

Finalizado el presente trabajo, deseo expresar la eterna deuda con mis padres, que trabajaron mucho para que yo llegase hasta aquí y me animaron en todo momento.

A mi esposo; por su amor, apoyo, comprensión y paciencia.

A mis médicos adscritos por su gran apoyo en esta odisea, por su inestimable ayuda, su inagotable saber y esa energía que brindan a manos llenas. El enseñarme a trabajar duro y estar pendiente de todo.

Al Dr. Elio Albero Cordero que me acerco al tema de la tesis y fue una mano amiga en tiempos difíciles.

A la Dra. Anita Oliva Omaña que me enseñó a tener la actitud correcta ante los desafíos que se presentaron en mi residencia.

A mis compañeros residentes por su apoyo y amistad.

Al servicio de Anestesiología del Hospital General de Tijuana por permitirme realizar el presente trabajo de investigación.

Por ultimo a mis hermanos que siempre me han acompañado en el camino tanto en los días nublados como en los que ha lucido el sol.

Hoja de Firmas

Dra. María Luisa García Pérez
Jefa del Servicio de Anestesiología HGT.

Dr. Elio Alberto Cordero Escobar
Director de Tesis

Dra. Anita Oliva Omaña Sánchez
Profesor titular de la Especialidad
En Anestesiología. HGT

Dra. Leticia Falcón Noriega
Jefe de Enseñanza e Investigación HGT.

INDICE GENERAL .

CAPÍTULO I. ANTECEDENTES.....	01
CAPÍTULO II. MARCO TEORICO.....	14
CAPÍTULO III. JUSTIFICACION.....	48
CAPÍTULO IV. OBJETIVOS.....	49
CAPÍTULO V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	50
CAPÍTULO VI. MATERIAL Y METODOS.....	52
CAPÍTULO VII. RESULTADOS.....	58
CAPÍTULO VIII. CONCLUSIONES.....	59
CAPÍTULO IX. DISCUSION.....	61
CAPÍTULO X. ANEXOS.....	63
CAPITULO XI. BIBLIOGRAFIA.....	70

TITULO

“EFICACIA Y SEGURIDAD DE SUFENTANILO COMPARADO CON REMIFENTANILO EN ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL PARA COLECISTECTOMIA LAPAROSCOPICA”

Antecedentes

La anestesia total intravenosa (TIVA) es una técnica que utiliza solo fármacos intravenosos (i.v), para la inducción y el mantenimiento anestésico, evitando cualquier tipo de anestésico inhalatorio. La aplicación de la TIVA ha sido especialmente posible en los últimos años, gracias al desarrollo de fármacos i.v. de acción rápida y corta duración, en particular el Propofol y el Remifentanilo, lo que permite un mejor control del estado hipnótico/analgésico durante todo el procedimiento quirúrgico.

Ventajas

- Mínima depresión cardiovascular.
- Menor respuesta neurohumoral a la cirugía.

- Ausencia de desencadenantes de hipertermia maligna.
- Menor incidencia de náusea y vómitos postoperatorio.
- Evita efectos deletéreos de los agentes volátiles, ej. Hepatotoxicidad...

Desventajas

- Son necesarias mayores dosis de agentes i.v. respecto a t. balanceadas.
- Errores de administración pueden producir acumulación significativa del fármaco.
- Debido a la variación interindividual la respuesta a la dosificación de los i.v. es variable, de forma que la recuperación anestésica no es fácilmente predecible.
- El despertar intraoperatorio es una de las mayores inquietudes de la TIVA, sin embargo la introducción de la monitorización de la profundidad anestésica, ej. el BIS, parece haber solucionado este problema.

Características del fármaco hipnótico ideal

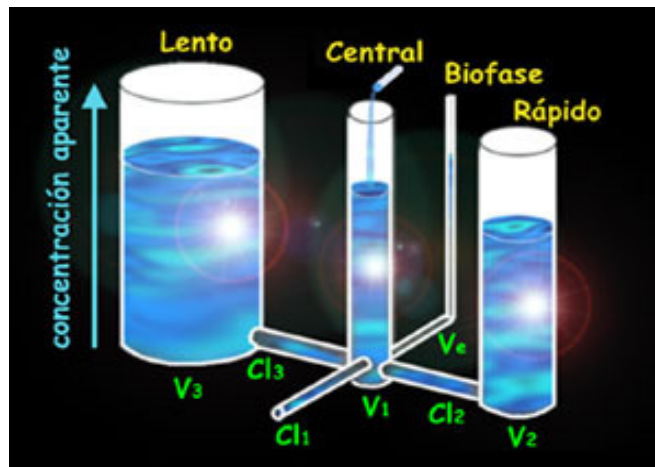
- Corta vida media dependiente del contexto.
- Velocidad de acceso y salida de la biofase elevada (Keo).
- $t_{1/2Keo}$ (min) corto.
- Ausencia de metabolitos activos.
- Eliminación órgano independiente.
- Ausencia de liberación de histamina.

Características del opiáceo ideal

- Corta vida media dependiente del contexto.
- Velocidad de acceso y salida de la biofase elevada (K_{eo}).
- $t_{1/2K_{eo}}$ (min) corto.
- Ausencia de metabolitos activos.
- Eliminación órgano independiente.
- Ausencia de liberación de histamina.
- Ausencia de náusea y vómito en el postoperatorio

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA EN LOS ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS

La mayor parte de los fármacos utilizados en anestesiología se “comportan” según un modelo tricompartmental. En el compartimento central V_1 está integrado por los órganos con mayor irrigación: cerebro, corazón, riñones, recibe el 75% del gasto cardíaco. En este compartimento está integrado el compartimento del efecto o biofase en el caso de los anestésicos generales y de los hipnóticos y es también donde ocurre el aclaramiento central o metabólico: biotransformación hepática y eliminación renal. También se desarrolla el aclaramiento intercompartmental por el “paso” del fármaco a los otros compartimentos.



Modelo Tricompartimental (Figura nº 1)

El compartimento periférico “rápido” V2 constituido por la masa muscular y el compartimento periférico “lento” V3 constituido por los tejidos más pobremente irrigados: piel, grasa., la importancia de este último deriva en que a pesar de estar pobremente perfundido constituye un gran reservorio de los fármacos liposolubles.

El aclaramiento intercompartimental se produce tras la administración en el compartimento central de la siguiente manera :

V1 hacia el V2 , y posteriormente del V1 hacia el V3. El equilibrio entre los tres compartimentos se conoce como el estado estacionario.

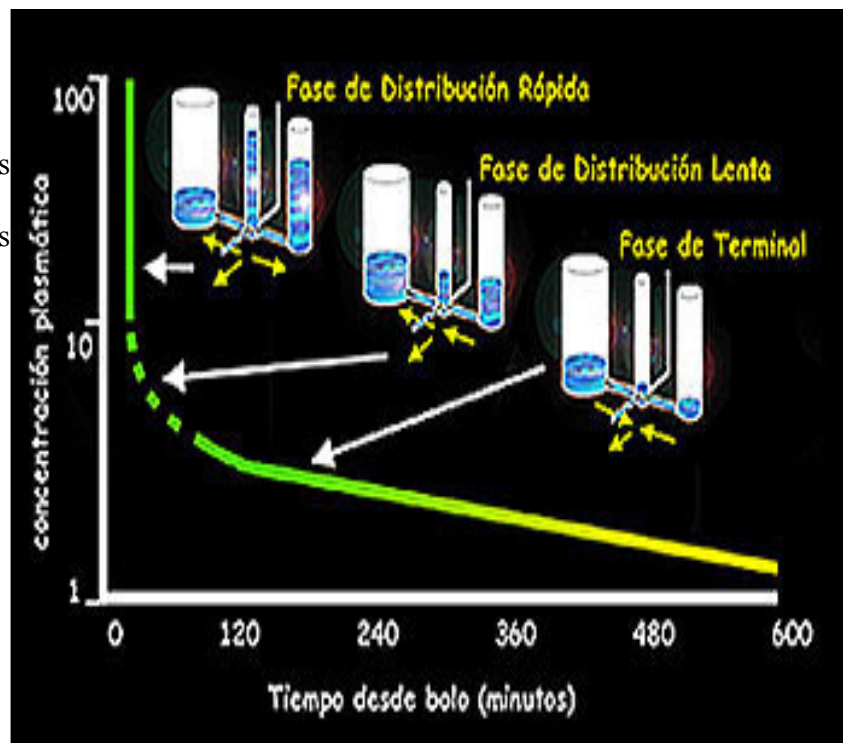
Tras la administración en el compartimento central (V1) comienza inmediatamente tres fases de gran importancia:

1ª - Fase de distribución rápida (a) hacia los tejidos peor irrigados

2ª - Fase de distribución lenta (b) que se caracteriza por el transvase del fármaco del V1 al V3 y también por el retorno del V1 al V2

3ª - Fase de eliminación o terminal (g) en la cual se produce el retorno desde V2 y V3 hacia el compartimento central V1 y es precisamente en este retorno cuando pueden aparecer los procesos de remorfinitización, recurarización etc. Por otro lado es en esta fase cuando se desarrollan la mayor parte del aclaramiento metabólico o central.

Evolución de las
Concentraciones
Plasmáticas
(Figura 2)



Si bien para los fármacos en general tiene gran valor el tiempo de vida media, en el caso de las perfusiones de fármacos utilizados en anestesia se ha demostrado que este valor no se corresponde con la recuperación de los efectos clínicos; los pacientes después de suspender la perfusión se recuperaban antes; en un tiempo que no concordaba con el clásico citado anteriormente.

Por ello se definió el “tiempo de vida media dependiente del contexto”(VMDC) que se define como el tiempo necesario para que la concentración plasmática de un fármaco que ha sido administrado mediante una infusión continua, la cual ha sido infundida para mantener una concentración plasmática (o en el efecto) estable, disminuya al 50% después de la suspensión de la perfusión en el cual se consideran dos aspectos fundamentales:

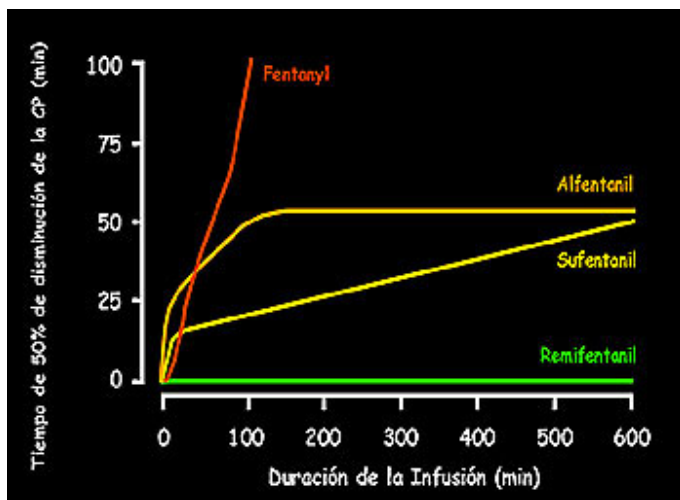
1 - El aclaramiento intercompartimental

2 - La duración de la perfusión (contexto). Lógicamente cuanto mayor sea la duración de la perfusión la VMDC será mayor.

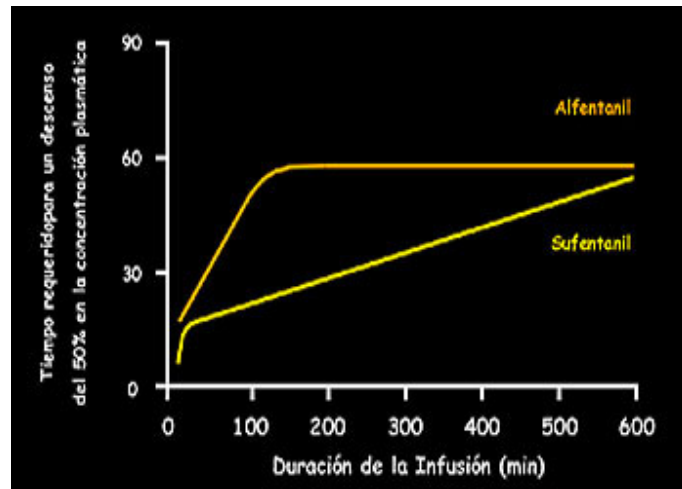
Mediante simulaciones por ordenador se han podido diseñar las gráficas para los diferentes hipnóticos cabe destacar que el propofol es el hipnótico ideal para ser administrado en infusión continua, ya que su VMDC se incrementa pero de una manera muy progresiva, de aquí que la recuperación tras su administración en infusión continua sea precoz.

Por otro lado también se han diseñado las gráficas para los opiáceos (figura 4) observándose que el remifentanil es el único opiáceo cuya VMDC que oscila entre 3 min. - 5 min., es independiente de la duración de la infusión.

El siguiente opiáceo sería el sufentanil y el alfentanil. El fentanil no es un fármaco adecuado para su administración en infusión.



Declive de las Concentraciones Plasmáticas en un Modelo Tricompartimental. Vida Media Dependiente del Contexto (Figuras 3-4)



Es bien conocido que los fármacos no ejercen su efecto en el plasma, que actúa como un mero transportador. Los efectos clínicos observados dependen de la unión del fármaco al receptor, que en el caso de los hipnóticos y analgésicos están localizados en el sistema nervioso central.

Dos son las constantes que definen el acceso a la biofase:

1°.- $t_{1/2\text{ keo}}$ que es el tiempo que tarda en acceder y abandonar un fármaco la biofase y por lo tanto cuanto mayor sea su valor antes comenzará (con mayor rapidez) su efecto clínico pero también cesará de una manera precoz.

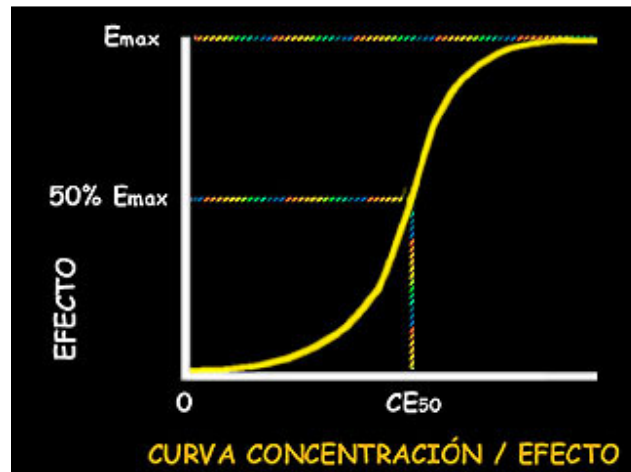
2°.- $t_{1/2\text{ keo}}$ que es tiempo que tras una infusión tarda en alcanzar en la biofase, el 50% de la concentración plasmática. Este valor es de una gran importancia ya que en 4-5 veces el mismo se obtiene el estado estacionario.

Parámetros de los Fármacos Utilizados en Anestesia

Fármaco	Ke0 (min)	T1/2Ke0 (min)
Tiopental	0,59	1,17
Propofol	0,2	3,5
Ketamina	1,03	0,67
Midazolam	0,14	4,8
Fentanil	0,10	6,6
Alfentanil	0,77	0,9
Remifentanil	0,6	1,16
Sufentanil	0,11	6,2
Vecuronio	0,1	3,7
Atrocurio	0,1	5,9

Por lo tanto interesan fármacos con un elevado keo ya que su efecto clínico comienza precozmente, y un t1/2 keo corto ya que en 4-5 múltiplos se alcanza el estado estacionario

Está demostrado que desde el punto de vista clínico interesa conocer más la concentración en la biofase que la concentración plasmática . Ya se ha comentado que los fármacos ejercen su efecto clínico por que se unen a los receptores, alcanzando el efecto máximo a partir del cual y por mucho que se incremente la dosis no se obtiene una mayor respuesta. La curva dosis respuesta se ajustan a una gráfica sigmoidea en la cual en el eje de las abscisas se refleja la potencia que esta relacionada con la dosis, y en las ordenadas el efecto. La eficacia se relaciona con la capacidad de un fármaco para activar un sistema biológico, y la pendiente de la curva sigmoidea esta relacionada con el nº de receptores que deben estar activados para obtener un determinado efecto.



Una curva muy vertical indica que pequeños cambios en la dosis dan lugar a grandes variaciones en la respuesta, y otra más horizontal nos está indicando que se requieren grandes modificaciones en las dosis para observar variaciones en las respuestas. Este aspecto es de gran interés ya que nos permiten calcular las ventanas terapéuticas.

Marco teórico

PROPOFOL

Propiedades físicas

Es un alquifenol (2-6-diisopropilfenol) que tiene propiedades anestésicas. Es estable a temperatura ambiente e insensible a la luz pero es insoluble en agua. Debido a esto se utilizó en un principio el Cremofor-El como disolvente, pero la alta incidencia de reacciones anafilácticas obligó a una nueva reformulación en una emulsión con lecitina de huevo al 1% (tipo intralipid).

Efectos sobre el Sistema Nervioso Central

La inducción de la anestesia con Propofol es suave, rápida y con mínima excitación, muy similar a la del tiopental. La dosis usual requerida para obtener la pérdida de conciencia es de 1-3 mg/Kg. Esta dosis puede ser reducida utilizando bien opiáceos ó aminorando la velocidad de administración.

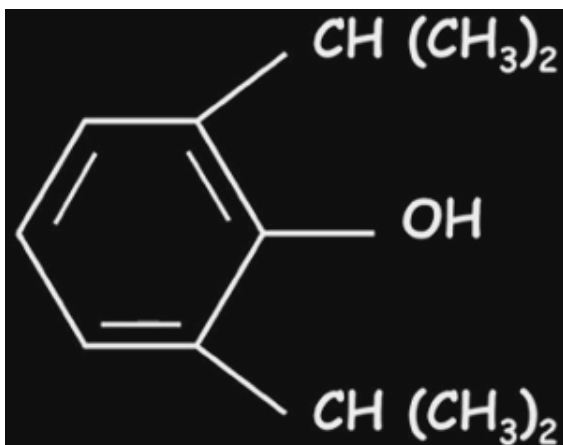


Figura 1 -Estructura del Propofol

Se han descrito movimientos excitatorios en niños, aunque su incidencia es menor que con los barbitúricos. La dosis de inducción anestésica permite la colocación de la mascarilla laríngea sin la necesidad de utilizar relajantes musculares. El Propofol, al igual que los barbitúricos, reduce el flujo sanguíneo y el metabolismo cerebral, así como la presión intracraneal. Es un potente antiemético, quizás debido a un mecanismo central que reduce la incidencia de vómitos postoperatorios. Este efecto se ha observado incluso a dosis subhipnóticas.

Efectos sobre el Sistema Cardiovascular

El Propofol disminuye la presión arterial, el gasto cardiaco y las resistencias vasculares sistémicas en mayor grado que dosis equipotentes de Tiopental. Tiene también un efecto inotrópico negativo pero en este caso menor que el producido por los barbitúricos.

Efectos sobre el Sistema respiratorio

El Propofol produce apnea con mayor incidencia durante la inducción anestésica que otros agentes. Este fármaco reduce el volumen tidal y disminuye la sensibilidad de la respuesta a la hipercapnia en mayor grado que el tiopental.

Otros Efectos

Puede causar dolor o disconfort significativo en el lugar de la inyección, esto se evita mezclando la emulsión con lidocaína (2ml 2%). Los niveles de Histamina y de la ACTH no son afectados por este hipnótico.

OPIACEOS

Los analgésicos opiáceos son esenciales para la supresión de las respuestas reflejas a los estímulos dolorosos quirúrgicos y anestésicos durante la TIVA.

Propiedades físicas - El representante principal es la Morfina, que tiene una estructura química rígida en forma de T y es un derivado del fenantreno o de la 4-fenilpiperidina. La morfina es un alcaloide pentacíclico existente en el opio, jugo extraído de la planta *Papaver Somniferum*, pero hoy en día se utilizan en anestesia los nuevos opiáceos sintéticos, el Fentanilo, Sufentanilo, Alfentanilo y en particular el Remifentanilo.

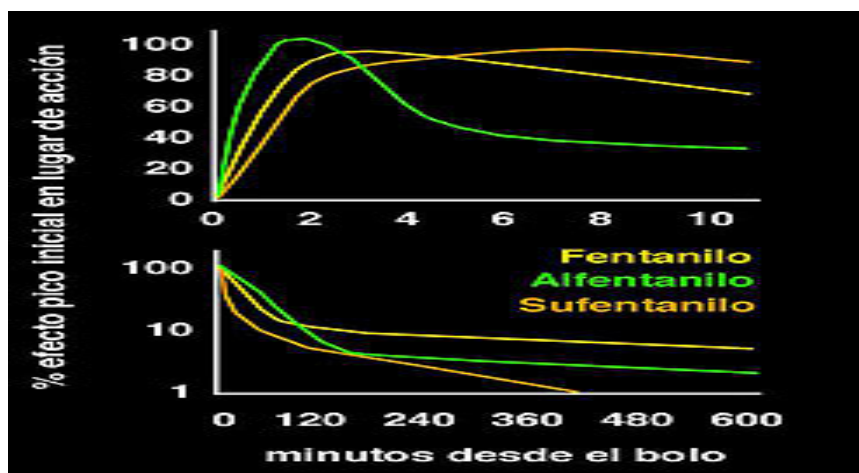
Efectos sobre el Sistema Nervioso Central - Los opiáceos mórficos se caracterizan por poseer afinidad selectiva a los receptores opioides, más concretamente sobre los receptores μ , situados a diversos niveles del sistema nervioso central, tanto sobre el sistema aferente que conduce la información nociceptiva, como sobre el sistema eferente que la controla. Estos fármacos producen analgesia profunda de forma rápida, pero no son anestésicos completos, y aunque se incrementen sus concentraciones no es posible un mayor efecto anestésico.

Efectos sobre el Sistema Cardiovascular - Los opiáceos en general, incluso en altas dosis, se caracterizan por aportar una buena estabilidad hemodinámica, de hecho su moderado efecto vasodilatador se traduce en un aumento del índice cardiaco.

Efectos sobre el Sistema Respiratorio - Los opiáceos son potentes depresores del Sistema Respiratorio, siendo este efecto dosis dependiente, traduciéndose en una reducción de la respuesta fisiológica a la hipercapnia, y cuando se administran i.v. en dosis moderadas o altas provoca apnea. Este efecto es mínimo cuando la vía de administración es oral o epidural.

Otros Efectos - Los opiáceos inducen con frecuencia náuseas y vómitos, y dependiendo de la dosis pueden producir hipertonia muscular de origen central. En el hombre pueden producir sedación, estupor o bien síntomas de bienestar y euforia. Algunos de ellos (morfina) , en relación con la dosis dan lugar a la liberación de histamina.

Efecto en el tiempo de la concentración de opiáceos en el lugar de acción tras un bolo, como porcentaje del efecto pico inicial. Para mantener una intensidad dada de actividad de un opiáceo habrá que mantener la concentración plasmática del opiáceo.



Efecto en el tiempo de la concentración de opiáceos en el lugar de acción tras un bolo, como porcentaje del efecto pico inicial. Para mantener una intensidad dada de actividad de un opiáceo habrá que mantener la concentración plasmática del opiáceo.

REMIFENTANILO

El Remifentanilo es un nuevo opiáceo de acción ultracorta, específicamente sintetizado para asegurar un comienzo de acción breve y obtener una recuperación rápida, prácticamente sin efectos adversos en el postoperatorio inmediato. Esta característica excepcional se debe a sus propiedades farmacocinéticas.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

El Remifentanilo, el clorhidrato del ester metílico del Acido 3-(4-metoxicarbonil-4-[(1-oxopropil)-fenilamino]-1-piperidina) propanóico, es un derivado fenilpiperina, con un peso molecular de 412,9 Daltons. Posee un enlace ester que le confiere una propiedad única y es

la de su rápida metabolización (hidrólisis) por las esterasas inespecíficas plasmáticas y tisulares.

El metabolito principal del Remifentanilo posee una vida media de eliminación mayor, pero unas 4.600 veces menos potente que el compuesto inicial, por lo que no influye en los efectos farmacológicos del Remifentanilo.

Presenta un volumen de distribución pequeño con una fijación a las proteínas plasmáticas del 70% de lo cual dos tercios se une a la α 1-glicoproteína ácida. La declinación de los niveles plasmáticos se ajusta a un modelo tricompartmental.

Su precoz inicio de acción está condicionado por su breve $T_{1/2 Ke0}$ que es de 1,5 minutos, lo que proporciona una mínima latencia entre la administración del fármaco y el comienzo de su efectos.

También se puede destacar en la farmacocinética del Remifentanilo su elevada tasa de aclaramiento, que es debido a la metabolización tan rápida antes comentada. La hidrólisis del Remifentanilo parece que no se afecta por ninguno de los inhibidores de las esterasas estudiadas hasta la fecha y que se utilizan en la práctica clínica.

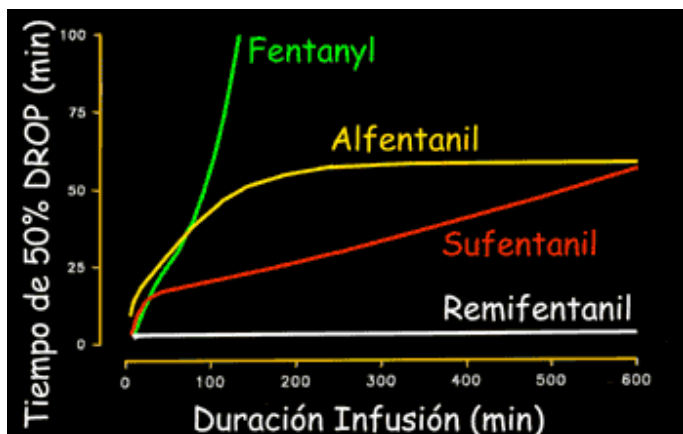
Tampoco parece que esté afectada la metabolización en aquellos pacientes que presentan “déficit de pseudocolinesterasa plasmática” (específica para la hidrólisis de succinil-colina) y puede ser administrado a estos pacientes sin riesgo alguno. La vida media de eliminación

se encuentra en un rango de 3 a 10 minutos y aparentemente es independiente de la función renal y hepática.

El metabolismo del Remifentanilo y su principal metabolito es independiente de la dosis y no hay evidencia de acumulación del fármaco y cambios en la intensidad de sus efectos tras dosis repetidas o infusión continua mantenida durante horas. La vida media sensible al contexto (figura 1) indica el tiempo necesario para que la concentración en el lugar del efecto (Biofase) disminuya un 50% tras suspender una infusión continua y se calcula que es de 3 a 5 minutos.

Esta propiedad es lo que le proporciona una característica clínica única: la brevedad en el cese de la duración de sus efectos una vez que se suspende la infusión, con lo cual tenemos ausencia de depresión respiratoria postoperatoria y desaparición precoz del efecto analgésico.

Por último cabe destacar que la farmacocinética del Remifentanilo no está alterada por las variables sexo, insuficiencia hepática y renal como ocurre con otros fármacos, en los ancianos conviene reducir la dosis ya que el aclaramiento está reducido. Parece que el único factor que aconseja realizar un ajuste es la obesidad (que precisa ajustar las dosis en base al peso ideal), ya que la obesidad disminuye el aclaramiento y prolonga el tiempo de eliminación de los opiáceos.



PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

El Remifentanilo es un agonista μ potente (tiene alta afinidad por los receptores μ y menor afinidad por los receptores delta y kappa) y por ello tiene propiedades similares a las de los otros opiáceos de su clase.

En cuanto a la potencia analgésica es similar a la del fentanilo y en cuanto a la del alfentanilo en bolus, es unas 20-30 veces más potente y en perfusión continua 10-20 veces más potente. Esto se observa porque la DE50 para la pérdida de consciencia con remifentanilo es de 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y la del alfentanilo es de 176 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Pero estos efectos analgésicos desaparecen precozmente una vez suspendida la perfusión, debido a las características farmacocinéticas antes comentadas.

Al igual que otros agonistas μ produce efectos hemodinámicos moderados, como la hipotensión y la bradicardia, lo cual puede ser beneficioso para atenuar la respuesta hemodinámica a los estímulos quirúrgicos. Se ha observado que la anestesia basada en Remifentanilo proporciona una buena estabilidad hemodinámica durante la cirugía.

En cuanto a la dinámica cerebral, los efectos sobre la PIC y el tono cerebrovascular son similares a los que producen el resto de los opiáceos. Causa depresión dosis-dependiente en el EEG. Desde el punto de vista respiratorio, produce depresión respiratoria dosis dependiente al igual que con otros opiáceos tradicionales, pero se distingue de ellos en la rápida recuperación de la función respiratoria tras la interrupción de la infusión (generalmente 3 minutos tras suspender la infusión). La depresión respiratoria puede aparecer a partir de dosis de 0,1 mg/kg/min en pacientes no estimulados. Obviamente el grado de depresión respiratoria está influenciado también por otros factores como la edad, el estado general basal, presencia de dolor, etc.

La rigidez del músculo esquelético, es un efecto conocido de todos los agonistas de los receptores μ , se ha visto que la rigidez con Remifentanilo es similar o discretamente superior a la que aparece con el alfentanilo.

Cuando se administra a dosis bajas o después de un agente hipnótico (propofol o tiopental) para inducir la anestesia, generalmente no produce rigidez muscular clínicamente significativa. Y por último en cuanto a la farmacodinamia, se ha visto que el Remifentanilo no libera histamina, incluso a dosis bolus de 30 mg/kg. Además como todos los opiáceos es antagonizado competitivamente por la Naloxona.

SISTEMAS DE INFUSIÓN

Durante mucho tiempo, los principales problemas de la anestesia total endovenosa (TIVA) han sido la falta de sistemas de infusión capaces de modificar la profundidad anestésica de una manera flexible, simple y/o precisa. Como es sabido, el propofol es uno de los fármacos más ampliamente empleados en la TIVA, por ello lo utilizaremos como fármaco base para explicar el desarrollo de modelos de infusión que resulten farmacocinéticamente correctos.

ADMINISTRACIÓN I.V. EN BOLO

La forma más clásica que conocemos para la administración de anestésicos endovenosos consiste en la utilización de una aguja conectada a una jeringa. Mediante este método, la técnica de anestesia total endovenosa se consigue a partir de un bolus endovenoso único durante la inducción, o bien, pequeñas dosis en forma de bolus intermitentes en la inducción y mantenimiento anestésico.

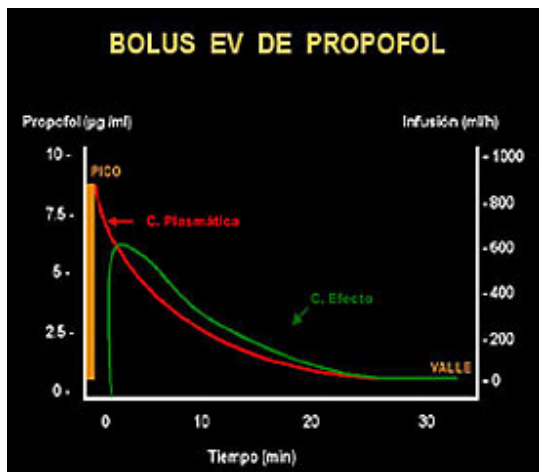
La constante variación de la concentración del fármaco en el tiempo (“picos y valles”) y de su efecto terapéutico, no lo convierten en el método más adecuado. La administración de

una dosis única de un fármaco provocaría una concentración plasmática alta e incontrolada (“pico”) con el consiguiente descenso rápido en el tiempo por redistribución (“valle”).

El resultado sería una excesiva concentración plasmática en el momento del “pico” con una mayor incidencia de efectos adversos y por el contrario, concentraciones insuficientes en el momento del “valle” para determinados estímulos quirúrgicos, lo que en cualquier caso, comportaría un nivel anestésico inadecuado que aumentaría la probabilidad de recuerdo al despertar.

Basándonos en conceptos farmacocinéticos, hemos de tener en cuenta que el plasma no es el lugar donde se produce el efecto del fármaco, sino en un hipotético compartimiento llamado biofase, o compartimiento–efecto a nivel cerebral.

De este modo, la concentración plasmática de un fármaco no se considerará una medida del efecto de dicho fármaco hasta que se establezca un equilibrio entre el plasma (concentración plasmática) y la biofase a nivel cerebral (concentración efecto). Por ejemplo, el tiempo de equilibrio concentración plasmática-efecto en un paciente de 70 Kg al que se le administra 2 mg/Kg de propofol es de 23 minutos. Tiempo excesivamente largo para una intervención en la que los estímulos quirúrgicos y las necesidades del paciente varían constantemente



ADMINISTRACIÓN i.v. DE FORMA CONTINUA. BOMBA PERISTÁLTICA DE INFUSIÓN

La capacidad de alcanzar y mantener una concentración terapéutica determinada se adquiriría con mayor facilidad utilizando dosis variables de infusión continua en lugar de la administración de bolus intermitentes. Al mismo tiempo, añadimos numerosas ventajas: a) mayor estabilidad hemodinámica; b) descenso en la incidencia de efectos secundarios o recuerdo al despertar; c) dosis totales más bajas de fármacos administrados y d) mayor rapidez en la recuperación de las funciones autonómicas.

Con la introducción de los primeros sistemas manuales de infusión se mejoraron los resultados clínicos, aunque todavía se consideraban modelos imprecisos y rígidos. Se optó por dos tipos de administración: 1) Bolus endovenoso inicial seguido de una infusión constante y 2) infusión constante desde el inicio sin administrar bolus adicionales.

Para la primera opción, Prys-Roberts incorporó un esquema manual de infusión conocido como 10-8-6. Consistía en un bolus inicial de 1mg/kg de propofol administrado en 20

segundos. Seguidamente se iniciaba una infusión de 10 mg/Kg/h durante 10 minutos, después 8 mg/Kg/h durante otros 10 minutos, y finalmente 6 mg/Kg/h.

Este esquema fue basado en un modelo farmacocinético tricompartmental y diseñado para alcanzar una concentración plasmática de propofol de 3-4 mcg/ml en 5 minutos manteniéndose posteriormente, en un nivel constante. Se consideró que era una concentración adecuada para alcanzar un nivel anestésico óptimo cuando se combinaba con N₂O y/o opioides.

El principal problema se presentaba cuando era necesario modificar la profundidad anestésica. Un aumento en el ritmo de infusión significaba un tiempo variable en alcanzar la nueva concentración plasmática y el tiempo de equilibrio plasma-biofase. Podía solucionarse, administrando un ritmo de infusión muy alto al inicio y reducir posteriormente la dosis, o bien, administrar un bolus de propofol al mismo tiempo que se aumentaba el ritmo de infusión.

Sin embargo, la concentración alcanzada con el bolus quizás, no era la adecuada ni el método el más conveniente. Si se optaba por un ritmo de infusión constante, sin bolus desde el inicio, el aumento de la concentración plasmática del fármaco era muy lento, aproximadamente 4-5 vidas medias antes de conseguir una concentración estable y un tiempo de equilibrio (plasma-cerebro) de aproximadamente 1 hora y 11 minutos para alcanzar una concentración de 4.4 mcg/ml de propofol, es decir, seguía siendo un método desfasado con el estímulo quirúrgico o las necesidades del paciente.

BOMBAS INFORMATIZADAS. SISTEMA TCI

El siguiente paso fue la incorporación de una calculadora en el interior del sistema capaz de realizar simples cálculos aritméticos a partir del peso y la concentración del fármaco. El anestesiólogo podía administrar el fármaco a partir de una dosis/ Kg o bien, dosis/ Kg / unidad de tiempo. En la actualidad, se ha perfeccionado el sistema a través de un software que añade la posibilidad de seleccionar un número determinado de fármacos y la concentración a la que se administran.

Partiendo de la premisa que el efecto de un fármaco viene determinado por su concentración se ha desarrollado un modelo que proporciona una concentración adecuada no sólo a nivel plasmático, sino también en el lugar donde realmente se produce el efecto, es decir, a nivel cerebral.

Existen dos métodos que pueden ser aplicados para este tipo de equipos automatizados: sistemas de control abierto (open loop control) o sistemas de circuito cerrado (closed loop-system) , todavía en fase de experimentación.

TCI (target controlled infusion system) es un sistema de infusión controlado por ordenador y programado mediante un modelo farmacocinético abierto, que alcanza y mantiene una concentración plasmática seleccionada por el anestesiólogo. El diseño final desarrollado para TCI y comercializado para ser utilizado por el momento, con propofol consiste en un ordenador integrado a un sistema de infusión de jeringa precargada que incorpora un mecanismo de identificación y concentración del fármaco.

A grandes rasgos, el programa de hardware utiliza la información farmacocinética que se deriva de un modelo tricompartmental de propofol que precisa de unos parámetros biométricos que el anesthesiólogo deberá introducir antes de iniciar la infusión (edad, peso, sexo, concentración plasmática seleccionada).

Un programa informático de cálculo realiza de forma rápida y repetida, los cálculos necesarios para determinar la velocidad necesaria para alcanzar y mantener una concentración plasmática determinada. Por último, el sistema dispone de un modelo matemático o algoritmo de precisión que predice con un margen de error aceptable, la concentración plasmática diana, calculada y concentración-efecto prácticamente a tiempo real.

BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

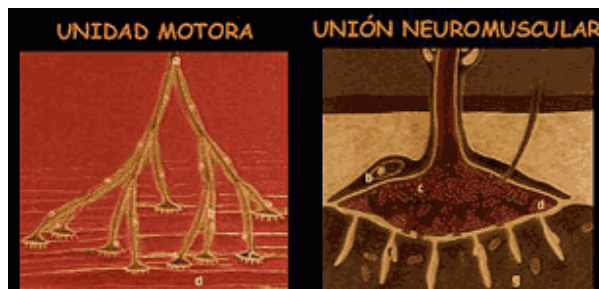
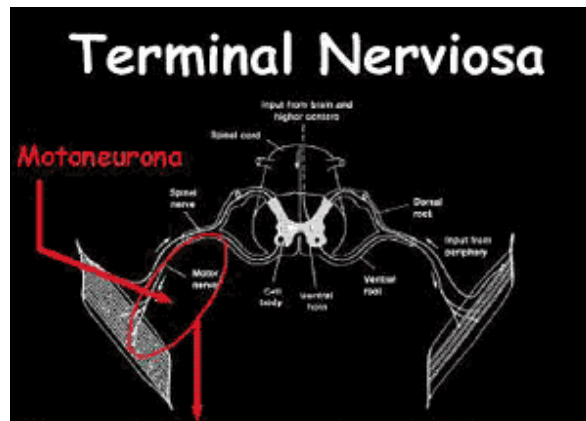
Los bloqueantes neuromusculares, especialmente los no despolarizantes (BNMND) son hoy día parte básica del curso de una anestesia general. Su empleo correcto es indispensable en determinadas intervenciones quirúrgicas. En la anestesia total intravenosa, el uso de los BNMND mantiene sus características habituales (facilidad de administración en dosis fraccionadas y posibilidad de antagonización).

Sin embargo, al eliminarse la potenciación ejercida por los anestésicos halogenados sobre el bloqueo neuromuscular (BNM), es recomendable su monitorización para mantener el grado de curarización apropiado durante la cirugía, sobre todo considerando que frecuentemente se administran en infusión continua.

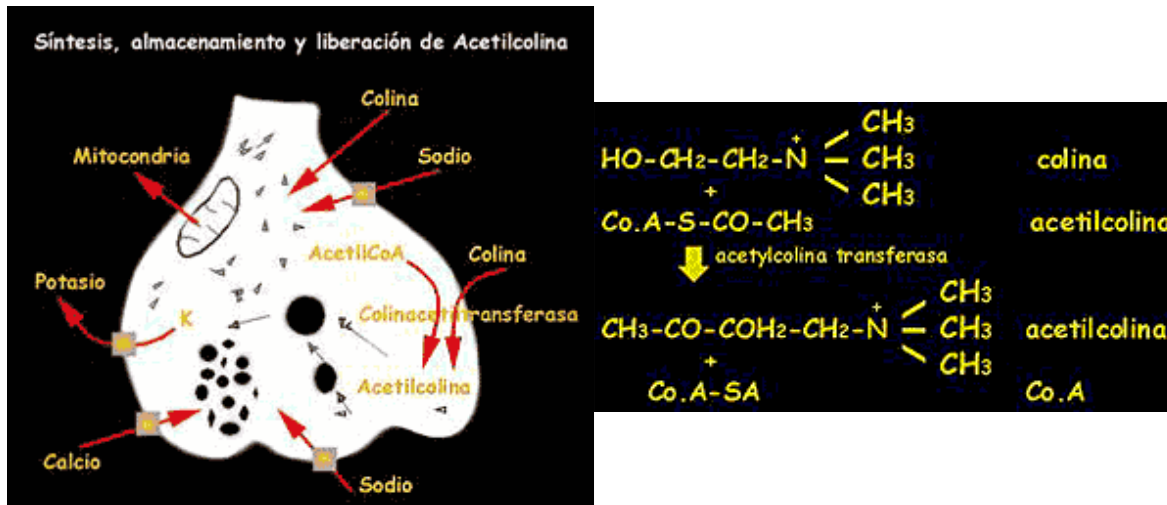
TRANSMISIÓN NEUROMUSCULAR

La fisiología de la transmisión neuromuscular es más compleja de lo supuesto inicialmente, donde los efectos inducidos por fármacos, pueden variar dependiendo de la dosis, el momento de su administración, la edad y condición física del paciente, las enfermedades o tratamientos coexistentes y el estado muscular. No es por tanto de extrañar la amplia variabilidad interindividual a los BNMND observada en ocasiones.

El impulso nervioso se transmite desde motoneuronas (asta ventral medular espinal o núcleos de los pares craneales) a través de axones altamente mielinizados. Cada axón se ramifica en la cercanía del músculo innervando numerosos miocitos (unidad motora).



En la terminal nerviosa se agrupan vesículas redondeadas que contienen acetilcolina sintetizada a partir de colina y acetilcoenzima A mediante la colinoacetiltransferasa



Estas vesículas, ancladas por un sistema de microtúbulos, se disponen limitando con una zona engrosada de membrana plasmática (zona activa), donde se fusionan las vesículas para liberar el neurotransmisor.

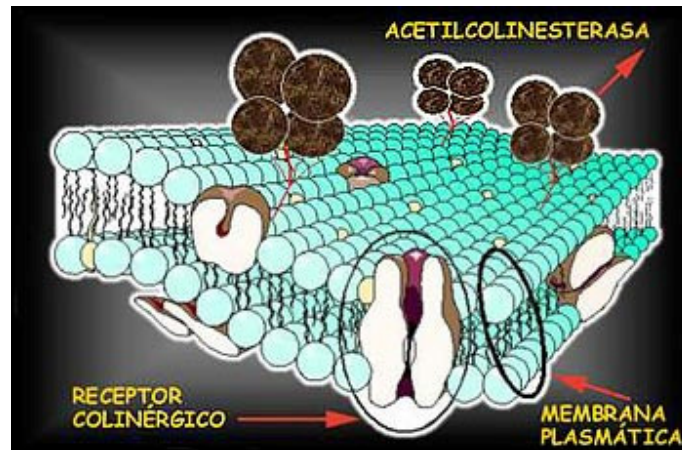
La terminal nerviosa está separada de la superficie del miocito por la hendidura intersináptica. La superficie muscular subyacente (placa terminal) está a su vez tachonada de numerosas invaginaciones, (hendiduras secundarias), a fin de incrementar el área de contacto con la terminación nerviosa.

En las zonas más superficiales de las hendiduras secundarias se agrupan los receptores colinérgicos, mientras que en las más profundas se sitúan los canales de sodio. El área de membrana plasmática muscular que circunda a la placa terminal (área periunional) es muy rica en canales de sodio.

El potencial de acción transmitido por el axón se detiene en el último nodo de Ranvier por ausencia de canales de sodio desde ese punto, despolarizándose distalmente gracias a la entrada de calcio a través de canales iónicos de calcio voltaje dependientes. Esto provoca la migración de vesículas de neurotransmisor, su fusión con la membrana plasmática y la liberación de acetilcolina a la hendidura intersináptica.

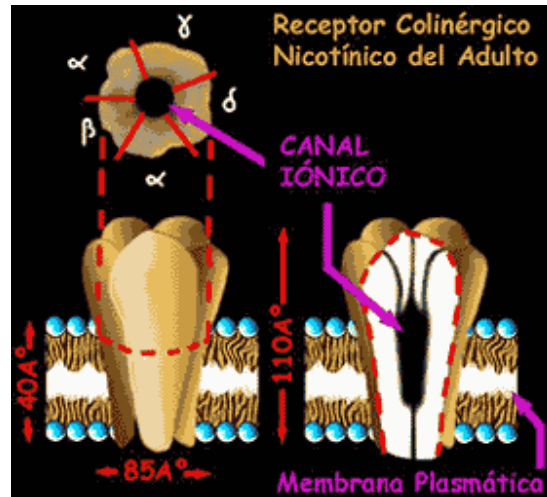
Junto a los canales de calcio de las zonas activas se encuentran los canales de potasio activados por calcio, de tal modo que la hiperpolarización de la membrana plasmática finaliza la liberación de acetilcolina.

Una vez liberada a la hendidura sináptica, las moléculas del neurotransmisor que no son destruidas de modo casi instantáneo por la acetilcolinesterasa reaccionan con el receptor colinérgico nicotínico de la unión neuromuscular.

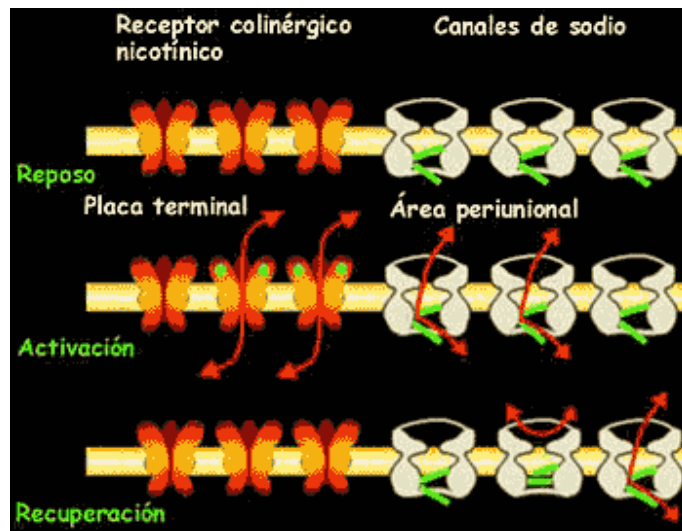


Estos receptores suelen asociarse en parejas, y constan de 5 subunidades proteicas (a (2), b, d y e). Atraviesan la membrana plasmática del miocito, configurando un canal que permite el paso de cationes o moléculas eléctricamente neutras con los cambios de configuración (al ocuparse las 2 subunidades alfa), produciéndose entrada de sodio y calcio al citoplasma y salida de potasio, generando un potencial de placa terminal que desencadena el inicio de la contracción muscular.

La apertura del canal es agonista-dependiente y no depende del tiempo de ocupación del sitio de unión de las subunidades alfa por el agonista. Además no se realiza de forma estándar, sino que puede variar en tiempo, en intensidad (apertura o cierre graduales), en calidad (seleccionando el paso de determinadas moléculas) o incluso con apertura y cierre intermitente



El potencial de placa terminal es capaz de despolarizar la membrana plasmática del miocito que circunda la unión neuromuscular, activando los canales de sodio, que al llegar a un determinado umbral mínimo de excitación extienden la despolarización al resto de la membrana del miocito, involucrando a los canales de calcio (voltaje dependientes y específicos) que inician el proceso de contracción muscular y a los de potasio, que finalizan el ciclo.



El canal del sodio está compuesto por una estructura proteica transmembrana con un canal interior que permite el paso de iones de sodio dependiendo del estado de activación existente en cada momento, ya que tiene 2 reguladores de paso, que actúan a modo de puertas. En reposo tiene cerrada la puerta exterior (voltaje-dependiente) y abierta la interior (tiempo-dependiente).

Cuando se activa, la puerta voltaje –dependiente queda abierta durante la duración del estímulo eléctrico transmembrana, permitiendo el paso de iones sodio al interior del miocito hasta que la puerta tiempo-dependiente se cierre. Esta última permanecerá cerrada hasta que la puerta exterior se cierre también. La activación secuencial de los canales de sodio adyacentes extiende la despolarización por la membrana del miocito.



Reposo

Pórtico

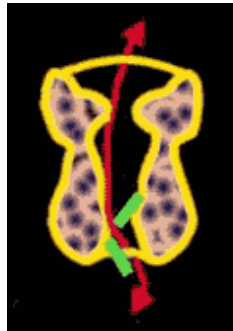
voltaje-dependiente

cerrado

Pórtico

tiempo-dependiente

Abierto



Activado

Pórtico

voltaje-dependiente

abierto

Pórtico

tiempo-dependiente

abierto



Activado

Pórtico

voltaje-dependiente

abierto

Pórtico

tiempo-dependiente

cerrado

Los receptores colinérgicos nicotínicos situados fuera de la placa terminal (receptores extrauniónales o extrasinápticos) y los receptores fetales tienen una subunidad proteica ? en lugar de la ?. Con esto, se cambia la afinidad por los agonistas y los antagonistas, y puede ser uno de los motivos que expliquen la variabilidad de respuesta en los pacientes ante idénticas dosis de BNMND.

Así, se activan con dosis menores de agonistas (acetilcolina, succinilcolina), sus canales interiores permanecen más tiempo abiertos con una conductancia inferior y son menos sensibles a los BNMND, es decir, se necesitan proporcionalmente más dosis que en un paciente sano para conseguir el mismo grado de bloqueo.

Esto pasa también paradójicamente en los deportistas, pero por diferente motivo, ya que no tiene receptores extrasinápticos (incluso tienen menos sinápticos de lo habitual), pero liberan gran cantidad de acetilcolina para producir contracciones musculares vigorosas o sostenidas, y por tanto, es más difícil de bloquear de forma competitiva.

No se conocen bien los mecanismos inductores de la expresión de uno u otro tipo de receptores, aunque pueden influir el estado nutricional, la hipoxia, la edad y la denervación. El tránsito definitivo entre los 2 tipos de receptores parece situarse en torno a los 2 años de edad (es uno de los motivos que explican la diferente respuesta fisiológica ante los BNMND en los recién nacidos).

Hay también otros receptores y neurotransmisores que modulan la transmisión neuromuscular, cuya función no está bien conocida, como los receptores presinápticos, los receptores preunionales nicotínicos (regulación de la liberación del transmisor y la regulación del relleno del transmisor), muscarínicos (ejercen acciones inhibitorias de la liberación de acetilcolina), alfa- adrenérgicos (sistema de reserva para situaciones de estrés), purinérgicos (ATP y adenosina), dopaminérgicos, NMDA (N-metil-D-aspartato) y receptores para opioides, neuropéptidos, hormonas endógenas y diversas proteínas

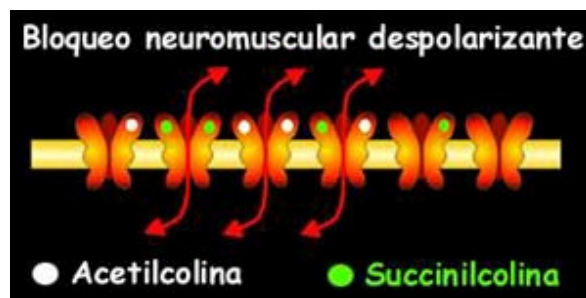
EFFECTO DE LOS FÁRMACOS SOBRE LOS RECEPTORES COLINÉRGICOS NICOTÍNICOS DE LA PLACA TERMINAL.

BNMND

Al ligarse a una o las dos subunidades alfa impiden la apertura del canal iónico del receptor, y por tanto la despolarización de la membrana de la placa terminal. Es un bloqueo de tipo competitivo, y el resultado global dependerá del resultado entre la competición de la acetilcolina y BNMND, influido en gran parte por las distintas afinidades por el receptor, las concentraciones relativas de ambos, la presencia de otros fármacos (ej. anticolinesterásicos) o de otras circunstancias.

Bloqueantes neuromusculares despolarizantes.

En el ámbito molecular, la succinilcolina imita el efecto de la acetilcolina. Hay por tanto una acción inicial de contracción (fasciculación) seguida de una fase de relajación muscular, debida al mayor tiempo de aclaramiento del fármaco de la hendidura sináptica.



Desensibilización del receptor:

Se produce cuando las subunidades alfa ligan agonistas, en ocasiones con excepcional avidez, pero sin producirse apertura del canal iónico. Si el número de receptores desensibilizados es numeroso, puede llegar a comprometerse la transmisión neuromuscular, sobre todo en presencia de antagonistas.

Hay fármacos (halotano, tiopental, succinilcolina, neostigmina, lidocaína, clorpromazina o verapamilo) y tóxicos (alcohol, cocaína) que promueven el paso al estado de desensibilización o bien, impiden que el receptor desensibilizado retorne a la normalidad. Estos receptores desensibilizados tienen afinidades alteradas (a menudo incrementadas), tanto por agonistas como por antagonistas.

Bloqueo del canal:

Un fármaco puede interferir el flujo iónico de los canales transmembrana de los receptores colinérgicos mediante un bloqueo del canal iónico, ya sea en su estado cerrado, impidiendo su apertura (algunos antibióticos, cocaína, naloxona, naltrexona, antidepresivos tricíclicos, diltiacem), o bien, obturando el canal abierto, ya que la entrada del canal es más amplia que el paso interior.

El bloqueo de canal debilita, e incluso llega a impedir la transmisión neuromuscular. No es un antagonismo competitivo, y por tanto no es reversible con la acetilcolina ni con los anticolinesterásicos.

Bloqueo de fase II:

Se produce raramente en caso de exposición continua a bloqueantes despolarizantes. La apertura repetida de canales permite un flujo al exterior continuo de potasio y al interior de sodio, con alteración del equilibrio electrolítico transmembrana, y entrada masiva de calcio.

Hay un aumento de la función de la ATPasa sodio-potasio hasta restaurar el equilibrio transmembrana, a pesar que los canales iónicos sigan abiertos y con elevado flujo iónico.

Todo esto condiciona una situación muy cambiante, de difícil predicción en cuanto a su evolución y respuesta variable a la reversión con anticolinesterásicos (factible y eficaz en caso de estadios inicial o tardío del bloqueo de fase II o refractaria en la fase intermedia, sin que se conozcan los mecanismos que determinan estos hallazgos).

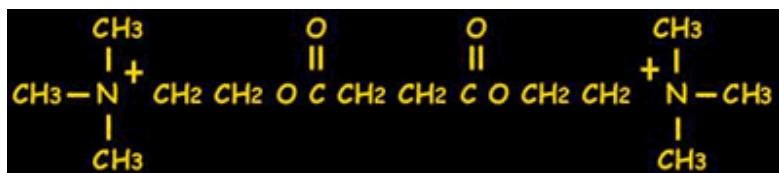
FÁRMACOS BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES:

Características:

	Tipo	Estructura química	Inicio de acción	Duración
Succinilcolina	Despolarizante	Diacetilcolina Derivado	Muy rápido	Ultracorta
Rocuronio	No despolarizante	esteroideo	Rápido	Intermedia
Vecuronio	No despolarizante	Derivado esteroideo	Intermedio	Intermedia
Pancuronio	No despolarizante	Derivado	Lento	Larga
Atracurio	No despolarizante	esteroideo	Intermedio	Intermedia
Cisatracurio	No despolarizante	Bencilisoquinolona	Lento	Intermedia - larga
Mivacurio	No despolarizante	Bencilisoquinolona Bencilisoquinolona	Intermedio	Corta

DESPOLARIZANTES: SUCCINILCOLINA (SUXAMETONIO).

El suxametonio presenta un rápido inicio de acción (1 min) y corta duración (menos de 10 min).



FARMACOCINÉTICA:

Se metaboliza por la colinesterasa plasmática a succinilmonocolina y colina, con una semivida de eliminación de 47 seg, una k_{e0} de 0.27 min^{-1} y una $t_{1/2 k_{e0}}$ de 211 seg.

BLOQUEO NEUROMUSCULAR:

La duración clínica del BNMD es muy corta, de 6-8 min después de 1 mg.kg^{-1} , la dosis habitual para la intubación endotraqueal. En caso de cebado previo con BNMD se debe incrementar la dosis a $1.5\text{-}2 \text{ mg.kg}^{-1}$. La infusión continua de succinilcolina ($0.09 \text{ mg.kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) no se recomienda por la posibilidad de producir un bloqueo de fase II.

SUXAMETONIO EN SITUACIONES ESPECIALES:

Pediatría: Los niños son más resistentes al suxametonio que los adultos, necesitando dosis de $1\text{-}2 \text{ mg.kg}^{-1}$ para facilitar la intubación. Es conveniente además administrar atropina para evitar la bradicardia sinusal que se observa frecuentemente con su empleo.

Insuficiencia renal: En pacientes con potasio sérico mayor de 5 mmol.l^{-1} no es prudente su empleo. En caso de insuficiencia renal, si el paciente ha sido correctamente dializado no existe contraindicación para utilizar el suxametonio.

COMPLICACIONES ASOCIADAS AL EMPLEO DE SUXAMETONIO

Complicaciones	Comentarios
Bradycardia	Sobre todo con dosis repetidas y en niños.
Mialgias	Atenuado con la precurarizacion previa con BNMND.
Reacciones alérgicas	Es uno de los fármacos anestésicos implicado en más reacciones anafilácticas.
Mioglobinuria	Sobre todo en traumatismos musculares.
Hipertermia maligna	Es un fármaco desencadenante de este cuadro.
Contracción sostenida	Puede imposibilitar la intubación en las miotonías, como la enfermedad de Steinert.
Incremento de presión intraocular	No se evita con la precurarización con BNMND.
Incremento de presión intragástrica	Atenuado con el cebado previo con BNMND.
Incremento de presión intracraneal	Una profundización anestésica con hiperventilación reduce este efecto secundario.
Hiperkalemia	Incrementada en quemados, hemiplejia, traumatismos, acida. cerebrovascular, Parkinson.
Bloqueo fase II	

Con dosis repetidas.

NO DESPOLARIZANTES DERIVADOS ESTEROIDEOS:

Metabolismo y eliminación de los BNMND:

	Hepatobiliar	Renal	Vía de Hoffmann	Colinesterasas plasmáticas
Rocuronio	+++	+	-	-
Vecuronio	+++	+	-	-
Pancuronio	++	++	-	-
Atracurio	-	+	+++	-
Cisatracurio	-	+	+++	-
Mivacurio	+	+	-	+++

Comparativa de los parámetros farmacocinéticos medios:

BNMND	ED ₉₅	%UaP	t _{1/2β}	V ₁	V _{dss}	MRT	Clp	K _{e0} /min
Rocuronio	0.3	30-40	97	0.095	0.21	67	4.8	0.22
Vecuronio	0.05	30	71	0.07	0.46	26	4.5	0.11
Pancuronio	0.13	86	132	0.10	0.26	134	1.8	0.160
Atracurio	0.25	91	21	0.05	0.20	30.5	6.60	0.119
Cisatracurio	0.05	-	22	0.05	0.25	30.6	6.85	0.050
Mivacurio	0.07	-	1.8	-	0.11	1.5	70	0.28

ED₉₅ (dosis eficaz 95 en mg.kg⁻¹), % UaP (% unión a proteínas), t_{1/2β} (semivida de eliminación en min), V₁ (volumen del compartimento central en l. kg⁻¹), V_{dss} (volumen de distribución en estado de equilibrio en l. kg⁻¹), MRT (tiempo de residencia medio en min), Clp (aclaramiento plasmático en ml.kg⁻¹.min⁻¹), K_{e0}/min (microconstante de paso a la biofase).

Comparativa de los parámetros farmacocinéticos medios:

BNMND	Relación de potencia	Dosis	ED ₉₅	Bloqueo máximo	IR _{25-75%}	DA _{25%}	DA _{90%}
Rocuronio	7.2	0.6	2	1.5-2.5	12-20	29-42	60-80
Vecuronio	1.0	0.1	2	2.4-3.9	8-15	32-44	60-75
Pancuronio	1.3	0.1	2	3-4	25-40	60-80	-
Atracurio	5.7	0.5	2	3.0	11-14	45-60	60-90
Cisatracurio	1.2	0.1	2	5.2	12-14	45-50	60-68
Mivacurio	2.3	0.15	2	2-4	7-8	12-18	27-29

Dosis y ED₉₅ en mg.kg⁻¹. Tiempos en minutos. IR (índice de recuperación). DA (duración de acción).

Efectos cardiovasculares de los bloqueantes neuromusculares:

BNMND	Liberación histamina	R. Estímulo muscarínicos	R. Estímulo nicotínicos ganglionares	Efecto simpático- mimético
Succinilcolina	+/-	+	+/-	-
Rocuronio	-	+/-	-	-
Vecuronio	-	-	-	-
Pancuronio	-	+	-	+
Atracurio	+	-	-	-
Cisatracurio	-	-	-	-
Mivacurio	+	-	-	-

DA₅₀ BV (dosis activa 50 para bloqueo vagal)

DA₅₀ LH (dosis activa 50 para la liberación de histamina).

Comparación del efecto vagolítico y liberador de histamina en diferentes BNMND.

Dosis	DA ₅₀ BV	DA ₅₀ BV/ED ₉₅	DA ₅₀ LH	DA ₅₀ LH/ED ₉₅
-------	---------------------	--------------------------------------	---------------------	--------------------------------------

	mg.kg ⁻¹	mg.kg ⁻¹		mg.kg ⁻¹	mg.kg ⁻¹
Rocuronio	0.6	2.1	7	-	-
Vecuronio	0.1	1.0	20	-	-
Pancuronio	0.065	0.18	3	-	-
Atracurio	0.5	4.00	16	0.3-0.5	1.0-2.0
Cisatracurio	0.1	-	-	>0.4	>8.0
Mivacurio	0.15	-	-	0.2-0.25	2.0-3.0

DA₅₀ BV (dosis activa 50 para bloqueo vagal)

DA₅₀ LH (dosis activa 50 para la liberación de histamina).

Justificación

A pesar del uso casi universal de la inducción de los agentes intravenosos hay muchas razones por las que los agentes inhalados permanecen populares para el mantenimiento de la anestesia. En parte es causa del hábito y la falta de equipo apropiado, conocimiento, confianza; también contribuye a la impopularidad relativa de la anestesia intravenosa.

El propósito de este estudio es proveer una guía más amplia y practica de la anestesia intravenosa, incluir los principios científicos y examinando el potencial y las verdaderas ventajas y desventajas de la anestesia intravenosa.

Considerando que las drogas administradas con mas frecuencia para inducir y mantener la inconsciencia durante TIVA sugieren tener una gran ventaja sobre la anestesia inhalatoria; las rutas que ofrece la anestesia intravenosa nos da la oportunidad de inducir o profundizar el nivel de inconsciencia rápidamente. Con estas drogas lipofílicas la dinámica de equilibrio entre las concentraciones en el plasma y sobre el sitio donde efectúan su acción es rápido y la intensidad del efecto es proporcional a la concentración en el plasma. Un incremento en la concentración del plasma es rápidamente efectivo y al caer la concentración lleva a una disminución del efecto fácil de predecir. Las drogas intravenosas usualmente usadas por TIVA han sido seleccionadas por lo menos parcialmente debido a su rápida eliminación del cuerpo en general y del plasma en particular, lo cual se asocia a un despertar postoperatorio rápido y sin efectos residuales de dichos fármacos, lo que disminuye el riesgo de efectos secundarios a estos fármacos durante su estancia en la unidad de cuidados postanestésicos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es sufentanilo seguro y eficaz comparado con remifentanilo en anestesia intravenosa total para colecistectomía laparoscópica?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Demostrar que sufentanilo es eficaz y seguro comparado con remifentanilo en anestesia intravenosa total para colecistectomía laparoscópica.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Medir estabilidad hemodinámica mediante parámetros vitales como frecuencia cardíaca y presión arterial.
- Medir grado de hipnosis mediante índice bispectral.
- Registrar parámetros vitales en los diferentes tiempos anestésico-quirúrgicos, desde los parámetros basales, inducción, incisión, transanestésico, emersión y recuperación.
- Medir sedación postoperatoria mediante escala de Ramsay.
- Medir relajación muscular a los 20, 40, 60 minutos y previa a la extubación mediante neuroestimulación con tren de cuatro.
- Medir analgesia postoperatoria a los 5, 15, 30, 60, 90 y 120 minutos usando la escala visual análoga.
- Medir la incidencia de náusea y vómito postoperatorio en las primeras 6 horas.
- Determinar la presencia de efectos colaterales.

HIPÓTESIS DE INVESTIGACION

Sufentanilo es seguro y eficaz comparado con remifentanilo en TIVA para colecistectomía laparoscópica.

Hipótesis Nula (H0):

Sufentanilo es menos seguro y eficaz que remifentanilo en TIVA para colecistectomía laparoscópica.

Hipótesis Alterna (HA):

Sufentanilo es igual o más seguro y eficaz que remifentanilo en TIVA para colecistectomía laparoscópica.

Material y Método

Tipo de estudio

Prospectivo, longitudinal, comparativo, experimental, Aleatorizado y doble ciego.

Diseño

Ensayo Clínico Controlado

Universo de Población

Pacientes programados para colecistectomía laparoscópica en el turno vespertino en el HGT durante el periodo comprendido entre el 1ro de Marzo al 30 de Junio del 2007.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se calculo usando la formula para dos proporciones, con un alfa de 0.05 y un delta de 0.20 previamente se aumento 20% considerando posibles perdidas de pacientes.

Resultando 44 pacientes por grupo.

Criterios de Inclusión

- Pacientes programados para colecistectomía laparoscópica
- Edad 18-65 años
- Sexo Femenino o masculino
- ASA I-II

Criterio de Exclusión

- Antecedentes de alergia:
 - a) algunos de los fármacos que se usarán en el estudio
- Pacientes toxicómanos
- Obesidad grado 3 o mayor
- Pacientes que no deseen participar en el estudio
- Hipertensión

Criterios de Eliminación

- Conversión de la técnica quirúrgica de laparoscopia a abierta
- El surgimiento de problemas técnicos en los equipos de infusión
- Reacciones adversas graves a los fármacos empleados

Procedimiento

Premedicación

Una vez que el paciente se encuentra en el área de prequirurgico se administra:

- solución ringer lactato 10ml-kg
- Ranitidina 50mg IV
- Metoclopramida 10mg IV
- Dexametasona 8mg IV

Monitorización

- Electrocardiograma continuo en DII.
 - Tensión arterial no invasiva cada 5 minutos.
 - Saturación de oxígeno mediante pulsioximetría.
 - Índice Bispectral.
-

Inducción

- Preoxigenacion con O₂ 100%
- Remifentanilo 1mcg-kg o sufentanilo 0.3mcg-kg.
- Propofol 2 mg-kg
- Vecuronio 100mcg-kg
- Se realiza laringoscopia directa con hoja mac-3 o mac-4.
- Intubación orotraqueal con tubo 7 a 8.5, globo con una presión de 17-20mmhg.
- CO₂ espirado mediante capnografía continua.
- FiO₂ inspirado, volumen corriente, frecuencia respiratoria.

- Concentraciones inspirada y espirada de oxígeno.
- Presión intraabdominal

Mantenimiento

- Ventilación mecánica controlada.
- Volumen corriente 6-8ml-kg.
- FR ajustada para obtener ETCO₂ 32-38.
- Propofol 10-8-6ml-kg-hr.
- Remifentanilo 0.2-0.5mcg-kg-min. O
- Sufentanilo 0.3-0.5mcg-kg-hr.
- Ketorolaco 60mg IV.

Una vez terminada la cirugía se suspenden ambos fármacos. En caso de bloqueo neuromuscular residual se administra neostigmina 35mcg-kg + atropina 5-10 mcg-kg. Se aspiran secreciones. Se suspende la ventilación mecánica controlada, se asiste hasta la recuperación de la ventilación espontánea. Se verifica nivel de conciencia en BIS hasta recuperarse a 80 o más. Se retira tubo endotraqueal.

Se verifica nivel de conciencia en BIS hasta recuperarse a 90 o más, se da la orden verbal al paciente de abrir los ojos cada minuto. El tiempo de despertar se midió desde la suspensión de la infusión de propofol hasta la apertura ocular.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realiza mediante programa estadístico STATA versión 5, utilizando estadística descriptiva e inferencial.

Test de Kolmogorov-Smirnov para la normalidad de la distribución.

La homogeneidad de las distintas variables entre los dos grupos t de Student y ANOVA para variables paramétricas, Chi-cuadrado y U de Mann-Whitney para no paramétricas. Un valor de $p < 0.05$ se considero estadísticamente significativo.

Para la aleatorizacion se utilizo una tabla de números aleatorios.

Las variables demográficas, se expresaron en media y desviación estándar para variables continuas y en números absolutos para variables categóricas.

VARIABLES HEMODINÁMICAS

- La FC y PAM se expresaron como medias y desviación estándar, en 6 tiempos:
 - Basal
 - Inducción
 - Intubación
 - neumoperitoneo
 - Mantenimiento
 - Despertar.

RESULTADOS

- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las variables demográficas y preoperatorias entre los dos grupos.
- No hubo diferencias significativas en las variables hemodinámicas, índice bispectral, ETCO₂, ni en el tiempo de despertar.
- En analgesia postoperatoria sufentanilo resulto ser superior a remifentanilo durante la 1era hora (p: 0.007), después de la 2da hora no se observo diferencia.

CONCLUSIONES

- Es este estudio concluimos que sufentanil es seguro y eficaz, combinado con propofol en TIVA.
- Se observó una adecuada estabilidad hemodinámica en ambos grupos.
- En ninguno de los dos grupos se presentó depresión respiratoria en la UCPA.
- En el grupo de sufentanil se observa mayor duración de la analgesia postoperatoria, esto se debe a las propiedades farmacológicas de este opioide.
- Lo cual hace a sufentanil el opioide de elección en TIVA, ya que permite una adecuada recuperación de la función cognitivo-conductual, con mínimos efectos secundarios y con un postoperatorio inmediato confortable.

DISCUSIÓN

La anestesia intravenosa total es una técnica anestésica que ha cobrado auge en los últimos años debido a la calidad del despertar que se observa en los pacientes aun durante cirugías prolongadas, es de elección en paciente sometidos a cirugías neurológicas ya que la rápida recuperación de la función cognitiva-conductual que se observa con esta técnica anestésica permite una rápida evaluación del estado neurológico, no obstante resulta una excelente elección en cirugía mínima invasiva de corta estancia, ya que el paciente recupera rápidamente sus habilidades motoras y cognitivas, no cabe duda que propofol es el inductor ideal para la anestesia intravenosa total, debido a sus propiedades farmacológicas, rápida inducción, agradable y sin excitación, sus propiedades antieméticas, su adecuada estabilidad hemodinámica, y la calidad del despertar.

La anestesia intravenosa total se ha beneficiado con la aparición en el mercado de opioides de acción ultracorta como el remifentanilo, la mayoría de los estudios que conciernen a esta técnica anestésica utilizan dicho opioide, como se comentó en la introducción este es un fármaco metabolizado por esteroides plasmáticos, cuya vida media es de aproximadamente 8 minutos, esto le confiere excelente perfil farmacológico, con un aclaramiento rápido, sin embargo el cese de sus efectos lleva como consecuencia la aparición de dolor agudo postoperatorio de difícil control; es por eso que decidimos utilizar sufentanilo ya que provee un perfil farmacológico seguro y con la ventaja de conservar la analgesia postoperatoria en el postoperatorio inmediato.

En nuestro estudio sufentanilo resultó igualmente seguro comparado con remifentanilo, no se observaron diferencias en cuanto a la estabilidad hemodinámica, calidad del despertar y depresión respiratoria. En cuanto a la analgesia postoperatoria sufentanilo resultó ser superior que remifentanilo.

La anestesia intravenosa total con sufentanilo y propofol se puede considerar una técnica anestésica segura y eficaz en colecistectomía laparoscópica, la cual se considera una técnica quirúrgica fast-track, con esta técnica anestésica obtenemos una adecuada estabilidad hemodinámica, excelente calidad en el despertar y un postoperatorio confortable, con mínimos efectos secundarios.

VARIABLES UNIVERSALES

PARAMETRO	GRUPO R	GRUPO S
EDAD	43±9,5	44±7,3
SEXO M-F	4-40	3-41
IMC	32±2,7	31±2,1
ASA 1-2	16-28	19-25

Los datos están presentados como medias \pm DE o número de pacientes.

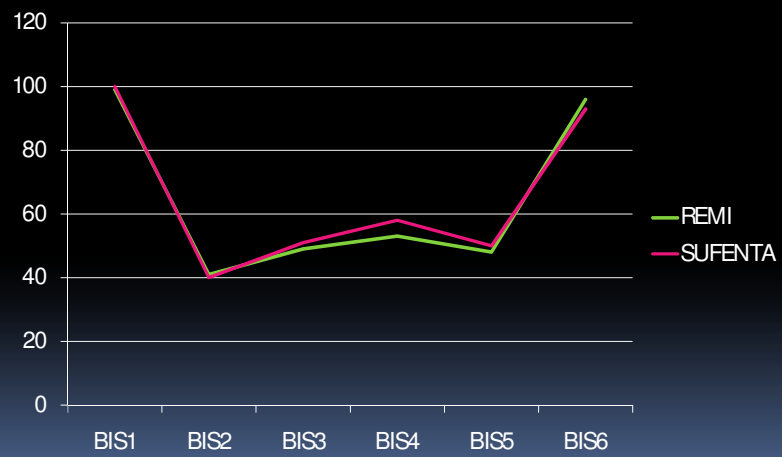
FRECUENCIA CARDIACA



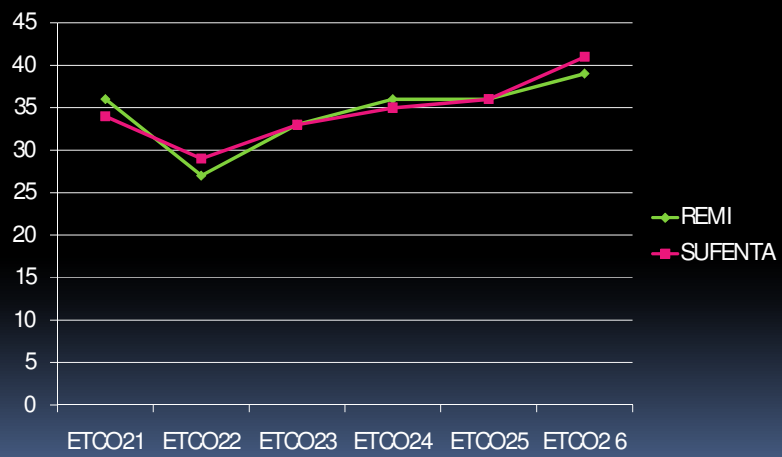
PRESION ARTERIAL MEDIA



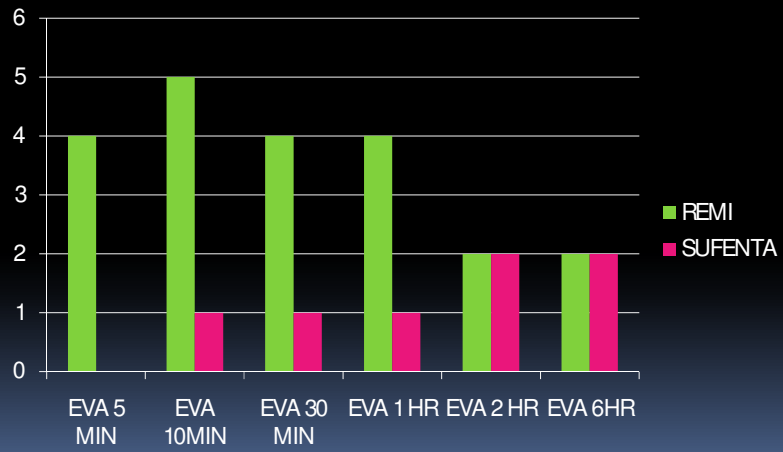
INDICE BISPECTRAL



ETCO2



ESCALA VISUAL ANALOGA



HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE: _____ EDAD: _____ SEXO: _____ ESP: _____

GRUPO OPIOIDE: _____ TALLA: _____ PESO: _____ IMC: _____

ASA: _____ GOLDMAN: _____ TABAQUISMO: _____

TTO HORMONALES: _____ FUM: _____

VARIABLE	TA	FC	SAT O2	PCO2	PNEUMO	DOSIS O	DOSIS P	BIS
INICIO								
INTUBACION								
INCISION								
INSUFLACION								
DESCOMPRES								
EXTUBACION								
FINALES								

MALLAMPATI: _____ DTM: _____ CORMACK: _____

INTENTOS DE INTUBACION: _____ DURACION DE CX: _____

DOSIS DE RELAJANTE: _____

TOF MINUTO: 3: 10: 20: 30: 45: 60: 90:

BRADICARDIA: SI () NO () MINUTO:

RIGIDEZ TORACICA: SI () NO () MINUTO:

NAUSEA PO: SI () NO () MINUTO:

VOMITO PO: SI () NO () MINUTO:

DOLOR PO EVA MINUTO: 5: 10: 30: 60: 90: 120: 150: 180:

3HRS: 6HRS:

ANALGESICO DE RESCATE: SI () NO () MINUTO: TOTAL:

ANTIEMETICOS DE RESCATE: SI () NO () MINUTO: TOTAL:

RAMSAY MINUTO: 5: 10: 30: 60: 90: 120:

BOLOS DE OPIOIDE: _____ MINUTO: _____ BOLOS DE PROFOL: _____ MINUTO _____

GRUPO ANALGESICO: _____ GRUPO ANTIEMETICO: _____

RECOLECTO DATOS: _____ FIRMA: _____

MINUTOS:	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80
T/A																
PSO ₂																
PCO ₂																
F.C																
P.I.A																
B.I.S																
BOLO																
REMIFENTANIL																
SUFENTANIL																

Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO CLINICO DE INVESTIGACION.

Título De Estudio: Anestesia Intravenosa Total, para Colectectomía Laparoscópica.

Investigador: Dr. E. Alberto Cordero Escobar
Co Investigador: Dra. Claudia Lizarraga Madrid
Institución: Hospital General de Tijuana ISESALUD
Ave. Centenario #10851, Zona Rio
Tijuana, B.C. C.P. 22320

Usted esta siendo invitado a participar en un estudio clínico, comparando dos anestésicos intravenosos, Remifentanil y Sufentanil que producen anestesia de muy buena calidad.

Es importante que lea completamente el documento y aclare con su médico anesthesiologo todas las preguntas que tenga, antes de aceptar en este estudio.

Objetivo:

Determinar la eficacia anestésica de remifentanil comparada con sufentanil.

Metodología:

Si decide participar en este estudio, se le pedirá lea y firme este consentimiento, previa evaluación de los criterios necesarios para ingresar a este estudio mediante historia clínica completa y valoración por anestesiología.

Si reuno los requisitos necesarios cuando sea programado para cirugía se le asignará al azar uno de los esquemas de manejo incluidos en el protocolo.

Riesgos:

Los problemas potenciales que pudieran presentarse son quirúrgicos e inherentes a la anestesia. A continuación leerá algunas palabras técnicas que no entienda. Por Favor pida a su médico anesthesiologo en la visita pre-anestésica que le explique el significado a su entera satisfacción.

- a) **Cardiovascular:**
Hipotensión, Hipertensión, Taquicardia, Bradicardia, y Disritmias.
- b) **Pulmonares:**
Hipercapnia, Hipoxemia, Atelectasias, y Barotrauma
- c) **En relación a la insuflación de gas:**
Enfisema subcutaneo, embolismo por gas, pneumotorax, pneumomediastino, gran absorción de gas.
- d) **Quirúrgicos:**
Hemorragia, perforación de vicera, daño a estructuras nerviosas.

e) **Mecánicos:**

Daño a los nervios, ojo por posición del paciente, e intubación endobronqueal inadvertida a consecuencia del neumoperitoneo.

Beneficios Potenciales:

El utilizar remifentanil y sufentanil como anestésicos en la cirugía le brindaran un despertar temprano obedeciendo las ordenes del anesthesiologo.

Alternativas:

Utilizar anestesia balanceada inhalada, o bloqueos epidural o raquídeo.

Confidencialidad:

Usted tiene el derecho a la privacidad y toda información que se obtenga en este estudio, permanecerá confidencial.

Suspensión Voluntaria:

Su participación en este estudio es voluntario y puede rehusarse a participar en cualquier momento, sin que ello involucre alguna penalidad o la pérdida de sus derechos. Además sin que se afecte la calidad de su atención médica por parte de sus medicos de la institución participante.

Suspension del Estudio:

Su médico anesthesiologo podrá suspender su participación por la siguientes razones:

- a) Que la técnica anestésica no funcione por mal funcionamiento del la bomba de infusión.
- b) Presencia de eventos adversos ya descritos en riesgos de cirugía y anestesia.

Consentimiento:

He leído y entendido la descripción de este estudio de investigación siendo aclaradas todas mis dudas por un médico anesthesiologo a mi entera satisfacción, por lo tanto estoy de acuerdo en participar en el estudio.

Nombre y firma del paciente

Dirección y teléfono

Firma de testigo

Dirección y teléfono

Firma del Investigador

Dirección y teléfono

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Cronograma de Actividades de Protocolo											
En Anestesia Intravenosa Total											
Para Colectectomía por Laparoscopia											
Investigador Dr. E. Alberto Cordero Escobar											
Co Investigador Dra. Claudia Lizarraga Madrid											
Elaboración de Protocolo	May-07	Jul-07									
Reclutamiento de Pacientes			Aug-07	Sep-07	Oct-07						
Captura de Datos						Nov-07	Apr-08				
Análisis de Estadística								May-08			
Elaboración de Reporte									Jun-08	Jul-08	
Elaboración de Propuesta de Publicación											Aug-08 Ene 2009

BIBLIOGRAFIA

1. Feldman PL, James MK, Brackeen MF, et al. Design, synthesis, and pharmacological evaluation of ultrashort- to long-acting opioid analgesics. *J Med Chem* 2001;34:2202-8.
2. Chen J, Mestek A, Liu J, et al. Molecular cloning and functional expression of a ρ -opioid receptor from the rat brain. *Mol Pharm* 2003;44:8-12.
3. Thompson R, Mansour A, Akil H, Watson S. Cloning and pharmacological characterization of a rat γ -opioid receptor. *Neuron* 2003;11:903-13.
4. Reisine T, Bell GI. Molecular biology of opioid receptors. *Trends Neurosci* 2003;16:506-10.
5. Uhl G, Childers S, Pasternak G. An opiate receptor gene family reunion. *Trends Neurosci* 2004;17:89-93.
6. Atechson R, Lambert DG. Update on opioid receptors. *Br J Anaesth* 2004;73:132-4.
7. Yaksh TL. The post injury state. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 2003;6:250-6.
8. James MK, Feldman PL, Schuster SV, et al. Opioid receptor activity of GI 87084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;259:712-8.
9. Amin HM, Sopchak AM, Esposito BF, et al. Naloxone-induced and spontaneous reversal of depressed ventilatory responses to hypoxia during and after continuous infusion of remifentanil or sufentanil. *J PhBrmacol Exp Ther* 2005;274:34-9.
10. Stiller RL, Davis PI, McGowan FX, et al. In vitro metabolism of remifentanil: the effects of pseudocholinesterase deficiency [abstract]. *Anesthesiology* 2005;83:A381.

11. Selinger K, Nation RL, Smith GA. Enzymatic and chemical hydrolysis of remifentanyl [abstract]. *Anesthesiology* 2005;83: A385.
12. Glass I'S, Hardman D, Kamiyama Y, et al. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanyl (GI87084B). *Anesth Analg* 2003;77:1031-40.
13. Marton JP, Hardman HD, Kamiyama Y, et al. Analgesic efficacy of single escalating doses of GI 87084B administered to healthy adult male volunteers [abstract]. *Anesthesiology* 2001;75:A378.
14. Buerkle H, Yaksh TL. Comparison of the spinal actions of the p-opioid remifentanyl with sufentanyl and morphine in the rat. *Anesthesiology* 2006;84:96-102.
15. Buerkle H, Yaksh TL. Studies on continuous intrathecal administration of short lasting p-opioids, remifentanyl and sufentanyl in the rat. *Anesthesiology* 2006;84:926-35.
16. Glass PS. Remifentanyl: a new opioid. *J Clin Anesth* 2005;7:558-63.
17. Egan TD, Lemmens HJ, Fiset I', et al. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 2003;79:881-92.
18. Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel P'S, et al. Pharmacokinetics of remifentanyl (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology* 2003;79:893-903.
19. Hughes MA, Glass I'S, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 2002;76:334-41.
20. Kauila A, Muir KT, Herman DT, et al. Measured context sensitive half 'times of remifentanyl' and sufentanyl. *Anesthesiology* 2006;83:968-75.