con desaparición de 98% del fentanilo inyectado a partir del plasma en los 10 primeros minutos.

El efecto del enlace proteico plasmático de las drogas en la falla renal crónica depende de la química de la droga.

Los factores que pueden afectar en enlace de la droga en la falla renal, incluyen la hipoalbuminemia, configuración anormal de la albúmina, hiperlipoproteinemia y desplazamientos por los compuestos endógenos y exógenos acumulados incluyendo los metabolitos de las drogas.

Las diferencias del enlace del fentanilo se hallan por tanto en pacientes urémicos, hiperlipoproteinémicos, quienes reflejan cambios en las fracciones plasmáticas proteicas; así como también por desplazamiento competitivo del fentanilo por la aspirina, o inhibición del enlace del fentanilo hacia las proteínas y glóbulos rojos por la quinidina.

c. Dinámica del tracto intrabiliar

Los opiáceos causan espasmo del esfínter de Oddi e hipertensión subsecuente del tracto biliar. Cuando se administran como premedicación pueden precipitar dolor simulando una colecistitis aguda o infarto del miocardio. También se ha reportado como causante de falla del paso del medio de contraste dentro del duodeno durante la colangiografía operatoria. Debe saberse que dicha actividad es pasajera y también que con dosis elevadas no se encuentra ni con técnicas de suministro por infusión continua del opiáceo; además dicha respuesta es variable e impredecible, observándose solo en 3% de pacientes que han recibido una técnica balanceada (14).

Se habla que los analgésicos antagonistas-agonistas serían una alternativa cuando se requiere un analgésico para pacientes con enfermedades conocidas o sospechadas del tracto biliar.

d. Distribución

La distribución de los opiáceos como el fentanilo está en función a su enlace proteico; es decir, el elevado enlace proteico plasmático de un determinado opiáceo, repercute en un menor volumen de distribución, y por lo tanto en una disminución en la afinidad por los tejidos. El fentanilo tiene un gran volumen de distribución, el mismo que puede estar de acuerdo con su liposolubilidad elevada y la captación tisular (14).

e. Clearance y eliminación

- **Clearance renal y metabólico.**

El clearance renal del fentanilo es solo el 6% de la dosis. Si las concentraciones sanguíneas se equilibran con las concentraciones plasmáticas y se asume que el clearance es totalmente hepático, el rango calculado del clearance viene a ser igual al flujo sanguíneo hepático total hasta un tercio de dicho valor. Entonces, los cálculos del clearance pueden estar entre 0.3 l/min hasta 1.2 l/min, pero deben tenerse en cuenta las influencias perioperatorias (14).

- **Vidas medias**

Usado en dosis única o en bolos espaciados, se observa una rápida acción analgésica pero de corta duración. Sin embargo su uso prolongado ocasiona

problemas de recuperación tardía y depresión respiratoria a causa de las propiedades farmacocinéticas de extensa redistribución, y una vida media de distribución resultante, cuando la eliminación se limita por la redistribución a partir de tejidos pobremente perfundidos. En pacientes quirúrgicos se han reportado tiempos hasta de 7 horas. Se debe tener en cuenta que la duración de acción del fentanilo está limitada por la redistribución más que por el clearance y el efecto de esta también es importante especialmente en las recuperaciones rápidas en donde pueden presentarse efectos deletéreos. La redistribución del fentanilo es rápida, así que más del 90% de una dosis intravenosa se pierde a partir del volumen vascular dentro de los primeros 5-10 minutos después de la inyección (14).

f. Metabolismo

El fentanilo se metaboliza principalmente por N-dealquilación a norfentanil y por oxidación de ambos, la droga patrón y el norfentanil a hidroxipropionil fentanil e hidroxipropionil norfentanil, respectivamente. Otras vías pueden constituir la hidroxilación del anillo piperidina, la hidroxilación aromática y la hidrólisis amida. A pesar de que el metabolismo del fentanilo parece depender de la función hepática adecuada, posee además metabolismo extrahepático y sus vías metabólicas en general son sensibles al balance ácido-base. De 8-9% aparece en la orina principalmente como metabolitos y 6.5% de la dosis total se excreta invariable en la orina (14).

g. Factores que alteran la disposición del fentanilo y sus derivados

En estudios comparativos en pacientes quirúrgicos que han recibido halotano o enflurano, el clearance del fentanilo se halló mucho más lento que un grupo quirúrgico que recibió únicamente anestesia intravenosa. La disposición alterada del fentanilo ha sido reportada por dilución de las concentraciones sanguíneas (hemodilución), hipotermia y la perfusión extracorpórea (14).

h. Trastornos de la función renal o hepática

Se puede considerar que los pacientes quirúrgicos con enfermedad renal severa pueden tener un clearance mayor del fentanilo, mientras que aquellos con enfermedad

renal crónica pueden tener un clearance menor cuando se comparan con un grupo control de pacientes quirúrgicos sin patología específica. Podríamos racionalizar esto en cuanto los pacientes renales tienen una circulación hipercinética debido a la disminución del hematocrito u otros factores que causan baja de la viscosidad sanguínea lo cual facilita el clearance por incremento del flujo sanguíneo hepático. Uno podría esperar efectos mínimos como un pequeño incremento en la fracción del fentanilo no unido que sucede en la sangre en dichos pacientes puesto que el volumen de distribución es amplio (14).

En cuanto al fentanilo, se nota que el clearance por unidad de flujo sanguíneo hepático es alto; lo que sugiere que tiene una alta relación de extracción hepática y que su clearance será relativamente sensible a cambios en el flujo sanguíneo hepático e insensible a alteraciones en la actividad metabólica. Se sabe también que la relación de extracción del fentanilo excede ampliamente a la fracción libre plasmática de la droga (19% en pacientes normales). Como consecuencia, el clearance plasmático será insensible a disminuciones del enlace proteico del fentanilo. Por tanto el clearance invariable del fentanilo observado en pacientes con cirrosis sugiere que, el flujo sanguíneo hepático no disminuye ampliamente en estos pacientes comparado con pacientes normales. Otra explicación para este hecho, puede relacionarse con las características de distribución del fentanilo. A causa del mayor volumen en los compartimentos periféricos solo una pequeña fracción del fentanilo estará presente en el compartimiento central y disponible para la captación hepática (14).

i. Enfermedad pulmonar

La enfermedad pulmonar capaz de ocasionar retención de CO_2 puede producir alteraciones en la cinética del fentanilo por expansión del volumen de distribución inicial, esto acoplado con una vida media aparentemente inalterada parece ser causa de un clearance sistémico más elevado lo cual está de acuerdo con las observaciones del área reducida bajo la curva concentración sanguínea – tiempo (14).

Al contrario, los pacientes con hipocarbía pueden tener efectos exagerados del fentanilo debido a un menor efecto sistémico del clearance y mayor área bajo la curva concentración cerebral – tiempo comparada con estados de normocarbía.

Es razonable concluir que la depresión respiratoria está directamente relacionada con la concentración del fentanilo y que a concentraciones mayores de 3 a 5 ng/ml puede esperarse una depresión respiratoria evidente (14).

j. Circulación cerebral

Investigaciones suministrando 200-300 μ g de fentanilo en pacientes con lesiones ocupando espacio intracraneal, para ser craneotomizados, disminuyó la presión arterial y la presión de perfusión cerebral, pero la presión intracraneal y la presión venosa central no se alteraron. Después de 100 mcg de fentanilo se aumentó la PIC de 159 a 281 mm de H₂O y después de 5 minutos, la presión arterial media disminuyó en la mayoría de los pacientes (14).

El consumo de O₂ se midió durante la anestesia en pacientes sometidos a operaciones electivas antes y después de dosis repetidas de 15 a 140 μ g de fentanilo, suministrado cuando aumentaba la frecuencia cardiaca o la presión arterial; quince minutos después de la inyección el consumo de O₂ disminuyó en un promedio de 6%. Si embargo dichas disminuciones no sucedieron cuando el fentanilo fue suministrado bajo condiciones de estabilidad cardiovascular concluyendo que el consumo de O₂ sucedió únicamente cuando el fentanilo fue dado durante la anestesia clínicamente superficial (14).

k. Edad

Las reacciones adversas de las drogas son más notorias en el anciano que en el paciente joven. La incidencia de reacciones adversas en los pacientes de edades entre 70 y 79 años es 7 veces mayor que en los de edades entre 20 y 29 años. Para el fentanilo, la reducción en la capacidad de eliminación también se ha observado en el anciano. La vida media terminal se prolonga 3.5 veces más mientras el clearance corporal total se reduce 3.5 veces, cuando es comparada en pacientes de edades medias de 67 años con pacientes de 36 años (14)

I. Respuesta analgésica durante la cirugía

- **Pérdida de la conciencia**

Algunos autores han reportado pérdida de la respuesta a órdenes verbales y pinchazos en 23 pacientes después de 11 $\mu\text{g}/\text{kg}$, mientras que otros reportaron pérdida de la conciencia en 18 pacientes después de 18 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de fentanilo, cuando existían concentraciones plasmáticas medias de 34 ng/ml (14)

Otras investigaciones registraron ondas EEG en pacientes respirando O_2 enriquecido con aire y otros respirando N_2O en O_2 después de dosis intravenosas de 30-70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de fentanilo. Los trazados demostraron las mismas ondas d lentas de alto voltaje y por tanto el uso del EEG está limitado para determinar la profundidad de la anestesia (14)

m. Respuesta circulatoria a la laringoscopia e intubación

Esta se suprime en forma variable por dosis de fentanilo por encima de 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ hallándose disminución más que abolición de la respuesta después de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (14).

B. FARMACODINÁMICA

a. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Ejerce su acción a nivel talámico, hipotalámico, sistema reticular y neuronas gamma. A nivel cortical se aprecia moderada indiferencia al dolor. El dolor somático y visceral es aliviado por el bloqueo mesencefálico. Se aprecia depresión en los trazos EEG y también ataxia en la actividad motora (19).

Otros signos incluyen miosis, euforia y depresión respiratoria. Tiene una débil acción emética, y existe la posibilidad de hábito y abuso por su acción central (19).

La acción de otros depresores del SNC es potenciada por este fármaco, incluyendo barbitúricos y tranquilizantes, en tanto que ejerce un efecto aditivo con otros analgésicos. No se recomienda en presencia de inhibidores de la MAO (19).

Los efectos de los opiáceos fentanilo, alfentanil y remifentanilo son prácticamente idénticos y se diferencian únicamente por su potencia expresada como concentración eficaz o inhibitoria del 50% (CI₅₀) y por la rapidez en el inicio y desaparición del efecto (2).

b. EFECTOS CARDIOVASCULARES

Son mínimos. Se aprecia bradicardia moderada que responde a la administración de atropina. No se aprecia depresión importante del sistema vascular. Puede observarse una disminución mínima en la presión sistólica, compatible con la sedación y analgesia que produce la droga. En pacientes con hepato o neuropatía graves, se debe tener mucha precaución (19)

c. EFECTOS EN LA RESPIRACIÓN

En dosis intravenosas mayores de 2 µg/kg existe notable depresión de los 3 principales parámetros respiratorios: La frecuencia disminuye en 50%; el volumen respiratorio por minuto disminuye; también suprime de manera similar, el reflejo tusígeno; hay una depresión importante en la curva de respuesta al CO₂ (19).

Complicaciones en la ventilación: Grandes dosis de fentanilo puede producir:

- Apnea 3-5%
- Otros problemas ventilatorios 14%
 - Hipertonía de los músculos espiratorios (tórax rígido)
 - Espasmo laríngeo
 - Espasmo bronquial

Los antagonistas opioides como la naloxona, pueden contrarrestar rápidamente este efecto, al igual que los relajantes musculares (19).

d. EFECTOS EN EL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Tiene propiedades vagomiméticas, con aumento del tono y la motilidad gastrointestinal (4).

Los efectos colinérgicos se manifiestan con náusea, vómito, hiperhidrosis y miosis. Hay estimulación del esfínter de Oddi; efectos que disminuyen por la administración previa de neuroléptico y de atropina (19).

Acción neuromuscular: No tiene efecto depresor alguno en la unión neuromuscular. En ocasiones se aprecia rigidez muscular maxilar inferior, cuello, tórax y abdomen; efecto nocivo que aparece luego de la inyección rápida y es dosis dependiente. Se desconoce el mecanismo de acción, pero se presume pueda deberse a una depresión moderada de la médula espinal, en especial con N₂O, que permite cierto incremento reflejo del tono muscular (19).

2.4.2. REMIFENTANILO

A. Presentación y dosificación clínica (6)

Presentación: Viales liofilizados de 1, 2 y 5 mg. Precisa su dilución en agua estéril, dextrosa 5% o ClNa 0.9% antes de su administración. Una vez disuelto, es estable por 24 horas a temperatura ambiente.

Su uso clínico debe hacerse en concentraciones de 20-250 mcg/ml. Como norma general, la inducción anestésica puede realizarse con un bolo de 1 µg/kg administrado entre 30-60 segundos, continuando la anestesia con una infusión continua entre 0,5 y 1 mcg/min. Estas dosis pueden reducirse según la respuesta individual o si se administran otros anestésicos generales. En los pacientes hemodinámicamente inestables las dosis deben adaptarse a la respuesta hemodinámica; en > a 65 años, las dosis deben reducirse al 50% y en los obesos deben ajustarse al peso ideal del paciente. Remifentanilo no debe mezclarse con propofol en la misma solución, ni administrarse por vía que está pasando sangre, suero o plasma, ya que la presencia de esterases inespecíficas disminuyen su efecto.

B. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA

Remifentanilo es un opioide de la familia del fentanilo desarrollado en 1988 y comercializado por Glaxo Wellcome Inc., aprobado para su uso por la Food and Drug Administration en julio de 1996 (6,7).

Remifentanilo es la sal hidroclorada del ácido propanoico metilester 3-(4-metoxicarbonil-4-[1-oxopropilfenilamina]-1-piperidina). Su peso molecular es de 412,9 y, dado que carece de un centro quiral, sólo existe en una forma (6).

Es un análogo del fentanilo (4-anilinopiperidina) con un enlace metilester, que hace que la molécula pueda ser hidrolizada por las esterasas plasmáticas y tisulares inespecíficas, y presenta otra vía de hidrólisis que es la N-dealquilación en un 1.5%. Este metabolismo le permite tener una vida media plasmática muy breve, lo que le confiere un perfil farmacológico completamente distinto al resto de los opiáceos disponibles. Se excreta inalterado por la orina en un 1.5%. No es sustrato de la pseudocolinesterasa (responsable del metabolismo de la succinilcolina), no se afecta por la presencia de anticolinesterásicos como la neostigmina y su efecto puede ser antagonizado por naloxona. Su metabolito principal es carboxílico con una potencia de 4600 veces menos que el remifentanilo, que aunque se excreta por la orina parece no tener ninguna importancia clínica ni siquiera en pacientes con fallo renal (6).

Remifentanilo presenta un modelo farmacocinética de distribución tricompartmental, con un grado de unión a proteínas plasmáticas en un 70%. Su volumen de distribución es de $0,39 \pm 0,25$ l/kg en estado de equilibrio, y de $0,15 \pm 0,09$ l/kg en el compartimiento central, su aclaramiento plasmático está alrededor 3l/min y su vida media plasmática es < 10 minutos. Es 20 veces más potente que alfentanilo, mientras que el fentanilo y sufentanilo son 2 y 20 veces más potentes que remifentanilo, respectivamente (6).

Sin embargo, su “vida media sensible al contexto”, esto es, el tiempo necesario para que la concentración plasmática disminuya un 50% tras una infusión de duración variable, está en torno a los 3 minutos independientemente de la duración de la infusión, lo que contrasta fuertemente con alfentanilo. Estas características farmacocinéticas no varían en los pacientes con alteraciones hepáticas o renales. Es recomendable reducir la dosis en un 50% en pacientes ancianos en los que el aclaramiento está reducido en un 25% (6,7).

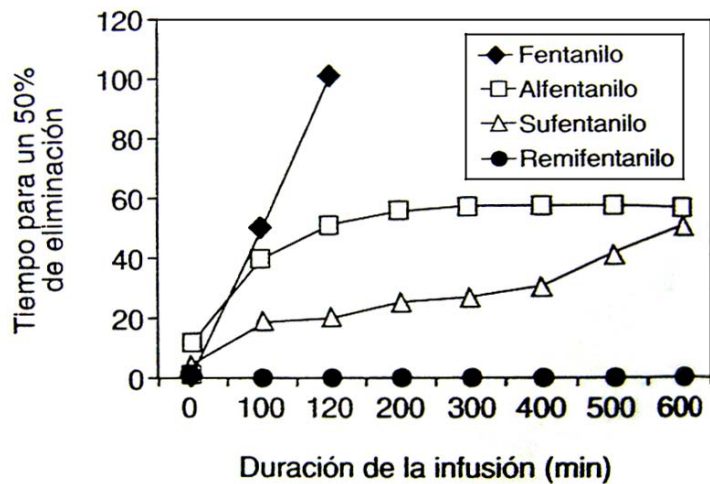


Gráfico 1. Vida media "sensible al contexto".

Fuente: Torres M. Calderón E. Velásquez, A. Remifentanilo. Indicaciones en anestesia. Revista Española de Anestesiología y Reanimación. 1999; 46 (2): 76.

Remifentanilo posee todas las características de los agonistas μ y produce analgesia intensa y sedación, y también las complicaciones típicas de los opiáceos: depresión respiratoria, náuseas, vómitos, bradicardia, hipotensión, rigidez muscular y prurito (20).

El inicio de su acción es al minuto de su administración, debido al breve tiempo de equilibrio entre el plasma y la biofase que proporciona rapidez en el comienzo de sus efectos; esto permite dosificarlo con facilidad fundamentalmente en perfusión, y la desaparición de una concentración plasmática efectiva en menos de 10 minutos, a diferencia del resto de los opiáceos que prolongan este parámetro (6).

Se ha demostrado que remifentanilo reduce la CAM de algunos agentes inhalatorios como isoflurano y las dosis de anestésicos intravenosos necesarias para mantener el mismo nivel anestésico. Clínicamente no hay evidencia de un incremento en las concentraciones plasmáticas de histamina tras la administración de remifentanilo a dosis elevadas (30 $\mu\text{g}/\text{kg}$) en bolo (6).

Su corta duración (3-5 min) hace que sea innecesario el empleo de naloxona para revertir la depresión respiratoria, ya que esta se soluciona por si sola al interrumpir su infusión (6).

Cuadro 4
Propiedades físicas y farmacocinéticas de fentanilo y Remifentanilo

Parámetro	Fentanilo	Remifentanilo
Pka	8,4	7,1
Coefficiente de partición	813	18
Unión a proteínas (%)	84	70
T _{1/2} β (h)	2-4	0,1-0,6
Vd _{cc} (l/kg)	0,5-1	0,1-0,2
Vd _{ss} (l/kg)	3-5	0,3-0,4
Aclaración (ml/min)	10-20	40-60
T _{1/2} Keo (min)	4-5	1-1,5

Vd_{cc}: volumen de distribución en compartimiento central; Vd_{ss}: Volumen de distribución en estado de equilibrio; T_{1/2} β: Vida media de eliminación terminal; T_{1/2} Keo: tiempo medio de equilibrio entre el plasma y el lugar de acción.

Fuente: Torres, M. Calderón, E. Velásquez, A. Remifentanilo. Indicaciones en anestesia. Rev Esp Anest Reanim 1999; 46 (2): 76.

C. Intervenciones con intenso dolor postoperatorio

Su rápido inicio de acción y su rápido metabolismo lo convierten en un medicamento de fácil control para conseguir la profundidad anestésica deseada, pero es también su mayor inconveniente, ya que obliga al anestesiólogo a planificar e iniciar la analgesia postoperatoria antes del final del acto quirúrgico (6).

Remifentanilo se ha comparado con alfentanilo en cirugía mayor de abdomen, donde los pacientes recibieron una dosis bolo de remifentanilo de 1 µg/kg, seguida de una infusión de 0,5 µg/kg/min, mientras que con alfentanilo el bolo fue de 25 mcg/kg y la infusión, de 1 mcg/kg/min, siendo el resto de la anestesia similar. La anestesia fue más estable en el grupo de remifentanilo; sin embargo la incidencia de hipotensión y bradicardia también fue más alta. La extubación fue más temprana con remifentanilo (20).

Durante la inducción con remifentanilo, se produce una menor respuesta a la intubación que cuando se compara con alfentanilo o fentanilo en diferentes tipos de cirugía; igualmente proporciona mejores condiciones intraoperatorias medidas por la respuesta a los estímulos quirúrgicos (6).

Cuadro 5
Recuperación (minutos) tras la administración de remifentanilo

Parámetro	X ± DE	≤ 10 min (%)	11-20 min (%)	30 min. Tras extubación (%)
Respiración espontánea	8,3 ± 5,2	67	33	
Apertura ocular	9,2 ± 5,8	62	38	
Extubación	12,8 ± 7,3	47	47	
Respuestas verbales				96
Reintubación				2
Hipertensión				18
Dolor				2
Náuseas				2
Temblor				2

Fuente: Torres, M. Calderón, E. Velásquez, A. Remifentanilo. Indicaciones en anestesia. Rev Esp Anest Reanim 1999; 46 (2): 78.

Su uso intraoperatorio presenta problemas similares al resto de opiáceos, pero el periodo postoperatorio inmediato tiene características diferentes, ya que no es aceptable que los pacientes no tengan ninguna analgesia residual tras el despertar, y la cobertura de esta analgesia es una responsabilidad absoluta del anestesiólogo que emplea el remifentanilo. No obstante, a la luz de la bibliografía actual, algunos hechos pueden ser remarcados:

- Durante la inducción anestésica, una vez que se administra el bolo de remifentanilo y se inicia la infusión, el anestesiólogo debe permanecer atento y preparado para sostener la ventilación, administrar el relajante muscular y realizar la intubación endotraqueal.
- Parece no recomendable el uso de remifentanilo como agente único, siendo más aconsejable su uso con propofol o anestésicos inhalatorios.
- Veinte a treinta minutos antes de finalizar la intervención, se debe iniciar el tratamiento del dolor postoperatorio con la técnica más adecuada a cada caso concreto (6).

2.4.3. INVESTIGACIONES REALIZADAS

Gambas y colaboradores (21), realizaron una caracterización del perfil de dosificación del remifentanilo comparado con fentanilo y alfentanilo, mediante simulación con un

ordenador, basada en la información obtenida a partir de modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos de estos opiáceos, así como en información de estudios clínicos realizados. Para ello se simuló el curso temporal de las concentraciones de estos opiáceos en una hipotética anestesia general balanceada de 60 minutos de duración.

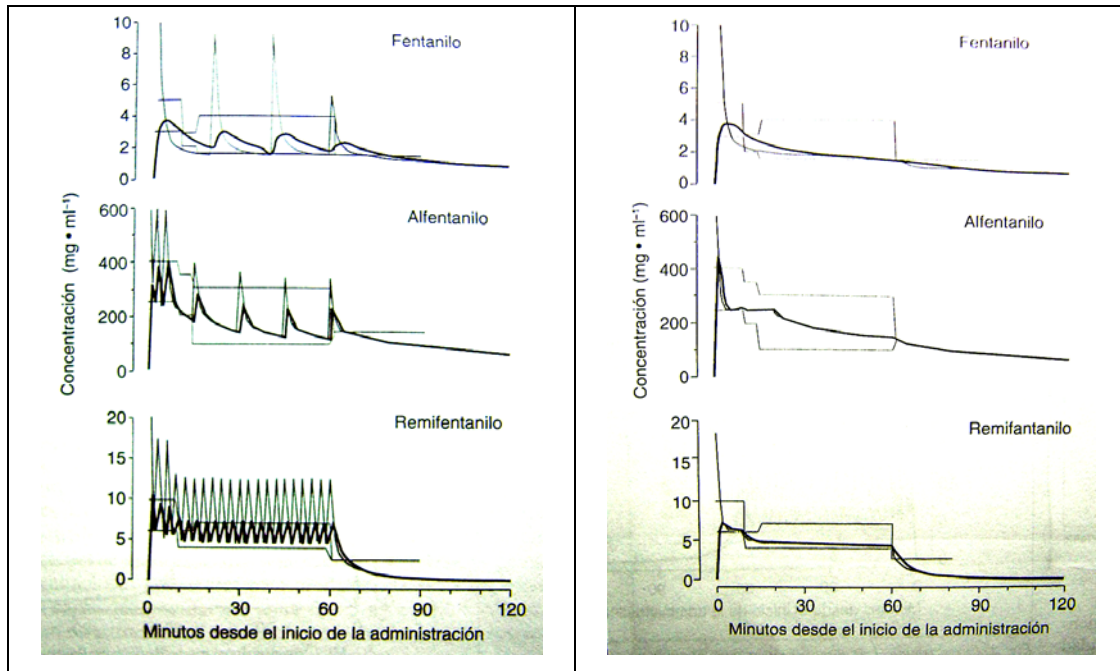


Gráfico 2

Gráfico 3

Curso temporal de las concentraciones plasmáticas (trazo fino) y en la biofase (trazo grueso) de fentanilo, alfentanilo y remifentanilo cuando se administran en forma de bolos intravenosos Gráf. 1 y en forma de bolo inicial con infusión continua variable Gráf. 2. También se recogen los intervalos terapéuticos probables (trazo fino horizontal) para cada estímulo (intubación, incisión cutánea, mantenimiento de la anestesia y recuperación de la ventilación) en el caso de cada uno de los fármacos estudiados.

Fuente: Gambas, P. Schneider, T. Monto, C. Caracterización del perfil de dosificación del remifentanilo mediante simulación con ordenador: estudio comparativo con fentanilo y alfentanilo. Rev Esp Anest Reanim 1998; 45 (8): 321, 322.

La simulación de la *administración de bolos intravenosos* demostró que fueron necesarios 21 bolos de remifentanilo, 4 bolos de fentanilo y 7 de alfentanilo. En la simulación de *bolo e infusión variable*, el bolo inicial de remifentanilo fue de 100 µg, y la velocidad de infusión para el mantenimiento fue de 15 µg/min. En el caso del fentanilo, un bolo de 300 µg, y 5 µg/min de velocidad de mantenimiento. Con estas 2 modalidades de administración, la entrada en límites terapéuticos se produjo en el primer minuto con remifentanilo, y en 2 minutos con fentanilo; la capacidad ventiladora

se recuperó a los 4 minutos desde el cierre del remifentanilo, y a los 4 minutos en el caso del fentanilo. En la simulación de infusión continua constante, la velocidad fue de 15 $\mu\text{g}/\text{min}$ para remifentanilo, y 8 $\mu\text{g}/\text{min}$ para fentanilo; entrando en los límites terapéuticos a los 10 minutos con remifentanilo, y 22 minutos con fentanilo; la recuperación de la capacidad ventiladora se produjo a los 5 minutos desde el cierre del remifentanilo, y 24 minutos con el fentanilo. Este estudio concluyó con que los resultados obtenidos están de acuerdo con la evidencia clínica, y que el esquema de administración basado en la combinación de un bolo con inicio simultáneo de una infusión continua a velocidad variable es el esquema óptimo para estos opiáceos.

CAPÍTULO III

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. HIPÓTESIS

La anestesia general balanceada (ABG.) con fentanilo produce mayor estabilidad hemodinámica y mejor analgesia postoperatoria residual que la anestesia general balanceada con remifentanilo.

3.2. OBJETIVOS

3.2.1. Objetivo General

- Comparar los efectos hemodinámicos producidos por un esquema de anestesia general balanceada con la asociación Sevoflurano + RMND + Fentanilo con los producidos con la asociación Sevoflurano + RMND + Remifentanilo, en pacientes sometidos a cirugía abdominal.

3.1.2. Objetivos Específicos

- Comparar las variaciones de la frecuencia cardíaca, presión sanguínea y oximetría de pulso obtenidas con los dos esquemas anestésicos durante el período de inducción e intubación endotraqueal.
- Medir el estado de sedación en el momento del despertar anestésico tras la utilización de los dos esquemas.
- Cuantificar, en la Unidad de Cuidados Pos anestésicos, la magnitud del dolor postoperatorio inmediato en los dos grupos de pacientes.

CAPÍTULO IV

4. DISEÑO METODOLÓGICO

4.1. TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio clínico, controlado, aleatorizado a simple ciego.

4.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se consideró población de estudio a todos los pacientes adultos sometidos a tratamiento quirúrgico por patología intraabdominal.

4.3. PERÍODO Y LUGAR DE ESTUDIO

El estudio se cumplió en el período de abril a diciembre de 2008 en dos Hospitales de especialidades de nivel III de la ciudad de Cuenca, el Vicente Corral Moscoso del Ministerio de Salud Pública y el José Carrasco Arteaga del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social.

4.4. CÁLCULO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra fue calculado para un estudio experimental con prueba de hipótesis. Se consideraron las siguientes restricciones:

- Error alfa del 5% (0,05)
- Nivel de confianza: 95% (IC 95)
- Error beta: 5% (0,05)
- Potencia del estudio: 95% (0,95)
- Desenlace adverso del grupo control 80% (0,8).

Según la literatura especializada el remifentanilo a dosis terapéuticas de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ para la inducción anestésica y 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ produce hipotensión hasta en el 80% de los pacientes (28,29).

- Desenlace adverso del grupo intervenido 43% (0,43).

La hipotensión producida con el fentanilo a dosis terapéuticas, en los esquemas de anestesia intravenosa total (TIVA) y anestesia balanceada, alcanza hasta el 43% (30)

Aplicando estas restricciones en el software estadístico Epidat versión 3.1 en español para Windows el tamaño de la muestra fue de 50 pacientes para cada grupo. El cálculo incluyó la posibilidad de pérdidas de hasta el 10% de pacientes.

4.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Firma del consentimiento informado
- Pacientes adultos varones y mujeres
- Edad entre 20 y 60 años
- Clasificación ASA I y II
- Indicación de cirugía abdominal

4.6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que se encuentren en tratamiento con psicofármacos o betabloqueadores
- Antecedentes de padecimientos neurológicos
- Pacientes con antecedentes de adicción

4.7. VARIABLES

Por el diseño de la investigación se estableció: 1) relación empírica de variables y 2) variables de control.

4.7.1. RELACIÓN EMPÍRICA DE VARIABLES

- *Variable Independiente.* Se consideró variable independiente al fentanilo.
- *Variables dependientes.* A las variaciones hemodinámicas: frecuencia cardíaca, presión sanguínea y oximetría de pulso; estado de sedación y dolor postoperatorio inmediato.

4.7.2. VARIABLES DE CONTROL

- *Variables de control.* Estado físico ASA, sexo, edad, escolaridad, ocupación, residencia, índice de masa corporal y tiempo anestésico-quirúrgico.

4.8. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES EXPLICATIVAS

VARIABLE	INDICADOR	ESCALA
Fentanilo Opioide sintético de gran potencia analgésica que en la anestesia general confiere al paciente protección neurovegetativa y estabilidad cardiovascular	Dosis por kg y en infusión continua	Inducción 4 mcg/min Mantenimiento 3-5 mcg/hora
Frecuencia Cardíaca Ciclos cardíacos (sístole y diástole) detectados por palpación, auscultación o electrocardiografía	Pulso	Valor absoluto
Presión sanguínea La que ejerce la sangre contra las paredes arteriales al ser expulsada desde el ventrículo izquierdo, reproduce el gasto cardíaco por la resistencia vascular periférica.	mm de Hg	Valor absoluto
Oximetría de pulso Saturación de oxígeno en la circulación periférica medible por un sensor fotodetector	Porcentaje de saturación	Valores absolutos
Estado de sedación Disminución de la conciencia por efecto residual de los anestésicos generales en el postoperatorio inmediato luego del despertar anestésico.	Respuesta a estímulos verbales	Escala de Ramsay (31)
Dolor Experiencia sensorial y emocional desagradable relacionada con el daño real o potencial de los tejidos, o descrita en términos de dicho daño.	Expresión del paciente	Escala Análoga Visual (32)
Tiempo anestésico-quirúrgico Lapso desde la inducción anestésica hasta la suspensión de los fármacos utilizados en el procedimiento	Registro transquirúrgico en minutos	Valor Absoluto

Las variables de control: sexo, ASA, residencia, ocupación y procedimiento quirúrgico, fueron operacionalizadas con escala categórica para valores discretos.

Las variables edad, escolaridad e IMC fueron operacionalizadas como variables continuas por tanto cuantificadas en valores absolutos.

4.9. PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

- Aprobación de la realización del trabajo por parte del Comité de Ética de la Facultad de Ciencias Médicas y de los Hospitales Vicente Corral Moscoso y José Carrasco Arteaga.
- Conformación de los grupos de estudio de 50 pacientes cada uno según el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión.
- Firma del consentimiento informado, previa entrevista explicativa sobre los objetivos del estudio y los procedimientos a cumplirse. Anexo 1.
- Asignación de los grupos mediante una tabla de números aleatorios en bloques de veinte números. Los números impares conformaron el grupo AGBF (Anestesia General Balanceada con Fentanilo) y los números pares conformaron el grupo AGRB (Anestesia General Balanceada con Remifentanilo). Anexo 2.
- Los pacientes fueron asignados a los grupos conforme fueron ingresando al estudio y en el orden que les correspondió según la aleatorización y cumplimiento de los criterios de inclusión.
- Todos los pacientes recibieron en la noche anterior a la cirugía una tableta de 10 mg de diazepam como medicación preanestésica.
- A su ingreso a sala de operaciones fueron canulados una vía periférica con catéter de teflón de 18G e iniciada la transfusión de una solución de Lactato de Ringer según Hartman.
- Se realizó la vigilancia instrumental con un monitor electrónico digital multiparamétrico que permite visualizar tres derivaciones cardiográficas, oximetría de pulso, presión sanguínea con un manguito aneroide pero de medición digital y frecuencia cardíaca (onda de pulso) continua.
- Antes de la inducción se administró por mascarilla facial oxígeno al 100% a un flujo de 3 litros/min durante 5 minutos en un circuito circular semicerrado.
- Se indujo la anestesia con 1 a 2 mg/kg de propofol IV administrado en un tiempo de ≥ 60 segundos.
- Para la laringoscopia administramos 0,6 mg/kg de Bromuro de Rocuronio IV y realizamos la intubación endotraqueal en un período de 9 minutos.
- Los 50 pacientes del grupo AGBF (Grupo Fentanilo) recibieron una dosis inicial de Fentanilo de 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso en inyección IV lenta seguida de una infusión de mantenimiento, en bomba programable, de 0,1 a 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ según las

necesidades determinadas por el plano anestésico de acuerdo a la respuesta hemodinámica monitoreada durante el período anestésico-quirúrgico. La solución para infusión fue preparada agregando 1000 µg de fentanilo (2 ampollas de 10 ml con 50 µg/ml) en 250 ml de solución isotónica de Cloruro de Sodio al 0,9%, lo que proporciona una concentración de 3,7 µg/ml. La dosis de infusión convertimos a ml/h dividiendo la cantidad de µg de fentanilo necesarios para la concentración, es decir para 3,7. Ejemplo: un paciente de 70 kg necesita una dosis de mantenimiento de 420 µg (0,1 µg x 70 kg x 60 min) lo que significa que debe transfundirse 113,5 ml/h.

- A los 50 pacientes del grupo AGR (Grupo Remifentanilo) se administró en bomba de infusión una dosis inicial de 1 µg/kg de peso seguido de una dosis de mantenimiento fue de 0,25 a 0,5 µg/kg/min según las necesidades determinadas por el plano anestésico de acuerdo a la respuesta hemodinámica monitoreada durante el período anestésico-quirúrgico. La solución para infusión fue preparada agregando 5000 µg de remifentanilo (1 vial de 5 mg) en 250 ml de solución isotónica de Cloruro de Sodio al 0,9%, lo que proporciona una concentración de 20 µg/ml. La dosis de infusión en ml/h se calcula con la siguiente fórmula: $[dosis \times peso \times número \ de \ minutos] / [concentración \ del \ remifentanil]$. Ejemplo: un paciente de 70 kg necesitará 210 ml/hora durante 1 minuto para la dosis inicial de 1 µg/kg y luego una dosis de mantenimiento de 50 a 100 ml/h lo que provee entre 0,25 a 0,5 µg/kg/min.
- Todos los pacientes recibieron sevoflurano, un anestésico inhalatorio halogenado, a una dosis de 0,5 a 1 CAM (1 a 2 volúmenes %).
- Se monitorizó las variaciones de la frecuencia cardíaca, presión sanguínea y oximetría de pulso en los siguientes intervalos:
 - *Momento 0.* Inmediatamente antes de iniciar la inducción anestésica.
 - *Momento 1.* A los tres minutos de iniciada la inducción
 - *Momento 2.* A los seis minutos de iniciada la inducción
 - *Momento 3.* A los nueve minutos de iniciada la inducción, es decir, inmediatamente después de realizada la laringoscopia y la intubación endotraqueal.
 - *Mantenimiento.* Registro transanestésico-quirúrgico cada 5 minutos hasta el final del procedimiento. Formulario MSP HCU 018. Anexo 3.
- La anestesia balanceada se mantuvo con el opioide y el halogenado con la administración de oxígeno al 100% por tubo endotraqueal a un flujo de 1 a 2

l/min en sistema de circuito semicerrado de máquinas de anestesia con ventilador volumétrico. En el Hospital Vicente Corral Moscoso se utilizó una estación de Anestesia InterMed Penlon™ Prima SP y en el Hospital José Carrasco estaciones de Anestesia Fabius de Dräger™ y Aestiva 5 de Datex-Ohmeda™ con monitores multiparámetro incorporados.

- El relajante muscular no despolarizante (RMND) Bromuro de Rocuronio fue suplementado de acuerdo a las necesidades del cirujano, a dosis de 0,2 mg/kg.
- Todos los pacientes recibieron 60 mg de ketorolaco IV o 75 mg de diclofenac sódico IM aproximadamente 20 min antes de terminar la cirugía.
- Al finalizar el procedimiento y con el paciente en la Unidad de Cuidados Postanestésicos (UCPA) se midió:
 - *El estado de sedación mediante la Escala de Ramsay. Anexo 4.*
 - *El dolor postoperatorio inmediato durante dos horas de permanencia en el UCPA mediante la Escala Análoga Visual de 10 puntos. Anexo 5.*
 - *Los efectos secundarios relacionados con el acto anestésico-quirúrgico.*
- Se concedió el alta de la Unidad de Cuidados Postanestésicos aplicando el test de Aldrete modificado. *Anexo 6.*

4.10. ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN Y PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS

- Una vez recopilada la información en un formulario diseñado exclusivamente para el efecto (Anexo 7) se ingresó en una matriz bidimensional de un programa de computadora, el SPSS versión 15.0 en español para Windows™.
- Para el procesamiento de la información recurrimos a la estadística inferencial y para la contrastación de hipótesis utilizamos análisis bivalente.
- Las variables discretas se manejaron en número de casos (n) y sus porcentajes y las variables continuas en promedio \pm desviación estándar ($X \pm SD$)

El rigor metodológico para un estudio clínico controlado exige la presentación de los resultados en el siguiente orden:

- Una *caracterización de la población de estudio* mediante una tabla de comparación de la distribución de las variables demográficas que a su vez mide el efecto de la aleatorización durante la asignación de los grupos.

- Una tabla *línea de base* de las variables dependientes para establecer la similitud de los grupos en cuanto a las condiciones hemodinámicas al inicio del estudio.
- Una tabla de *contrastación de hipótesis* con la relación empírica de las variables de estudio.
- Un análisis *intergrupo e intragrupo* de las modificaciones del fármaco en estudio.
- Para el análisis estadístico inferencial consideramos:
 - Significativas las diferencias con un valor de $P < 0.05$.
 - Para las variables discretas se utilizó la prueba Chi cuadrado y RR con un nivel de confianza del 95% (IC95%)
 - Para las variables continuas se utilizó la prueba t de Student.

La discusión de los resultados se presenta en el orden de prioridad establecido por los objetivos específicos de la investigación.

CAPÍTULO V

5. RESULTADOS

5.1. CUMPLIMIENTO DEL ESTUDIO

El estudio se cumplió en los dos grupos de 50 pacientes cada uno en los Hospitales Vicente Corral y José Carrasco en el período previsto. No se registró pérdida de pacientes y la monitorización se prolongó hasta las 2 horas del postoperatorio.

5.2. CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Tabla 1

Características demográficas de los grupos de estudio.

<i>Variable</i>	<i>Fentanilo N = 50</i>	<i>Remifentanilo N = 50</i>	<i>Valor P</i>
Edad (años)	47,0 ± 12,3	44,8 ± 12,1	0,373
Sexo: F/M	29/21	31/19	0,838
ASA: I/II	34/16	39/11	0,368
Escolaridad (a/aprobados)	7,6 ± 4,5	8,2 ± 4,6	0,528
IMC	26,4 ± 5,2	25,2 ± 3,7	0,198
Residencia: U/R	33/17	32/18	0,834
Ocupación [n (%)]			
Empleado/a	28 (56%)	31 (62%)	
Obrero/a	14 (28%)	13 (26%)	0,645
Ninguna	8 (16%)	6 (12%)	
Procedimiento quirúrgico			
Cirugía ginecológica	24 (48%)	13 (26%)	
Resección tumor digestivo	9 (18%)	9 (18%)	0,150
Colecistectomía Laparoscópica	17 (34%)	28 (56%)	

F/M: femenino/masculino; IMC: índice de masa corporal U/R: urbana/rural
X ± SD: promedio ± desviación estándar; n (%): número de casos (porcentaje).
Fuente: la investigación
Elaboración: autores

Los grupos fueron comparables en todas las variables de control lo que le otorga validez a los resultados.

5.3. LÍNEA DE BASE

Tabla 2

Condiciones basales (línea de base) de la hemodinamia de los grupos de estudio.

<i>Momento 0</i>	<i>Fentanilo N = 50</i>	<i>Remifentanilo N = 50</i>	<i>Valor P</i>
Frecuencia cardíaca (latidos/min)	78,0 ± 14,7	80,3 ± 10,5	0,357
Presión sistólica (mm Hg)	138,8 ± 19,2	133,8 ± 18,9	0,195
Presión diastólica (mm Hg)	76,5 ± 8,8	74,3 ± 10,8	0,181
Oximetría de pulso	95,7 ± 2,5	94,8 ± 3,6	0,129

Fuente: la investigación

Elaboración: autores

Las condiciones hemodinámicas basales del grupo que recibió fentanilo fueron similares a las del grupo que recibió remifentanil.

5.4. PRUEBA DE HIPÓTESIS

5.4.1. ANÁLISIS INTERGRUPO DEL PERÍODO DE INDUCCIÓN

Tabla 3

Variaciones hemodinámicas intergrupo producidas por Fentanilo vs Remifentanilo durante la inducción anestésica.

<i>Variable</i>	<i>Fentanilo N = 50</i>	<i>Remifentanilo N = 50</i>	<i>Valor P</i>
Momento 1 ^{3 min}			
FC (latidos/min)	72,6 ± 13,4	69,3 ± 12,5	0,201
Presión sistólica	123,7 ± 19,8	100,5 ± 19,8	0,001*
Presión diastólica	66,6 ± 12,8	53,0 ± 11,7	0,001*
Oximetría de pulso	96,7 ± 4,4	98,7 ± 1,0	0,002*
Momento 2 ^{6 min}			
FC (latidos/min)	72,0 ± 14,3	69,3 ± 12,0	0,310
Presión sistólica	121,3 ± 20,5	99,6 ± 15,7	0,001*
Presión diastólica	69,2 ± 12,9	52,2 ± 10,5	0,001*
Oximetría de pulso	98,5 ± 1,2	98,7 ± 0,8	0,227
Momento 3 ^{9 min}			
FC (latidos/min)	81,0 ± 16,0	63,5 ± 13,6	0,001*
Presión sistólica	129,1 ± 26,6	96,0 ± 16,1	0,001*
Presión diastólica	71,0 ± 16,9	53,9 ± 14,1	0,001*
Oximetría de pulso	98,2 ± 1,7	98,8 ± 0,5	0,012*

Momento 1^{3 min}: a los 3 minutos de administrados los opioides; Momento 2^{6 min}: a los 6 minutos; y Momento 3^{9 min}: a los 9 minutos.

*: diferencias significativas entre los grupos

Fuente: la investigación

Elaboración: autores

La disminución de las constantes hemodinámicas fue mayor en el grupo que recibió remifentanil.

Los valores de presión sanguínea y frecuencia cardíaca disminuyeron significativamente a partir de los 3 minutos y se mantuvieron hasta después de la laringoscopia en el grupo que recibió remifentanil.

5.4.2. ANÁLISIS INTERGRUPO DEL PERÍODO DE MANTENIMIENTO

Tabla 4

Variaciones hemodinámicas intergrupo producidas por Fentanilo vs Remifentanilo medidas cada 10 minutos durante la anestesia balanceada de mantenimiento.

Variable	Fentanilo	Remifentanilo	Valor P
<i>10 minutos (n = 50)</i>			
FC (latidos/min)	64,2 ± 12,4	61,4 ± 9,5	0,2071
Presión sistólica	112,5 ± 8,9	94,5 ± 6,9	0,0001*
Presión diastólica	58,9 ± 10,3	51,4 ± 9,5	0,0001*
Oximetría de pulso	99,7 ± 0,2	98,7 ± 1,1	0,0001*
<i>20 minutos (n = 50)</i>			
FC (latidos/min)	61,3 ± 10,2	52,1 ± 8,7	0,0001*
Presión sistólica	115,8 ± 10,6	89,6 ± 6,8	0,0001*
Presión diastólica	68,5 ± 11,3	49,2 ± 8,5	0,0001*
Oximetría de pulso	99,1 ± 0,3	98,7 ± 0,9	0,0032*
<i>30 minutos (n = 50)</i>			
FC (latidos/min)	63,8 ± 9,5	55,2 ± 7,9	0,0001*
Presión sistólica	119,3 ± 12,5	86,2 ± 11,2	0,0001*
Presión diastólica	65,0 ± 11,8	44,7 ± 8,7	0,0001*
Oximetría de pulso	99,3 ± 0,3	98,2 ± 0,6	0,0001*
<i>40 minutos (n = 42)</i>			
FC (latidos/min)	62,1 ± 8,3	53,9 ± 7,8	0,0001*
Presión sistólica	110,3 ± 11,3	91,6 ± 8,9	0,0001*
Presión diastólica	62,4 ± 10,7	50,0 ± 9,8	0,0001*
Oximetría de pulso	98,9 ± 0,6	98,1 ± 1,1	0,0001*
<i>50 minutos (n = 39)</i>			
FC (latidos/min)	62,0 ± 8,9	55,8 ± 7,9	0,0016*
Presión sistólica	120,2 ± 13,5	98,8 ± 11,4	0,0001*
Presión diastólica	64,7 ± 12,9	48,3 ± 9,5	0,0001*
Oximetría de pulso	99,4 ± 0,4	98,4 ± 0,9	0,0001*
<i>60 minutos (n = 31)</i>			
FC (latidos/min)	65,0 ± 12,0	58,5 ± 7,4	0,0126*
Presión sistólica	127,2 ± 11,6	95,4 ± 7,6	0,0001*
Presión diastólica	68,3 ± 12,7	55,7 ± 10,3	0,0001*
Oximetría de pulso	99,2 ± 0,3	98,2 ± 0,9	0,0046*

*: diferencia significativa entre el grupo Fentanilo y Remifentanilo.

Fuente: la investigación

Elaboración: autores

A excepción de la disminución de la frecuencia cardíaca que no fue significativa a los 10 minutos posteriores a la inducción, las demás variaciones de la hemodinamia sí lo fueron. Hubo mayor bradicardia e hipotensión en el grupo que recibió remifentanil.

No todos los procedimientos tuvieron la misma duración. Hasta los 30 minutos se recopiló información de todos los pacientes, a partir de ese momento el tamaño de los grupos fue disminuyendo. No se analizó los resultados en menos de 30 pacientes.

5.4.3. ANÁLISIS INTRAGRUPO DEL PERÍODO DE INDUCCIÓN

Tabla 5

Variaciones hemodinámicas intragrupo producidas por Fentanilo vs Remifentanilo durante la inducción anestésica.

Variable	Fentanilo N = 50	Remifentanilo N = 50
<i>Frecuencia cardíaca</i>		
Basal	78,0 ± 14,7	80,3 ± 10,5
3 min	72,6 ± 13,4*	69,3 ± 12,5*
6 min	72,0 ± 14,3	69,3 ± 12,0
9 min	81,0 ± 16,0*	••63,5 ± 13,6*
<i>Presión sistólica</i>		
Basal	138,8 ± 19,2	133,8 ± 18,9
3 min	123,7 ± 19,8*	100,5 ± 19,8*
6 min	121,3 ± 20,5*	99,6 ± 15,7
9 min	••129,1 ± 26,6*	••96,0 ± 16,1
<i>Presión diastólica</i>		
Basal	76,5 ± 8,8	74,3 ± 10,8
3 min	66,6 ± 12,8*	53,0 ± 11,7*
6 min	69,2 ± 12,9*	52,2 ± 10,5
9 min	••71,0 ± 16,9	••53,9 ± 14,1
<i>Oximetría de pulso</i>		
Basal	95,7 ± 2,5	94,8 ± 3,6
3 min	96,7 ± 4,4	98,7 ± 1,0*
6 min	98,5 ± 1,2*	98,7 ± 0,8
9 min	••98,2 ± 1,7	••98,8 ± 0,5

*: P < 0,05 con respecto al promedio anterior (3 min antes)

•• P < 0,05 con respecto al promedio de la medición basal (9 minutos antes)

Fuente: la investigación

Elaboración: autores

Se analizaron las variaciones obtenidas en cada momento con respecto al anterior y luego la variación ocurrida después de la laringoscopia e intubación endotraqueal con respecto a los valores basales.

Hubo variaciones significativas en ambos grupos aunque la disminución fue mayor en el grupo del remifentanilo a excepción de la oximetría que siempre se incrementó.

La frecuencia cardíaca en el grupo que recibió fentanilo se incrementó después de la laringoscopia.

5.4.4. ANÁLISIS INTRAGRUPO EN EL PERÍODO DE MANTENIMIENTO

Tabla 6

Variaciones hemodinámicas intragrupo producidas por Fentanilo vs Remifentanilo medidas cada 10 minutos durante la anestesia balanceada de mantenimiento.

<i>Variable</i>	<i>Fentanilo</i>	<i>Remifentanilo</i>
<i>Frecuencia cardíaca</i>		
Basal	78,0 ± 14,7	80,3 ± 10,5
10 min	64,2 ± 12,4	61,4 ± 9,5
20 min	61,3 ± 10,2	52,1 ± 8,7
30 min	63,8 ± 9,5	55,2 ± 7,9
40 min	62,1 ± 8,3	53,9 ± 7,8
50 min	62,0 ± 8,9	55,8 ± 7,9
60 min	65,0 ± 12,0	58,5 ± 7,4
<i>Variación promedio</i>	65,5 ± 10,2*	59,2 ± 9,1*
<i>Presión sistólica</i>		
Basal	138,8 ± 19,2	133,8 ± 18,9
10 min	112,5 ± 8,9	94,5 ± 6,9
20 min	115,8 ± 10,6	89,6 ± 6,8
30 min	119,3 ± 12,5	86,2 ± 11,2
40 min	110,3 ± 11,3	91,6 ± 8,9
50 min	120,2 ± 13,5	98,8 ± 11,4
60 min	127,2 ± 11,6	95,4 ± 7,6
<i>Variación promedio</i>	119,8 ± 11,6*	99,2 ± 10,2*
<i>Presión diastólica</i>		
Basal	76,5 ± 8,8	74,3 ± 10,8
10 min	58,9 ± 10,3	51,4 ± 9,5
20 min	68,5 ± 11,3	49,2 ± 8,5
30 min	65,0 ± 11,8	44,7 ± 8,7
40 min	62,4 ± 10,7	50,0 ± 9,8
50 min	64,7 ± 12,9	48,3 ± 9,5
60 min	68,3 ± 12,7	55,7 ± 10,3
<i>Variación promedio</i>	66,0 ± 11,5*	53,6 ± 9,3*
<i>Oximetría de pulso</i>		
Basal	95,7 ± 2,5	94,8 ± 3,6
10 min	99,7 ± 0,2	98,7 ± 1,1
20 min	99,1 ± 0,3	98,7 ± 0,9
30 min	99,3 ± 0,3	98,2 ± 0,6
40 min	98,9 ± 0,6	98,1 ± 1,1
50 min	99,4 ± 0,4	98,4 ± 0,9
60 min	99,2 ± 0,3	98,2 ± 0,9
<i>Variación promedio</i>	98,6 ± 0,8*	98,0 ± 1,1*

* P < 0,05 con respecto al valor basal del mismo grupo

Fuente: la investigación

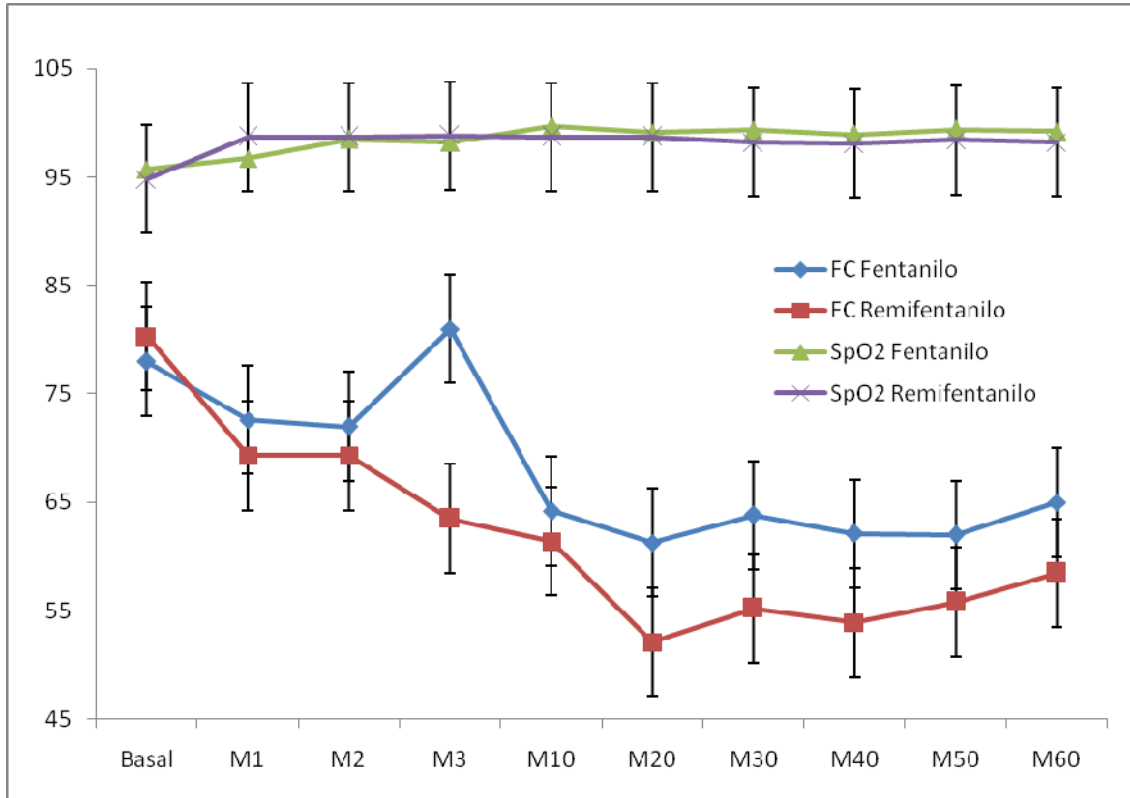
Elaboración: autores

De forma similar a las variaciones intragrupo ocurridas durante la inducción, las variaciones promedio medidas cada 10 minutos del transanestésico fueron significativamente menores para la frecuencia cardíaca y las presiones sanguínea diastólica y sistólica. La oximetría de pulso siempre se incrementó.

Las variaciones siempre fueron mayores en el grupo del remifentanilo.

Gráfico 4

Resumen gráfico de las variaciones hemodinámicas intergrupo e intragrupo de la frecuencia cardíaca y oximetría de pulso que se muestran en las tablas 3 y 4.



FC Fentanyl: Frecuencia Cardíaca Grupo Fentanyl

FC Remifentanyl: Frecuencia Cardíaca Grupo Remifentanyl

SpO2 Fentanyl: Oximetría Grupo Fentanyl

SpO2 Remifentanyl: Oximetría Grupo Remifentanyl

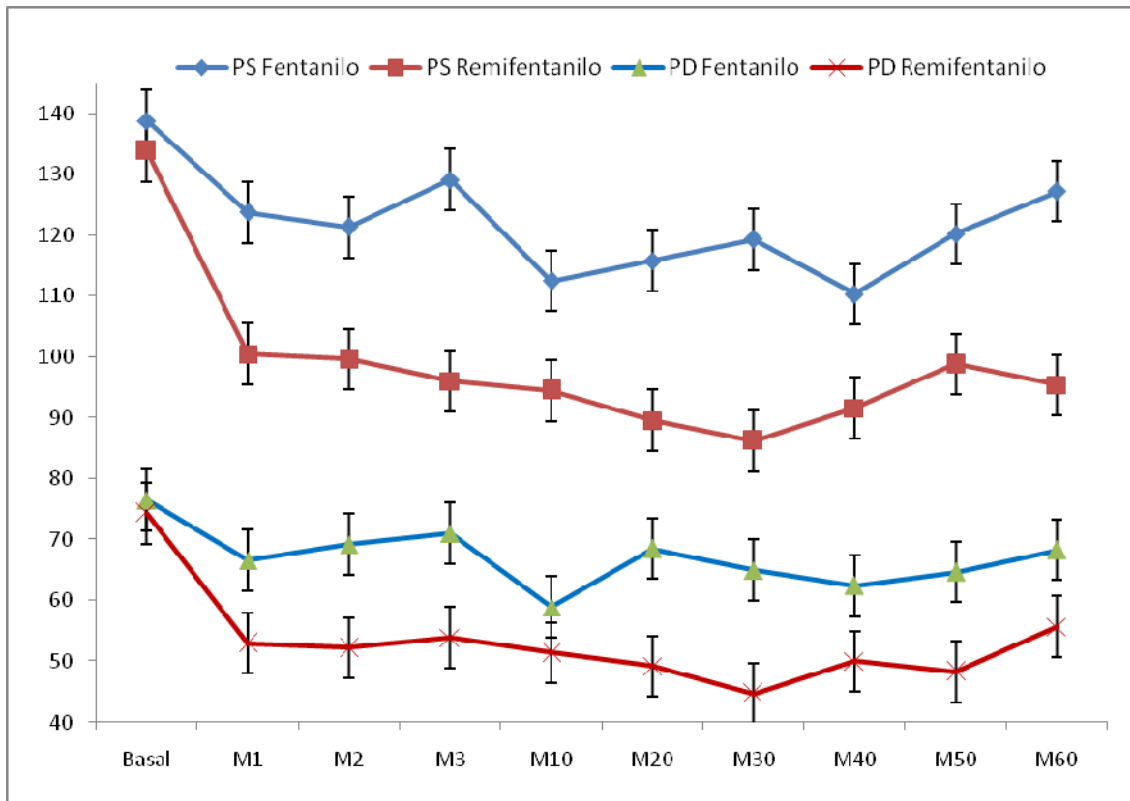
M1: Momento 1 (3 min); M2: Momento 2 (6 min); M3: Momento 3 (9 min); M10: 10 min después de la inducción; M20: 20 min después de la inducción y así sucesivamente.

Fuente: tablas 3 y 4

Elaboración: autores

Gráfico 5

Resumen gráfico de las variaciones hemodinámicas intergrupo e intragrupo de la presión sanguínea sistólica y diastólica que se muestran en las tablas 3 y 4.



PS Fentaniilo: Presión Sistólica Grupo Fentaniilo

PS Remifentaniilo: Presión Sistólica Grupo Remifentaniilo

PD Fentaniilo: Presión Diastólica Grupo Fentaniilo

PD Remifentaniilo: Presión Diastólica Remifentaniilo

M1: Momento 1 (3 min); M2: Momento 2 (6 min); M3: Momento 3 (9 min); M10: 10 min después de la inducción; M20: 20 min después de la inducción y así sucesivamente.

Fuente: tablas 3 y 4

Elaboración: autores

5.4.5. SEDACIÓN Y DOLOR POSTOPERATORIO

Tabla 7

Sedación y dolor al egreso del paciente.

<i>Variable</i>	<i>Fentanilo N = 50</i>	<i>Remifentanilo N = 50</i>	<i>Valor P</i>
Sedación según Ramsay	2,07 ± 0,67	2,7 ± 0,81	0,001
Dolor según EAV	1 (2%)	10 (20%)	0,011

Fuente: la investigación
Elaboración: autores

La evaluación del nivel de Sedación al ingreso a la Unidad de Cuidados Postanestésicos tuvo un valor significativamente mayor para el grupo del Fentanilo. El promedio de Ramsay para este grupo fue de 2.7 (IC95% 2.3 – 3.08).

El promedio de Ramsay para el Grupo de Remifentanilo fue de 2.07 (IC95% 1.8 – 2.3). El estado de alerta del paciente es inversamente proporcional al nivel de sedación.

En el grupo de Fentanilo un paciente (2%) tuvo dolor en el postanestésico inmediato y en el grupo de Remifentanilo 10 pacientes (20%) ingresaron a la UCPA con dolor. La diferencia fue altamente significativa.

5.5. VERIFICACIÓN DE LA HIPÓTESIS

Para el enunciado de que los pacientes que reciben anestesia general balanceada (AGB) con fentanilo presentan mayor estabilidad hemodinámica que los que reciben anestesia general balanceada con remifentanilo, los resultados de las tablas 3 y 4 y los gráficos 4 y 5 permiten rechazar la hipótesis nula.

Tanto en el período de inducción como en el de mantenimiento la disminución de la frecuencia cardíaca y la presiones sanguíneas sistólica y diastólica fueron significativamente mayores en el grupo de remifentanilo que en el de fentanilo ($P < 0.05$). La interpretación clínica de estos resultados establecería que a dosis equipotentes, determinadas por un plano anestésico adecuado para la cirugía, el fentanilo parece ser un opioide que produce menores cambios hemodinámicos resultando por tanto más estable sin tener que recurrir a modificaciones constantes de la dosis de infusión durante el curso de una anestesia.

Para la incidencia del dolor postoperatorio inmediato el resultado mostrado en la tabla 7 también permite rechazar la hipótesis nula. El 2% de pacientes con dolor, en el grupo de fentanilo, frente al 20% del grupo de remifentanilo le confiere al fentanilo una significativa ventaja sobre el remifentanilo en la analgesia residual posquirúrgica lo que se relaciona clínicamente con el nivel de sedación medido por la Escala de Ramsay cuyo valor promedio fue más bajo para el grupo de remifentanilo que debe interpretarse como un paciente más vigil aunque con más posibilidades de sentir dolor.

CAPÍTULO VI

6. DISCUSIÓN

Los grupos de estudio fueron comparables en sus variables demográficas y en sus características individuales lo que otorga validez al procedimiento de aleatorización y desde luego confiabilidad a los resultados. Los procedimientos quirúrgicos incluidos en la investigación fueron mayormente los abdominales condición que quedaría explicada por la mayor frecuencia de estos padecimientos que requieren tratamiento quirúrgico explicando a la vez la mayor incidencia de esta.

Por la naturaleza del diseño asumimos que las respuestas farmacodinámicas y farmacocinéticas encontradas en nuestro estudio pueden ser aplicables a pacientes quirúrgico de condiciones similares. La capacidad de extrapolación de los resultados de los estudios clínicos refuerza esta aseveración (32).

Las características de la muestra en sí no tuvieron ninguna singularidad. La mayor parte de pacientes en ambos grupos pertenecieron a un estrato de procedencia urbana, principalmente empleados, planificados para ser intervenidos de cirugía electiva del aparato digestivo y de ginecología bajo anestesia general.

Las constantes hemodinámicas frecuencia cardíaca, presión arterial y oximetría de pulso fueron medidas basalmente y la comparación entre los grupos demostró que fueron similares. Esta medición corresponde al momento cero fijado en nuestra investigación como el inicio de la intervención. La comparabilidad de los grupos, es decir el hecho que no se encontraron diferencias significativas entre los valores promedio de las mediciones, establece que estuvieron en condiciones apropiadas para medir el efecto buscado con el uso de fentanilo y remifentanilo.

La contrastación de la hipótesis cuyo enunciado establece que los pacientes que reciben anestesia general balanceada (AGB) con fentanilo presentan mayor estabilidad hemodinámica y mejor analgesia postoperatoria residual que los que reciben anestesia general balanceada con remifentanilo, se realizó, mediante la prueba t de Student para muestras independientes y de chi cuadrado para dos proporciones.

La posibilidad de demostrar metodológicamente que el fentanilo en un esquema de anestesia general balanceada produce más estabilidad hemodinámica que el remifentanil, uno de sus derivados más recientes, requiere de por lo menos dos análisis: 1) de las variaciones producidas por los dos opioides en cada grupo con respecto del otro y detectadas en la monitorización de las constantes hemodinámicas, frecuencia cardíaca (medición del pulso o cardioscopía) y presión sanguínea tanto sistólica como diastólica, y 2) de esas mismas variaciones producidas dentro del mismo grupo y detectadas a través de la monitorización transanestésica cada cinco minutos.

De otro lado, es una recomendación válida hecha por los investigadores de la anestesiología la de delimitar un período de inducción y la influencia de las drogas estudiadas en este período. El objetivo principal de esta medida es identificar la respuesta cardiovascular a la laringoscopia e intubación endotraqueal acto que por realizarse en una zona altamente reflexógena despierta una importante liberación de catecolaminas con un esperado aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión sanguínea.

Para el cumplimiento de esta recomendación, establecimos tres momentos a partir de una medición basal a la que denominamos momento cero. La tabla 3 muestra los valores intergrupales, es decir, obtenidos de la comparación entre los grupos. Las diferencias fueron significativas en la variación de la presión sanguínea sistólica y diastólica a partir de los 6 minutos y se mantuvo hasta los 9 minutos después de la laringoscopia e intubación, pero con una característica muy diferenciada: el remifentanil produjo mayor descenso de la presión sanguínea que el fentanilo. Mientras que el fentanilo después de la laringoscopia e intubación endotraqueal tiende a mantenerse en el valor basal y hasta a subir el remifentanil mantuvo cifras hemodinámicas más bajas. Las comparaciones de la tabla 5, del análisis intragrupo, es decir las modificaciones que ocurrieron para cada medicamento durante los cuatro momentos en los que se realizó las mediciones muestran que el remifentanil disminuyó la presión sistólica promedio de $133,8 \pm 18,9$ mm Hg, basal, a $99,6 \pm 15,7$ mm Hg a los 9 minutos ($P < 0,05$) en tanto que el fentanilo varió de una presión sistólica basal promedio de $138,8 \pm 19,2$ mm Hg a $129,1 \pm 26,6$ mm Hg a los 9 minutos ($P < 0,05$).

La presión diastólica también disminuyó con ambos medicamentos y la disminución fue significativa pero en el grupo del remifentanil los valores fueron más bajos que en el fentanilo. Los promedios variaron de $74,3 \pm 10,8$ mm Hg a $53,9 \pm 14,1$ mm Hg ($P < 0,05$) con el remifentanil y de $76,5 \pm 8,8$ mm Hg a $71,0 \pm 16,9$ mm Hg ($P < 0,05$) con el fentanilo.

En la frecuencia cardíaca, así mismo, la variación fue mayor para el grupo que recibió remifentanil. El promedio basal de $80,3 \pm 10,5$ latidos por minuto disminuyó a $63,5$ latidos por minuto después de la laringoscopia e intubación endotraqueal ($P < 0,05$).

Para el fentanilo la variación de la frecuencia cardíaca fue mínima pero con disminuciones y aumentos en el curso de las mediciones realizadas cada 3 minutos. El promedio basal de $78,3 \pm 14,7$ latidos por minuto disminuyó a $72 \pm 14,3$ latidos por minuto a los 6 minutos para aumentar nuevamente a los 9 minutos a 81 ± 16 latidos por minuto después de la laringoscopia e intubación endotraqueal.

En la monitorización transanestésica los valores medidos cada 10 minutos del tiempo quirúrgico las tendencias se mantuvieron y aunque la mayor parte de las variaciones intergrupo e intragrupo fueron significativas, los valores del grupo con remifentanilo fueron más bajos.

Estos resultados concuerdan con los publicados por la literatura especializada en el sentido que el remifentanil parece producir mayor atenuación de la respuesta adrenérgica a la laringoscopia e intubación endotraqueal. Sin embargo, no conocemos aún estudios clínicos que comparen exclusivamente esta propiedad del fentanilo y remifentanilo en el momento de la laringoscopia lo que estaría supeditado a la utilización de dosis equipotentes de los dos fármacos, conocimiento que por otro lado no ha sido notificado aún por los investigadores de la línea de los opioides. Dentro de la apreciación clínica de los anestesiólogos (basados en signos y síntomas) tiene apoyo el consenso que el remifentanilo es más potente que el fentanilo pero nadie dispone de una información confiable en ese sentido. De ser así, esta propiedad del remifentanilo explicaría las variaciones hemodinámicas más frecuentes y por tanto menos manejables. La mayor parte de publicaciones en las revistas de la especialidad dan cuenta, eso sí, de la mayor incidencia de bradicardia e hipotensión durante el transanestésico mantenido con remifentanil en esquemas de anestesia intravenosa

total (TIVA, por sus iniciales en inglés) o en la anestesia balanceada con apoyo en halogenados como la que se realizó en este ensayo.

De todas maneras, la medición de estas diferencias resulta más confiable cuanto más prolongado es el período de infusión de las drogas en referencia, es decir durante el curso de una anestesia en un lapso de por lo menos 45 minutos a una hora. Con este razonamiento, precisamente, nuestro trabajo incluyó la medición de las repercusiones hemodinámicas de estos dos opioides a intervalos de diez minutos durante una hora. Después de este tiempo, y por razones de duración de los procedimientos quirúrgicos, el tamaño de los grupos tendió a reducirse. El análisis no incluyó a menos de treinta pacientes.

La información que corrobora nuestros hallazgos proviene de varios centros quirúrgicos que utilizan diversos esquemas anestésicos que tienen como fármaco de base el remifentanil. El interés sobre este último opioide, derivado a su vez del fentanilo, radica en el hecho que la sustancia de la que proviene ha sido extensamente probada en todo tipo de procedimiento quirúrgico dentro de los cuales están las cirugías de gran magnitud y duración muy prolongada como las transplantes de órganos, cirugía de corazón abierto, cirugía con circulación extracorpórea, cirugía en pacientes con insuficiencia sistémicas, etc. Las conclusiones después del uso del fentanilo han sido siempre alentadores y todas las experiencia terminan por recomendar su uso en las circunstancias más adversas (33-37).

De algún modo, la expectativa creada con la introducción del remifentanil dentro de la clínica anestesiológica parecía destinada a «derrumbar el prestigio del fentanilo» en cuanto a seguridad, pero la mayor parte de estudios realizados hasta hoy siguen encontrando como resultado más relevante una mayor incidencia de bradicardia e hipotensión comparado con el fentanilo, con una significativa ventaja, eso sí, en la atenuación de los reflejos laríngeos a dosis habitualmente utilizadas para la inducción con opioides. Resulta importante señalar este detalle dada la circunstancia que cuando se utiliza fentanilo como monodroga, para la denominada anestesia analgésica o anestesia con macrodosis, cualquier respuesta adrenérgica queda anulada; propiedad inherente a la mayoría de opioides sintéticos y objeto de muchas investigaciones del grupo de Nalda Felipe aceptada por la comunidad científica desde la década de los cuarentas del siglo que feneció (38).

En un estudio clínico con anestesia intravenosa total que comparó los efectos del remifentanilo y fentanilo sobre la perfusión esplácnica durante la cirugía cardíaca el grupo con remifentanilo tuvo más episodios de hipotensión y disminución de la perfusión. Los investigadores concluyeron que ambas drogas son efectivas y bien toleradas para la cirugía de bypass de arteria coronaria pero teniendo en cuenta el hecho que la hipoperfusión esplácnica transitoria es más frecuente con el remifentanil (39).

En otro esquema de TIVA con una inducción a base de 5 mcg/kg/min de fentanilo más propofol y 0,5 mcg/kg/min de remifentanil más propofol, investigado en el Departamento de Anestesiología de un Hospital Docente de Maribor en Slovenia, se encontró que ambos esquemas produjeron disminución significativa de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial media, pero en el curso de la anestesia mantenida con las mismas drogas a menores dosis, el remifentanil mantuvo durante más tiempo que fentanilo las cifras tensionales entre 85 y 65 mm de Hg valor buscado por los cirujanos y anestesiólogos del grupo de cirugía de bypass de arteria coronaria (40).

Utilizando fentanilo en un grupo y remifentanil en otro como parte de una anestesia balanceada con base en isoflurano, etomidato y pancuronio, investigadores de la Universidad de Silesia, Polonia, encontraron que en cirugía de bypass de arteria coronaria no se produjo ninguna diferencia en los grupos en los valores de presión media pulmonar, presión venosa central e índice de gasto cardíaco. Lo que sí encontraron fue hipotensión y bradicardia significativamente menores en el grupo del remifentanilo y a su vez elevación de la resistencia vascular sistémica con el fentanilo en las mediciones previas a la realización del bypass (41)

En el año 2001, la Universidad Westfälische Wilhelms de Münster, Alemania, dirigió un estudio multicéntrico, aleatorizado y a doble ciego para comparar la eficacia y la seguridad de altas dosis de remifentanil administradas en infusión con una dosificación de fentanilo en un régimen intermitente en 321 pacientes con anestesia general mantenida con propofol para cirugía de bypass coronario. Los investigadores encontraron que más pacientes con remifentanil respondieron a la intubación endotraqueal que con fentanilo (24% vs 9%; $P < 0.001$) y así mismo el tiempo promedio para la extubación fue significativamente más largo en los pacientes que recibieron

remifentanil (5.1 vs 4.2 h; $P = 0.006$). Las diferencias no fueron significativas en cuanto al período de alta de la Unidad de Cuidados Intensivos pero la incidencia de escalofrío e hipertensión fue mayor en el grupo que recibió remifentanil ($P < 0.049$ y $P < 0.001$, respectivamente). Así mismo, más eventos adversos fueron reportados en los pacientes que recibieron remifentanilo ($P = 0.016$). Sin embargo, en ninguno de los dos grupos hubo desenlaces fatales antes del alta hospitalaria, relacionados ya sea con las drogas o por causa cardíaca (42).

El corto tiempo de acción del remifentanilo precedido de la rápida instalación de su efecto analgésico ha sido reportado en varios trabajos en los que se ha conseguido atenuar algunas respuestas adrenérgicas y endocrinas con mayor efectividad que el fentanilo.

En un estudio con 32 pacientes sometidos a cirugía no oftalmológica se midió la presión intraocular durante el mantenimiento y la recuperación de la anestesia. En el grupo con fentanilo la presión intraocular disminuyó de 13.7 ± 2.2 a 9.7 ± 3.4 mm Hg y en el grupo con remifentanil de 13.6 ± 2.6 a 7.1 ± 3.1 mm Hg. En ambos casos la disminución fue significativa ($P < 0.001$) pero la disminución de la presión intraocular obtenida con el remifentanilo fue mayor (43).

En otra investigación experimental en la Escuela de Medicina de la Universidad de Hannover, Alemania, buscando la respuesta endocrina al estrés y la activación inflamatoria durante la cirugía de bypass de arteria coronaria, se comparó la acción del fentanilo a dosis intermitentes frente al remifentanilo en inducción. Los resultados mostraron que los niveles de hormona antidiurética, hormona adrenocorticotrópica, cortisol e interleucina, fueron más bajos en el grupo del remifentanil (44).

Varias investigaciones similares vienen reafirmando la acción más bradicardizante e hipotensora del remifentanilo frente al fentanilo aunque la mayor parte de estudios no hayan incluido dentro de sus objetivos la determinación de la estabilidad hemodinámica como resultado final. En este sentido, nuestro trabajo que se inscribe dentro de esa línea, podría estar dentro de los pocos realizados con este objetivo en particular, entendiéndose por otro lado, que la influencia de los drogas anestésicas sobre la hemodinamia no puede ser medida al margen de las repercusiones que puede tener el acto quirúrgico en sí.

A la luz de la medicina basada en evidencias como sustento de la actualización bibliográfica actual las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los opioides en general y de algunos de ellos en particular les han convertido en los fármacos indispensables dentro de los esquemas de anestesia balanceada. Es de aceptación en la comunidad anestesiológica que cualquier procedimiento que signifique anestesia general y/o locorregional en la actualidad ya no puede prescindir de los analgésicos opioides. En eso ya no hay duda. Lo que amerita la realización de más estudios es la particularidad de los nuevos derivados que como el remifentanil tienen gran poder analgésico y en consecuencia deberían estar dotados de la propiedad de proporcionar mayor protección neurovegetativa y mayor estabilidad hemodinámica.

De hecho las primeras investigaciones clínicas así lo decían y el amplio rango de dosificación recomendado después de las primeras pruebas vislumbraban la posibilidad de por fin haber obtenido el mejor opioide hasta el extremo que muchos especialistas se adelantaron en anunciar que la presencia del remifentanil delimitaba dos eras del ejercicio de la anestesiología: antes y después de este opioide. Era tanto como asegurar que el día de poder proporcionar anestesia general monodroga estaba cerca.

Gracias a la investigación farmacológica y clínica que nunca se detendrá en la búsqueda del medicamento ideal, los nuevos resultados nos permiten ampliar la información, despejar las dudas y sobre todo reafirmar ciertos conceptos que pudieran encontrarse en conflicto.

Uno de estos conceptos, precisamente, es el que motivó la presente investigación que después del análisis estadístico de los resultados obtenidos nos obliga a meditar en la afirmación hipotética de que la estabilidad hemodinámica puede ser garantizada por el remifentanil antes que el fentanilo como hasta ahora se había considerado. Observando los gráficos que resumen los resultados de las tablas 3 al 6, en las que se muestran las variaciones de las constantes hemodinámicas de los dos opioides, se puede deducir que la característica principal del remifentanil no es precisamente la estabilidad hemodinámica, que hasta ahora parece estar más asegurada por el fentanilo, sino la capacidad de atenuar más efectivamente la respuesta hemodinámica

a la laringoscopia procedimiento que hasta antes de la utilización de los opioides en anestesiología era muy tomado en cuenta y muy temido por su alta reflexogenidad y comprobada acción liberadora de catecolaminas que producen elevaciones de la frecuencia cardíaca y de la presión sanguínea con serias repercusiones a nivel de la presión intracerebral y circulación coronaria, aspectos de consideración especial en pacientes críticos.

De otro lado, la propiedad bradicardizante e hipotensora del remifentanil no tiene que verse como una desventaja sino más bien dentro de dos consideraciones: a) se trata de un fármaco de gran poder analgésico cuyas propiedades colinomiméticas, comunes a la mayor parte de opioides, parecen ir en relación directamente proporcional, y b) su manejo implica mayores precauciones sobre todo en pacientes descompensados sometidos a procedimientos quirúrgicos de urgencia y en donde la hemodinamia se vuelve impredecible como en los estados de shock hipovolémico.

La medición de la oximetría de pulso es un dato que proporciona una buena orientación clínica sobre la repercusión de los opioides a nivel del sistema nervioso central, específicamente en el centro de la respiración. Una de las principales precauciones con el uso de los opioides en el ambiente extrahospitalario sigue siendo la posibilidad de depresión respiratoria. El mecanismo de ocurrencia está explicado por dos causas: 1) produce depresión del centro respiratorio a nivel del bulbo raquídeo y 2) produce insensibilidad del centro de la respiración al estímulo que normalmente significa la hipercapnea para activar el automatismo respiratorio. En la sala de operaciones y bajo la responsabilidad de un anestesiólogo la depresión respiratoria no representa amenaza alguna porque la inmediata ventilación con oxígeno a presión positiva mediante mascarilla facial es suficiente para evitarla; aun en casos de presentarse rigidez torácica y el temido tórax leñoso, asociado generalmente a la inyección intravenosa rápida de altas dosis de opioides, la administración de un agente relajante muscular permite el manejo adecuado y seguro de la vía aérea.

Al respecto, el promedio de saturación de oxígeno en ambos grupos de pacientes fue bajo, $94,8 \pm 3,6$ por ciento para el remifentanil y $95,7 \pm 2,5$ por ciento para el fentanilo, sin embargo estos valores no pueden considerarse indicativos de desaturación porque fueron tomados basalmente. Las mediciones posteriores, aunque con diferencias significativas entre los intervalos de tres minutos, no tendrían relación con

desaturación porque todos los pacientes se encontraban bajo la acción hipnótica del tiopental y ventilados con oxígeno al ciento por ciento con mascarilla facial. A los nueve minutos el promedio de oximetría fue significativamente mayor en ambos grupos situación esperada después de asegurar la vía aérea con la intubación de la tráquea.

Muchas investigaciones, similares a la nuestra, publicadas en la base de datos de la Biblioteca de Medicina de los EUA (PubMed, Medline) también han utilizado 1 µg/kg de peso de remifentanil frente a 4 µg/kg de peso de fentanilo, basados en cierta convicción de esperar una respuesta clínica similar, sin embargo, hasta hoy no se han publicado estudios de equipotencia entre estos dos opioides desde el punto de vista de la farmacología y podría ser que la dosis equipotente del fentanilo sea más alta. Por los resultados obtenidos y por la significancia clínica que esto conlleva será preciso esperar nueva información de la investigación. En este sentido, algunos reportes en la literatura especializada dan cuenta del uso de dosis más altas de fentanilo con mejores resultados sobre la estabilidad hemodinámica habida cuenta que las dosis de este opioide probadas clínicamente han llegado a ser de hasta 150 µg/kg de peso en la cirugía de corazón abierto y con circulación extracorpórea.

La inquietud por disponer de la mejor y más amplia información sobre el remifentanil ha motivado muchos estudios utilizándolo sólo o en combinación con el propofol, sevoflurano y desflurano y comparándolo con el fentanilo también combinado con los mismos fármacos. En la mayor parte de los resultados destaca su excelente analgesia y su gran capacidad para atenuar las respuestas adrenérgicas a la laringoscopia e intubación endotraqueal. Las conclusiones de los investigadores aún generan controversia en el plano de la estabilidad hemodinámica.

Por nuestra parte y atendiendo al concepto clásico de la fisiología humana terminaremos insistiendo que la hemodinamia será más estable cuanto menos modificaciones se produzca durante el acto transanestésico y transoperatorio y en este terreno parece que el fentanilo tiene un lugar asegurado para largo tiempo. De otro lado, el gran poder analgésico y la corta duración de su efecto otorgan al remifentanil un lugar preferencial para muchos procedimientos.

Esta última consideración recoge las conclusiones del trabajo de Pleym H. y colaboradores del Hospital Universitario St. Olav de Trondheim, Noruega, quienes encontraron algún grado de depresión cardíaca en el postoperatorio inmediato en pacientes de 55 a 70 años a quienes se administró remifentanilo suplementario vs placebo en dos grupos de pacientes bajo anestesia general balanceada con fentanilo+ isoflurano en cirugía de bypass de arteria coronaria (45).

En el paciente pediátrico la situación no se presenta muy alentadora según el estudio realizado en la Universidad de Toronto, Ontario, Canadá, en 60 niños de 2 a 6 años, intervenidos de cirugía dental bajo anestesia general. La conclusión de los investigadores fue que el fentanilo es más efectivo que el remifentanilo para prevenir incrementos en la velocidad del flujo sanguíneo cerebral durante la laringoscopia e intubación en niños (46).

Finalmente, cada fármaco está respaldado en su uso por sus propiedades y sólo es desplazado del arsenal terapéutico cuando demuestra desventajas frente a una nueva fórmula. No es el caso de las drogas que intervinieron en el estudio.

Nuestra investigación terminó en la UCPA en las dos horas siguientes al egreso del paciente de la sala quirúrgica y con la medición del nivel de sedación, según la escala de Ramsay. Para la incidencia del dolor postoperatorio inmediato el resultado mostrado en la tabla 7 también permite rechazar la hipótesis nula. El 2% de pacientes con dolor, en el grupo de fentanilo, frente al 20% del grupo de remifentanilo le confiere al fentanilo una significativa ventaja sobre el remifentanilo en la analgesia residual posquirúrgica lo que se relaciona clínicamente con el nivel de sedación medido por la Escala de Ramsay cuyo valor promedio fue más bajo para el grupo de remifentanilo que debe interpretarse como un paciente más vigil aunque con más posibilidades de sentir dolor.

Es innegable que queda mucho terreno por explorar en el campo de la anestesia general balanceada y la generación de nuevos conocimientos estará supeditada a los resultados de la investigación de otras características que desconocemos aún en los compuestos en uso o en nuevas fórmulas que puedan producirse.

CAPÍTULO VII

7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

7.1. CONCLUSIONES

Según los resultados de nuestro estudio y la información que orienta el ejercicio clínico de la anestesiología, las siguientes consideraciones son aplicables a nuestra intervención:

- Tanto el fentanilo como el remifentanilo son opioides que han revolucionado el arsenal farmacológico de la anestesiología clínica y su bondad principal es la gran potencia analgésica y en el caso del remifentanil, su corta duración.
- Dependiente de su poder analgésico estas drogas han demostrado, en innumerables estudios clínicos, una excelente capacidad para atenuar la respuesta adrenérgica a la laringoscopia e intubación endotraqueal en el período de inducción a la anestesia general balanceada, esto es particularmente válido para el remifentanilo.
- La potencia analgésica del remifentanilo parece ir en relación directamente proporcional con sus propiedades colinomiméticas y parasimpaticomiméticas. Esto explicaría la alta incidencia de bradicardia e hipotensión a dosis entre 0,50 y 1 µg/kg de peso en infusión permanente.
- La protección neurovegetativa de los opioides en general es un criterio de mucha validez clínica a la hora de seleccionarlos para su inclusión en los esquemas de anestesia general balanceada. En este aspecto parece que el fentanilo mantiene una preferencia respaldada por un amplio uso sin que se hayan reportado hasta hoy eventos fatales.
- Frente a la decisión de atribuir mejor estabilidad hemodinámica a alguno de los opioides en particular resulta difícil un criterio concluyente. La realización de más estudios clínicos y la vigencia de los conceptos de la fisiología humana podrán, más temprano que tarde, aclarar estas inquietudes que a la final

determinarán la confiabilidad de los medicamentos utilizados en anestesiología, una especialidad críticamente delicada.

- Un criterio relevante al momento de elegir un compuesto anestésico sigue siendo la capacidad de devolver al paciente el sensorio y la reconexión con el entorno tan pronto se suspenda su administración. En este sentido el remifentanil tiene una indiscutible ventaja al producir un despertar casi inmediato aun a expensas de que el paciente enfrente inmediatamente el dolor si no se han tomado las precauciones analgésicas. Por su parte el fentanilo mantiene buena analgesia residual con un estado de sedación dependiente de las dosis utilizados. En todo caso, la utilización de cualesquiera de estos opioides requiere de la selección adecuada del paciente en atención a los efectos muy conocidos y por tanto esperados en ambos compuestos.
- Toda investigación, independiente del objetivo y del diseño con que se realice, siempre aportará con nueva información. Ésta tendrá la oportunidad de convertirse en un conocimiento científico tanto más sea el resultado de haber cumplido con los rigores metodológicos impuestos en el proyecto que lo generó.
- Estamos seguros que nuestros resultados son confiables desde el punto de vista del análisis estadístico, por ende la reafirmación de las propiedades del medicamento usado en este ensayo también constituyen un aporte al conocimiento de la especialidad anestesiológica.
- La validez de los resultados del trabajo se supeditan al cumplimiento del enunciado hipotético del proyecto. Esta validez, sin embargo, puede ser temporal hasta que estudios analíticos más amplios reafirmen o modifiquen los conceptos.

7.2. RECOMENDACIONES

- Para que la información proporcionada por los estudios biomédicos sea parte del conocimiento la investigación debe ser confiable. Esta recomendación debe ser tomada muy en cuenta a la hora de poner en vigencia ciertos conceptos que

podrían estar en conflicto, por no estar avalados por la evidencia científica o por ser únicamente apreciaciones o preferencias personales resultantes del ejercicio de una profesión.

- Uno de estos conceptos en conflicto parece ser la estabilidad hemodinámica que en teoría significaría inalterabilidad de las constantes cardiovasculares frecuencia cardíaca, presión sanguínea y circulación capilar en un paciente sometido a un tratamiento quirúrgico bajo anestesia general y que hasta hoy no parece existir el fármaco ideal que lo produzca. Las drogas que mejor han demostrado esta propiedad son los opioides, sin embargo, el paciente y el procedimiento en los que se utilicen debe ser seleccionados adecuadamente y atendiendo las particularidades individuales. Este criterio debe estar en directa relación con la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos utilizados.
- Sobre el aspecto del despertar anestésico, en el que el remifentanilo tiene una significativa ventaja sobre los demás opioides utilizados hasta hoy en la práctica clínica, la recomendación indispensable para el uso del fentanilo es que debe ser suspendido de 10 a 20 minutos antes de la terminación del procedimiento quirúrgico en caso estar administrándose mediante infusión y en caso de administración en dosis intermitentes la última de éstas debe ser utilizada con la misma consideración de tiempo, sin perjuicio de que pueda necesitarse dosis bajas de naloxona para antagonizar el efecto depresor respiratorio.
- La recomendación final siempre será para la Universidad. La realización de la investigación biomédica, tanto clínica como epidemiológica debe ser apoyada desde los estamentos administrativos y con la finalidad de obtener siempre una información válida. El espíritu de la universidad se mantendrá vigente únicamente cuando la investigación crezca.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Duke J. Rosenberg, S.G. Secretos de la Anestesia. 1ra ed. México, D.F. Ed. McGraw-Hill Interamericana. 1997. pp. 76-79.
2. Hurford WE, Bailin M, Davison J, Haspel K, Rosow C. Massachusetts General Hospital procedimientos en anestesia. 5ta. ed. Madrid – España. Ed. Marbán. 2000. pp. 11, 198, 199, 208-214, 219, 223-231, 693, 716.
3. Collins V. Anestesiología. 2da edición. México D.F. Ed. Interamericana. 1979. pp. 139, 206, 207, 381.
4. Karanikolas M, Swarm R. Tendencias actuales en el tratamiento del dolor perioperatorio. Clínicas de Anestesiología de Norteamérica. Editorial McGraw-Hill Interamericana. México. Octubre, 2000; 3: 547-563.
5. Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Volumen 1. 8va edición en español México D.F. Ed. McGraw-Hill Interamericana. 1996. pp. 557, 558, 560, 570-572.
6. Gonzalez A, Lopera, W. Arango, A. Manual de terapéutica médica. Fundamentos de Medicina. 8va ed. Medellín, Colombia. Ed. Corporación para Investigaciones Biológicas. 1998. pp. 380, 384-386.
7. Redmon M, Florence B, Glass P. Modalidades analgésicas eficaces en los pacientes ambulatorios. Clínicas de Anestesiología de Norteamérica. Editorial McGraw-Hill Interamericana. México. Octubre, 2003; 2: 321-335.
8. Vanegas A. Anestesia intravenosa. 1ra edición. Editorial Panamericana. Bogotá, Colombia. 2003. pp. 307-317.
9. D'Amours, R. Ferrante, F. Fármacos perioperatorios y tratamiento del dolor posoperatorio. Clínicas de Anestesiología de Norteamérica. Editorial McGraw-Hill Interamericana. México. Octubre, 1997; 2: 261-274.
10. Hernandez P, Poza M. De la Anestesiología a las Anestesiologías: Vocación y especialización. Revista Española de Anestesiología y Reanimación. 2003; 50 (8): 379-380.
11. Villalonga A. La anestesia en las primeras décadas del siglo XXI. Revista Española de Anestesiología y Reanimación. 2000; 47 (1): 1-3.
12. Fundamentos de Medicina. Manual de Terapéutica Médica. Octava edición. Corporación para investigaciones biológicas. Medellín, Colombia. 1998. pp. 380, 384-386.
13. Katzum G. Farmacología Básica y Clínica. Novena edición en español. Editorial El Manual Moderno S.A. México D.F. 2005. pp. 497-498.
14. Pensado A, Rama , Molins N, Figueira A, Vázquez A. Recuperación anestésica inmediata y función psicomotriz de los pacientes tras anestesia prolongada con desflurano, sevoflurano o isoflurano. Revista Española de Anestesiología y Reanimación. 2000; 47 (9): 386-392.
15. Joshi G. Técnicas por inhalación en anestesia ambulatoria. Clínicas de Anestesiología de Norteamérica. Editorial McGraw-Hill Interamericana. México. Octubre, 2003; 2: 255-261.

16. Hall J, Ebert T, Harmer M. Induction characteristics with 3% and 8% sevoflurane in adults: an evaluation of second stage of anaesthesia and its haemodynamic consequences. *Anaesthesia* 2000; 55: 545-550.
17. Tesniere A, Servin F. Técnicas intravenosas en anestesia ambulatoria. *Clínicas de Anestesiología de Norteamérica*. Editorial McGraw-Hill Interamericana. México. Octubre, 2003; 2: 265-277.
18. McNiece, W. Análisis del costo de fármacos en anestesia. *Clínicas de Anestesiología de Norteamérica*. Editorial McGraw-Hill Interamericana. México. Octubre, 1996; 3: 513-527.
19. Torres M, Calderón E, Velásquez A. Remifentanilo. Indicaciones en anestesia. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 1999; 46 (2): 75-80.
20. Gambús P, Schnider T, Minto C. Caracterización del perfil de dosificación del remifentanilo mediante simulación con ordenador: estudio comparativo con fentanilo y alfentanilo. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 1998; 45 (8): 317-325.
21. McGrath, B. Cheng, F. Recuperación posoperatoria y alta. *Clínicas de Anestesiología de Norteamérica*. Editorial McGraw-Hill Interamericana. México. Octubre, 2003; 2: 359-374.
22. Chico A, Rodríguez J, Pacheco A, Farazo M. estudio comparativo de los tiempos de recuperación y función psicomotriz tras anestesia con desflurano o isoflurano. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 1998; 45 (5): 184-188.
23. Calderón E, De Antonio P, Pernia A, Garcia D, Calderon-Pla, Torres E. Depresión respiratoria tras analgesia postoperatoria con remifentanilo. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 1999; 46 (6): 272-273.
24. Jaffe R. Samuels, S. *Anestesia con procedimientos en el quirófano*. 3ra edición. España. Editorial Marbán. 2006. pp. xxi
25. Lloréis H. Inducción anestésica de secuencia rápida. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 2003; 50 (2): 87-96.
26. Brugna E. *Dinámica de la anestesia general*. Abbot Laboratorios del Ecuador Cia. Lta. pp. 1-2.
27. Flórez J, Armijo J, Mediavilla A. *Farmacología Humana* 3ra edición. Ed. PLM. S.A. Masson Multimedia. Bogotá, Colombia. 2001. pp. 435, 436.
28. Maurtua MA, Deogaonkar A, Bakri MH, Mascha E, Na J, Foss J, Sessler DI, Lotto M, Ebrahim Z, Schubert A. Dosing of remifentanil to prevent movement during craniotomy in the absence of neuromuscular blockade. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2008 Oct;20(4):221-5.
29. Komatsu R, Turan AM, Orhan-Sungur M, McGuire J, Radke OC, Apfel CC. Remifentanil for general anaesthesia: a systematic review. *Anaesthesia*. 2007 Dec;62(12):1266-80.
30. Rathjen T, Bockmühl U, Greim CA. Modern anesthesiologic concepts supporting paranasal sinus surgery. *Laryngorhinootologie*. 2006 Jan;85(1):20-3.
31. Ramsay M, Savege T, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxolone-alphadolone. *BMJ* 1974;2(920):656-59.
32. Sanz Ortiz J. Eficacia de la escalera analgésica de la OMS en la unidad de cuidados paliativos. *Medicina Paliativa*. Vol.1. N.1. 1994.

33. Hussain AM, Sultan ST. Efficacy of fentanyl and esmolol in the prevention of haemodynamic response to laryngoscopy and endotracheal intubation. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2005;15(8):454-7.
34. Feng CK, Chan KH, Liu KN, Or CH, Lee TY. A comparison of lidocaine, fentanyl, and esmolol for attenuation of cardiovascular response to laryngoscopy and tracheal intubation. *Acta Anaesthesiol Sin* 1996;34(3):172.
35. Sirohi S, Dighe SV, Walker EA, Yoburn BC. The analgesic efficacy of fentanyl: relationship to tolerance and mu-opioid receptor regulation. *Pharmacol Biochem Behav.* 2008;91(1):115-20.
36. Chan KW, Duttory A, Yoburn BC. Magnitude of tolerance to fentanyl is independent of mu-opioid receptor density. *Eur J Pharmacol.* 1997;319(2):225-8.
37. Sirohi S, Dighe SV, Walker EA, Yoburn BC. The analgesic efficacy of fentanyl: relationship to tolerance and mu-opioid receptor regulation. *Pharmacol Biochem Behav.* 2008;91(1):115-20.
38. Nalda MA. De la Neuroleptoanalgesia a la Anestesia Analgésica. 2da. edición. Salvat Española de Ediciones 1980, Pags.79-83.
39. Bedirli N, Boyaci A, Akin A, Esmoğlu A. Comparison of the effects of fentanyl and remifentanyl on splanchnic tissue perfusion during cardiac surgery. *J Anesth.* 2007;21(1):94-8.
40. Mekis D, Kamenik M. A randomized controlled trial comparing remifentanyl and fentanyl for induction of anaesthesia in CABG surgery. *Wien Klin Wochenschr* 2004;116(14):484-8.
41. Knapik M, Knapik P, Nadziakiewicz P, Misiolek H, Saucha W, Walaszczyk M, Dvaczvrńska-Herman A. Comparison of remifentanyl or fentanyl administration during isoflurane anesthesia for coronary artery bypass surgery. *Med Sci Monit* 2006;12(8):133-8.
42. Möllhoff T, Herregod L, Moerman A, Blake D, MacAdams C, Demeyere R, Kirnö K, Dybvik T, Shaikh S; Remifentanyl Study Group. Comparative efficacy and safety of remifentanyl and fentanyl in 'fast track' coronary artery bypass graft surgery: a randomized, double-blind study. *Br J Anaesth* 2001;87(5):718-26.
43. Sator Katzenschlager SM, Oehmke MJ, Deusch E, Dolezal S, Heinze G, Wedrich A. Effects of remifentanyl and fentanyl in intraocular pressure during the maintenance and recovery of anaesthesia in patients undergoing non-ophthalmic surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2004;21(2):95-100.
44. Winterhalter M, Brandl K, Rahe-Meyer N, Osthaus A, Hecker H, Hagl C, Adams HA, Pipenbrocks S. Endocrine stress response and inflammatory activation during CABG surgery. A randomized trial comparing remifentanyl infusion to intermittent fentanyl. *Eur J Anaesthesiol* 2008;25(4):326-35.
45. Plevm H, Stenseth R, Wiseth R, Karevold A, Dale O. Supplemental remifentanyl during coronary artery bypass grafting is followed by a transient postoperative cardiac depression. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48(9):1155-62.
46. Abdallah C, Karsli C, Bissonnette B. Fentanyl is more effective than remifentanyl at preventing increases in cerebral blood flow velocity during intubation in children. *Can J Anaesth* 2002;49(10):1070-5.

ANEXOS

Anexo 1

Consentimiento informado

En la ciudad de Cuenca a los ____ días del mes de _____ del año 2008.

Yo _____, conozco que se está realizando una investigación científica, y estoy de acuerdo en recibir el procedimiento anestésico denominado: **ANESTESIA GENERAL BALANCEADA**, en la cual se determinarán los efectos del siguiente medicamento: _____; el mismo que se administrará durante mi operación denominada: _____, que es de carácter **PLANIFICADA**, porque sé que no atentará en contra de mi salud, y además:

1. Por la presente autorizo al médico Anestesiólogo Doctor _____ a administrar en mi persona, los anestésicos que se consideren necesarios.
2. Acepto que para la operación mencionada, el anestesiólogo me ha realizado una valoración clínica, indicado el periodo de ayuno y ha solicitado los exámenes necesarios, para que reciba el procedimiento anestésico inicialmente descrito.
3. Se me ha informado que, previo al ingreso al quirófano se me administrará de ser necesario, un medicamento que me tranquilizará.
4. El anestesiólogo me ha explicado en que consiste y como se realizará el procedimiento anestésico inicialmente descrito, además ha contestado mis preguntas y he recibido suficiente información y comprendido todas sus respuestas.
5. Reconozco que siempre hay riesgos para la vida y la salud asociados con la anestesia, y tales riesgos me han sido explicados por el anestesiólogo y se me ha informado que, se tomarán todas las precauciones para evitarlos.
6. Mientras dure el acto operatorio y anestésico, el anestesiólogo me cuidará sin abandonarme, y estaré adecuadamente vigilado de mis signos vitales con medios no invasivos, e invasivos si fuesen necesarios, y que me han sido debidamente explicados en que consisten.
7. Acepto se me transfunda productos sanguíneos o hemoderivados, si se consideran estrictamente necesarios, para salvaguardar mi vida o evitar un agravamiento de mi estado de salud.
8. Cuando termine la operación antes mencionada, recibiré control y manejo postoperatorio inmediato de los signos vitales y del dolor, en un sitio adecuado, hasta que esté totalmente recuperado.
9. Acepto el reglamento interno del Departamento de Anestesiología y me someto en todos sus puntos debidamente explicados y comprendidos.
10. Comprendo que puedo retirarme de esta investigación científica: Cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
11. Certifico que he leído y/o me han leído, y que comprendo lo anterior, que además todos los espacios en blanco han sido completados antes de mi firma y que al encontrarme en capacidad de expresar mi libre voluntad, presto libremente mi conformidad para participar en esta investigación científica.

Firma de paciente

Firma de Testigo

12. Certifico que, he explicado la naturaleza, propósitos, ventajas, riesgos y alternativas de la propuesta anestesia, y he contestado todas las preguntas. Considero que el (la) paciente comprende totalmente lo que he explicado.

Firma del Anestesiólogo

Anexo 2

Tabla de Números Aleatorios

11	19	15	5	9	0	6	13	7	2	16	1	12	18	4	17	10	8	3	14
14	12	0	1	19	8	7	17	11	18	2	15	5	9	4	16	10	6	13	3
5	17	2	4	16	19	10	11	14	7	12	15	1	18	6	9	0	3	13	8
8	13	3	12	10	5	17	2	6	7	16	19	0	1	4	11	14	15	18	9
11	6	8	0	1	10	13	18	12	14	17	7	4	5	3	9	19	16	2	15
17	18	3	6	9	15	14	5	4	19	2	1	0	8	11	13	7	12	10	16
14	19	13	16	1	9	18	0	5	15	4	12	10	11	2	3	8	6	7	17
0	3	2	13	7	8	19	12	5	9	16	6	4	17	15	14	1	11	18	10
11	19	2	6	12	15	17	0	10	3	4	14	7	5	16	13	1	8	9	18
13	18	9	6	5	17	19	0	8	10	15	7	11	3	12	4	16	1	2	14
9	3	4	17	18	2	13	14	15	11	0	8	1	7	6	19	16	12	10	5
2	9	17	12	6	19	14	4	1	7	5	3	10	13	0	18	8	15	11	16
14	8	11	2	13	6	5	0	10	12	19	4	16	15	9	17	7	18	1	3
5	9	11	3	7	14	19	15	0	17	2	12	18	4	13	16	10	1	6	8
3	19	11	17	18	10	6	4	14	2	1	16	9	5	7	8	12	13	0	15
13	3	9	1	2	7	0	15	19	4	14	10	12	6	5	1	17	16	18	8
0	5	18	12	3	11	8	15	6	16	9	4	7	2	19	17	14	10	1	13
10	15	0	16	7	5	5	13	12	1	17	3	9	14	11	8	6	18	2	19
2	16	13	19	8	6	17	9	14	4	12	3	1	11	5	15	0	10	7	18
18	15	5	11	6	3	14	13	7	0	9	17	2	1	8	10	12	19	4	16
9	14	3	6	16	1	0	11	4	2	10	12	19	13	7	15	18	8	17	5
15	18	4	12	1	7	11	10	5	17	14	8	2	0	3	6	9	19	13	16
12	1	7	13	19	8	6	4	10	14	0	18	15	9	17	16	11	2	5	3
15	11	3	10	14	9	16	2	5	17	18	19	4	6	13	1	8	0	7	12
1	17	16	10	15	18	0	7	11	9	2	14	3	5	13	12	6	4	19	8
5	9	16	12	6	17	19	15	2	14	11	0	3	10	8	18	1	4	7	13
9	8	0	7	4	17	19	3	5	6	13	15	16	10	11	12	1	14	2	18
9	2	17	7	16	14	5	15	19	8	13	6	0	4	18	3	10	11	1	12
9	4	14	1	5	0	6	10	15	17	8	16	19	18	7	2	11	13	3	12
6	4	17	14	16	2	1	8	15	11	3	0	10	18	5	13	19	7	12	9
11	6	14	13	10	4	7	18	19	12	15	2	8	5	17	3	1	16	9	0
17	2	14	8	4	11	9	12	3	18	6	13	1	19	7	0	16	5	10	15
1	11	5	9	4	17	14	7	6	12	0	10	19	15	8	16	3	13	2	18
8	19	5	15	9	14	4	1	18	16	11	0	3	12	17	13	7	10	2	6
12	11	6	18	7	13	3	2	14	19	10	9	16	0	4	15	5	8	17	1
17	7	11	4	3	15	16	9	8	0	5	18	10	19	2	13	12	14	1	6
7	11	18	0	17	19	15	12	10	5	8	3	9	13	4	14	1	2	16	6
5	8	0	2	3	13	15	19	6	18	1	10	9	12	14	16	4	7	17	11
15	11	1	12	7	14	13	19	2	16	10	6	18	8	3	17	0	5	4	9
8	1	9	10	6	15	4	19	0	18	2	7	16	13	5	3	11	14	17	12
13	1	17	14	11	16	3	5	7	9	0	15	19	6	18	12	4	10	8	2
3	12	9	4	6	15	5	16	17	18	7	2	19	11	14	8	1	13	10	0
10	3	8	15	2	16	19	4	1	5	13	14	6	7	11	0	17	12	18	9
16	5	9	1	15	18	17	12	10	19	8	13	6	11	4	14	7	3	0	2
19	1	9	16	3	11	8	15	4	13	12	18	0	10	7	5	2	14	5	17
0	10	3	5	13	17	19	8	7	16	14	9	11	12	4	6	2	18	15	1
3	16	15	13	7	9	0	2	18	14	5	10	17	4	19	11	12	1	8	6
14	16	15	7	4	17	2	10	3	1	8	11	18	0	19	12	6	13	5	9
3	1	17	18	19	0	5	9	14	10	8	2	15	4	12	6	16	7	13	11
11	17	13	19	16	18	2	15	1	8	7	10	14	6	0	9	4	5	3	12

Anexo 3

Formulario MSP HCU 018 del Ministerio de Salud Pública

ESTABLECIMIENTO: _____ LOCALIDAD: _____

APELLIDO PATERNO		MATERNO		NOMBRES				Nº DE LA HISTORIA CLINICA										
FECHA	EDAD	SEXO	Estatura	PESO	OCUPACION ACTUAL		SERVICIO	SALA	CAMA									
DIAGNOSTICO PREOPERATORIO			DIAGNOSTICO POST-OPERATORIO			OPERACION PROPUESTA												
CIRUJANO			AYUDANTES			OPERACION REALIZADA												
ANESTESISTA			AYUDANTES			INSTRUMENTADORA												
REGISTRO TRANS - ANESTESICO																		
AGENTES		HORA		15	30	45	15	30	45	15	30	45	15	30	45			
V Presión Arterial ● Pulso X Inducción ⊗ Incisión ⊗ Fin Anestesia Δ Temperatura ♀ Feto + Presvenosa ○ Respiración Espontánea ⊗ R. Controlad. ⊗ R. Asistida T Torniquete		220																
		21																
		200																
		190																
		180																
		170																
		160																
		150																
		140																
		130																
120																		
110																		
100																		
90																		
80																		
70																		
60																		
50																		
40																		
30																		
20																		
10																		
0																		
DROGAS ADMINISTRADAS																		
POSICIÓN																		
X	INDUCCION			4				8				DURACION ANESTESIA						
1				5				9				HS.	MIN.					
2				6				10				DURACION OPERACION						
3				7				11				HS.	MIN.					
TECNICAS				INFUSIONES				COMPLICACIONES OPERATORIAS										
GENERAL <input type="checkbox"/>		CONDUCTIVA <input type="checkbox"/>		D	DEXTROSAS cc		HIPOTENSION <input type="checkbox"/>		ARRITMIAS <input type="checkbox"/>									
SISTEM. ABIERTO <input type="checkbox"/>		ASEPSIA DE PIEL		R	RINGER cc		DEPRESION RESPIRATORIA <input type="checkbox"/>		PERFORACION DURAMADRE <input type="checkbox"/>									
SISTEM. CERRADO <input type="checkbox"/>		CON.		S	SANGRE cc		DIFICULTAD TECNICA <input type="checkbox"/>		NAUSEAS - VOMITOS <input type="checkbox"/>									
SISTEM. SEMI-CERR. <input type="checkbox"/>		JABON		E	EXPANSORES cc		CONDUCTIVA INSUFICIENTE <input type="checkbox"/>		LARINGOESPASMO <input type="checkbox"/>									
APARATOS USADOS		RAQUIDEA <input type="checkbox"/>		TOTAL cc		APRO		CAMBIO DE TECNICA										
CIRC. <input type="checkbox"/> VAIVEN <input type="checkbox"/>		EPIDURAL <input type="checkbox"/>		HEMORRAGIA				COMENTARIOS:										
MASCARA <input type="checkbox"/>		SIMPLE <input type="checkbox"/>																
INTUB. OROTRAQUEAL		COTINUA <input type="checkbox"/>		APGAR														
RAPID <input type="checkbox"/> LENTA <input type="checkbox"/>		ALTURA PUNCION		1 MIN.	5 MIN.	10 MIN.	FETO MUERTO											
TUBO Nº		PUNCION LAT. <input type="checkbox"/>		TECNICAS ESPECIALES														
MANGUITO INFLAB.		LINEA MEDIA <input type="checkbox"/>																
TAPONAMIENTO <input type="checkbox"/>		AGUJA Nº																
ANST. TOPICA <input type="checkbox"/>		NIVEL		CONDUCIDO A: _____				FIRMA DEL ANESTESIOLOGO										
ANST. TRANSORAL <input type="checkbox"/>		HIPERBARA <input type="checkbox"/>		POR: _____ HORA _____														
		POSICION PACIENTE																

M.S.P. - H.C.U. - Form. 018

REGISTRO DE ANESTESIA

Anexo 4

ESCALA DE SEDACIÓN DE RAMSAY

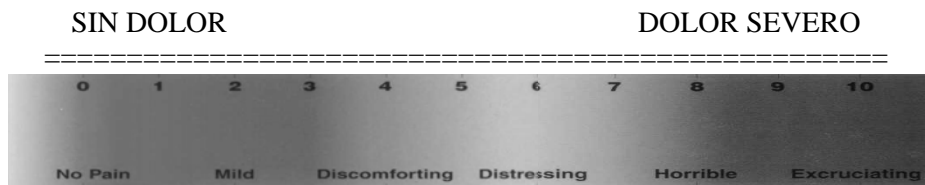
Ramsay M, Savege T, Simpson BR, Goodwin R: Controlled sedation with alphaxolone-alphadolone. BMJ 1974;2 (920):656-659.

NIVEL	DESCRIPCIÓN
1	Ansioso y/o agitado.
2	Cooperador, orientado y tranquilo.
3	Responde a la llamada.
4	Dormido, con rápida respuesta a la luz o al sonido.
5	Respuesta lenta a la luz o al sonido.
6	No hay respuesta.

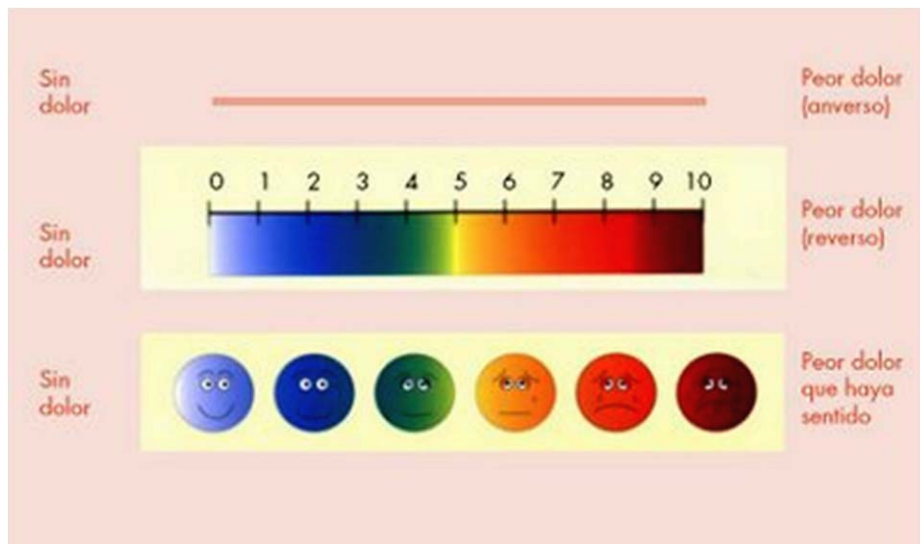
Anexo 5

ESCALA ANÁLOGA VISUAL (VAS) (32)

SIMPLE



A COLORES



Anexo 6

Sistema Cuantitativo de Aldrete (modificado), para saber el momento en que están listos los pacientes para ser dados de alta de la unidad de cuidados posanestésicos.

CRITERIOS PARA EL ALTA	Puntuación
ACTIVIDAD: capacidad de movimiento voluntario u obedecer órdenes	
Cuatro extremidades	2
Dos extremidades	1
Ninguna extremidad	0
RESPIRACIÓN	
Capacidad de respirar profundamente y toser sin limitaciones	2
Disnea, respiración superficial	1
Apnea	0
CIRCULACIÓN	
Presión arterial +/- 20 mm Hg del nivel preanestésico	2
Presión arterial +/- 20 a 50 mm Hg del nivel preanestésico	1
Presión arterial +/- 50 mm Hg del nivel preanestésico	0
CONCIENCIA	
Totalmente conciente	2
Si se le llama, despierta	1
No reacciona	0
SATURACIÓN DE OXÍGENO	
Capacidad de conservar la saturación de O ₂ con más de 92% al aire ambiente.	2
Necesita oxígeno para conservar su saturación > 90%	1
Saturación de O ₂ < 90% incluso con O ₂ complementario	0

Tomado de McGrath, B. Cheng, F. Recuperación posoperatoria y alta. Clínicas de Anestesiología de Norteamérica. Editorial McGraw-Hill Interamericana. México. Octubre, 2003; 2: 361.

Anexo 7

FORMULARIO PARA RECOPIACIÓN DE LA INFORMACIÓN

CÓDIGO

HCL SEXO EDAD ESTADO CIVIL ESCOLARIDAD

OCUPACIÓN RESIDENCIA PESO...kg.. TALLA m

HEMODINAMIA BASAL (MOMENTO 0)

FC PAS PAD SpO2

MOMENTO 1 (INDUCCIÓN)

FC PAS PAD SpO2

MOMENTO 2 (POST LARINGOSCOPIA E INTUBACIÓN ENDOTRAQUEAL)

FC PAS PAD SpO2

MINUTOS	5 MIN	15 MIN	25 MIN	35 MIN	45 MIN	55 MIN	65 MIN	75 MIN	85 MIN	95 MIN	105 MIN
FC											
PAS											
PAD											
SpO2											

MINUTOS	115 MIN	125 MIN	135 MIN	145 MIN	155 MIN	165 MIN	175 MIN	185 MIN	195 MIN	205 MIN	215 MIN
FC											
PAS											
PAD											
SpO2											

Ramsay en la UCPAP

EFFECTOS ADVERSOS:

Náusea Vómito Depresión Respiratoria Dolor

Anexo 8

GLOSARIO DE TÉRMINOS EMPLEADOS EN ESTA TESIS

- **Aleatorización**

Procedimiento de selección de los individuos para una muestra mediante números aleatorios. Comúnmente se utiliza un software de computadora para la generación de números aleatorios. La denominación inglesa *random* se ha convertido en un anglicismo de uso frecuente en muchas publicaciones.

- **Anestesia General Balanceada (AGB)**

Esquema de anestesia general utilizando diversos compuestos ideado para: utilizar todas las drogas anestésicas en menor dosis, obtener mejores efectos por sinergia de la acción farmacológica y disminuir los efectos tóxicos que ocurriría si se administra un medicamento en grandes dosis.

- **Asignación**

Procedimiento mediante el cual se destina (asigna) un individuo al grupo de estudio que le corresponde después de haber cumplido el proceso de aleatorización.

- **Clasificación ASA**

Determinación del estado físico de un individuo que será sometido a un procedimiento de anestesia para una intervención quirúrgica. Fue diseñado por la Sociedad Estadounidense de Anestesiología (American Society of Anesthesiology) y es aceptada en casi todo el mundo. Se utiliza para valorar las condiciones biológicas y fisiológicas del paciente en quien se deberá tomar las precauciones para evitar complicaciones.

- **Comparabilidad**

Condición indispensable que debe cumplirse en la investigación clínica controlada en la que uno o más grupos son intervenidos y otro grupo se convierte en control. La comparabilidad exige que las variables de control tengan valores similares entre los grupos comparados.

- **Contrastar**

Probar la hipótesis de trabajo o hipótesis alterna. Poner a prueba el conocimiento que motivó la investigación para demostrar si se cumple o no la hipótesis planteada. La contrastación de hipótesis en la investigación clínica es matemática y se basa en la significancia estadística pero confirmada con la significancia clínica.

- **Error alfa**

Margen de error aceptado convencionalmente por los investigadores al momento de analizar los resultados de un estudio. En la investigación biomédica este margen es del 5 por ciento ($P = 0.05$) pero puede ser mayor o menor en otras disciplinas científicas.

- **Error beta**

Margen de error fijado convencionalmente por los investigadores al valorar los resultados de una investigación. Está relacionada con la potencia estadística de la que es su valor complementario. Por convención, en los estudios biomédicos el margen máximo del error beta es del 20% ($\beta = 0,2$)

- **Estudio Fase IV**

Investigación que prueba la acción de un medicamento en el individuo humano después de que ha sido comercializado y se está usando por sus principales propiedades por las que fue aprobado e inscrito bajo registro sanitario en el país donde se expende. Los estudios de fase I a III son enteramente experimentales y se cumplen con restricciones sujetas a los convenios internacionales sobre investigación biomédica.

- **Extrapolación**

Posibilidad de aplicar los resultados obtenidos de un estudio a una población universo de la que se extrajo la muestra investigada. Los estudios clínicos tienen menor capacidad de extrapolación que los estudios epidemiológicos.

- **Farmacocinética**

La farmacocinética es la rama de la farmacología que estudia los procesos a los que un fármaco es sometido a través de su paso por el organismo. Trata de dilucidar qué sucede con un fármaco desde el momento que es administrado hasta su total eliminación del cuerpo. Al farmacólogo le interesa saber la evolución, es decir, las concentraciones del medicamento en el organismo, en función del tiempo y de la dosis. Son fundamentalmente cinco procesos y se recuerdan con el acrónimo LADME: liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción.

- **Farmacodinamia**

Es el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y de sus mecanismos de acción y la relación entre la concentración del fármaco y el efecto de éste sobre un organismo. Puede ser estudiada a diferentes niveles, es decir, submolecular, molecular, celular, a nivel de tejidos y órganos y a nivel del cuerpo entero, usando técnicas in vivo, post-mortem o in vitro. Por ser el estudio del modo como los fármacos afectan al cuerpo la farmacodinámica es opuesto a la farmacocinética. En términos generales, podría decirse que, la farmacodinámica es lo que un fármaco hace al organismo y la farmacocinética lo que el organismo hace con el fármaco.

- **Hemodinamia**

La hemodinamia es el estudio de la dinámica de la sangre en el organismo. En anestesiología, los criterios más utilizados y medibles periféricamente (manualmente y con monitores electrónicos) son la frecuencia cardíaca, la presión sanguínea y la oximetría de pulso.

- **Línea de base**

En la investigación clínica es la evaluación de los primeros resultados de comparar estadísticamente las variables de control del grupo intervenido y del grupo no intervenido para establecer la similitud de los grupos como condición indispensable para la validez de los resultados posteriores.

- **Opioide**

Cualquier agente que se une a receptores opioides situados principalmente en el sistema nervioso central y en el tracto gastrointestinal. Hay cuatro grandes clases de opioides: *péptidos opioides endógenos*, producidos en el cuerpo; *alcaloides del opio*, tales como morfina (el opioide prototípico) y codeína; *opioides semisintéticos*, tales como heroína y oxicodona; y opioides *sintéticos*, tales como petidina y metadona, que tienen una estructura no relacionada con los alcaloides del opio. El fentanilo y sus catorce derivados son fórmulas sintéticas que han dado origen a los compuestos de uso en anestesiología y tratamiento del dolor.

- **Potencia estadística**

Valor complementario del denominado error beta que se define como el margen de error fijado convencionalmente por los investigadores al valorar los resultados de un estudio. En la investigación clínica y sobre todo en la epidemiológica (analítica) la potencia estadística es directamente proporcional al tamaño de la muestra: a muestra más grande, mayor potencia estadística. Convencionalmente se ha fijado en el 80% como el mínimo para dar validez a los resultados de una investigación analítica.

- **Protección neurovegetativa**

Hace referencia a la propiedad que tiene un compuesto medicamentoso para inhibir las acciones neurovegetativas como: liberación de catecolaminas, reflejos vagales producidos por maniobras invasivas, etc.

- **Sesgo de selección**

Error sistemático que ocurre cuando los individuos que se estudian no son representativos de la población objetivo de la cual se extraerán las conclusiones. Cuando se define la muestra del estudio, siempre se debe considerar la posibilidad de sesgo de selección. Incluso, cuando las respuestas de los participantes son incompletas, es necesario cuantificar la magnitud del sesgo.