

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

SUBDIRECCION CORPORATIVA DE SERVICIOS MEDICOS

GERENCIA DE REGULACIÓN Y DESARROLLO MEDICO

HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PETRÓLEOS MEXICANOS



ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA

“EFECTOS HEMODINAMICOS DE LOS ADYUVANTES

DEXMEDETOMIDINA Y KETAMINA EN COMBINACION CON FENTANIL EN

INFUSION INTRAVENOSA EN LA ANESTESIA GENERAL BALANCEADA”

P R E S E N T A

DRA. ANALLELY ESMERALDA DE HARO ACOSTA

ASESORES:

DR. ROBERTO LONDAIZ GOMEZ
RAMON TOMAS MARTINEZ SEGURA
DR. GABRIEL OLVERA MORALES
DR. ARTURO SILVA JIMENEZ

MÉXICO, D.F.

2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIDADES

DR. ROBERTO LONDAIZ GOMEZ
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
Y ASESOR DE TESIS

DR. JAIME ELOY ESTEBAN BAZ
DIRECTOR DEL HOSPITAL CENTRAL NORTE

DR. ARTURO SILVA JIMENEZ
JEFE DE SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA
DEL HOSPITAL CENTRAL NORTE

DR. GABRIEL OLVERA JIMENEZ
ASESOR DE TESIS Y MEDICO ASCRITO
DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA DEL HCN

DR. RAMON TOMAS MARTINEZ SEGURA
ASESOR DE TESIS Y MEDICO ASCRITO
DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA DEL HCN

AGRADECIMIENTO

La vida esta llena de etapas de experiencias que van marcando nuestro camino pasajero por el mundo cargada de sentimiento, coraje y coincidencias que nos permiten aprehender lo que nos gusta y también lo que es adecuado. Y aquí estoy terminando un ciclo más que se acaba lleno de todo tipo de percepciones felicidad, tristeza, satisfacción, esperanza y tenacidad. Las vivencias no tendrían sentido si no fuera por las personas que las acompañan, todo es aprendizaje y doy las gracias a aquellas que me permitieron robar y adquirir fragmentos de eso que ustedes ya saben, Gracias a mis maestros que me dedicaron tantas horas cambiando la perspectiva de todo lo que conocía.

Un hospital se compone de un personal que desempeña una trabajo especial y que va en función de la salud de la persona mas importante para nosotros, el paciente; para aquellas personas que nos apoyan, a ustedes señoritas enfermeras que son un apoyo en nuestro trabajo; y por tanto cariño especialmente a tí que fuiste lo mas cercano a una madre, Gracias a tí...

Los seres humanos somos parte de una historia que inicia para nosotros, en el momento en que nacemos pero continua y parece ser infinita, no podríamos ser lo que somos sino no fuera por nuestros precursores sí, aquellos seres que inician dándote la vida y no paran nunca solo con la única finalidad de brindarte lo mejor de ellos para crecer cada día mas, A ti Manuel y Petra que aparte de ser los amigos, compañeros, primeros maestros y ejemplo en mi vida, son mis padres que juntos me han impulsado para llegar hasta aquí, Gracias PAPÁ Y MAMÁ; aparte me hicieron parte de una extraordinaria familia que no hace si no apoyarse y eso la hace ser única.

La vida en este ciclo me dio todo para ser el más nutrido, el más rico en mi vida. También me dio cariño con altos y bajos que le dieron un matiz diferente permitiendo que conociera un aspecto de mí que no conocía y esa es mi alta capacidad para amar, y que lejos del resultado negativo que tuve, me hizo saber la calidad de persona que soy...

Los amigos que me llevo y las personas que conocí que son parten de mí ahora... por hacerte mas llevadera la dura jornada que significa la residencia.

Gracias a todos ustedes por lo que me brindaron porque eso me ha dado las armas para enfrentar el duro camino que me falta pero que disfrutare porque soy egresada de la especialidad mas apasionante: LA ANESTESIOLOGIA....

CONTENIDO

-AGRADECIMIENTO

I. INTRODUCCION

II. MARCO TEORICO

III. JUSTIFICACION

IV. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

A. PREGUNTA DE INVESTIGACION

B. HIPOTESIS

C. OBJETIVOS

V. MATERIAL Y METODOS

A. DISEÑO DE ESTUDIO

B. UNIVERSO DE TRABAJO

C. DESCRIPCION DE VARIABLES

D. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

E. CRITERIOS DE SELECCION

VI. PROCEDIMIENTO

A. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

B. CONSIDERACIONES ETICAS

C. MEDIDAS DE SEGURIDAD

D. RECURSOS PARA EL ESTUDIO

VII. RESULTADOS

A. ANALISIS ESTADISTICO

B. ANALISIS DE RESULTADOS

C. TABLAS Y GRAFICAS

VIII. DISCUSION

IX. CONCLUSIONES

X. ANEXOS

XI. BIBLIOGRAFIA

I. INTRODUCCIÓN

La anestesia general es un estado farmacológico que brinda hipnosis, amnesia, analgesia, protección neurovegetativa, relajación muscular, recientemente se utilizan fármacos adyuvantes para facilitar el manejo anestésico, sin embargo la estabilidad hemodinámica de estos agentes en combinación bajo la anestesia general no ha sido estudiada.

Los pacientes que son atendidos en nuestra práctica diaria como anesthesiólogos en quirófano requieren de una serie de actuaciones, entre las que se encuentran la administración de fármacos coadyuvantes de los anestésicos, para lograr un mantenimiento de las funciones vitales completas que nos den una estabilidad hemodinámica y el bienestar tanto en el transanestésico como en el postoperatorio, donde su advenimiento ha venido a renovar la practica de la anestesiología como lo hace día con día en función del bienestar de nuestro paciente, ya que con sus efectos en la función sobre sistema nervioso central nos dan un mantenimiento de la homeostasis en el mismo y así que se preserven las funciones vitales en el paciente posterior a un evento tan drástico como lo es un evento anestésico. Así la Dexmedetomidina y la ketamina de los que ya hemos estudiado sus efectos y a nivel de que funcionan, cabria la posibilidad que la sinergia nos brindara un efecto diferente en beneficio del paciente.

Estos fármacos ya conocidos y con resurgimiento en los últimos años nos brindan una serie de efectos que los hacen limitar su utilización y su uso en la práctica clínica, que ha condicionado inclusive el no uso de estos.

En la actualidad con la difusión de información que existe

II. MARCO TEORICO

En anestesia la combinación de fármacos tiene un fin, y es lograr la sumación o adicción de efectos para así proporcionar al paciente un bienestar mientras se le realizan procedimientos diagnósticos o terapéuticos.

La combinación de fármacos para lograr el estado anestésico conlleva varios objetivos: analgesia, hipnosis, amnesia, bloqueo neuromuscular y protección neurovegetativa, que por interacción farmacológica (sinergia) en sus efectos, hacen disminuir los requerimientos globales de los fármacos durante el evento anestésico. (1)

La anestesia general balanceada es la más utilizada en el mundo, mezclando anestésicos generales por vía inhalatoria, bolos o perfusiones intravenosas de hipnosedantes, analgésicos opioides y bloqueadores neuromusculares. Mientras que la anestesia general intravenosa emplea perfusiones de agentes hipnosedantes, opioides, bloqueadores neuromusculares y adyuvantes solo en combinación con oxígeno suplementario. (2)

Actualmente los componentes de la anestesia son hipnosis, analgesia, relajación neuromuscular, protección neurovegetativa, con la evidente simpaticólisis producida por la administración de estos agentes, se ha considerado como los parámetros de la respuesta de sistema nervioso central durante la cirugía y la anestesia. (1)

La técnica de bolos fraccionados de analgésicos opioides y adyuvantes en el manejo transanestésico es popularmente aceptada, sin embargo dicha técnica tiene muchas fluctuaciones en las concentraciones tanto en plasma como en las microzonas donde actúan los fármacos (biofase), por lo que el efecto obtenido siempre es irregular, que junto con las variaciones en la intensidad del estímulo quirúrgico durante el procedimiento, lo que hace difícil el control de la analgesia,

por la poca predictibilidad del efecto, incluso puede favorecer la acumulación de la droga y retardar el despertar de los pacientes. ⁽⁹⁾

La infusión de agentes anestésicos durante el transoperatorio ha cobrado un auge en las últimas décadas, favoreciendo que las concentraciones de los fármacos empleados sean más constantes en las distintas biofases de los fármacos, siendo más predecibles sus efectos, que clínicamente puede corroborarse con mayor estabilidad hemodinámica, que al combinarla con el contexto sensible de vida media de cada fármaco nos permite reducir las concentraciones según los requerimientos y evitar la acumulación con mínimos efectos colaterales en la emersión anestésica. ⁽⁹⁾

Otro aspecto importante es que cuando los componentes del estado anestésico alcanzan una profundidad anestésica adecuada, la respuesta simpático-adrenérgica secundaria al trauma quirúrgico se reduce al igual que la respuesta inflamatoria sistémica. ⁽⁷⁾

Los analgésicos opioides sintéticos y potentes son la base de la analgesia durante la anestesia general, generando estabilidad hemodinámica y la conservación de la homeostasis. El desarrollo de fármacos para la anestesia con perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos más precisos, nos facilita aprovechar la interacción de estos con los agentes adyuvantes a la anestesia. ⁽⁶⁾

La respuesta que se debe esperar al administrar opioides es ANALGESIA sin embargo no existe hasta el momento actual la manera adecuada de medir y prevenir la intensidad al dolor durante el período transoperatorio. Se ha usado la respuesta somática, hemodinámica y simpática como un parámetro que pueda ser fidedigno de esta medición, pero no es el mejor monitor, ya que en todo procedimiento anestésico siempre se requiere la interacción de varios fármacos para alcanzar una anestesia adecuada y algunos medicamentos pueden tener acciones sinérgicas y/o aditivas que requieran la modificación de la dosis de

alguno de los componentes de evento anestésico con modificaciones en la respuesta esperada. ⁽⁷⁾

Carrasco y colaboradores, define los objetivos de la anestesia general para proveer hipnosis, amnesia, analgesia con el adecuado monitoreo de la respuesta del Sistema Nervioso Central Autónomo siendo esto monitorizado por métodos indirectos. ⁽⁸⁾ La analgesia se ha estimado en la medición de variaciones en la frecuencia cardíaca y modificaciones en la presión arterial. Estos cambios pueden modificar la respuesta simpática y parasimpática, tales variaciones pueden medirse con el análisis fraccionado del segmento "R-R" del trazo electrocardiográfico. También sugiere que la cirugía y anestesia tiene efectos selectivos en la secreción de la hormona hipofisiaria, siendo común la respuesta neuroendocrina como respuesta fisiológica refleja a la cirugía. Hay incremento en la secreción de catecolaminas, prolactina, cortisol y niveles de ACTH. Proponiendo que el monitoreo "R-R" del ECG y los niveles de prolactina pueden ofrecer una aproximación de la medición de la respuesta al stress producida por la cirugía y la anestesia de manera aguda. Sin embargo, aun esta en fase de experimentación siendo un metodo costoso y poco practico ya que su obtención por el proceso que con lleva nos daría un resultado muy después de haber terminado el procedimiento. ⁽⁹⁾

La ketamina es el primer fármaco utilizado para la anestesia sintetizada por Madox introducida en 1958 por Greifenstein e introducida en 1962 por Stevens y autorizada en 1970. La ketamina comercial es una mezcla racémica que consiste en dos enantiómeros ópticos, el R(-) y S(+) (Fig. I), y el conservante cloruro de benzetonio, una solución acida con pH 3.5 -5.5 a concentraciones de 10,15, 100 mg. por ml. en una solución de cloruro de sodio, con peso molecular 238.

(10) Desde el punto de vista farmacocinética, la ketamina tiene distribución y hemividas de eliminación relativamente cortas, se metaboliza en el sistema microsomal hepático, por la vía n- desmetilación en norketamina activo en un 20 a 30 %, inicio de efecto en 30 segundos, con una vida media alfa: 11 a 16 min la

fase a-eliminación dura sólo unos pocos minutos y la vida media de eliminación beta es de 2-3 h aclaramiento de 890 -1.277 ml/min. (2)

La ketamina compuesto interacciona con múltiples sitios de unión, se presume que tiene un mecanismo de acción causando un estado de disociación, una obnubilación del sistema retículo endotelial estado reticular bulbar de inconsciencia entre ellos los receptores del N-metil-D-aspartato (NMDA) y los receptores de glutamato no- NMDA, los receptores colinérgicos nicotínicos y muscarínicos, y los receptores monoaminérgicos y opioides. Además, se han descrito interacciones con canales iónicos dependientes del voltaje, como los canales de Na y los canales de Ca de tipo L. La inhibición de los canales de Na neuronales proporciona un efecto anestésico local, mientras que el bloqueo de los canales de Ca puede ser responsable de la vasodilatación cerebral. Todas estas interacciones pueden desempeñar un papel en las propiedades clínicas y farmacológicas de la ketamina. Sin embargo, el antagonismo con el receptor NMDA explica la mayor parte de los efectos analgésicos, amnésicos, psicotomiméticos y neuroprotectores del compuesto (1). Esta bloquea el talamo, los sistemas neurocorticales de proyección, estimula el sistema límbico, hipocampo y deprime la corteza cerebral, (3)

El compuesto es metabolizado extensamente por el sistema del citocromo \sim 450 hepático; su metabolito primario la norketamina tiene una potencia de sólo una tercera a una quinta parte la del compuesto original, pero puede intervenir en las acciones analgésicas prolongadas de la ketamina. Los metabolitos de la norketamina son excretados por los riñones. Los efectos anestésicos clásicos de la ketamina se describen mejor como una depresión del sistema nervioso central (SNC) dependiente de la dosis que induce un estado denominado disociativo, caracterizado por analgesia profunda y amnesia, pero no necesariamente pérdida de consciencia. Aunque no dormido, el sujeto parece completamente inconsciente del entorno. Los mecanismos sugeridos para esta forma de catalepsia son la inhibición electrofisiológica de las vías tálamo corticales y la estimulación del sistema límbico. (4)

Ketamina tiene efectos a todos los niveles en el sistema respiratorio relajante del músculo liso bronquial e hiperactividad bronquial por respuesta simpático mimética, aumenta salivación puede provocar laringoespasma, con aspiraciones silentes durante la anestesia, además un desplazamiento de la curva de respuesta de CO₂ único fármaco con este efecto. A nivel de sistema nervioso central da una anestesia disociativa, permanecen los reflejos protectores lagrimeo y salivación movimientos Coordinados sin sentido, a nivel cardiovascular aumenta la tensión arterial, la frecuencia cardiaca y el gasto cardiaco, aumenta el consumo de oxígeno y el gasto cardiaco disminuye las resistencias periféricas, aumenta la resistencia pulmonar, y un efecto inhibitorio sobre los barorreceptores por efecto del NMDA a nivel del tracto solitario, provoca una liberación simpático neuronal de noradrenalina que causa taquicardia hipertensión, aumentando así 40% las resistencia vasculares pulmonares. A nivel músculo esquelético aumenta tono muscular, mioclonias y gesticulaciones, Tono uterino tiene un efecto tipo oxitócico en el segundo trimestre aumenta el tono hasta en un 50% y en el tercer trimestre altera la oxigenación fetal (34). A nivel de respuestas metabólicas aumenta la glicemia en un 65- 75 mg/100 ml. Posterior a la inducción y se estabiliza a las dos horas, disminuye los ácidos grasos en un 13 % (34), no disminuye la respuesta metabólica al trauma. Tiene un efecto neuromuscular a dosis bajas condiciona una facilitación del impulso, a dosis altas bloquea o interfiere con la unión de los flujos de calcio en el retículo sarcoplásmico del músculo. Por lo que interacción con succinilcolina y bloqueadores neuromusculares aumentando el impulso (35). Este fármaco tiene efectos adversos y se contraindica en aumento de la PIC, con masa intracraneales, aneurismas vasculares, cardiopatía isquémica, enfermedades psiquiátricas, potencializa los bloqueadores neuromusculares, se ha visto neurotoxicidad por vía peridural (36).

Dexmedetomidina

Los receptores alfa están envueltos en la regulación de los sistemas cardiovasculares y autónomos. Sus receptores son localizados en los vasos sanguíneos, esta vasoconstricción y en las terminales simpáticas, inhibiendo la

liberación de norepinefrina. Los receptores se encuentran localizados en el sistema nervioso central y otros sitios de activación y sedación, con la reducción del tono simpático y aumento de la actividad cardíaca vagal. Este puede darnos la disminución de requerimientos anestésicos y atenuación de requerimientos anestésicos y de la presión vascular y en sumación las receptores de dolor en medula y proveen disminución de la transmisión del estímulo siendo así proveer de analgesia. (1)

Dexmedetomidina es un compuesto derivado imidazólico, con una alta afinidad por el receptor α_2 adrenérgico, siendo un potente agonista sobre él. Se han desarrollado un buen número de estudios de laboratorio, experimentos con animales y ensayos clínicos controlados sobre voluntarios y sobre pacientes con el objeto de dilucidar las principales características farmacológicas de la dexmedetomidina. (15)

La dexmedetomidina es el d-enantiómero de la medetomidina, un compuesto que se emplea en Estados Unidos y algunos países europeos como un agente sedante/analgésico de uso veterinario. La medetomidina tiene una débil afinidad por el receptor adrenérgico 1 presentando una relación de selectividad relativa con respecto a los receptores 2/1 de 1620, la cual es cinco a diez veces mayor que la que presentan compuestos como clonidina, detomidina o xylazina (9).

Dexmedetomidina es un fármaco agonista alfa 2 adrenérgico derivado imidazólico, de carácter lipofílico, con mayor afinidad, como hemos visto, por los receptores alfa 2 adrenérgicos que el fármaco prototipo de este grupo, la clonidina. Este último es un alfa 2 agonista disponible para su empleo en anestesiología, pero que a diferencia de la dexmedetomidina se comporta como un agonista parcial sobre el receptor (17) En principio no parece tener afinidad por los receptores adrenérgicos, muscarínicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos, opioides tipo y GABA y benzodiazepínicos. Químicamente se trata del clorhidrato dexmedetomidina, siendo su nombre químico (+)-4-(S)-[1-(2, 3-dimetilfenil)etil]imidazol monoclóhidrato. (18) Su fórmula molecular es $C_{13}H_{16}N_2HCl$, siendo su peso molecular de 236,7.(20) El clorhidrato de dexmedetomidina es un polvo cristalino, de color blanco o casi blanco, con un

punto de fusión de 157° C. Es una sustancia soluble en agua, cloroformo, etanol, metanol y ácido clorhídrico 0,1 molar, causando precipitación en presencia de hidróxido sódico 0,1 molar. Cuando el fármaco es envasado en ampollas de cristal (concentración de 200 µg/ml en suero salino 0,9%) y conservado a temperatura ambiente (25° C), o se ha observado que se produzca una disminución significativa de su actividad, ni incremento en su degradación durante un período prolongado de tiempo (unos 5 años), ni cambios significativos en el ingrediente activo (3 años a 5°, 25° ó 35° C. (25)

La medetomidina tiene una débil afinidad por el receptor adrenérgico α_1 presentando una relación de selectividad relativa con respecto a los receptores α_2/α_1 de 1620, la cual es cinco a diez veces mayor que la que presentan compuestos como clonidina, detomidina o xylazina1.(34) Dexmedetomidina es un fármaco agonista α_2 adrenérgico derivado imidazólico, de carácter lipofílico, con mayor afinidad, como hemos visto, por los receptores α_2 adrenérgicos que el fármaco prototipo de este grupo, la clonidina. Este último es un α_2 agonista disponible para su empleo en anestesiología, pero que a diferencia de la dexmedetomidina se comporta como un agonista parcial sobre el receptor. (33)

Fentanil es el opioide más utilizado en México por sus características el cual en 1953 fue sintetizado por Paúl Janssen cuando se interesa en el desarrollo de nuevos y más potentes opioides pensando que al aumentar la potencia asociada a la especificidad y eficacia de la acción del fármaco que los haría más seguros y con menos efectos colaterales. Llevando a una mejor comprensión de las relaciones de estructura actividad de opioides y en 1970 se sintetiza el FENTANYL.(6)

Siendo éste el opioide que más se ha estudiado, se sabe que tiene un modelo tricompartmental que describe la cinética de la concentración del fentanil en el plasma. Pero hablemos primero de su receptor...

En 1975 se descubre la presencia de pépticos opioides en Sistema Nervioso Central, con lo que se definen una serie de receptores que median estos efectos; siendo clasificados en Mu, Kappa y Delta. Y a partir de estudios de clonación se conoce la estructura de esta Superclase de Proteína G donde las

secuencias de nucleótidos cuentan con una estructura general similar: una región amino Terminal extracelular con 7 segmentos transmembrana y una estructura con cadena carboxiterminal intracelular. (1)

Existen ligaduras endógenas para estos receptores: Encefálicas, Endorfinas y Dinorfinas codificados por genes separados, estos pentapéptidos varían en su afinidad para el receptor opioide, pero no se ligan necesariamente a un tipo de receptor. Aunque tienen efecto analgésico su uso clínico es limitado por la rápida degradación por peptidasas. Estos receptores son homólogos en 65% en su secuencia de aminoácidos.(3)

La ligadura del receptor opioide es bivalente, una porción que media la transducción de la señal al parecer se realiza en la región transmembrana en función de las curvas extracelulares y otra que determina la selectividad del receptor.(5)

La primera curva extracelular de receptores Mu y Delta difieren solo en 7 aminoácidos y la diferencia se basa en un aminoácido en posición 108 donde se reemplaza la Lisina por Arginina permitiendo que el receptor se una a la ligadura Mu DMGO con alta afinidad. (1)

La bolsa de la ligadura del receptor es formado por la orientación espacial de varios aminoácidos en diferentes regiones transmembranas. (4)

Los antagonistas no inducen cambios conformacionales necesarios para la activación del receptor. Pero cuando reemplaza un aminoácido Serina por Leucina en TM4 en un receptor los antagonistas tienen acciones agonistas totales. (5)

La activación de receptores opioides produce efectos que primero son inhibidores de la adenilciclasa con la consecuente disminución en la producción de AMP cíclico, cerrando los canales de Calcio, e inversamente rectifica los canales de K con lo que produce hiperpolarización y reducción en la excitabilidad neuronal. Los cambios en Calcio influyen en la liberación de neurotransmisores y modula la acción de proteinquinasas. En contraste a la actividad inhibitoria las concentraciones nanomolares de opioides pueden producir efectos excitatorios por activación de las proteínas G excitatorias. (7).

Los opioides son la piedra angular en la práctica de la Anestesiología quienes al igual que los anestésicos locales tienen la capacidad de controlar el dolor y disminuir la respuesta fisiológica al estímulo nocivo. En la práctica moderna es el FENTANYL el opioide de elección en todo tipo de procedimientos anestésicos en México a pesar del advenimiento de los nuevos congéneres de éste. Se ha tratado de desarrollar el opioide óptimo para la para la práctica de la anestesia moderna, sin embargo la popularidad como agente intraoperatorio por la estabilidad cardiovascular y su alta liposolubilidad lo han hecho el fármaco “ideal” para evaluar sistemas de infusión y otras alternativas de administración intramuscular, oral, intranasal, transdérmica, neuroaxial, transdérmica e intravenosa.(5).

Fentanil es un opioide sintético, además de ser agonista puro relacionado fenilpiperidinas, es un citrato con potencia de 125 veces mayor de morfina, el más utilizado en el mundo por su alta liposolubilidad atraviesa membrana hematoencefálica y otros tejidos siendo así su acción de forma universal en todo el organismo y del mismo modo se encuentran distribuidos sus receptores que se clasifican en mu, kappa, delta dándonos todos los efectos a diferentes órganos y sistemas que son fundamentalmente necesario conocerlos para así en la medida de sus posibilidad evitar la posible lesión al individuo por un manejo inadecuado. Puede ofrecer ventajas desde sedación superficial, ansiólisis, inconciencia, con cambios EEG a dosis bajas y variación del voltaje en ondas delta a dosis mayores. Amnesia a dosis de 15 mcg/kg; disminuye la hemodinamia cerebral (flujo sanguíneo y tasa metabólica cerebral) activa estructuras subcorticales. (3).

Se entiende que a nivel del sistema nervioso Central actúa modificando efectos simpáticos, con núcleos vágales, medula suprarrenal produciendo depresión cardiovascular que se entiende por la mínima o nula modificación de los signos vitales conduciendo a un disminución del tono simpático, por la producción de la dilatación de arteriolas terminales, conduciendo a una activación suprarrenal secundaria a la liberación de catecolaminas, además conduce a una

vasodilatación y da un efecto directo de esta sobre el músculo liso vascular a dosis elevadas inhibe la liberación presináptica de noradrenalina , por la liberación de histamina se adiciona mas a este efecto menor que con la morfina, condiciona a una bradicardia por predominio parasimpático así como hipotensión arterial, por vasodilatación venosa y arterial y en relación a la administración y la velocidad. (5)

El fentanil tiene amplio espectro y presenta acciones en todos los sistemas en relación a la dosis que se administra.(1)

Tiene mínima depresión cardiovascular y cambios no significantes en pre y postcarga, poca depresión de los grandes vasos y barorreceptores auriculares. No efectos en la vasomoción coronaria. Todos los opioides disminuyen la frecuencia cardiaca y pueden presentar latidos de la unión, paro sinusal o asistolia asociado a estímulos vágales como laringoscopia y asociación con succinilcolina pero sin evidencia de alteraciones en la estabilidad hemodinámica importantes por sí solo de acuerdo a la dosis.(33)

Ejerce cronotropismo negativo, puede existir hipotensión por efecto directo en músculo liso vascular y reducción del tono simpático. Hay liberación de histamina con vasodilatación e hipotensión leve. (15).

En el sistema respiratorio condiciona un efecto antitusivo por la disminución de los reflejos de las vías respiratorias, pero también pueden dar un reflejo de tos por la administración el bolo debido a un efecto quimicoreflejo pulmonar. En bronquio produce aumento del tono y una disminución del músculo liso de las vías respiratorias, con efecto antimuscarinico, antihistaminergico, y antiserotoninergico, condiciona depresión respiratorio por efecto de los receptores μ_2 por acción directa de los centros respiratorios en dosis dependiente, disminuyendo la respuesta al CO_2 , condicionando que la presión de dióxido de carbono a la derecha, el umbral apneico se disminuye, además disminuye el impulso ventilatorio hipóxico. (3,4,5,6)

También se observa efecto sobre los centros de regulación de la ventilación quimiotáctica a nivel de los centros carotídeos en los que se bloquean incluso a dosis bajas de estos. Bloquean el aumento del impulso respiratorio asociado con el aumento de las cargas, como el aumento de la resistencia de las vías aéreas. Tiene una interferencia en los centros respiratorios entre la protuberancia y la médula interfiriendo en la ritmicidad respiratoria a nivel del tracto solitario, núcleo retroambiguo, y ambiguo. Tienen un efecto provocado sobre el ritmo y patrón respiratorio aumentando las pausas respiratorias, los retrasos en la espiración y condiciona una respiración regular y periódica y con una disminución del volumen corriente, dando una respiración irregular y periódica.(4)

Produce rigidez muscular, aumentando el tono músculo-esquelético (afección del núcleo del rafe) esta dosis es dependiente y desaparece en 10-20 minutos y se potencia con N₂O, es más común en paciente senil. Se presenta en extremidad superior, dedos, muñeca, codo y disminución de la complianse abdomino-torácica, cierre de cuerdas vocales hasta apnea, corrigiéndose con ventilación manual, administración de relajante muscular o intubación orotraqueal. (5)

A nivel gastrointestinal condiciona la producción de náusea y vómito siendo la complicación más incómoda para el paciente y que condiciona un gasto importante en el manejo de estos pacientes a nivel mundial. Esto es por una estimulación de la zona gatillo localizada en el área postrema de la médula oblonga. Sin embargo se contribuye del efecto a nivel del tono del esfínter esofágico inferior disminuyendo su tono por constituirse por tejido muscular, disminuyen también el vaciamiento gástrico siendo mayor el efecto con las dosis intramusculares. A nivel del sistema biliar produce un aumento de la presión biliar y aumento del tono de músculo liso, Constipación por la disminución de la propulsión y deshidratación de la material fecal y el aumento de la reabsorción de agua a nivel colónico traduciéndose en el paciente como estreñimiento. (2,3,4)

Además de tener un efecto periférico disminuye la producción de la secreción ácida y la motilidad del estómago con el tono astral aumentado condiciona un retraso del vaciamiento gástrico. Disminuye la secreción biliar y

pancreática, además aumenta el tono de la válvula ileocecal, el esfínter de Oddi y el esfínter anal. (3,4,5)

En el sistema urinario pueden producir retención urinaria por el aumento del tono y la peristalsis del tracto urinario que se presenta con mayor frecuencia con el uso de opioides vía peridural. (9)

Es evidente el progreso buscando el opioide óptimo para la práctica clínica pero el potencial parece ser enorme, esperando que más cambios en la estructura química de opioides puedan cambiar su perfil farmacológico. Siendo los efectos adversos como depresión respiratoria, náusea y vómito una limitante para su uso clínico. (8).

FARMACOCINÉTICA

El Fentanil tiene gran popularidad como agente intraoperatorio.

Después de un bolo inicial se distribuye rápidamente en plasma y tejidos muy vascularizados (corazón, pulmón y cerebro). Los pulmones ejercen un efecto de primer paso y capturan casi 75% de la dosis administrada, después se libera rápido de manera bimodal. Se elimina rápido del compartimiento plasmático más de 98% en una hora. (5)

Tiene una rápida distribución de 1 a 2 minutos y una segunda fase de distribución (vida media alfa) de 10 a 30 minutos. (4)

Los niveles cerebrales de fentanil son similares a los plasmáticos con una biofase de 5 minutos, resultado de la liposolubilidad del fármaco que permite la captación del fármaco por el tejido no graso en Sistema Nervioso Central. (5)

El 80% se fija a proteínas (más de la mitad a ALFA-ACIDO-GICOPROTEINA).

La constante de disociación P_{ka} es alto 8.4 y a pH fisiológico puede existir en forma ionizada en más del 90%. (10)

En diversos estudios se aprecia que los niveles plasmáticos varían de acuerdo a la dosis y tiempo de administración (8.4 a 113.5 ng/ml) posterior a un bolo de 500 mcg. (8).

El contexto sensitivo de vida media que depende de la duración de la infusión muestra variabilidad en su cinética de distribución. (5)

En análisis espectrales cerebrales se ha mostrado que dosis de 8.8 mcg/kg administrados en 6 minutos sugieren que la droga debe administrarse por lo menos en 5 minutos previos al estímulo quirúrgico, siendo otra opción administrar dosis mayores para saturar los receptores cerebrales así como los sitios de depósito. (33)

En ratas se ha demostrado que se capta 56% en tejido muscular después de la redistribución y en tejido graso es 17%. (30)

El estado estable del volumen de distribución es de 3-6 lts/min y una tasa de aclaración de 10-20 ml/kg/min. (7)

Es altamente liposoluble lo que confiere alta solubilidad en un gran volumen de distribución, que produce una rápida y continua captación en tejidos periféricos lo que condiciona una variabilidad de los niveles plasmáticos durante la fase de su eliminación, tal variabilidad quizá se asocie al flujo sanguíneo muscular; esto produce fluctuaciones en la cantidad de fentanil que regresa a la sangre y contribuye a un segundo pico en los niveles plasmáticos de fentanil. (6)

El coeficiente de bipartición sangre-tejido es de 2 a 30 veces mayor que el alfentanil. Es dependiente de gasto cardíaco lo que refleja el alto índice de aclaramiento hepático y su alto radio de extracción hepático minimiza la circulación entero-hepática secundaria a los niveles altos del fármaco. (7)

Su metabolismo es primero hepático por una N-dealquilación e hidroxilación. Los metabolitos aparecen a los 15 minutos posteriores al bolo. El Metabolito Norfentanyl se detecta en la orina por lo menos 48 horas después de su aplicación por vena. (6)

La acción de los metabolitos parece ser mínima, aunque parte del fentanil se excreta por orina sin cambios aparentes. (12).

Al equilibrarse el tejido adiposo la concentración plasmática de fentanil empieza a caer, entonces la grasa lentamente recircula el fentanil al plasma y la corta duración de la acción después de un bolo resulta de su redistribución y eliminación. Posterior a una dosis grande o bolos pequeños múltiples, se acumula como resultado de su larga vida media siendo la redistribución menos efectiva para remover el fentanil de su sitio de acción en el cerebro. (13).

FARMACODINAMIA La administración de opioides tiene como objetivos: Evitar el dolor, eliminar las respuestas variadas al estímulo nocivo, mantener estabilidad cardiovascular y reducir los requerimientos de otros agentes anestésicos. Se ha demostrado presencia de receptores opioides en: centros regulatorios cardiovasculares, médula espinal, sistema nervioso simpático núcleo vagal y médula adrenal. (8)

El dolor, ansiedad o stress pueden inducir alteraciones en la ventilación, alcalosis respiratoria y con este estado de hiperventilación disminuir el flujo sanguíneo cerebral con alteraciones del estado de conciencia los opioides disminuyen estos detonantes. (6)

Deprimen los reflejos traqueales y de músculo liso de vía aérea superior, disminuye el tono broncomotor. (3)

Sin embargo los agonistas μ deprimen la ventilación por acción directa sobre el centro medular respiratorio, disminuye la capacidad de respuesta de CO_2 , el volumen minuto aumenta y $paCO_2$ se desvía a la derecha produciendo acidosis respiratoria, afecta el patrón y ritmo de la respiración, aumenta el volumen tidal y disminuye la frecuencia respiratoria hasta la apnea. (33)

Aumenta el metabolismo y la movilización de depósitos de energía; previene, controla y elimina la respuesta al stress. A dosis altas bloquea la respuesta al stress producida por el incremento en cortisol, catecolaminas, vasopresina y hormona del crecimiento. (3)

Es potente generador de náusea y vómito porque activa la zona en área postrema. Produce aumento de secreciones gastrointestinales, disminución del esfínter esofágico y retardo en vaciamiento gástrico. Aumenta de presión de conducto biliar y esfínter de Oddi. (4)

Aumenta el tono del músculo detrusor de la vejiga con la consecuente retención urinaria, así como la presión del árbol biliar y se ha comentado que a dosis altas puede inhibir la contracción uterina. (5)

Los opioides en Anestesiología han mostrado su utilidad desde la aparición de la morfina, sin embargo los opioides sintéticos pueden ser de 100-300 veces más potentes que la morfina basados en sus características farmacológicas. (5)

De Castro y Mundeleer desarrollan los conceptos de Neuroleptoanalgesia (tranquilizante mayor, droperidol y opioide) y Neuroleptoanestesia (asociando N₂O) sentando las bases para la Anestesia Total Intravenosa e intentando ofrecer una combinación para mantener analgesia, amnesia, ausencia de actividad motora, supresión de reflejos autonómicos y mantenimiento de la estabilidad cardiovascular. (1)

En 1970 se emplea el Fentanil en anestesia cardiaca como técnica de Anestesia Analgesia (con dosis 75-125 mcg/kg) apreciando prolongación del efecto cuando se usaban altas dosis de infusión. (6)

Se considera que se requieren concentraciones plasmáticas de 0.6-3ng/ml dependiendo del estímulo quirúrgico, esperando que el efecto analgésico en relación a concentración plasmática dependa de la variabilidad farmacocinética interindividual; de la coadministración de otros depresores directos de Sistema Nervioso Central; de sus interacciones medicamentosas y el tipo de procedimiento quirúrgico. (8)

Tiene una ventana o rango terapéutico que se considera como el límite entre analgesia y depresión respiratoria, siendo el rango de 6 ng/ml el más bajo para esta relación, pero con Cp 1.4-3 ng/ml el volumen espiratorio baja 12-23% y la ETCO₂. Factor que es de tomar en cuenta para su dosificación. (6)

Se administra en bolos pequeños y moderados (3-5mcg/kg) combinado con bolos suplementarios intravenosos para "Anestesia Combinada", e incluso se reportan dosis de 100 mcg/kg en cirugía cardiaca y paciente crítico. (8)

También se ha descrito la infusión continua como una opción para adecuar un rango terapéutico que ofrezca estabilidad hemodinámica y abolición de la respuesta somática. (6)

Transoperatoria: Bolo inicial entre 3-8 mcg/kg asociado a bolos intermitentes o infusiones variables de 3-10 mcg/kg/hr ajustando la velocidad de administración de acuerdo al estímulo quirúrgico, (7)

Postoperatoria: Bolo inicial de 1-2 mcg/kg e infusión de 1-2 mcg/kg/hr (0.033 mcg/kg/min con Cp 0.0025 mcg/ml) variando hasta 1.5-2.5 mcg/kg/min (0.41mcg/kg/min con Cp 0.0032 mcg/ml). (5)

Se ha reportado que las dosis de propofol y fentanil para prevenir la incisión en piel no son suficientes para atenuar la respuesta hemodinámica durante la cirugía, al administrar anestesia total intravenosa se ha tratado de definir el índice de potencia como concentración plasmática 50 y 95 (Cp50 y Cp95) en relación a la incisión en piel como una guía de índice terapéutico. (33)

Durante el evento quirúrgico hay una variedad de estímulos nocivos que pueden afectar la respuesta del paciente por lo que se requiere administrar concentraciones plasmáticas suficientes para obtener una concentración adecuada en la biofase que permita limitar la intensidad de la respuesta al estímulo nocivo. Es por esto que la dosis de carga y las infusiones se deben ajustar de acuerdo a la obtención de concentraciones diversas que atenúen el estímulo quirúrgico ofreciendo buen control hemodinámico de la respuesta simpática y somática durante el evento quirúrgico tratando de obtener a la vez una rápida recuperación de acuerdo a los requerimientos. (7)

De acuerdo a la acción farmacológica entre propofol y fentanil el resultado es la interacción sinérgica de éstos, y se demostró que el efecto aditivo en la concentración de éstos para adecuado para la supresión a respuestas verbales, estimulación tetánica, laringoscopia, intubación orotraqueal e incisión en piel. (35) La diferencia entre la administración de un bolo que basa su acción en el movimiento que realiza el opioide de acuerdo a su perfil farmacológico donde se limita a la relación tiempo concentración, se ha tratado de ajustar para que el rango o ventana terapéutica se mantenga por el tiempo necesario para abatir la respuesta al trauma. Es por eso que la administración subsiguiente de bolos intermitentes ha tenido mayor aceptación por el médico para el control de esta respuesta durante la cirugía. (35)

Sin embargo, parece ser que la administración de infusiones continuas se ha retomado para una dosificación más racional y justificada de acorde los tiempos del evento quirúrgico, con las desventajas de realizar cálculos de dosis basados en concentraciones plasmáticas suficientes, ajustar de acuerdo al dispositivo o sistema de administración de fármaco (solución, bureta graduada, bomba volumétrica, bomba computarizada) con la adecuada dilución del fármaco en un

contenido suficiente para administrarse a una velocidad constante, vigilar que la administración o perfusión sea continua y se encuentre conectada al paciente así como el monitoreo de la respuesta somática y hemodinámica de acuerdo al caso en particular.(23).

Desde hace más de 30 años aparecen los primeros trabajos por Kruger-Theimer basado en modelos matemáticos e infusiones manuales (24). Marcando el antecedente para la evolución en lo que se infusiones continuas asistidas por computadoras basado en modelos farmacocinéticas que permite aplicar los fármacos intravenosos especificando la concentración plasmática teórica para cada caso.(25)

Glass demostró que la concentración de opioide requerida para analgesia transoperatoria puede variar 1-9 ng/ml de acuerdo a los tiempos quirúrgicos y donde la concentración para atenuar la respuesta en piel es mayor de 3.7 ng/ml. Empleando infusiones asistidas por computadoras (CACI) siendo un método de administración basado en modelos farmacocinéticas que cuentan con un dispositivo o bomba de infusión y de acuerdo a estos parámetros obtiene y mantiene la concentración plasmática de acuerdo a la dosis prefijada tratando de ser similar a la relación de agente anestésico inhalado al emplear técnicas balanceadas o inhaladas.(26).

El objetivo es evitar que la concentración plasmática decline después del bolo inicial como pudiera ser el caso de relajante neuromuscular ya que con éste se puede monitorizar la respuesta con tren de cuatro, doble ráfaga y estimulación postetánica permitiendo regular la velocidad de infusión. Pero la titulación de opioides es difícil ya que se basa en el control hemodinámica pero es necesario ajustar la velocidad de infusión durante los períodos que se requieran para abolir el estímulo nocivo.

La dosificación por Kg. de peso es la peor de todas las practicas y debe ser abandonada. (6)

Pueden presentarse en ocasiones algunas situaciones en la práctica de la anestesiología donde el manejo perioperatorio de pacientes con tolerancia a

opioides siempre será un reto y si se ofrece analgesia con opioides se reflejara en el consumo de éstos. (1)

El objetivo es manejar al paciente en las bases convencionales con sedantes, ansiolíticos y opioides, hay reportes donde se ha manejado fentanil en estos pacientes que sus características por de alta potencia, pocos metabolitos activos, rápido equilibrio en la concentración-sitio efector y farmacocinética bien definida ofreciendo una buena opción de manejo.

Al emplear modelos cinéticos se aprecia que NO debe existir respuesta a concentración de .293mcg/ml y el objetivo es ofrecer analgesia sin depresión respiratoria por lo que se sugiere que con el 25 o 30% de esta concentración será suficiente para NO presentar depresión respiratoria. Con lo que la Cp en sitio efector puede ser hasta de 70 mcg/ml (lo que implica de 50 a 70 veces mayor), y aunque sea una práctica inusual y agresiva ofrece beneficio al ser administrada. Los modelos cinéticos permiten estimar la concentración en sitio efector para no tener respuesta y predecir un rango de infusión en período transoperatorio y postoperatorio.

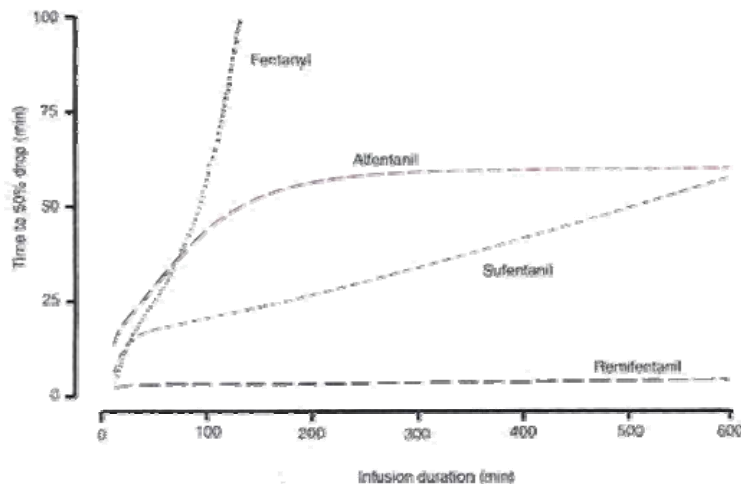
El uso de infusiones preoperatorios puede ayudar a definir los límites de tolerancia de opioides y ser de utilidad porque que en quirófano se vigilen los efectos tratando de evitar dosis masivas.(6).

En el papel de la anestesiología actual ha permitido individualizar a los pacientes y elegir aquellos fármacos que brinden un control sobre la hemodinámia que permita un balance entre la agresión quirúrgica y el control de los signos vitales dentro de un rango que no causé daño en los diferentes sistema vitales del organismo es por eso que la anestesiología se renueva día con día para perfeccionar técnicas que nos lleven a alcanzar ese reto tan buscado en nuestra área. (1)

Una de las técnicas mas utilizadas en la administración de opioides y probablemente debido a su facilidad es la de dosificarlos en forma de bolos, sin embargo es un paradigma que tenemos que romper, ya que si nos familiarizamos con la infusión podemos obtener en nuestro manejo del paciente una mayor estabilidad hemodinámica, un despertar rápido y tranquilo, podremos además

disminuir: la dosis total del fármaco, los efectos secundarios, el requerimiento de antagonismo y el tiempo de alta entre otros beneficios. (9)

Un elemento básico (indispensable) que debemos tomar en cuenta es el perfil farmacocinética de estas drogasⁱ ⁱⁱ. En la siguiente grafica podemos observar que mediante simulaciones computarizadas, el comportamiento de las concentraciones en el sitio efector y su disminución al 50% tras de suspender una infusión dosis equipotentes de el grupo de las fenilpiperidinas y agonistas puro como fentanil, alfentanil, sufentanil y remifentanil. En el caso de fentanil como después de haber infundido durante 100 minutos, se requieren de otros 100 minutos para bajar las concentraciones en el sitio efector a 50%, a diferencia de el remifentanil, que aun después de haberlo infundido por 600 minutos, la disminución al 50% se alrededor de los 6 minutos, debido a su metabolismo plasmático y tisular. (8)



¹ Shafer SL, Varvel JR. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. *Anesthesiology* 1991;74:53-65

¹ Schraag, S, Mohl U, Hirsch, M, Stolberg E, Georgieff M. Recovery from Opioid Anesthesia: The Clinical Implication of Context-Sensitive Half-Times. *Anesth Analg* 1998; 86:184-90

¹ Egan TD, Huizinga B, Gupta SK, Jaarsma RL, Sperry RJ, Yee JB, Muir KT. Remifentanil Pharmacokinetics in Obese versus Lean Patients. *Anesthesiology* 89:562-73, 1998

¹ Modificado de Bayley PL, Egan TD, Stanley TH. Intravenous opioid anesthetics. In: *Anesthesia*. Miller R. ed. Churchill-Livingstone. 2000. 273-376

Además del comportamiento farmacocinética debemos de tomar en cuenta condiciones clínicas que pueden alterar los requerimientos de los opioides como

son la edad, la administración concomitante de otras drogas como halogenados, hipnosedantes, agonistas alfa 2. Características propias del paciente como es la obesidadⁱⁱⁱ, etilismo, neuropatías, hepatopatías, además de que debemos de tomar en cuentas las diferencias farmacocinéticas interindividuales, y de el mismo paciente en diferentes condiciones clínicas. (7)

Las siguientes son las concentraciones plasmáticas recomendadas por algunos autores para el manejo de cirugía mayor, menor, presencia de ventilación espontánea, recordando que se requiere dar una dosis inicial o dosis de carga, que esta basada en la concentración plasmática deseada por el volumen de distribución de la droga, seguida de una dosis de mantenimiento que se obtiene al multiplicar la dosis plasmática deseada entre el aclaramiento (ver tabla) Concentraciones plasmáticas requeridas en diferentes condiciones clínicas^{iv}

| | Fentanil ng/ml conc. Plasmática |
|------------------------|---------------------------------|
| Cirugía mayor | 4 a 10 |
| Cirugía menor | 3 a 6 |
| Ventilación espontánea | 1 a 3 |
| Analgesia | 1 a 2 |

Los elementos por medio de los que administramos un fármaco por vía endovenosa son diversos, siendo desde el mas simple una jeringa la que nosotros mismos accionamos, hasta los mas complejos sistemas computacionales, en los que se encuentra información de modelos farmacocinéticas-farmacodinámicos, capaces de administrar una variedad de fármacos a dosis muy precisas y con posibilidad de tener un sistema de retroalimentación con los parámetros de monitorización como el índice biespectral, y la presión arterial, capaces de acercarse mucho a lo que consideraríamos como una anestesia “automática” teniendo el control de aquellos cambios en el paciente y actuar de inmediato.

Para administrar una anestesia general inhalada requerimos de la utilización de vaporizadores, de los que estamos bien familiarizadas y son de fácil utilización por

nosotros: abrimos el flujo de oxígeno, colocamos el dial del vaporizador en el número deseado de acuerdo al halogenado que estemos utilizando y de acuerdo al estímulo quirúrgico, sin importar el peso del paciente. El halogenado alcanza niveles alveolares, sanguíneos y posteriormente sitios efectores, es decir el sistema nervioso central. Si nosotros queremos cuantificar la cantidad de gas administrado, existen analizadores de gases espirados, con lo confirmamos la dosis que está ingresando al paciente, en un tiempo real. Si nuestro dial lo ponemos en 1.5 vol. %, la posibilidad de que administremos una sobre dosis por mala calibración del vaporizador está minimizada al analizar los gases exhalados. En relación a los sistemas de administración de fármacos endovenosos existe una gran diferencia: tenemos un acceso intravenoso, sabemos de la concentración del fármaco a infundir, requerimos de tablas estimadas de dosificación de cada fármaco, basadas en modelos farmacocinéticos, las que pueden presentar gran variabilidad de rangos. Si utilizamos una bomba automatizada de drogas, una de las más frecuentemente utilizadas, la bomba nos calcula la cantidad de fármaco a infundir, de acuerdo al peso del paciente, pero nada nos asegura que la dosis que estamos administrando nos proporciona la concentración plasmática deseada, puesto que no tenemos un analizador de concentraciones plasmáticas de fármacos. Todo esto basado en aproximaciones farmacocinéticas. Esta es una desventaja que se tiene, hasta el momento sobre la administración de anestesia endovenosa.

Sin embargo está bien demostrado que la administración de fármacos de esta forma le da al paciente una concentración constante sobre sitio efector que impide los cambios hemodinámicos bruscos se presenten obteniendo así un mejor control anestésico. 34

III. JUSTIFICACIÓN.

En la anestesiología actual el estudio de los fármacos es fundamental lo que permite la utilización de estos de manera optima y del mismo modo identificar los efectos de estos en el organismo, sabemos que el uso de opioides condiciona un despliegue de sintomatología desagradable siendo unas de las limitantes que tenemos condicionando a nuestro paciente mayor estancia hospitalaria, síntomas desagradables que le confieren a el estado anestésico un rechazo por el paciente. Por lo que el uso de combinaciones puede ser una opción para disminuir estos factores la sumación de efectos nos permiten brindar a nuestro paciente un efecto de estabilidad en un procedimiento anestésico pero sin los efectos colaterales de este y la disminución del consumo de opioide. Esto da por consecuencia la optimización de los recurso en nuestra área y cada día disminuir los efectos colaterales que permitan que los eventos anestésicos que proporcionan un estado a nuestro paciente donde se controlan la respuestas simpático miméticas para que sean tratados aquellos padecimientos que causan daño en él no altere sus funciones vitales y le permita una recuperación de este estado mas rápido con la mínima o nula aparición de efectos desagradables y nocivos dando así a la anestesiología una innovación y la evolución que día a día es necesaria.

Los fármacos considerados como adyuvantes son una alternativa en la búsqueda de nuevas terapias, y que por sus características han resurgido del pasado o bien son extraídos de otras áreas para ser utilizados en beneficio del ser humano y que de forma conjunta han renovado la practica de la anestesiología para brindar al paciente un mejor bienestar. Además en la modificación de su dosis se brindan los efectos ya conferidos para estos, pero en menor proporción condicionando así una efectividad en la sumación de efectos y la disminución de los efectos adversos conferidos a cada uno de estos proporcionando a si un control de estos para el bienestar del paciente.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la estabilidad hemodinámica que se logra al administrar una infusión de fentanil asociada con dexmedetomidina y ketamina en la anestesia general balanceada?

B. HIPÓTESIS

Se logra una adecuada estabilidad hemodinámica con la infusión de fentanil adicionado con dexmedetomidina y ketamina en dosis subanestésicas para la anestesia general balanceada.

C. OBJETIVOS

1. Demostrar que la adición de fármacos adyuvantes como lo es Dexmedetomidina y ketamina en dosis bajas de infusión nos dan mejor estabilidad hemodinámica con la anestesia general balanceada.
2. Demostrar la disminución del uso de opioide que se alcanza con el uso de estas sustancias en anestesia general balanceada.

V. MATERIAL Y METODOS

A. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio Descriptivo observacional.

B. UNIVERSO DE TRABAJO.

- Previa autorización por el comité de ética e investigación de el hospital central norte de “PEMEX”, con apoyo de la jefatura de anestesiología y bajo consentimiento informado y por escrito de el paciente se elaboró este estudio de investigación con pacientes de la población de los servicios médicos del hospital central norte de Petróleos Mexicanos en el periodo comprendido de Octubre del 2005 a Julio del año en curso.
- Paciente programados de cirugía general, cirugía ortopédica, ginecológicas y maxilo facial que fueron sometidos a un procedimiento quirurgico y que para ello fue necesaria una anestesia general y que además aceptaron entrar al estudio siendo realizado en el hospital central norte de Petróleos Mexicanos.

C. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Variable independiente.

- Tratamiento farmacológico experimental

Clorhidrato de fentanil adicionado con clorhidrato de Dexmedetomidina mas fenilciclidina de ketamina.

Definición conceptual de variable independiente

Dexmedetomidina es un agente selectivo agonista de receptores alfa 2 con efectos de sedación, ansiolítico y analgésico brinda estabilidad hemodinámica

Ketamina es una feniciclidina y ciclohexamina es un compuesto que interacciona con múltiples sitios de unión, entre ellos los receptores del N-metil-D-aspartato (NMDA) y los receptores de glutamato no- NMDA, los receptores colinérgicos nicotínicos y muscarínicos, y los receptores monoaminérgicos y opioides. Además, se han descrito interacciones con canales iónicos dependientes del voltaje, como los canales de Na y los canales de Ca con efectos analgésicos, amnésicos, psicotomiméticos y neuroprotectores del compuesto. (1)

Fentanil es un fármaco del grupo de opioides sintéticos fenilpiperidinas que su función es brindar analgesia interactuando con los Receptores mu distribuidos ampliamente por el SNC y en todo el organismo. Que brinda efecto analgésico primordialmente ocasionando otros efectos en otros sistemas siendo poco tolerados nausea, vértigo, miosis convulsiones depresión respiratoria y cardiovascular que va en función de la dosis. Con una potencia de 125 veces mayor que morfina. Metabolismo en hepático fundamentalmente y su eliminación por vía renal.

Anestesia general es un procedimiento que involucra a todos los sistemas del ser vivo produce un estado de inconsciencia donde los reflejos primarios se pierde en forma transitoria y reversible con una disminución de las funciones vitales permitiendo la realización de procedimientos quirúrgicos y que permiten al individuo recuperar sus funciones.

Bomba de infusión: Son dispositivo que permiten administrar de forma precisa fármacos en cantidades mínimas realizando infusiones continua que son utilizados en la practica medica axial como en la anestesiología utilizados durante el evento anestésico quirúrgico que nos permiten la precisión en la administración.

VARIABLE DEPENDIENTE

Estabilidad hemodinámica

Estado en el cual el individuo permite las funciones vitales confiriendo la homeostasis necesaria para el mantenimiento de las funciones en todo los niveles del organismo y que permite la continuación de aquellos procesos micro y macro celulares que permiten la estabilidad del individuo. Este mantenimiento se ve agredido cuando se afecta uno o mas sistema por situaciones externas o internas las cuales hay que modificar y en el proceso de la homeostasis ya no fue posible tal modificación requiriendo intervención del ser humano en forma quirúrgica y en donde la necesidad de un estado anestésico es imprescindible, durante el cual estado funciones se deben de mantener de forma adecuada para garantizar el reestablecimiento de la salud sin afcción otros sistemas. Esto se logra bajo la administración de fármacos con la finalidad de el mantenimiento de esta estabilidad balanceando la anestesia para mantener la perfusion a todos los tejidos y sistemas blanco lo que se monitoriza bajo diferentes parámetros que son indispensables conocer.

- Presión arterial no invasiva y presión arterial media
- Electrocardiografía y Frecuencia Cardiaca
- Saturación de oxígeno
- Determinación de dióxido de carbono exhalado
- Índice biespectral
- Monitorización de bloqueador neuromuscular
- Temperatura
- Efectos adversos

Definición conceptual y operacional de variable dependiente

Estabilidad Hemodinámica

Estado controlado en el cual el individuo se encuentra con efecto farmacológico y mantiene funciones vitales adecuadas para asegurarla perfusión adecuada de los órganos de compartimiento central que permita preservar la homeostasis del individuo. Para controlar y tener monitorizada esta área que es donde se desempeña el trabajo del anestesiólogo fueron surgiendo los diferentes parámetros que se conocen en este momento entre los que tenemos:

Tensión Arterial. es un parámetro en el cuidado de la estabilidad hemodinámica, analgesia y hipnosis se define la presión ejercida por la sangre en las paredes encargada de mantener la perfusión adecuada a los tejidos de tal forma una homeostasis corporal. La cual se mide de forma no invasiva con baumanómetro de presión conectado a un monitor siendo cuantificada cada 5 minutos. Los valores normales de la presión se consideran por debajo de 129 y por arriba 80 mmHg. En cuanto a la sistólica, por su parte la diastólica es de 70 por arriba 40 mmHg. Entendiendo a la presión media a aquella presión mínima para mantener la perfusión adecuada a los órganos la cual después de muchos estudios es por arriba 60 mmHg. La cual se obtiene realizando la siguiente ecuación

PAM: Presión Sistólica MENOS Presión diastólica ENTRE 3 MAS LA Presión diastólica.

Electrocardiografía y frecuencia cardiaca. Es un parámetro que es parte de la monitorización adecuada para integridad función cardiaca así como estabilidad hemodinámica consta de 12 derivaciones de los miembros y 3 unipolares y tres bipolares y 6 precordiales o torácicas con la medición gráfica y cuantitativa de el número de latidos por minuto.

Saturación de Oxígeno: Esta se obtiene por medio de la pulsioximetría es una técnica que mide la contenido de oxígeno de la sangre arterial su función es detectar episodios de hipoxemia indetectables por clínica. Consta de un sensor que se adapta a un dedo o lóbulo de la oreja, nariz. Que se traduce en un monitor de mantener numérica con un límite superior e 99% y uno inferior de 0 teniendo en cuenta que una cifra crítica sería 65 en el caso del monitor datex-olmeda

Capnometria: Se utiliza para definir el valor numérico de la medida numérica de los valores máximo y mínimo de la concentración de CO₂ en un ciclo respiratorio que tiene como función asegurarnos la correcta colocación de sonda endotraqueal, el valor exhalado de CO₂ en un índice cualitativo de la ventilación pulmonar y las variaciones del capnograma y la morfología útil en la detección de alteraciones de la resistencia de la vía aérea, alteraciones del gasto cardiaco, embolismos o cambios en la producción de CO₂. La cual se realiza por medio de medidor infrarrojo integrado a un monitor datex-olmeda.

Cuantificación de fármaco administrado. Actualmente existen estudios que describen que niveles altos de opioide por arriba de los mínimos necesarios condicionan la aparición de los efectos adversos como náusea o vómito que hacen a la anestesia general ser una opción menos elegida y que la aparición de estos efectos sean un reto para el anesthesiólogo en encontrar la dosis mínima necesaria para evitar la aparición de estos y la estabilidad hemodinámica.

Efectos Adversos. Son las respuestas al fármaco ya sea por su toxicidad o su grado de alteración que sufren los tejidos o sistemas al fármaco y se traducen clínicamente en malestares leves o severos, es el grado de repercusión del fármaco en el organismo y los factores dependen en ciertas ocasiones de la vascularidad del sitio de Acción, de la dosis total administrada del perfil físico-químico del anestésico local u otra sustancia de la cinética de distribución de su inactividad producida por la unión a proteínas o de su metabolismo, de su eliminación y excreción. Se medirán a través de presencia o ausencia de estos en el postoperatorio.

Variables demográficas

Edad La antigüedad en años del paciente la cual se encuentra englobada entre 40 y 60 años.

Peso Esta variable fue únicamente medida en kilogramos la cual nos permitió obtener la concentración plasmática de los individuos contenidos en este estudio.

Talla Expresada en metros para la obtención de la dosis ideal en la administración de los fármacos utilizados.

Sexo son definidos como masculino y femenino-

ASA Es un termino utilizado para denominar la clasificación creada por la Sociedad Americana de Anestesiología la cual se utiliza para establecer el estado físico a todo paciente que va a ser sometido a una procedimiento anestésico quirúrgico y que va en relación al índice de mortalidad. Denominándose

ASA I: Paciente sano índice de mortalidad (0.06 a 0.08%)

ASA II: Paciente con enfermedad sistémica leve (diabetes, hipertensión controlada, obesidad (0.27 a 0.4%)

ASA III: Paciente con enfermedad sistémica grave que limita su actividad (angina, infarto previo del miocardio) (1.8 – 4.3%)

ASA IV: Paciente con enfermedad incapacitante, que pone en peligro constante la vida, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia renal (7.8 – 23%)

ASA V: Paciente moribundo que no se espera sobreviva mas de 24 horas (rotura de aneurisma) (9.4 – 51%)

ASA VI: Paciente con muerte cerebral cuyos órganos se van a extirpar.

Complicaciones de la anestesia Toda complicación derivada de la anestesia

Duración de la anestesia expresada en minutos y se mide la totalidad del procedimiento anestésico.

Promedio de dosis en la infusión este promedio se realizo por medio de la ecuación creada por el doctor Peter Glass donde se toma en cuenta el tiempo del procedimiento expresado en minutos, la concentración de fármaco en microgramos, el peso total del paciente expresado en kilogramos y el aclaramiento del fármaco

CP: tiempo en minutos/ concentraron en microgramos/peso total/aclaramiento expresado en nanogramos por kilogramos, minuto.

D. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Se obtuvo una muestra de una población de cirugía programada en los diferentes turnos matutino y vespertino

a) tamaño de muestra

el tamaño de la muestra que se tiene estimada es de pacientes en el periodo comprendido primero de Octubre del 2005 al primero Julio del 2006 de pacientes sometidos a anestesia general balanceada programados en hospital central norte para cirugía de tipo abdominal, ortopédica y maxilofacial.

E. CRITERIO DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

Pacientes programados y que aceptaron entrar al estudio

Cirugía de abdomen, ortopédicos, maxilofacial, ginecológica

Edades comprendidas entre 40 a los 60 años

Con criterios de clasificación de ASA I, II y III

Criterios de no-inclusión

Proceso infeccioso sistémico agregado

Pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica descontrolada

Pacientes con insuficiencia hepática descontrolada

Paciente con trastorno psiquiátrico

Pacientes que consuman habitualmente sedantes o drogas relacionadas

Criterios de eliminación

Pacientes que presente dolor agudo insoportable

Pacientes que presenten complicación respiratoria aguda

Pacientes que requieran consumo exagerado de opioides.

Paciente que rechacen entrar al estudio.

VI. PROCEDIMIENTO

El trabajo de llevara a cabo posterior a la aprobación del protocolo por un comité local de ética e investigación del Hospital y aceptación por escrito del consentimiento informado para el procedimiento del estudio de investigación y del anestésico. El modelo metodológico de este estudio propone: conocer los efectos de Dexmedetomidina, ketamina en dosis menores adicionados a fentanil en infusión en su estabilidad hemodinámica así como la disminución de sus requerimientos y por consecuencia evitar efectos adversos, bajo un manejo de anestesia general balanceada.

En quirófano se procedió a monitorizar para vigilancia de los signos vitales con la monitorización de la presión arterial por medio de el uso de un baumanometro automático registrando presión arterial sistólica, diastólica y la media, registro de frecuencia cardiaca, oximetría de pulso, capnografía, la medición de el porcentaje de bloqueo neuromuscular por medio del tren de cuatro, Índice biespectral por medio de un transductor colocado en la frente del paciente conectado a un monitor decodificador en todos los pacientes inmediatamente desde el momento en que se inicia procedimiento anestésico con una inducción donde se administro en este orden midazolam 0.05 mcg por kilo, atropina 10 mcg. Por kilo, fentanil 3 a 5 mcg por kilo, cisatracurio a 100 mcg por kilo, propofol 2 mg por kilo todo a peso ideal se espera contar con cuenta de tren de cuatro y se realiza intubación orotraqueal posterior a la intubación se inicio una infusión como correspondió a una dilución de Dexmedetomidina de 2.5 microgramo por mililitro, ketamina 12.5 mg por mililitro y fentanil 15 mcg. Por mililitro. En un volumen de 20 ml. Para la administración en una bomba de infusión conectada a una vía intravenosa independiente adicionada con solución salina a razón de una velocidad de 2-7 microgramo por kilo minuto según a requerimientos en el paciente. Durante el transanestésico se le brindo un mantenimiento de los signos vitales de forma adecuada manteniendo una perfusion adecuada a órgano blanco. Fueron incluidos todos aquellos pacientes que aceptaron entrar al estudio y que cumplían con los criterios ya descritos. Todo esto realizado por un anestesiólogo experto en anestesia general balanceada y vigilancia en forma permanente a través de los monitores que se utilizaron para la

seguridad del paciente, así también se realizará el conteo y mediciones de los tiempos anestésicos y el registro y la vigilancia de la presencia o ausencia de efectos adversos, así como los requerimientos de fármacos. Los pacientes pasaran a una sala de cuidados de post anestésicos para continuar con la vigilancia de efectos residuales con monitoreo de signos vitales también y la búsqueda intencionada de efectos ya documentados que nos permitan identificar alteraciones que comprometan la integridad del paciente.

A. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Se procedió a la elaboración de protocolo con la aprobación de investigación, se recolecto la muestra en un tiempo determinado. En un periodo de agosto del 2005 al agosto del 2006.

TABULACION DE DATOS

En hoja recolectora de datos anexo no. 3 de variables de medición y posteriormente se realizo en el programa de computadora de office Excel versión 2003 donde se tabulo en datos numéricos denominando a aquellas variables cualitativas para agilizar su procesamiento

B. CONSIDERACIONES ETICAS

El presente estudio no viola ninguno de los principios básicos éticos de la investigación en seres humanos siendo los datos obtenidos de tipo confidencial y solamente en divulgación científica. Y se apega a la ley general de Salud de la Republica Mexicana vigente en materia de investigación y en base a la declaración de Helsinki buscando ante todo el beneficio de los pacientes, se dictaminara por el comité local de investigación de la unidad médica correspondiente

C. MEDIDAS DE SEGURIDAD

Hipotensión arterial (entendiendo esta aquella presión arterial media que sea por debajo de 60) se administrara efedrina en bolos 5 mg hasta ceder la misma.

Bradycardia Severa. Aquella por debajo de 40 latidos por minuto se aplico atropina 10mcg por kilo de peso.

D. RECURSOS PARA EL ESTUDIO

Recursos humanos

Médicos anesthesiólogos adscritos, así como médicos residentes del servicio de Anestesiología.

Recursos materiales

Oficina

Lápices, gomas, engrapadoras, hojas de papel, tarjetas Bristol, ETC, Computadora unidades de USB, cartuchos de tinta

Recursos financieros

Los aporta el investigador

Fármacos proporcionados por la institución

VII. RESULTADOS

En este estudio se incluyeron 42 pacientes los cuales se sometieron a cirugía en el periodo ya comentado siendo eliminados 4 pacientes que no cumplieron con los criterios de inclusión por no cumplir con la edad. Se analizaron todas las variables de tal forma que se encontró lo siguiente:

En cuanto a Variables de Frecuencia Cardíaca se realizaron la captura de FC inicial y final además cada 15 minutos encontrando en la Frecuencia cardíaca inicial un promedio de 80 latidos por minuto el cual se fue disminuyendo conforme se desenvolvía el procedimiento teniendo un descenso mayor a los 60 y 45 minutos de hasta 70 latidos por minuto promedio y terminándose procedimiento con un promedio de 80 latidos por minuto. Considerándose la elevación mayor al inicio manteniéndose en un rango promedio de 80 y 70 latidos por minuto durante todo el procedimiento.

La Tensión Arterial se dividió en sistólica, diastólica y media en donde la presión sistólica inicial que se encuentre un promedio de 139 mmHg. Y se monitorizó cada 15 minutos donde la más alta que se encuentre fue 112 mmHg y el más bajo es de 109 mmHg con un promedio final 126 mmHg. La presión arterial diastólica que se encuentre inicial promedio fue de 83 mmHg, con un promedio más alta transanestésico fue de 64 mmHg y la más baja de 63 en promedio con una presión diastólica final fue de 72 mmHg. Y por consecuencia la presión arterial media fue de inicial 80 mmHg., y durante el transanestésico fue de 83 y 80 mmHg teniendo una presión media final fue de 83 mmHg.

En cuanto a la saturación de oxígeno inicial que se obtuvo en el grupo en estudio fue del 93 % en promedio, y con una final 98 % manteniéndose durante el transanestésico de 98%.

En la concentración de dióxido de carbono la cual se cuantificó en mmHg. Inicialmente fue de 41 mmHg y una final de 38 mmHg. Y durante el transanestésico se mantuvo entre 31 mmHg teniendo en cuenta que los niveles sanguíneos son equiparables a estos sumando 4 mmHg.

Hablando de lo relacionado al bloqueo neuromuscular la medición de este se realiza por medio de la cuenta de tren de cuatro el cual inicialmente en estos

paciente se encontró una cuenta inicial promedio 103 % y un final 97% garantizando una recuperación adecuada para egresarse de sala.

El análisis biespectral se monitorizó también siendo de 97 puntos iniciales como promedio y de 96 finales manteniendo un puntaje promedio en el transanestésico de 49 puntos.

En las variables demográficas que se tomaron en cuenta fue la talla siendo un promedio de 165 cm. Peso promedio fue de 79 con una desviación estándar 15. Edad que fue un criterio de inclusión de mantuvo de 40 y 60 años con un promedio de 50 años.

La duración de los procedimientos anestésicos fue de 142 minutos con una desviación estándar amplia de 52.

En cuanto a la cantidad de fentanil fue en promedio 465 y esto va en función de la duración de la cirugía, el peso y los requerimientos transanestésicos teniendo una concentración plasmática promedio de 2 nanogramos por kilo minuto.

Dexmedetomidina en promedio por paciente fue de 30 mcg por paciente con una concentración plasmática de

Ketamina utilizada en promedio fue de 15 mg por paciente. Con concentración plasmática

Tenemos que se realizó análisis de las variables en un lapso de 15 minutos durante toda la cirugía

A. ANALISIS ESTADISTICO

Tipo de análisis

1. Medición. variables demográficas con pruebas de medidas de tendencia central promedios, desviación central conocer la distribución normal o libre con pruebas de Kolmogorov - Shapiro Well, se realizara análisis de varianza de 2 factores con prueba post hoc de Tuckey en caso de que los datos sean libre de distribución se realizara análisis de varianza de dos clasificaciones por rangos o prueba de Friedman

2. Para las variables ordinales o nominales que se obtienen las medianas, percentiles 25 y 75 del, las diferencias se calcularan con análisis de varianza de una clasificación por rangos o prueba de Kruskal Wallis
3. Medición de los signos vitales (TA, FC TA media, saturación capnografía, BIS) se calculara medidas de tendencia central con promedio y desviación estándar, el calculo de las diferencias con curva normal con t de student en caso de curva libre se realizara por medio de CHI 2 par k muestras , en todos los casos se considera significativo el valor de p menor o igual a 0.05

B. ANALISIS DE RESULTADOS

La combinación de drogas como fentanil y dexmedetomidina mas ketamina en infusión logra ser una alternativa en la anestesia general balanceada que permite la supresión de la respuesta simpática mimética en aquellos pacientes que son sometidas a anestesia general para cirugia tanto abdominal como ortopédica. Logrando una estabilidad hemodinámica demostrada.

La dosificación en menor proporción de estos fármacos adicionada con fentanil conduce a una estabilidad adecuada para la realización de este tipo de cirugías donde su mecanismo de transferencia de dolor es diferente por tener un campo de acción distinto, es así que la ketamina y dexmedetomina no hacen presentes sus efectos adversos y la adición a fentanil ayuda a disminuir los requerimientos de este y que los paciente presenten una recuperación rápida y adecuada.

En el grupo de pacientes la edad que se encontró fue mas uniforme lo que nos da una aportación mas fiel de lo descrito en este estudio encontrando una modificación mínima.

Estando en el entendido que estos pacientes cuentan con una valoración previa al estudio se concluye que los datos demográficos son mas uniformes y que tiene una validez representativa.

Con los resultados expresados en este estudio da pauta para otros estudios de comparación de fármacos a diferentes concentraciones o bien contra una basal en el entendido.

VII. C. TABLAS Y GRAFICAS

Tabla N 1:

Datos Demográficos de Pacientes incluidos en el estudio.

| Variable | Promedio | Desviación Estándar |
|---------------------------------|-----------------|----------------------------|
| Edad | 50 | ± 7.14 |
| Peso | 79 | ± 15.25 |
| Talla | 165 | ± 11.2 |
| Duración de la Anestesia | 142 | ± 57.39 |

Variables de pacientes expresado en promedio y desviación estándar

Tabla N 2: Cantidad de fármacos utilizados con sus concentraciones plasmáticas finales

| Variable | Promedio | Desviación Estándar |
|--------------------------|----------|---------------------|
| Cantidad Fentanil | 465 | 163 |
| Concentración Plasmática | 2* | 9 |
| Cantidad Dexmedetomidina | 30 | 2 |
| Concentración Plasmática | 2* | 1 |
| Cantidad de Ketamina | 15 | 11 |
| Concentración Plasmática | 1* | 1 |

* Cantidades expresadas en nanogramos por kilo minuto.

Pacientes con variables expresadas en promedio y desviación Estándar, muy similares a otros autores (25,29, 34, 23)

Tabla N. 3 Relación de Riesgo Anestésico Quirúrgico

| VARIABLE | UNO | DOS |
|----------|-----|-----|
| ASA | 16 | 26 |

Este rubro incluye solo ASA I y ASA II por ser el rango del grupo en estudio pero la clasificación incluye ASA VI

Tabla N. 3 Frecuencia y Tipo de Cirugías incluidas en estudio

| VARIABLE | FRECUENCIA |
|------------------------|-------------------|
| GINECOLOGICA | 14 |
| CIRUGÍA GENERAL | 4 |
| MAXILAR | 4 |
| ORTOPEDICA | 16 |
| CIRUGIA | 4 |
| LAPAROSCOPICA | |

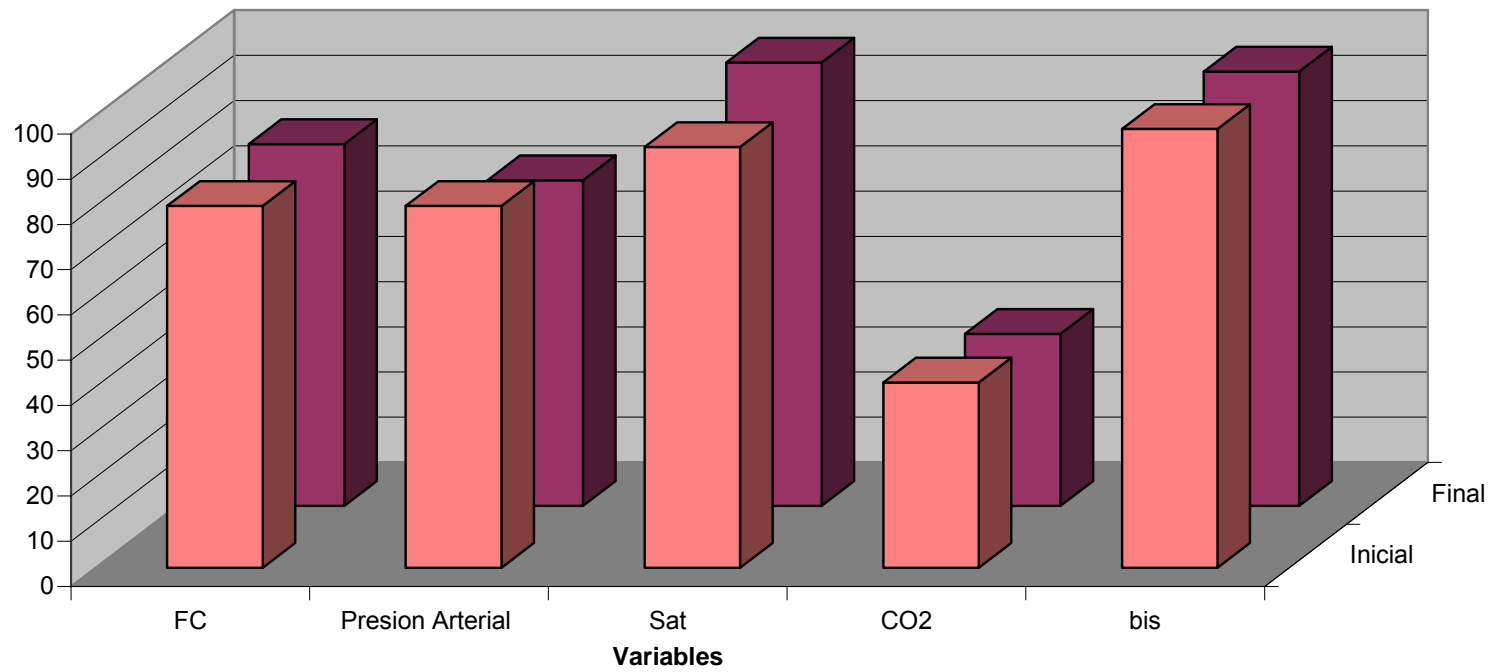
Números expresados en números naturales sobre la frecuencia

Tabla N.5 Relación signos vitales y en tiempo durante el transanestésico

| VAR/TIME | 15 | 30 | 45 | 60 | 90 | 120 |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| FC | 77 | 73 | 70 | 70 | 70 | 72 |
| TAS | 112 | 112 | 111 | 110 | 109 | 109 |
| TAD | 88 | 87 | 87 | 87 | 86 | 86 |
| TAM | 64 | 65 | 64 | 64 | 64 | 64 |
| SAT | 99 | 99 | 99 | 99 | 99 | 99 |
| CO2 | 31 | 31 | 31 | 31 | 31 | 31 |
| BIS | 49 | 49 | 49 | 49 | 49 | 49 |

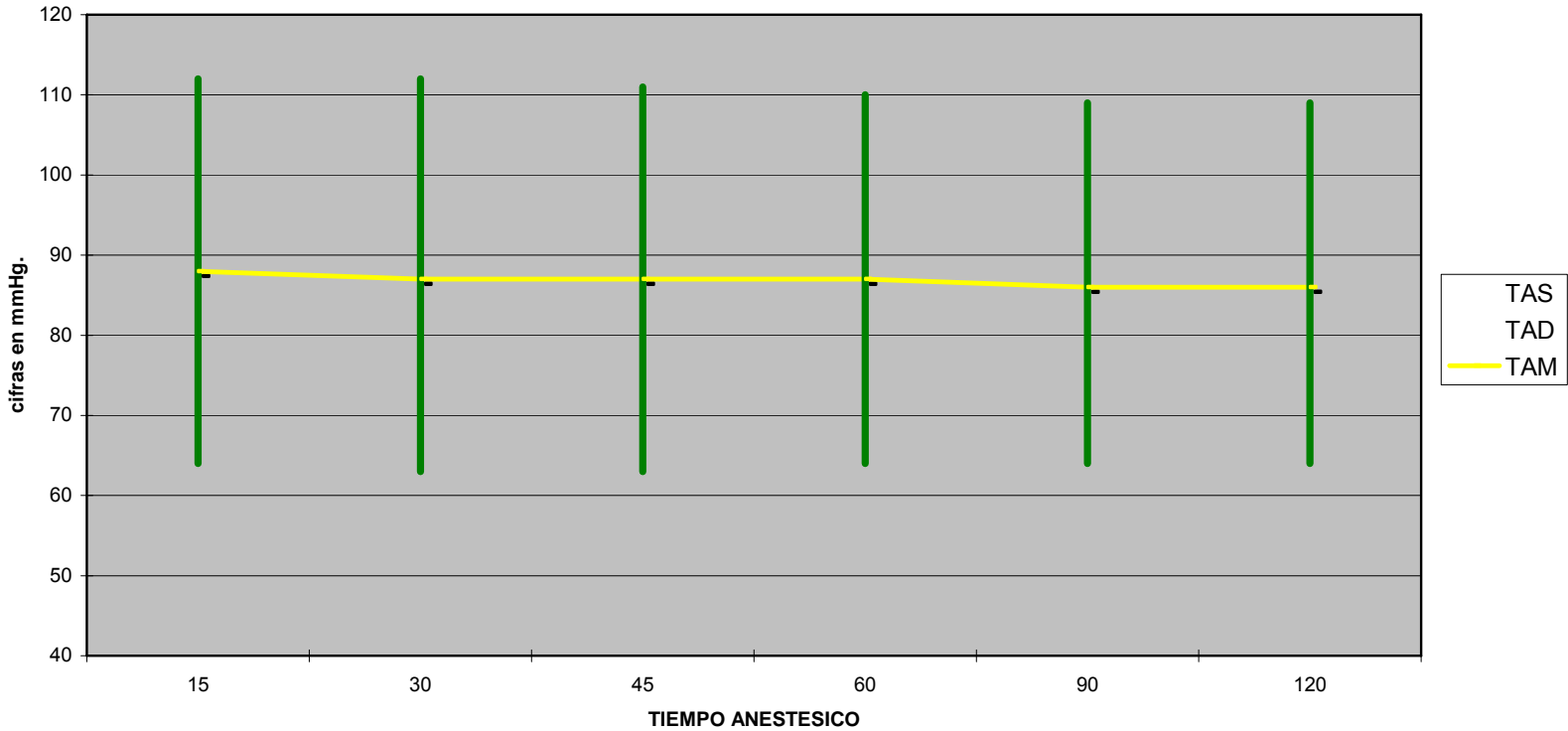
En promedio totales

Grafico N. 1. Comparación de Signos Vitales inicial y finales



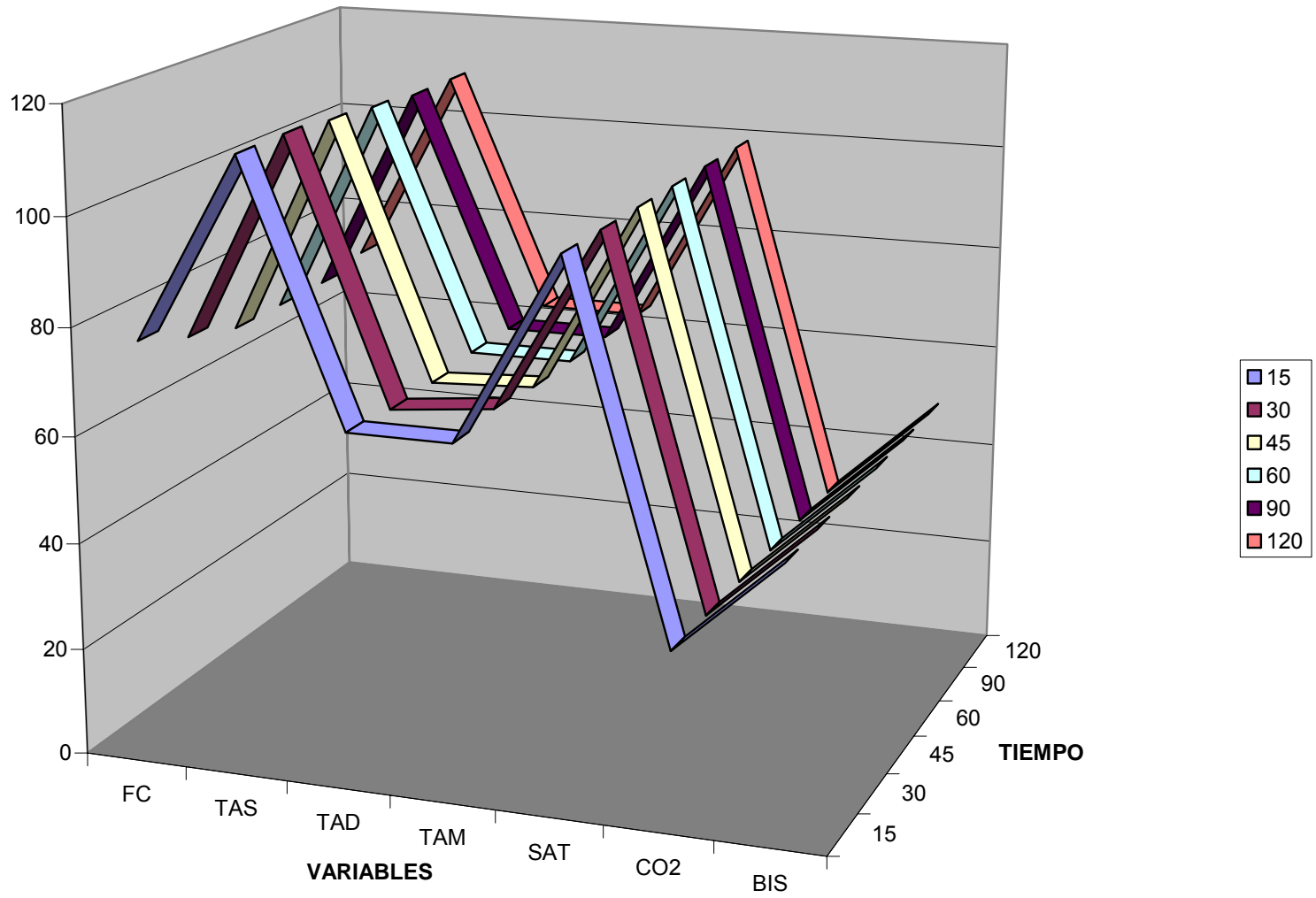
■ Inicial ■ Final

GRAFICA N. 3 COMPARACION TRANANESTESICA DE PRESION ARTERIAL (DIASTOLICA SISTOLICA COMPARADO CON LA MEDIA)

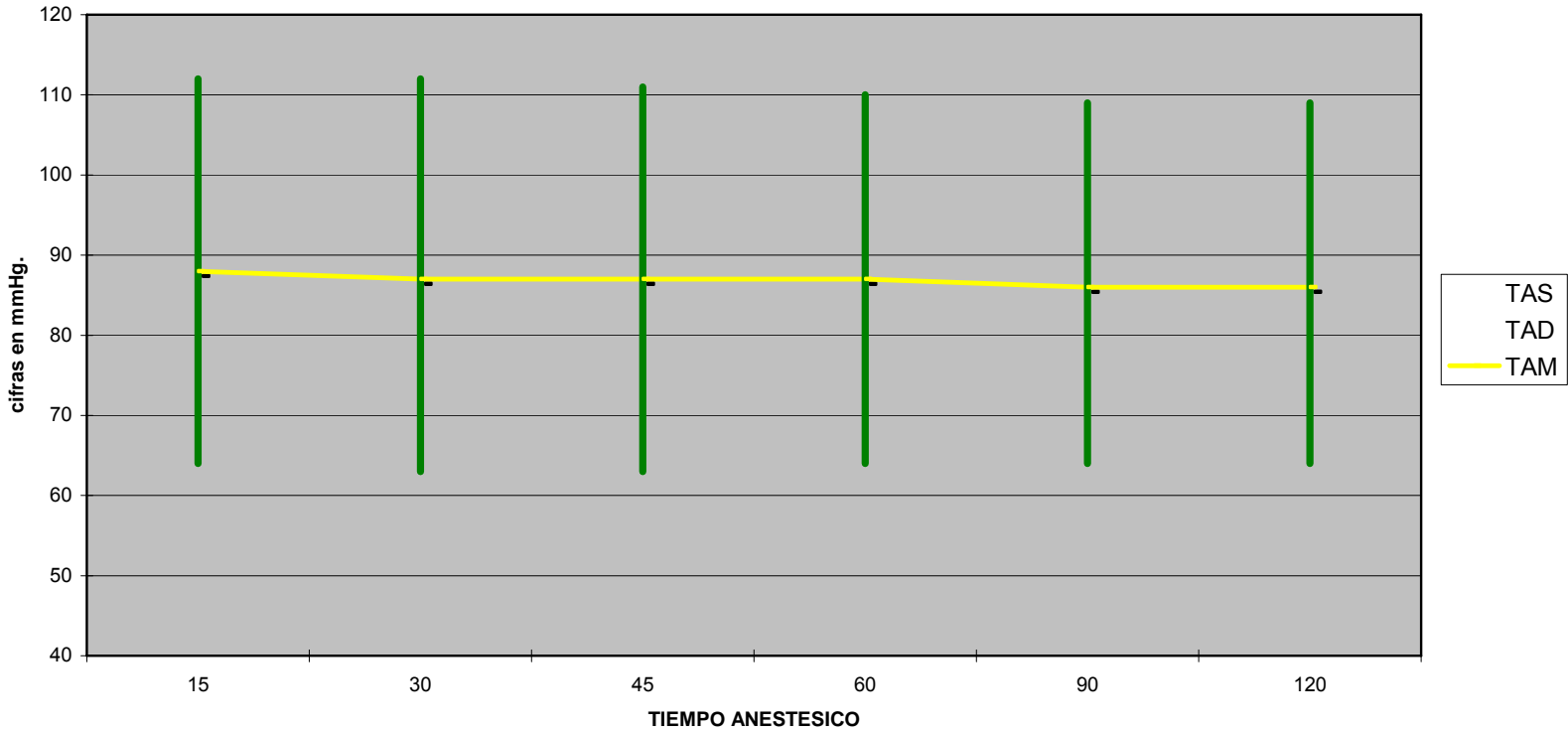


Se obtienen promedios en la cifras siendo graficados en combinacion con diastolica y sistolica contra la media obtenida.

GRAFICA N.2 COMPARACION TRANSANESTESICA DE SIGNOS VITALES

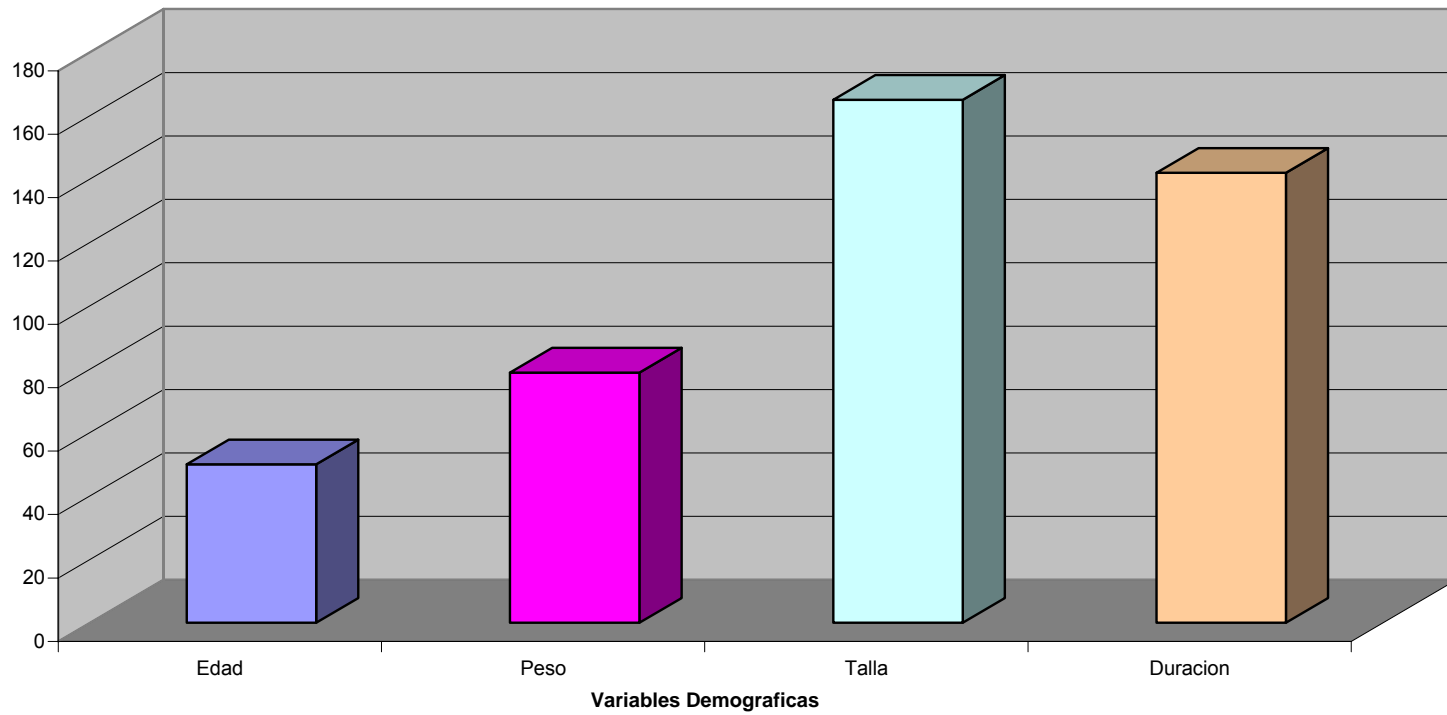


GRAFICA N. 3 COMPARACION TRANANESTESICA DE PRESION ARTERIAL (DIASTOLICA SISTOLICA COMPARADO CON LA MEDIA)



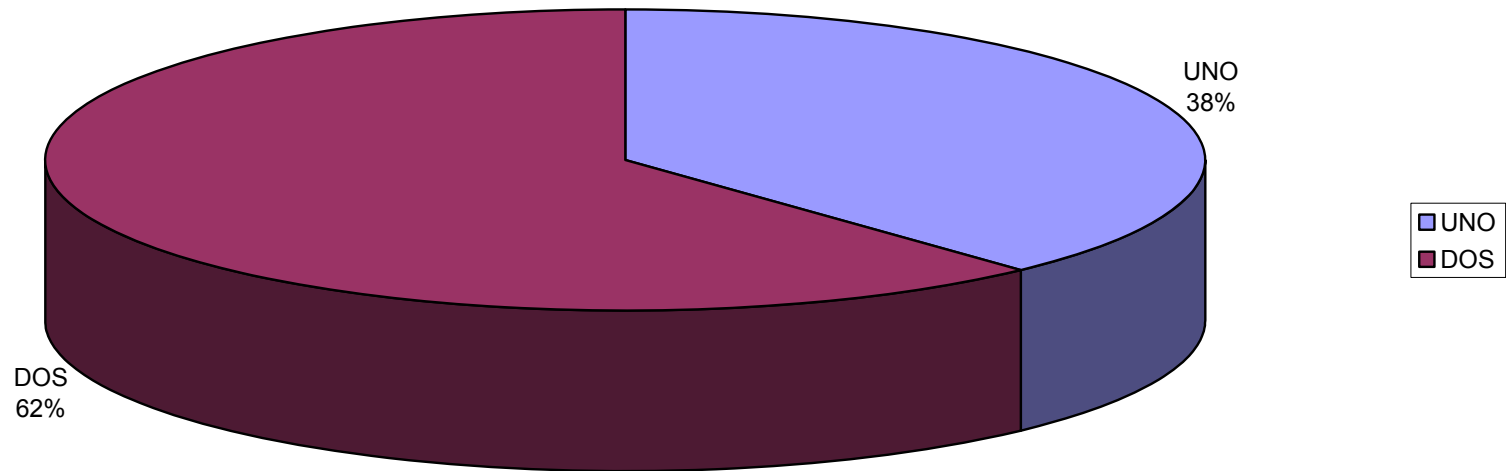
Se obtienen promedios en la cifras siendo graficados en combinacion con diastolica y sistolica contra la media obtenida.

Grafica 4 Datos demograficos de pacientes contenidos en el Estudio



Estos valores son expresados en promedio

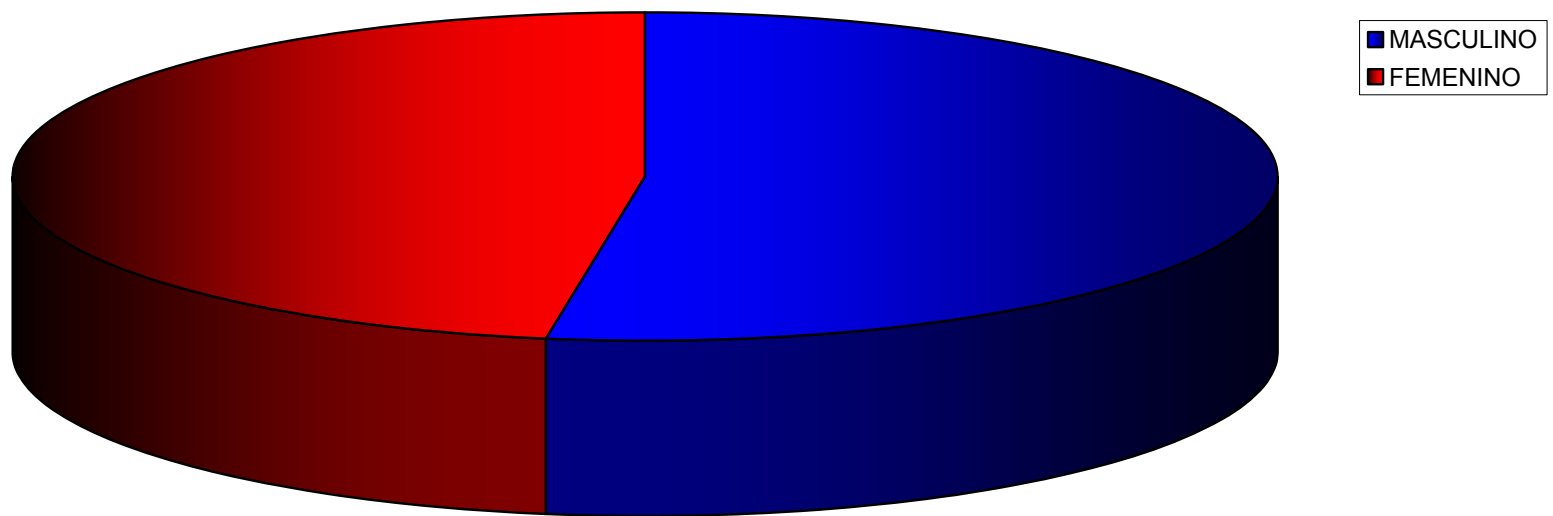
GAFICO N. 5 RIESGO ANESTESICO QUIRURGICO SEGÚN LA CLASIFICACION D EL ASA



Valores expresados en valores porcentuales tomados del total de la población

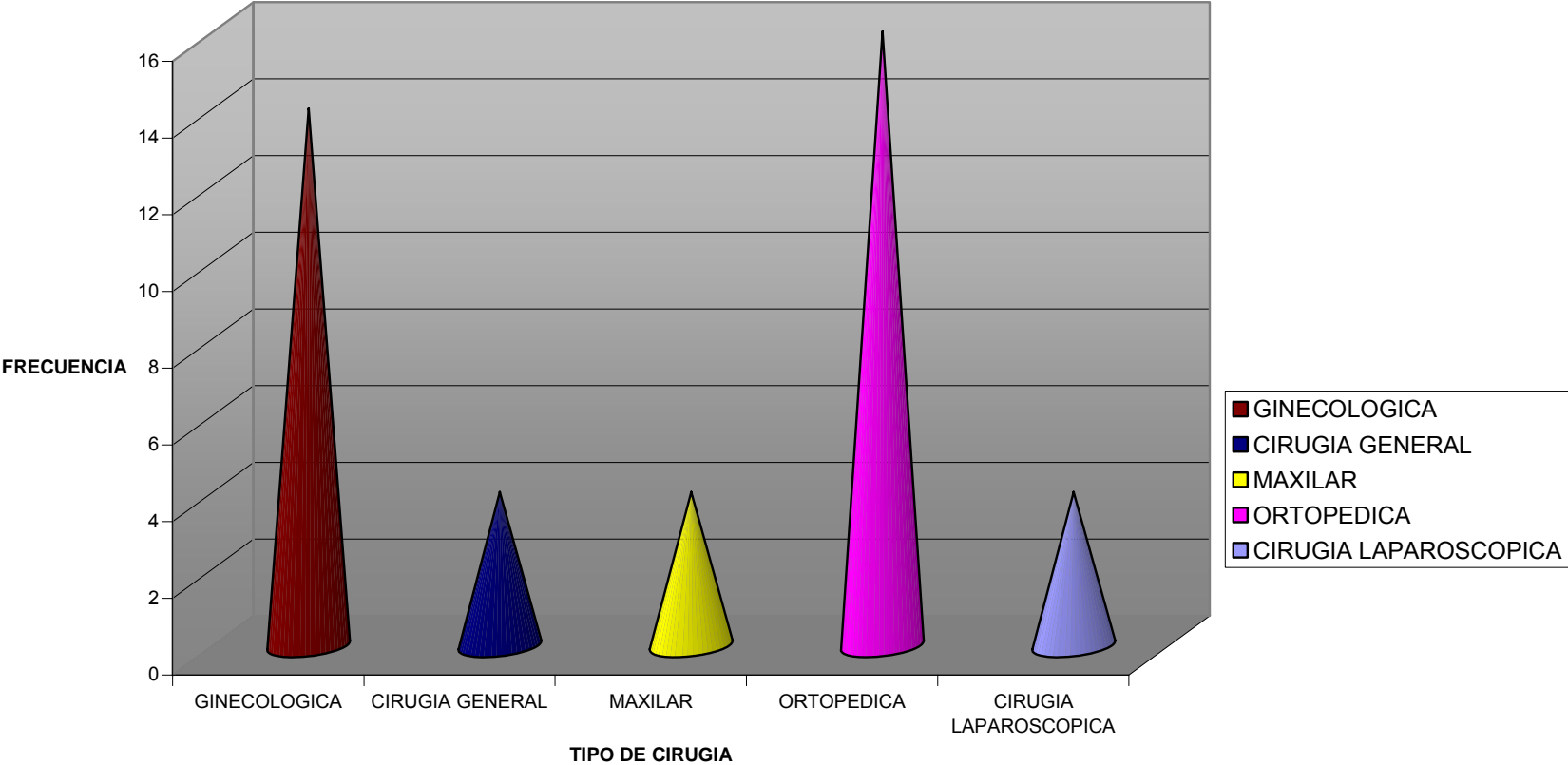
Tomado de la Clasificación de el asa expresado en numero arabigo de la escala de ASA I

GRAFICA N.6 SEXO DE PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO



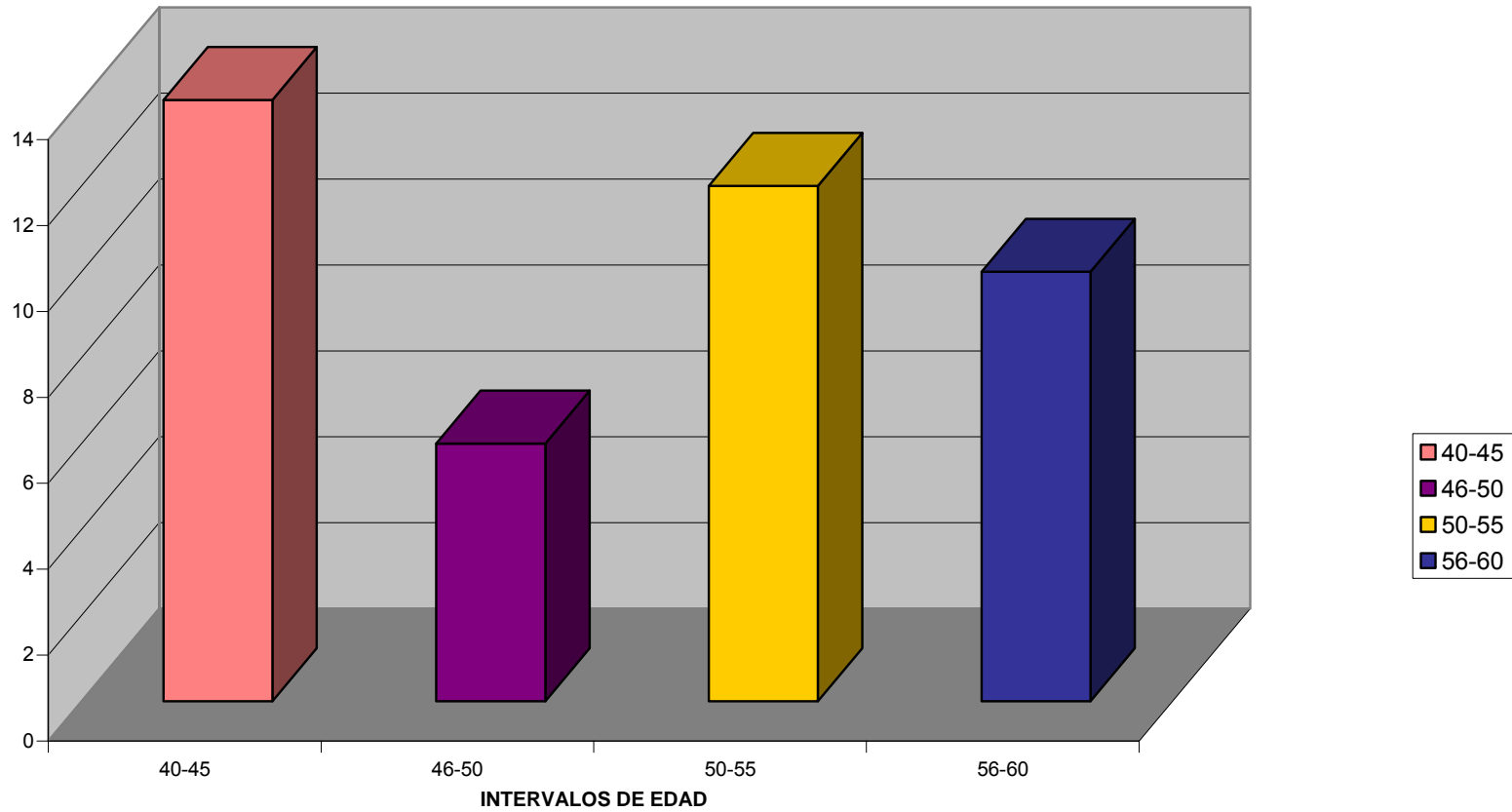
Estos valores son expresados en promedio del total de la poblacion

GRAFICA N. 7 TIPO Y FRECUENCIA DE CIRUGIA INCLUIDA EN EL ESTUDIO



Valores expresados en promedios del total de la población.

GRAFICA N. 8 GRUPOS DE EDAD EDAD DE LA POBLACIONESTUDIADA



Valores expresados en promedio tomados del total de la poblacion

VIII. DISCUSION

Peter glass (32) define al modelo tricompartmental para la administración de fármacos en infusión en tres compartimentos llamándolos v1 primero al cual se vierten los fármacos incluyendo a los órganos mas profundos, v2 órganos medianamente profundos , v3 órganos con perfusion mínima , los cuales permiten calcular la concentración plasmática que nos lleva a suponer la concentración en el sitio efector.(5)

Y de esta manera predecir los efectos deseados. El uso de infusiones preoperatorios pueden ayudar a determinar los requerimientos de opioides y ser de utilidad para evitar las dosis excesivas (6)

En relación a variables demográficas, debemos tomar en cuenta las condiciones clínicas como son edad, peso , farmacodependencia, neuropatía , hepatopatía, y las diferencias farmacocinéticas (distribución , metabolismo y eliminación), Shafer (7) y colaboradores en el Studio de modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos, refiere que la edad y el peso influyen en los requerimientos de fármacos a nivel plasmático., los compartimentos en la edad adulta no se alteran.

La estabilidad hemodinámica en asociación de fármacos bajo infusión se da en base a la interacción de los fármacos utilizados (fentanil , dexmedetomidina , ketamina)cada uno con respuestas diferentes a su modo de acción por ejemplo Fentanil tiene una acción a nivel del SNC modificando los efectos simpáticos a nivel de núcleos vágales , medula suprarrenal, produciendo dilatación de arteriolas terminales , conduciendo a una activación suprarrenal secundaria a la liberación de catecolaminas que conduce a una vaso dilatación y da un efecto directo sobre el músculo liso vascular (5) la ocupación de receptores Mu y Delta y Kappa condicionan el efecto analgésico potente, evitando la respuesta; simpático mimética, disminuyendo la producción de noradrenalina, ACTH y cortisol , y hormonas que responden a la agresión como es la histamina, (6) se conoce un efecto crono trópico negativo, y una disminución en la respuesta al Et.CO2 respuestas que debe controlar el anestesiólogo con la administración de oxígeno suplementario y/ o administración de anticolinérgico.

Ketamina en dosis anestésicas produce efectos nivel cardiovascular aumentando la tensión arterial, la frecuencia cardiaca y el gasto cardiaco, aumenta el consumo de oxígeno y el gasto cardiaco, disminuye las resistencias periféricas, aumenta la resistencia pulmonar, y un efecto inhibitorio sobre los barorreceptores por efecto del NMDA a nivel del tracto solitario, provoca una liberación simpático neuronal de noradrenalina que causa taquicardia hipertensión, aumentando así 40% las resistencia vasculares pulmonares. (3) Rosendo y colaboradores mencionan que ketamina suprime la actividad del asta dorsal de la medula espinal dando así la analgesia, estas son laminadas y controlan de manera selectiva el relevo de impulsos de vías lemniscales espinales y a continuación en la corteza, suprime selectivamente a la lamina V en el asta dorsal y la lamina I, que reciben fibras delta cutáneas. En cantidades de 0.25 mg por kilo nos proporcionan un efecto analgésico coadyuvante y una respuesta simpático mimética leve o ligera. (4)

Dexmedetomidina sus efectos sobre la hemodinámica actúa a nivel de receptores alfa que están envueltos en la regulación de los sistemas cardiovasculares y autónomos. Sus receptores son localizados en los vasos sanguíneos por lo que se produciendo vasoconstricción en las terminales simpáticas, inhibiendo la liberación de norepinefrina. Los receptores se encuentran localizados en el sistema nervioso central y otros sitios de activación y sedación, con la reducción del tono simpático y aumento de la actividad cardiaca vagal. Dosis por debajo 0.06 mcg/kilogramo de peso. (34) produce efecto de Sedacion y analgesia coadyuvante.

La utilización en la anestesiología de bombas de infusión para la administración de fármacos que permiten la disminución de fármaco optimización en la utilización que evita la administración de dosis masivas para conseguir un efecto. Empleando infusiones asistidas por computadoras (CACI) siendo un método de administración basado en modelos farmacocinéticas que cuentan con un dispositivo o bomba de infusión y de acuerdo a estos parámetros obtiene y mantiene la concentración plasmática de acuerdo a la dosis prefijada tratando de ser similar a la relación de agente anestésico inhalado al emplear técnicas balanceadas o inhaladas.(26).

Los sistemas de infusión en este estudio brindaron una administración de fármaco adecuada y continua que brinda una estabilidad hemodinámica óptima.

En el sistema de infusión que utilizamos se calcula las concentraciones a nivel plasmático y este va en función de la hemodinámica del paciente donde no podemos aun determinar la concentración que existe en sitio efector por lo que la infusión va en función de los signos vitales del paciente dentro de unos rangos ya especificados y corroborados en forma de modelos farmacocinéticas.

XI. CONCLUSIONES

1. No hay diferencia significativa en relación a sexo del consumo de fármacos en infusión para la anestesia general balanceada.
2. Las variables Edad y Peso no influyeron en la concentración plasmática de los fármacos en pacientes estudiados.
3. La variable de duración de la anestesia dependió del evento quirúrgico.
4. La signología vital no hubo cambios clínicos ni estadísticos significativos.
5. La administración de la mezcla a base de fentanil, dexmedetomidina, ketamina brinda mínima variación en la sinología vital lográndose una estabilidad hemodinámica.
6. La concentración plasmática para fentanil y dexmedetomidina son muy similares a la de otros autores lográndose el efecto deseado.

X ANEXOS

ANEXO NO. 1

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA REALIZAR
PROCEDIMIENTOS ANESTÉSICOS. EN INVESTIGACION**

México DF. _____

NOMBRE: _____

DIAGNOSTICO PREOPERATORIO: _____

CIRUGIA O PROCEDIMIENTO PLANEADO _____

De acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA 1-1998 del Expediente Clínico, publicado 14/12/98, en su Cap. 10.1.1.2.3. y la Norma Oficial Mexicana NOM-170 SSA 1 1998 de la práctica de la Anestesiología, publicado en el Diario Oficial de la Federación el día 10/01/00, Cap. 4.12 y 16.1.1. es presentado este documento escrito y signado por el paciente y/o representante legal, así como dos testigos mediante el cual acepta, bajo la debida información de los riesgos posibles del procedimiento anestésico.

En virtud de lo anterior, doy mi consentimiento por escrito para que los médicos anestesiólogos de este Hospital, lleven a cabo los procedimientos que consideren necesarios para realizar la cirugía o procedimiento médico al que he decidido someterme, en el entendido que el beneficio es mayor y no me encuentro expuesto a riesgos innecesarios y que puede renunciar en el cualquier momento si así lo deseo

Firma del paciente

firma de testigo

firma del medico

Anexo 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA REALIZAR PROCEDIMIENTO ANESTÉSICO
elaborado y modificado por el Doctor Guillermo castilla Becerril

NOMBRE: México D.F. a _____ de _____ de _____
FICHA:

CARACTER DE LA CIRUGIA O PROCEDIMIENTO: ELECTIVO URGENTE

DIAGNOSTICO PREOPERATORIO: _____
CIRUGIA O PROCEDIMIENTO PLANEADO: _____

De acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA 1-1998 del Expediente Clínico, publicado 14/12/98, en su Cap. 10.1.1.2.3. y la Norma Oficial Mexicana NOM-170 SSA 1 1998 de la práctica de la Anestesiología, publicado en el Diario Oficial de la Federación el día 10/01/00, Cap. 4.12 y 16.1.1. Es presentado este documento escrito y signado por el paciente y/o representante legal, así como dos testigos mediante el cual acepta, bajo la debida información de los riesgos posibles del procedimiento anestésico.

Por consiguiente y en calidad de paciente:

DECLARO

Que cuento con la información suficiente sobre los riesgos del procedimiento anestésico, y que puede cambiar de acuerdo a mis condiciones físicas y/o emocionales, o lo inherente al procedimiento quirúrgico. Que todo acto médico implica una serie de riesgos por mi estado físico actual, antecedentes, tratamientos previos y a la causa que da origen a la intervención quirúrgica, procedimientos de diagnóstico y tratamiento o a una combinación de los factores anteriores. Que existe la posibilidad de complicaciones desde leves hasta severas, pudiendo causar secuelas permanentes e incluso complicaciones severas que lleven al fallecimiento. Que existe la posibilidad, que mi operación se retrase e incluso se suspenda por causas propias a la dinámica del quirófano o causas de fuerza mayor (urgencias). Que también se me ha informado: que este servicio cuenta con equipo electrónico para mi cuidado y manejo durante mi procedimiento y aún así, no me exime de presentar complicaciones. Y que soy responsable de comunicar lo informado y esta decisión a mi familia.

En virtud de lo anterior, doy mi consentimiento por escrito para que los médicos anesestesiólogos de este Hospital, lleven a cabo los procedimientos que consideren necesarios para realizar la cirugía o procedimiento médico al que he decidido someterme, en el entendido que si ocurren complicaciones en la aplicación de la técnica anestésica, no existe mala intención.

A continuación las mas frecuentes complicaciones del los procedimientos anestésicos.

*Dolor en los sitios de punción, Multipunciones vasculares, "Moretones" postpunción vascular. Ruptura y/o extracción de piezas dentales. Lesión de las mucosas de la boca y/o nariz. Ronquera y/o dolor de garganta. Depresión respiratoria. Respuesta adversa a los medicamentos, Efectos anafilácticos. Adición de efectos indeseables. Daño neural transitorio o permanente relacionado con la presencia del anestésico local y lo relacionado con la aguja y catéter para aplicación del anestésico local. Estimulo y/o daño neural transitorio o permanente relacionado con la instalación o presencia del catéter espinal. Dolor de cabeza posterior a la punción accidental de duramadre. Imposibilidad para oxigenar adecuadamente al paciente. Aspiración de materiales contenidos en el estomago. Daño cerebral u orgánico, así como complicaciones severas que pueden provocar el fallecimiento*ENTERADO

Nombre y firma
del Paciente o representante legal:

Nombre y firma de un testigo

Nombre y firma del Médico Anesestesiólogo que informa

ANEXO NO. 3

HOJA DE REGISTRO ANESTESICO MODIFICADA POR EL DOCTOR
 GUILLERMO CASTILLO BECERRIL MEDICO ASCRITO AL HOSPITAL
 CENTRAL NORTE

REGISTRO DE LA VALORACION ANESTESICAS

HOSPITAL CENTRAL NORTE

NOMBRE DEL PACIENTE: _____ EDAD: _____ SEXO: _____ FICHA: _____ FECHA: _____
 DIAGNOSTICO INICIAL: _____ C.A.M.A: _____ C.I.E.: _____ O.R.G.: _____
 TRATAMIENTO INICIAL: _____ SERVICIO TRATANTE: _____

Res piatorio: _____ Tratamiento: _____
 Cardiovascular: _____
 Endocrino: _____
 Músculos esquelético: _____ Sistema Nervioso: _____
 Anestésico/quirúrgico: _____
 Alérgicas: _____ Otras: _____

EXPLORACIÓN FÍSICA

| | | | | | |
|-------------------------|------------------------|--------------------|------------------|----------------------------|----------------------------------|
| Frec. Cardíaca: _____ | Buen Eda. Gral. _____ | Integro: _____ | Tranquilo: _____ | Constitución Física: _____ | Índice de Masa Corporal: _____ % |
| Tensión Arterial: _____ | Mal Eda. Gral. _____ | No Integro: _____ | Aprensivo: _____ | Ectodérmico: _____ | |
| Peso Corporal: _____ | Actitud Libre: _____ | Conciente: _____ | Inquieto: _____ | Mesodérmico: _____ | |
| Estatura: _____ | Actitud Forzada: _____ | Inconciente: _____ | Soporoso: _____ | Endodérmico: _____ | |

CABEZA:

Reflejos: presentes ausentes

Pupilas: isocólicas anisocólicas

Conjuntiva: Normal Pálida

Narinas: Permeables No Permeables

Boca: Apertura om. > 4 4cm < 3

Úvula: 3/3 2/3 1/3 Base

Mucosa oral: Húmeda Seca

Coloración: Normal Pálida Cianótica

Dientes: Completos Incompletos Adoncia

Prótesis: Fija Postes Móvil

CUELLO:

Volumen: Grueso Delgado

Tamaño: largo corto

Extensión Cervical: Un Tercio Dos tercios Completo

Pulsos carotídeos: Palpables No palpables

Homóteras Heteróteras

Traquea: Central Desplazada Móvil Fija

Tumores en cuello: Presentes No presentes

Distancia > mentoniano-laríngea: 1 traves 2 traves +2 traves

Longitud Tiromentoniana: _____ cm.

Longitud Esternomentoniana: _____ cm.

TORAX:

Ampliación: Limitada No limitada

Amplificación: Limitada No limitada

Hemitórax: Izquierda Derecha

Apex Cuello Base

Ventilación: Bien Limitada Mal

Ruidos Agregados: Silabólicos Estereos

Finos Gruesos Trasmilidos

Área Cardíaca: Audible no audible

Ruidos: Rítmicos Arrítmicos

Protos Soplos

Sistólicos Diastólicos

En límites Fuera de límites

ABDOMEN:

Plano en bulto Globoso

Hiperesestesia Hiperbaralgia

Peristaltis: Presente de lucha Ausente

Columna Vertebral: Alineada no Alineada

Espacios Espinales: Palpables No Palpables

Zonas o cuerpos dolorosos: Cervical Dorsal Lumbal Sacro

EXTREMIDADES:

Volumen: Normal Aumento Perdida

Coloración Dérmica: Cianosis Pálida Normal

Llenado Capilar: 2 3 4 5 seg.

Edema: + ++ +++ ++++

Trayectos Venosos: Viales no Viales Tortuosos

Síndrome Varicoso: I II III IV

LABORATORIO

Fecha: _____

Hb. _____ Albumina _____

Hta. _____ Globulina _____

Pla. q. _____ Coeficiente _____

T.P. _____ Triglicéridos _____

Chol. _____ Bilirrubina T. _____

T.RT. _____ Glucosa (a) _____

Otro: _____ Creatinina _____

Na. _____ pH _____

K. _____ Bicarbonato _____

Cl. _____ %So 2 _____

Otro: _____

VALORACIÓN INTEGRAL

Eda. F. De A.S.A. I II III IV V VI

R. Card. GOLDMAN I II III IV

F. Eq. ALDRETE PEARRRO I II III

R. TOMBOEMBOLIA P. BAJO MODERADO ALTO

RIESGO DE ASPIRACION PRESENTE AUSENTE

MALLAMPAT I II III IV

PATIL-ALDRETE I II III

BELHABSDORE I II III

P. MANDIBULAR < 1 cm. 1 cm. > 1 cm.

ANESTESIA LOCAL

ANESTESIA REGIONAL

ANESTESIA GENERAL


PACIENTE AMBULATORIO

MISMO DÍA

INTERNAMIENTO PREVIO

RESUMEN: _____

MEDICO ANESTESIOLOGO: _____

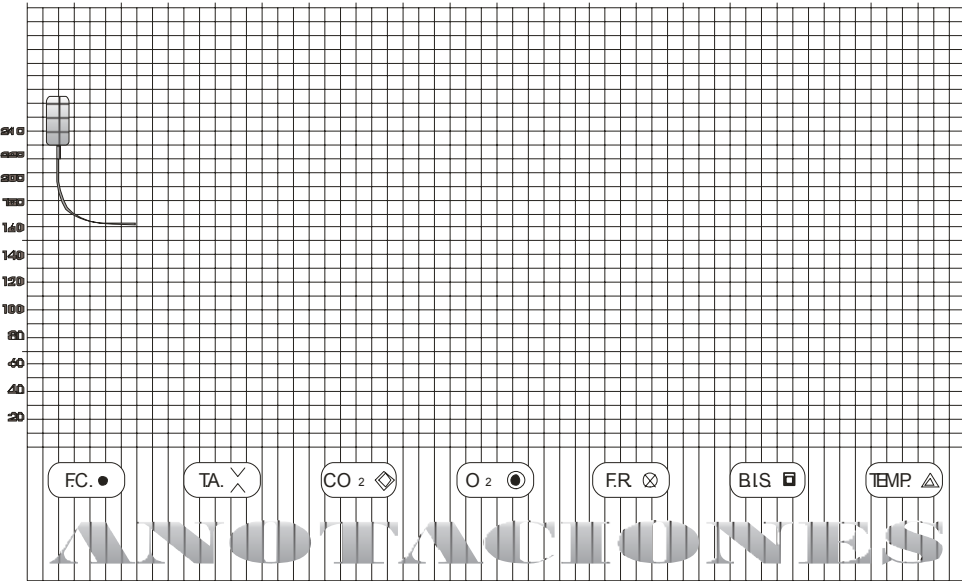


REGISTRO DEL PROCEDIMIENTO ANESTESICO

NOMBRE DEL PACIENTE: _____ EDAD: _____ SEXO: _____
 FECHA: _____ CAMA: _____ C.I.E.: _____ ORG.: _____
 DIAGNOSTICO FINAL: _____
 TRATAMIENTO FINAL: _____
 MEDICO TRATANTE: _____

Oxigeno: _____ Total Hoas: _____
 MONITOREO NO INVASIVO: _____ MONITOREO INVASIVO: _____

1.-
2.-
3.-
4.-
5.-
6.-
7.-
8.-
9.-
10.-



TAI, FC.I., %SO₂, TAF, FC.F., %SO₂F
 VT, FR, PP, E-ACM, C mec.
 ACCESOS VASCULARES
 1.-
2.-
CAETER ARTERIAL
 CAETER CENTRAL
 Caso Obstétrico:
 Hora: _____ Sexo: _____ Peso: _____ Apgar: _____

1.- LLEGA EL PACIENTE 2.- INICIA ANESTESIA 3.- INICIA ACTO QX. 4.- TERMINA ACTO QX. 5.- TERM. ANEST. 6.- SALE AUC PA

| | | | | | |
|--------------|-------------|----------------|---------------|--------------|---------------------|
| VIGILANCIA | INDUC. INN. | TUBO MURPHY | ASPERSIÓN | LATERAL | CATER |
| SEDAION | INDUC. IV. | TUBO MANGIL | INSTALACIÓN | PARA MEDIAL | VOLUMEN |
| HIPNOSIS | INDUC. I.M. | TUBO SANDERS | INF. DEGAÑO | MEDIAL | TIEMPO LATENCIA |
| AN. GENERAL | HOJA RECTA | MASC. LARINGEA | TROCANLAR | NIVEL PUNCON | DIFUSION |
| AN. REGIONAL | HOJA CURVA | CONDUCTOR | BIEN DIAL | P. PITKIN | BLOQUEO MOTOR % |
| AN. MIXTA | TUBO NASAL | PNEUMOTAP. | PERIDURAL | P. OOBLOTTI | BLOQUEO SENSITIVO % |
| AN. LOCAL | TUBO ORAL | CORRACK-LEHAN | SUBARADNOIDEA | P. QUTIERREZ | BLOQUEO SIMPTICO % |

Analgesia Postoperatoria: _____

Resumen: _____

 Nombre del Médico Anestesiólogo: _____

Tiempo Anestésico: _____
 Tiempo Quirúrgico: _____
 Valoración de Egreso:
 Aldrete: 1 2 3 4 5
 Bromage: I II III IV
 Ramsay: I II III
 IV V VI

| INGRESOS | HORARIO | | | | |
|------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | 1a HORA | 2a HORA | 3a HORA | 4a HORA | 5a HORA |
| SOL. SALINA | | | | | |
| SOL. RINGER | | | | | |
| SOL. MXTA | | | | | |
| SOL. GLUC. OSADA | | | | | |
| GELATINA | | | | | |
| ALMIDON | | | | | |
| PRO. GLOBULAR | | | | | |
| PLASMA | | | | | |
| SUBTOTAL | | | | | |
| AYUD | | | | | |
| GASTO METAB. | | | | | |
| TRAM. OX. | | | | | |
| CRIC. ANEST. | | | | | |
| DIURESIS | | | | | |
| SANGRADO | | | | | |
| PERD. INSENS. | | | | | |
| SUBTOTAL | | | | | |
| TOTAL | | | | | |

BALANCE HÍDRICO: _____ C.C.

XI. BIBLIOGRAFIA.

1. Bases fármaco científicas y farmacodinámicas “ Memorias del XI curso taller de farmacología e infusión de agentes anestésicos” Dr. Ramón Tomás Martínez segura Hospital general de México, Hospital central norte PEMEX, México D.F. octubre 2005.
2. Anestesia Intravenosa, Maria sol. Carrasco Jiménez, Editorial Erika med pags: 241
3. Miller Tratado de Anesthesia 1995 pag. 630-701, 1200-1245.
4. Collins Texto de Anestesiología Tomo I 32-45, 56-78, 130-139,
5. Aldrete, Texto de Anestesiología 35-39, 54-59, 23-28.
6. Opioides en el transoperatorio Revisión realizada en el “Memorias XI Curso taller de Farmacología e Infusión de Agentes Anestésicos” Dr. Francisco Javier Cisneros Rivas Hospital médica sur México D.F. octubre 2005
7. Shafer SL, Varvel JR. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. *Anesthesiology* 1991;74:53-65
8. Adyuvantes en anestesia. Agonistas alfa-2 “Memorias del XI curso taller de farmacología e infusión de agentes anestésicos” Dra. Yuliana Isabel olivero Vázquez Hospital General de México D. F. octubre 2005
9. *Opioides en infusión intravenosa ¿son de utilidad?* “Memorias del XI curso taller de farmacología e infusión de agentes anestésicos” Dr. Juan Heberto Muñoz cuevas, hospital general de México, México D.F. octubre 2005.
10. Dexmedetomidina, un fármaco prometedor Revisión M. Mato*, A. Pérez*, J. Otero*, L.M. Torres**, Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* 2002; 49: 407-420
11. DeLoach LJ, Higgins MS, Caplan AB, Stiff JL. The Visual Analog Scale in the immediate postoperative period: Intrasubject variability and correlation with a numeric scale. *Anesth Analg* 1998; 86: 102-106

12. Benhamou D. Évaluation de la douleur postopératoire. *Ann Fr Anesth Réanim* 1998; 17: 555- 572 Katz j; Melzack R. Measurement of pain. *Surg Clin North Am* 1999; 79: 231-252.
13. Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparasion of six methods. *Pain* 1986;27:117-126
14. Dexter F, Tinker JH. Comparisons between desflurane and isoflurane or propofol on time to following commands and time to discharge: a metaanalysis. *Anesthesiology* 1995;83: 77–82.
15. Philip BK, Kallar SK, Bogetz MS. A multicenter comparison of maintenance and recovery with sevoflurane or isoflurane for adult ambulatory anesthesia. *Anesth Analg* 1996; 83: 314 –9.
16. Gupta A, Kullander M, Ekberg K, Lennmarken C. Assessment of recovery following day-case arthroscopy: a comparison between propofol and isoflurane-based anaesthesia. *Anaesthesia* 1995;50:937–42.
17. Talke P, Jain U, Leung J, et al. Effects of perioperative Dexmedetomidina infusion in patients undergoing vascular surgery. *Anesthesiology* 1995;82:620 –33.
18. . Mattila MJ, Mattila ME, Oikkola KT, Scheinin H. Effect of dexmedetomidine and midazolam on human performance and mood. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41: 217–23.
19. Zornow MH. Ventilatory, hemodynamic and sedative effects of the alpha 2 adrenergic agonist, dexmedetomidine. *Neuropharmacology* 1991;30: 1065–71.
20. Kallio A, Scheinin M, Koulu M, et al. Effects of dexmedetomidine, a selective alpha 2-adrenoceptor agonist, on hemodynamic control mechanisms. *Clin Pharmacol Ther* 1989;46:33– 42.
21. Dyck JB, Maze M, Haack C, Azarnoff DL, Vuorilehto L, Shafer SL: Computer controlled infusion of intravenous dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology* 1993; 78:821–8

22. Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, Maze M: Effects of intravenous dexmedetomidine in humans: I. Sedation, ventilation, and metabolic rate. *Anesthesiology* 1992; 77:1125–33
23. Bloor BC, Ward DS, Belleville JP, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans, II: hemodynamic changes. *Anesthesiology* 1992;77:1134–42.
24. Scheinin H, Aantaa R, Anttila M, et al. Reversal of the sedative and sympatholytic effects of dexmedetomidine with a specific alpha₂-adrenoceptor antagonist atipamezole: a pharmacodynamic and kinetic study in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1998;89:574–
25. Elbert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colino MD: The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000; 93:382–94
26. Bekker AY, Berklayd P, Osborn I, et al. The recovery of cognitive function after remifentanil-nitrous oxide anesthesia is faster than after an isoflurane-nitrous oxide-fentanyl combination in elderly patients. *Anesth Analg* 2000;91:117–22.
27. Folstein M, Anthony JC, Parhad J, et al. The meaning of cognitive impairment in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1985;33:228–35.
28. Parikh SS, Chung F. Postoperative delirium in the elderly. *Anesth Analg* 1995;80:1223–32
29. Ketter TA, Flockhart DA, Post RM, Denicoff K, Pazzaglia PJ, Marangell LB, et al. The emerging role of cytochrome P450 3A in psychopharmacology. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15: 387-98.
30. Renck H. The elderly patient after anaesthesia and surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1969;34(Suppl):1–136
31. Strum DP, Eger EI II. Partition coefficients for sevoflurane in human blood, saline and olive oil. *Anesth Analg* 1987;66: 654–6.
32. Tsai SK, Lee C, Kwan WF, Chen BJ. Recovery of cognitive functions after anaesthesia with desflurane or isoflurane and nitrous oxide. *Br J Anaesth* 1992;69:255–8.

33. Juvin P, Servin F, Giraud O, Desmonts JM. Emergence of elderly patients from prolonged desflurane, isoflurane, or propofol anesthesia. *Anesth Analg* 1997;85:647–51.
 34. Judith E. Hall, Toni D Uhrich, Hill A. Barney , et al. Sedative, Amnestic, and Analgesic Properties of Small-Dose Dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg* 2000;90:699-705
 35. Rosendo F. Mortero, MD, Laura D. Clark, MD, Merritt M. Tolan, MD, Robert J. Metz, MD, Kentaro Tsueda, MD, and Rachel A. Sheppard, BS; The Effects of Small-Dose Ketamine on Propofol Sedation: Respiration, Postoperative Mood, Perception, Cognition, and Pain *Anesth Analg* 2001;92:1465–9)
 36. Chuanpu Hu, Ph.D.,* Damian J. Horstman, M.D., Ph.D.,† Steven L. Shafer, Variability of Target-controlled Infusion Is Less Than the Variability after Bolus Injection *Anesthesiology* 2005; 102:639–45
 37. Corey S. Scher MD, Melvin C. Gitlin, Dexmedetomidine and low-dose ketamine provide adequate sedation for awake fiberoptic intubation *CAN J ANESTH* 2003 / 50: 6 / pp 607–610
-