



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P**

**USO DE UN MODELO FARMACOCINÉTICO AJUSTADO A PACIENTES OBESOS
EN ANESTESIA PARA DERIVACIÓN
GASTROYEYUNAL LAPAROSCÓPICA**

**T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA**

**P R E S E N T A:
DRA. THALPA GPE. MONTOYA PEÑUELAS**

**TUTORES DE TESIS:
DR. GUILLERMO DOMÍNGUEZ CHERIT
DR. BERNARDO GUTIÉRREZ SOUGARRET**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DR. PASTOR LUNA ORTIZ

JEFE DE DEPARTAMENTO Y PROFESOR ADJUNTO:

**DR. CARLOS HURTADO REYES
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**



MEXICO, D.F.

AGOSTO 2008



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.

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.

**USO DE UN MODELO FARMACOCINÉTICO AJUSTADO A PACIENTES
OBESOS EN ANESTESIA PARA DERIVACIÓN
GASTROEYUNAL LAPAROSCÓPICA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA

P R E S E N T A:

DRA. THALPA GPE. MONTOYA PEÑUELAS

TUTORES DE TESIS: DR. GUILLERMO DOMÍNGUEZ CHERIT

DR. BERNARDO GUTIÉRREZ SOUGARRET

PROFESOR TITULAR DEL CURSO: DR. PASTOR LUNA ORTIZ

JEFE DE DEPARTAMENTO Y PROFESOR ADJUNTO: DR. CARLOS HURTADO REYES

MÉXICO, D.F.

AGOSTO 2008

Dr. Pastor Luna Ortiz

Profesor Titular del Curso Universitario de Anestesiología

The American British Cowdray Medical Center I.A.P.

División de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina, UNAM

Dr. Carlos Hurtado Reyes

Jefe del Departamento de Anestesiología

Profesor Adjunto del Curso Universitario de Anestesiología

The American British Cowdray Medical Center I.A.P.

Dr. Guillermo Domínguez Cherit

Tutor de Tesis

Médico Adscrito al Departamento de Anestesiología

The American British Cowdray Medical Center I.A.P.

Dr. Bernardo Gutiérrez Sougarret

Tutor de Tesis

Médico Adscrito al Departamento de Anestesiología

The American British Cowdray Medical Center I.A.P.

Dr. José Halabe Cherem

Jefe de División de Enseñanza e Investigación Clínica

The American British Cowdray Medical Center I.A.P.

DEDICATORIA:

A mi familia, por ser lo más importante en mi vida, por ser mi ejemplo, mi fuerza, mi motivo. Gracias, porque sin ustedes ningún triunfo sabría igual.

A Rafa, que puedo decirte que no sepa, gracias por tu apoyo, confianza y respeto en todos y cada unos de mis proyectos; por aparecer en mi vida.

A mis amigos, que a lo largo de estos tres años he tenido en el abandono.

AGRADECIMIENTOS:

A Dios, por acompañarme, guiarme e iluminarme como siempre lo ha hecho.

Al Centro Médico ABC, por darme la oportunidad de ser parte de él, por abrirme puertas, por permitirme identificarme como un elemento más de este gran hospital.

Al Dr. Pastor Luna Ortiz, Dr. Carlos Hurtado Reyes y Dr. Jorge Romero Borja, por su apoyo incondicional, respeto y grandes, grandes momentos de enseñanza y algo más. Dr. Pastor Luna, mil gracias por su experiencia, tiempo y dedicación; sin lugar a dudas un gran ejemplo en mi formación. Dr. Carlos Hurtado, gracias por compartir con nosotros nada menos que su vida. Dr. Jorge Romero, gracias por sus enseñanzas, consejos y observaciones, y como usted dice, la autocrítica es muy importante.

A todos mis maestros, por permitirme aprender con ustedes, trabajar a su lado fue todo un honor. Gracias, de verdad, mil gracias. Por su amabilidad, consideración y sobre todo paciencia. Se les va a extrañar, será difícil ya no

compartir nunca más una cirugía con muchos de ustedes. Gracias por los buenos y malos consejos.

A todos mis pacientes, a la Clínica Brimex, al Hospital Adolfo López Mateos, al Hospital Shriners, al Hospital General de Huejotzingo, por estar ahí y permitirme brindarles un poquito de mi.

A mis compañeras residentes: Adri, Emma y Gabby, por los buenos y malos momentos. Ya ven, ya estamos aquí. La mejor de las suertes y todo el éxito que merecen para esta nueva etapa. A nuestros R2 y R1, se les quiere, lo saben. MH gracias por tu colaboración.

A la Srita. Patricia Mejía, por su apoyo y paciencia durante estos 3 años.

Al Dr. Miguel Herrera y a su equipo quirúrgico, por su disposición y gran colaboración en este trabajo.

Y muy especialmente al Dr. Guillermo Domínguez Cherit, Dr. Bernardo Gutiérrez Sougarret y Dra. Delia Borunda Nava por permitirme apoyarme en su experiencia y conocimientos para realizar mi proyecto final. Gracias, mi más sincero reconocimiento y admiración. Tenemos que reconocer los cuatro, que disfrutamos este proyecto.

**USO DE UN MODELO FARMACOCINÉTICO AJUSTADO A PACIENTES
OBESOS EN ANESTESIA PARA DERIVACIÓN
GASTROYEYUNAL LAPAROSCÓPICA**

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| Introducción | 9 |
| Planteamiento del problema | 11 |
| Marco teórico | 12 |
| Pregunta de investigación | 15 |
| Justificación | 16 |
| Objetivos | 17 |
| General | 17 |
| Particulares | 17 |
| Hipótesis | 19 |
| Hipótesis nula | 19 |
| Hipótesis alterna | 19 |
| Material y métodos | 20 |
| Diseño del estudio | 20 |
| Metodología | 20 |
| Universo, muestra y tamaño de la muestra | 21 |
| Aleatorización | 21 |
| Criterios de inclusión y exclusión | 22 |
| Variables del estudio | 22 |
| Análisis estadístico | 23 |
| Técnicas, procedimientos y métodos de confiabilidad | 23 |
| Aspectos éticos | 24 |
| Organización | 24 |
| Recursos humanos | 24 |
| Recursos materiales | 24 |

| | |
|---|-----------|
| Financiamiento | 24 |
| Resultados | 25 |
| Discusión | 35 |
| Conclusiones | 38 |
| Apéndices | 39 |
| Tamaño de la muestra | 39 |
| Definición operacional de variables | 39 |
| Anexos | 43 |
| Algoritmos | 44 |
| Consentimiento informado | 46 |
| Hoja de captura | 48 |
| Bibliografía | 50 |

INTRODUCCIÓN.

La obesidad es el mayor problema de salud a nivel mundial y ha alcanzado proporciones epidémicas en la sociedad occidentalⁱ. Datos recientes demuestran que más del 30% de la población en Estados Unidos es obesa y 4.9% es obesa mórbidaⁱⁱ.

En México, se proyecta que para el año 2010 las mujeres tendrán una mayor prevalencia de obesidad que los hombres y se esperan cerca de 8 millones de mexicanos \geq de 35 años con franca obesidad clínica en el escenario más conservador, y de más de 14 millones según el escenario extendidoⁱⁱⁱ.

La obesidad es definida como un porcentaje anormalmente alto del peso corporal y de la grasa. La Organización Mundial de la Salud y los Institutos Nacionales de Salud^{iv} han aprobado al índice de masa corporal [IMC = Peso (kg) / talla (m²)] como una medida de obesidad debido a su fuerte correlación con adiposidad. Así, la obesidad se define como un IMC de 30 o mayor, la obesidad grave o mórbida como un IMC de 40 o mayor, y la superobesidad como un IMC mayor de 50.

La evidencia continúa acumulándose y la obesidad se asocia con una morbilidad y mortalidad significativas^{v,vi}. Debido a que problemas de salud crónicos como la enfermedad cardiovascular, la diabetes mellitus, la artritis y el cáncer se asocian con obesidad, es seguro pensar que los anestesiólogos tendremos a nuestro cargo un número incrementado de pacientes obesos en un futuro previsible^{vii,viii}.

Reportes recientes indican que la cirugía bariátrica ofrece reducciones sustanciales en el peso corporal y reducciones en los factores de riesgo

cardiovascular, de ésta manera también es probable que la derivación gastroyeyunal laparoscópica incremente el número de pacientes obesos atendidos en las salas de operaciones^{ix}. *Postlethwait & Johnson* encontraron que el porcentaje de mortalidad en los pacientes obesos era de 6.6% comparado con un 2.6% en los pacientes no obesos, esto en pacientes sometidos a cirugía del tracto gastrointestinal. Por su parte *Christou y cols.*, sugieren que la cirugía bariátrica reduce la mortalidad en un 89%^{x,xi}.

Farmacocinética en obesidad:

Es conocido que los mismos factores que afectan la distribución tisular de las drogas en sujetos normales tienen relevancia en los pacientes obesos; estos factores son: Unión a proteínas plasmáticas, composición corporal y flujo sanguíneo regional^{xii}. Los cambios en uno de estos factores pueden alterar el volumen de distribución de la droga. Aunque la unión a proteínas plasmáticas no se ha estudiado ampliamente, no parece haber una diferencia significativa en pacientes obesos. Los pacientes obesos tienen incrementadas la masa magra y la masa grasa, pero el porcentaje de incremento en la masa grasa es mayor que el porcentaje de incremento de la masa corporal magra^{xiii}.

Así, matemáticas simples llevan a la conclusión de que los pacientes obesos deberían tener un porcentaje menor de masa corporal magra con relación a la masa grasa respecto a los individuos con un peso normal. Por otro lado se ha demostrado que el porcentaje de flujo sanguíneo a la grasa corporal es de sólo 5% a diferencia del flujo sanguíneo a la masa magra que alcanza un 22%^{xiv}.

ⁱ Levi D, Goodman E, Patel M, et al. Critical care of the obese and bariatric surgical patient. *Crit Care Clin* 2003;19:11-32.

ⁱⁱ Hedley AA, Orden CL, Carroll MD, et al. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents and adults, 1999-2002. *JAMA* 2004;291:2847-50.

ⁱⁱⁱ Villa A, Escobedo M, Méndez N. *Gac Méd Méx* 2004;140(Supl 2);S21-5.

^{iv} National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel. Gastrointestinal surgery for severe obesity. *Ann Intern Med* 1991;115:596-61.

^v Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999;341:1097-105.

^{vi} El-Solh A, Sikka P, Bozkanat E, et al. Morbid obesity in the medical ICU. *Chest* 2001;120:1989-97.

^{vii} Rock P, Anesthetic Management of patients with obesity and sleep apnea. *Anesthesiology Clin N Am* 2005;23:479-91.

^{viii} Domínguez-Cherit G, González R, Borunda D, et al. Anesthesia for morbidly obese patients. *World J Surg* 1998;22(9):969-73.

^{ix} Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonem M, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351(26):2683-93.

^x Christou NV, Sampalis JS, Liberman M, et al. Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients. *Ann Surg* 2004;240(3):416-23.

^{xi} Postlethwait R, Johnson W. Complications following surgery for duodenal ulcer in obese. *Arch Surg* 1992;105:438.

^{xii} Passannante A, Rock P. Anesthetic management of patients with obesity and sleep apnea. *Anesthesiology Clin N Am* 2005;23:479-91.

^{xiii} Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinetic* 2000;39(3):215-31.

^{xiv} Rowland M, Tozer TN. Distribution. In Rowland M, Tozer TN, editors. *Clinical pharmacokinetics: Concepts and applications*. 3rd edition. Baltimore Williams & Wilkins; 1995. p. 137-55.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El aumento de pacientes obesos en cirugía y por ende de procedimientos anestésicos en este grupo se ha incrementado en años recientes. Es ampliamente conocido el riesgo que esta población representa, principalmente en el manejo de la vía aérea y la ventilación, esto muchas veces aunado a las propiedades sedantes y analgésicas de las drogas utilizadas durante la anestesia. Sin embargo, aún se desconoce gran parte del comportamiento farmacocinético de estas drogas en la obesidad. Por lo anterior, la búsqueda de un modelo farmacocinético para el manejo de fármacos anestésicos en esta población permitiría realizar un adecuado ajuste en las dosis de los fármacos requeridos y potencialmente se reducirían los efectos adversos asociados a éstos medicamentos. Nosotros pretendemos evaluar inicialmente un modelo farmacocinético de fentanilo en infusión continua, como fármaco para balancear la anestesia inhalada en pacientes sometidos a derivación gastroyeyunal laparoscópica.

MARCO TEÓRICO.

Una práctica común en la administración de la anestesia general inhalada, es la suplementación con bolos o infusiones de narcóticos (particularmente fentanilo), siendo el segundo de estos métodos el más adecuado. Uno de los problemas cuando se utilizan infusiones de agentes anestésicos endovenosos administradas con bombas de infusión volumétricas ajustadas manualmente, es que difícilmente se pueden mantener concentraciones plasmáticas constantes debido principalmente al comportamiento farmacocinético del narcótico (que sigue un modelo de tres compartimientos)ⁱ. Para tratar de resolver este problema, desde hace varios años se ha investigado la factibilidad de administrar el narcótico con bombas volumétricas manejadas a través de un algoritmo farmacocinético que incorpora modelos multicompartimentales y según un esquema BET (Bolos-Elimination-Transfer). Aún cuando se ha logrado un grado de precisión y desempeño muy bueno, estos equipos actualmente sólo se emplean como herramientas experimentales y no están aprobados para su uso clínico rutinario^{ii,iii,iv}. El único equipo TCI (Target-Controlled Infusion) que está aprobado para su uso en pacientes es el DIPRIFUSORTM (Astra Zeneca, London, UK), que es una bomba de infusión con un algoritmo que incorpora un modelo farmacocinético de tres compartimientos para el propofol; en vista de los costos que implica el uso del DIPRIFUSORTM (requiere de una jeringa precargada que tiene un chip que es reconocido por la bomba de infusión); se han ideado métodos alternativos manuales para administrar propofol y mantener concentraciones plasmáticas razonablemente estables y con

posibilidad de hacer modificaciones en las concentraciones plasmáticas blanco deseadas^v.

Los parámetros farmacocinéticos utilizados en los algoritmos disponibles para infusiones TCI de fentanilo, como el modelo de *Shafer*¹³ y el modelo de *Scott & Stanski*^{vi} no están ajustados al peso corporal. *Shafer* y cols., intentaron ajustar los parámetros farmacocinéticos de su modelo al peso; sin embargo, no se observó una mejoría en el ajuste del modelo en comparación con aquél que no tomaba en cuenta el peso del paciente. Así ellos eligieron parámetros no ajustados como el modelo más simple y sugirieron que estos parámetros sólo deberían ser utilizados en infusiones diseñadas para alcanzar una concentración plasmática fija (infusiones TCI) o simulaciones para pacientes con pesos corporales comprendidos entre una DE (Desviación estándar) del peso promedio de los pacientes a partir de los que se desarrolló el modelo farmacocinético.

En general los regímenes de opioides están basados en el peso corporal total y en general se ajusta la dosis por kilogramo; la influencia del peso corporal en la farmacocinética del fentanilo no está bien establecida^{vii}.

Como hemos comentado, en pacientes obesos, adicional al incremento del peso corporal total, existe un incremento proporcional de la grasa y la masa corporal total. Anteriormente no se conocía un modelo farmacocinético ajustado a peso corporal que pudiera predecir con razonable precisión las concentraciones plasmáticas de fentanilo en estos pacientes, así como en pacientes con peso normal.

Shibutani y cols., emplearon los modelos de *Shafer* y de *Scott & Stanski* para estudiar la relación entre la farmacocinética del fentanilo y el peso

corporal. Observaron que no existía una relación lineal entre el peso y la precisión y el desempeño de los modelos y llamaron a esto, masa farmacocinética^{viii}.

Ellos calcularon la masa farmacocinética empleando un análisis de regresión no lineal y utilizaron un peso corporal de 52 kg como referencia para ponderar la sobreestimación. La fórmula de la masa farmacocinética usando el modelo farmacocinético para el fentanilo de *Shafer* es la siguiente: Masa farmacocinética-*Shafer* = $52 / (1 + PE\text{-}Shafer\text{-}reg) = 52 / \text{Factor de corrección}$; i.e., $52 / [1 + (196.4 \times e^{-0.025 \text{ kg}} - 53.66) / 100]$. La masa farmacocinética de *Shafer* se incrementa exponencialmente conforme se incrementa el peso corporal total (PCT). Así cuando el PCT excede los 140 kg, el incremento en la masa farmacocinética parece menos, suponiendo que el incremento del metabolismo y la distribución podría ser pequeña a pesar del peso corporal.

Por otra parte, en el modelo de *Scott & Stanski*, un peso corporal de 82 kg es utilizado como el peso corporal de referencia para calcular la masa farmacocinética. Y la fórmula para calcularla según este modelo es la siguiente: Masa farmacocinética de *Scott* = $82 / (1 + PE\text{-}Scott\text{-}reg)$; i.e., $82 / [1 + (266.8 \times e^{-0.025 \text{ kg}} - 34.74) / 100]$ ¹⁹.

No se ha investigado a la fecha si el uso de un método manual para administrar infusiones TCI de fentanilo, ajustando las dosis según la masa farmacocinética, es superior al método tradicional de administración de fentanilo para balancear una técnica anestésica general inhalada para cirugía bariátrica en pacientes con obesidad.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es la utilidad clínica de un método manual de infusión TCI de fentanilo ajustado según la masa farmacocinética en pacientes obesos sometidos a derivación gastroyeyunal laparoscópica?

¹⁵ Alvis JM, Reves JG, Govier AV, et al. Computer-assisted continuous infusions of fentanyl during cardiac anesthesia: Comparison with a manual method. *Anesthesiology* 1985;63:41-9.

ⁱⁱ Shafer SI, Varvel JR, Aziz N, et al. Pharmacokinetics of fentanyl administered by computer-controlled infusion pump. *Anesthesiology* 1990;73:1091-102.

ⁱⁱⁱ Glass PSA. Reves JG: Drug delivery system to improve the perioperative administration of intravenous drugs: Computer Assisted Continuous Infusion (CACI). *Anesth Analg* 1995;81:665-7.

^{iv} Glass PSA, Jacobs JR, Smith LR, Ginsberg B, et al. Pharmacokinetic model-driven infusion of fentanyl: Assesment of accuracy. *Anesthesiology* 1990;73:1082-90.

^v Bruhn J, Bouillon TW, Röpcke H, Hoeft A. A Manual Slide Rule for Target-Controlled Infusion of Propofol: Developement and Evaluation. *Anesth Analg* 2002;96:142-7.

^{vi} Scott JC, Stanski DR: Decreased fentanyl and alfentanil dose requirement with age: A simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;240:159-66.

^{vii} Bouillon T, Shafer SL: Does size matter? *Anesthesiology* 1998;89:557-60.

^{viii} Shibutani K, Inchinosa M, Sawada K, et al. Accuracy of pharmacokinetic models for predicting plasma fentanyl concentrations in lean and obese surgical patients. *Anesthesiology* 2004;101:603-13.

JUSTIFICACIÓN.

La mayoría de los anestesiólogos al enfrentar a un paciente obeso, habitualmente decidimos utilizar dosis iguales de fentanilo que las administradas a pacientes no obesos; para ello empleamos la dosis de acuerdo al peso corporal total o bien elegimos una dosis entre el peso ideal y el peso real. Por lo anterior, la mayoría de las veces las dosis administradas de fentanilo a pacientes obesos son elegidas intuitivamente sin apego a un protocolo de administración. Basado en esto, la evaluación de los modelos farmacocinéticos establecidos en la literatura para determinar las dosis-peso (masa farmacocinética) podría ser útil para establecer las dosis adecuadas de fentanilo en estos pacientes, al no contar con bombas de infusión TCI para mantener concentraciones plasmáticas estables.

OBJETIVOS.

GENERAL:

Comparar dos métodos de infusión de fentanilo ajustado según la masa farmacocinética para balancear la anestesia general inhalada recibida por pacientes sometidos a derivación gastroyeyunal laparoscópica para tratar la obesidad.

PARTICULARES:

1. Comparar el modelo de infusión manual TCI de fentanilo ajustado según la masa farmacocinética *versus* el método habitual de administración del fentanilo en infusión en la estabilidad hemodinámica durante los siguientes eventos: Pre-intubación, post-intubación, neumoperitoneo, tracción hepática, manipulación gástrica, inicio de gastroyeyunoanastomosis y final de la cirugía.
2. Determinar el tiempo transcurrido entre la terminación de la infusión de fentanilo y la ventilación espontánea, la apertura palpebral con estímulo verbal, la apertura palpebral con estímulo físico, la apertura palpebral espontánea, la capacidad de obedecer órdenes, la extubación y la primera solicitud de analgésico de rescate en ambos grupos.
3. Comparar la dosis total acumulada de fentanilo y efedrina en ambos grupos.
4. Conocer la presencia de dolor (según la escala visual análoga para el dolor [EVA]), náusea y vómito en la Unidad de Cuidados Post-anestésicos (UCPA), a las 12 y 24 horas.

5. Conocer la dosis total de analgésico y antiemético de rescate en las primeras 24 horas.

HIPÓTESIS.

Nula:

El método manual de infusión TCI de fentanilo ajustado según la masa farmacocinética utilizado en pacientes obesos sometidos a derivación gastroyeyunal laparoscópica no es diferente al modelo tradicional.

Alternativa:

El método manual de infusión TCI de fentanilo ajustado según la masa farmacocinética utilizado en pacientes obesos sometidos a derivación gastroyeyunal laparoscópica reduce el consumo de fentanilo en un 25%.

MATERIAL Y MÉTODOS:

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Cuasiexperimental: Comparativo, prospectivo y aleatorizado

METODOLOGÍA.

El modelo farmacocinético de fentanilo se realizó en base al modelo propuesto por *Bruhn y cols.*,¹⁶ para el propofol; con el objetivo de mantener concentraciones plasmáticas constantes de fentanilo (2 ng/ml) modificando las tasas de infusión cada 15 minutos durante la primera hora y cada 60 minutos en el tiempo restante, tomando en cuenta la tasa de infusión calculada a la mitad de cada uno de estos periodos. Estos cálculos se realizaron con el programa STANPUMP®^{i,ii}.

Previa valoración pre-anestésica completa de los pacientes candidatos a derivación gastroyeyunal laparoscópica, y posterior a su ingreso a la sala de operaciones, se premedicó a los mismos con 5 mg de midazolam, 40 mg de pantoprazol, 10 mg de metoclopramida y 4 mg de ondansetrón. Se monitorizó a los pacientes con TANI, EKG en derivaciones DII y V5, SpO₂, ETCO₂, espirometría y agente anestésico. La inducción se llevó a cabo con fentanilo a 3 ug/kg/hr ajustado a masa farmacocinética en el grupo control y con la infusión y bolo sugerido en el grupo experimental (modelo farmacocinético), propofol a 1 mg/kg de peso ideal y atracurio a 0.4 mg/kg de peso ideal. Intubación orotraqueal con tubo # 7 para pacientes femeninas y # 7.5 para pacientes masculinos. Mantenimiento con oxígeno y aire a 1 litro/min, desflurano a 2.6 volúmenes%ⁱⁱⁱ, fentanilo en infusión (Ver algoritmos I y II). La analgesia se

complementó con 60 mg de ketorolaco al terminar el procedimiento y se administraron 4 mg de ondansetrón adicionales. Todos los pacientes recibieron ketorolaco y metoclopramida con horario durante su hospitalización. Se indicaron 50 mg de tramadol por razón necesaria cada 6 horas al igual que 4 mg de ondansetrón cada 8 horas de igual manera por razón necesaria. Se obtuvo la información relevante en una hoja de captura codificada diseñada *ex profeso* (se anexa al final).

El riesgo de náusea se estratificó de acuerdo a los siguientes factores de riesgo: Sexo femenino, no fumar, historia de náusea y vómito postoperatorio (NVPO), uso de opioides/narcóticos en el postoperatorio; en bajo (0-1 factores), moderado (2 factores) y alto (3-4 factores)^{iv}.

UNIVERSO, MUESTRA Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.

El universo estuvo conformado por todos aquellos pacientes obesos programados para derivación gastroyeyunal laparoscópica durante los meses de abril a junio de 2008. El tamaño de la muestra se limitó a 10 pacientes por grupo y fue calculado en base al ahorro estimado de fentanilo (25%) y teniendo en cuenta la posibilidad de cometer un error Tipo I de 0.05 y un error Tipo II de 0.2. Ver apéndice 1.

ALEATORIZACIÓN.

Se realizó una aleatorización balanceada simple de cada 6 pacientes, donde los números pares correspondieron al grupo control y los impares al grupo experimental. Quedando de la siguiente manera:

| | | | | | | | |
|------------|----|-------------|----|-------------|----|-------------|----|
| Paciente 1 | 07 | Paciente 6 | 16 | Paciente 11 | 44 | Paciente 16 | 58 |
| Paciente 2 | 09 | Paciente 7 | 21 | Paciente 12 | 47 | Paciente 17 | 61 |
| Paciente 3 | 11 | Paciente 8 | 34 | Paciente 13 | 48 | Paciente 18 | 62 |
| Paciente 4 | 12 | Paciente 9 | 39 | Paciente 14 | 54 | Paciente 19 | 69 |
| Paciente 5 | 15 | Paciente 10 | 40 | Paciente 15 | 55 | Paciente 20 | 80 |

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE LOS PARTICIPANTES.

INCLUSIÓN.

- Pacientes obesos programados para derivación gastroyeyunal laparoscópica.
- Mayores de 16 años de edad.
- ASA II.
- Firma de consentimiento informado.

EXCLUSIÓN.

- Embarazadas.

VARIABLES DEL ESTUDIO.

VARIABLES DEPENDIENTES:

Dosis total de fentanilo, tiempos de ventilación espontánea, apertura palpebral con estímulo verbal, apertura palpebral con estímulo físico, apertura

palpebral espontánea, capacidad de obedecer órdenes, extubación, primera solicitud de analgésico de rescate.

VARIABLES INDEPENDIENTES:

Nombre, edad, género, peso, talla, IMC, estado físico según la ASA (*Sociedad Americana de Anestesiólogos*), riesgo de náusea, comorbilidades, masa farmacocinética, variables hemodinámicas (tensión arterial sistólica [TAS], tensión arterial diastólica [TAD], tensión arterial media [TAM] y frecuencia cardíaca [FC]), ajustes y dosis totales de fentanilo, EVA, náusea y vómito (en UCPA, 12 y 24 horas), dosis totales de analgésico y antiemético de rescate, tiempos quirúrgico y anestésico. Ver apéndice 2.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 15.0 para Windows. Se utilizó estadística paramétrica y no paramétrica de acuerdo a la distribución de variables. Para variables continuas se utilizó promedio y DE. La comparación de promedios se realizó con la prueba T de Student no pareada. La comparación de medias de más de dos grupos se realizó con ANOVA o prueba de U de Mann Whitney dependiendo del caso. Para todas las comparaciones se fijó el nivel de significancia con un valor alfa menor a 0.05 bimariginal.

TÉCNICAS, PROCEDIMIENTOS Y MÉTODOS DE CONFIABILIDAD.

Se elaboró una hoja de captura de información para cada paciente. (La hoja se anexa al final).

ASPECTOS ÉTICOS.

El presente protocolo se envió al Comité de Ética del Centro Médico ABC para su aprobación.

ORGANIZACIÓN.

RECURSOS HUMANOS.

Para el desarrollo de este protocolo se contó con la participación de tres médicos anestesiólogos adscritos al Departamento de Anestesiología del Centro Médico ABC y dos médicos residentes de Anestesiología de segundo y tercer grado.

RECURSOS MATERIALES.

Entre los recursos materiales se requirió de las hojas de captura de información y una bomba de infusión (PLUM A ®), posteriormente la información se vació en una base de datos.

FINANCIAMIENTO.

Ninguno.

ⁱ <http://pkpd.icon.palo-alto.med.va.gov>.

ⁱⁱ Shafer SL. STANPUMP User's Manual. Stanford, CA: Stanford University, 1996.

ⁱⁱⁱ Sebel P, Glass P, Fletcher J, et al. Reduction of the MAC of desflurane with fentanyl. *Anesthesiology* 1992;76:52-9.

^{iv} Screening tool for preoperative assessment of PONV risk. Addendum I.

RESULTADOS.

En el presente estudio se incluyeron 20 pacientes sometidos a derivación gástrico-yunal laparoscópica en el periodo comprendido entre el 26 de abril al 11 de junio de 2008, 10 pacientes correspondieron al grupo control y 10 al grupo experimental. 8 pacientes fueron hombres y 12 mujeres. La edad promedio fue de 39.35 ± 12.04 , el peso de 111.36 ± 22.37 kg, talla 1.65 ± 9.77 m y el IMC 40.51 ± 5.52 , aproximadamente. Todos los pacientes fueron considerados como ASA II. El riesgo de náusea se estratificó en bajo, moderado y alto. La masa farmacocinética promedio fue de 88.06 ± 9.51 . Las principales comorbilidades fueron dislipidemia (25%), HAS e hipotiroidismo (20%) respectivamente. 5 pacientes (25%) se encontraban tomando medicamentos con actividad cardiovascular. Las características demográficas por grupo se muestran en la Tabla I.

Tabla I. Características demográficas de la población.

| Variable | Población General n (%) | Grupo Control n (%) | Grupo Experimental n (%) | P |
|------------------------------------|----------------------------|------------------------|-----------------------------|--------------|
| Edad (X±DE) | 39.35 ± 12.04 | 37.00 ± 13.40 | 41.70 ± 10.69 | 0.397 |
| Sexo | | | | |
| Masculino | 8 (40) | 3 (30) | 5 (50) | 0.388 |
| Femenino | 12 (60) | 7 (70) | 5 (50) | |
| Peso (X±DE) | 111.36 ± 22.37 | 108.90 ± 24.30 | 113.80 ± 21.27 | 0.639 |
| Talla (X±DE) | 1.65 ± 9.77 | 1.63 ± 7.83 | 1.66 ± 0.11 | 0.493 |
| IMC (X±DE) | 40.51 ± 5.52 | 40.46 ± 6.49 | 40.55 ± 4.71 | 0.975 |
| Masa farmacocinética (X±DE) | 88.06 ± 9.51 | 87.32 ± 10.51 | 88.80 ± 8.90 | 0.738 |

| | | | | |
|--------------------------|----------------|----------------|----------------|--------------|
| ASA II | 20 (100) | 10 (100) | 10 (100) | 1.00 |
| Riesgo de náusea | | | | |
| Bajo | 2 (10) | 0 (0) | 2 (20) | |
| Moderado | 12 (60) | 6 (60) | 6 (60) | 0.151 |
| Alto | 6 (30) | 4 (40) | 2 (20) | |
| Comorbilidades | 13 (65) | 7 (70) | 6 (60) | 0.660 |
| HAS | 4 (20) | 1 (10) | 3 (30) | 0.288 |
| DM | 1 (5) | 1 (10) | 0 (0) | 0.331 |
| Hipotiroidismo | 4 (20) | 3 (30) | 1 (10) | 0.288 |
| Dislipidemia | 5 (25) | 2 (20) | 3 (30) | 0.628 |
| Tiempo quirúrgico | 144.10 ± 28.60 | 144.50 ± 26.13 | 143.70 ± 32.30 | 0.733 |
| Tiempo anestésico | 172.85 ± 27.02 | 173.40 ± 26.79 | 172.30 ± 28.69 | 0.821 |

HAS: Hipertensión arterial sistémica, **DM:** Diabetes Mellitus.

Se registraron las variables hemodinámicas en diferentes eventos del perioperatorio, los cuales consideramos probablemente con mayor estímulo quirúrgico y como consecuencia de esto, los más relevantes; sólo se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en la TAS basal ($p = 0.047$) y con tendencia a la significancia en la TAS inicial ($p = 0.058$), Tabla II.

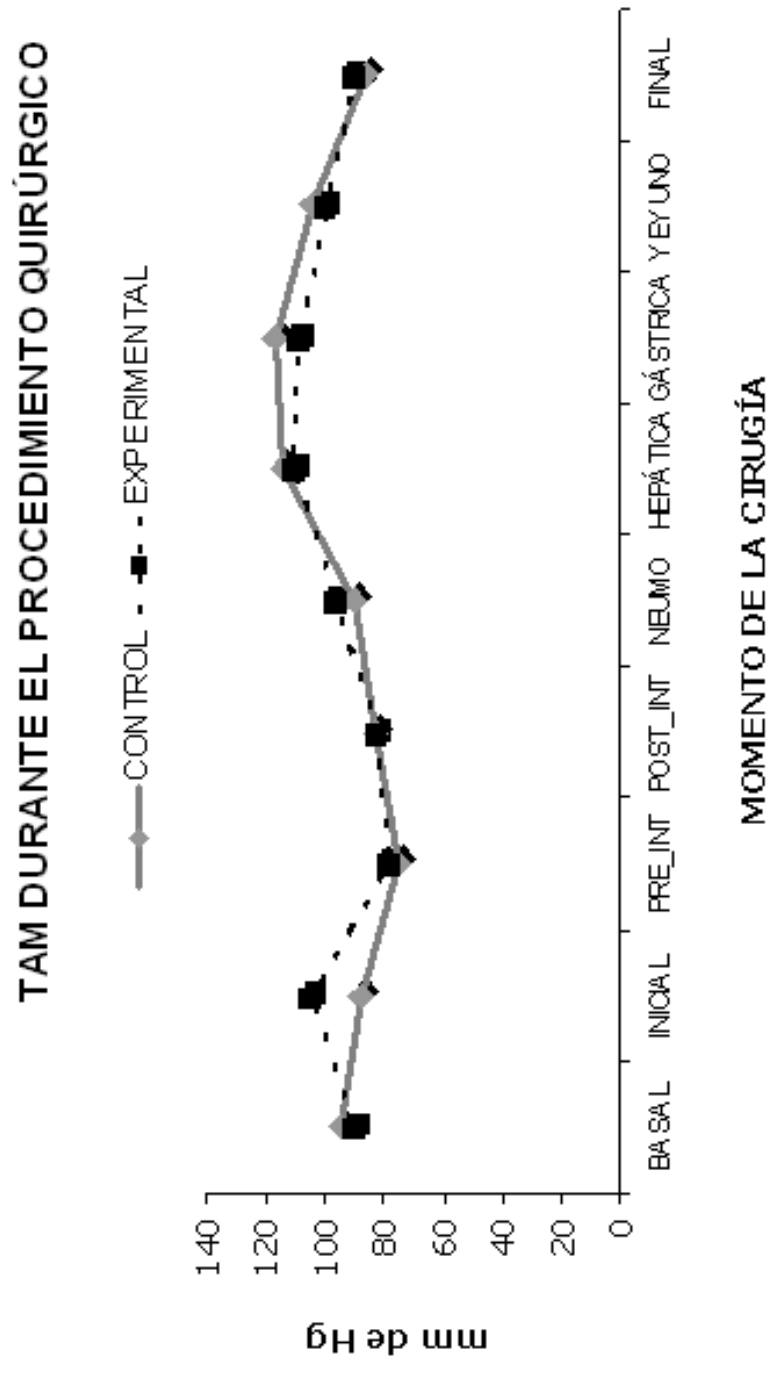
Tabla II. Variables hemodinámicas perioperatorias.

| Variable | Grupo Control X ± DE | Grupo Experimental X ± DE | P |
|-----------------|---------------------------------|--------------------------------------|--------------|
| Basal | | | |
| TAS | 128.40 ± 12.22 | 117.00 ± 13.17 | 0.047 |
| TAD | 78.90 ± 10.05 | 76.20 ± 7.22 | 0.539 |
| FC | 69.50 ± 9.38 | 72.30 ± 9.83 | 0.593 |
| Inicial | | | |
| TAS | 119.10 ± 13.61 | 137.60 ± 25.37 | 0.058 |
| TAD | 71.40 ± 12.99 | 87.90 ± 34.12 | 0.307 |

| | | | |
|--------------------------------|----------------|----------------|--------------|
| FC | 72.00 ± 8.88 | 80.40 ± 14.27 | 0.225 |
| Pre-intubación | | | |
| TAS | 106.90 ± 16.48 | 107.20 ± 15.94 | 1.00 |
| TAD | 59.80 ± 14.50 | 62.70 ± 13.52 | 0.427 |
| FC | 66.60 ± 7.14 | 77.70 ± 16.10 | 0.062 |
| Post-intubación | | | |
| TAS | 114.00 ± 26.58 | 112.10 ± 22.53 | 0.940 |
| TAD | 67.10 ± 19.05 | 66.50 ± 15.41 | 0.880 |
| FC | 74.80 ± 15.59 | 79.00 ± 13.18 | 0.519 |
| Neumoperitoneo | | | |
| TAS | 119.90 ± 26.76 | 129.10 ± 29.88 | 0.449 |
| TAD | 78.10 ± 20.43 | 79.80 ± 21.88 | 0.940 |
| FC | 63.00 ± 17.15 | 65.6 ± 13.30 | 0.650 |
| Tracción hepática | | | |
| TAS | 150.40 ± 30.94 | 142.20 ± 32.87 | 0.650 |
| TAD | 94.90 ± 16.64 | 94.60 ± 21.26 | 0.545 |
| FC | 69.00 ± 15.96 | 69.40 ± 15.84 | 0.791 |
| Manipulación gástrica | | | |
| TAS | 157.60 ± 20.71 | 140.40 ± 23.18 | 0.121 |
| TAD | 98.50 ± 15.27 | 92.70 ± 14.83 | 0.325 |
| FC | 73.50 ± 13.46 | 69.70 ± 15.52 | 0.545 |
| Gastroyeyunoanastomosis | | | |
| TAS | 138.70 ± 17.19 | 130.20 ± 20.17 | 0.240 |
| TAD | 88.10 ± 12.16 | 83.40 ± 14.22 | 0.384 |
| FC | 62.20 ± 12.42 | 65.00 ± 11.14 | 0.596 |
| Fin de cirugía | | | |
| TAS | 122.20 ± 22.95 | 121.40 ± 25.70 | 0.761 |
| TAD | 67.10 ± 11.35 | 72.90 ± 16.78 | 0.495 |
| FC | 69.80 ± 25.65 | 69.10 ± 11.49 | 0.384 |

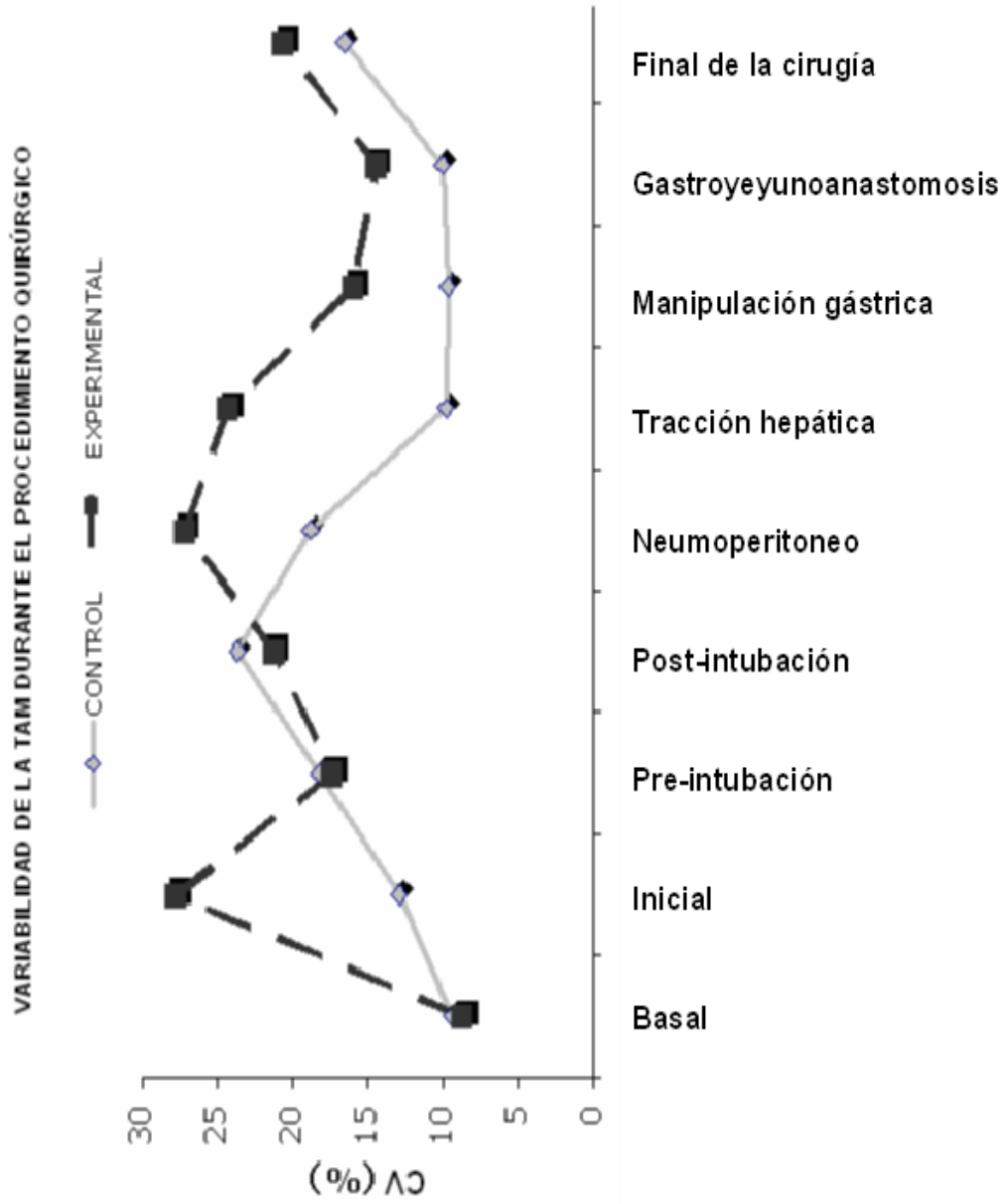
De igual manera se analizó la TAM entre cada uno de los eventos antes mencionados ($p = 0.001$). Observando la siguiente tendencia. Gráfica 1.

Gráfica 1. TAM durante el procedimiento quirúrgico.



Se analizó también la variabilidad de la TAM durante todo el procedimiento, registrándose de la siguiente manera ($p = 0.034$).

Gráfica 2. Variabilidad de la TAM durante el procedimiento quirúrgico.



La tasa de infusión del fentanilo requirió de 3 ajustes o menos en 3 pacientes (30%) del grupo control vs 2 (20%) en el grupo experimental ($p = 0.615$); y requirió más de 3 ajustes en 7 pacientes (70%) vs 8 (80%) en los mismos grupos ($p = 0.615$), Tabla III.

Tabla III. Número de ajustes de fentanilo.

| Variable | Grupo Control n (%) | Grupo Experimental N (%) | P |
|--------------------------|------------------------|-----------------------------|--------------|
| 3 AJUSTES O MENOS | 3 (30%) | 2 (20%) | 0.615 |
| MÁS DE 3 AJUSTES | 7 (70%) | 8 (80%) | 0.615 |

Se evaluaron también eventos como EVA, náusea, vómito y requerimientos de analgésicos y antieméticos en UCPA, 12 y 24 horas, cuyas diferencias se muestran en las Tablas IV y V, encontrándose diferencia estadísticamente significativa únicamente en los requerimientos de ondansetrón a las 12 horas ($p = 0.024$) a favor del grupo control.

Tabla IV. EVA, náusea y vómito en UCPA, 12 y 24 horas.

| Variable | Grupo Control n (%) | Grupo Experimental N (%) | P |
|-------------------|------------------------|-----------------------------|--------------|
| UCPA | | | |
| EVA | | | |
| 3 o menos | 7 (70) | 6 (60) | 0.648 |
| Mayor de 3 | 3 (30) | 4 (40) | 0.648 |
| NÁUSEA | 1 (10) | 2 (20) | 0.542 |

| | | | |
|-------------------|--------|--------|--------------|
| VÓMITO | 0 (0) | 0 (0) | 1.00 |
| 12 HORAS | | | |
| EVA | | | |
| 3 o menos | 5 (50) | 6 (60) | 0.661 |
| Mayor de 3 | 5 (50) | 4 (40) | 0.661 |
| NÁUSEA | 3 (30) | 6 (60) | 0.189 |
| VÓMITO | 0 (0) | 0 (0) | 1.00 |
| 24 HORAS | | | |
| EVA | | | |
| 3 o menos | 7 (70) | 7 (70) | 1.00 |
| Mayor de 3 | 3 (30) | 3 (30) | 1.00 |
| NÁUSEA | 3 (30) | 2 (20) | 0.615 |
| VÓMITO | 0 (0) | 0 (0) | 1.00 |

Tabla V. Requerimientos analgésicos y antieméticos en UCPA, 12 y 24 horas.

| Variable | Grupo Control n (%) | Grupo Experimental N (%) | P |
|-------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|--------------|
| UCPA | | | |
| Tramadol | 2 (20) | 4 (40) | 0.342 |
| Otro analgésico | 0 (0) | 0 (0) | 1.00 |
| Ondansetrón | 1 (10) | 0 (0) | 0.317 |
| Otro antiemético | 0 (0) | 1 (10) | 0.317 |
| 12 HORAS | | | |
| Tramadol | 6 (60) | 4 (40) | 0.383 |
| Otro analgésico | 1 (10) | 2 (20) | 0.542 |
| Ondansetrón | 3 (30) | 8 (80) | 0.024 |
| Otro antiemético | 0 (0) | 0 (0) | 1.00 |
| 24 HORAS | | | |
| Tramadol | 4 (40) | 3 (30) | 0.648 |
| Otro analgésico | 0 (0) | 0 (0) | 1.00 |
| Ondansetrón | 0 (0) | 1 (10) | 0.317 |
| Otro antiemético | 1 (10) | 0 (0) | 0.317 |

En la Tabla VI se muestran las dosis totales de los medicamentos utilizados, que en el caso del fentanilo fue de 1881.60 ± 1052.04 ug en el grupo control vs 2182.90 ± 850.29 ug en el grupo experimental ($p = 0.174$).

Tabla VI. Dosis totales de medicamentos en el perioperatorio.

| Variable | Grupo Control DT \pm DE | Grupo Experimental DT \pm DE | P |
|--------------------|------------------------------|-----------------------------------|--------------|
| FENTANILO | 1881.60 \pm 1052.04 | 2182.90 \pm 850.29 | 0.174 |
| TRAMADOL | 85.00 \pm 102.88 | 65.00 \pm 62.58 | 0.938 |
| ONDANSETRÓN | 3.60 \pm 2.27 | 1.30 \pm 1.89 | 0.030 |

Por otra parte se analizaron los tiempos (minutos) entre el cierre de fentanilo y cierre de desflurano y se correlacionaron con algunos eventos transoperatorios. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el tiempo de cierre de fentanilo y ventilación espontánea ($p = 0.039$) y el tiempo de cierre de fentanilo y la extubación ($p= 0.017$), ambos a favor del grupo control. Ver Tabla VII.

Tabla VII. Tiempos entre cierre de fentanilo y desflurano y algunos eventos transoperatorios.

| Variable TIEMPOS | Grupo Control X \pm DE | Grupo Experimental X \pm DE | P |
|-------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|--------------|
| Cierre de fentanilo y: | | | |
| VE | 28.30 \pm 13.84 | 42.40 \pm 14.52 | 0.039 |
| APEV | 28.50 \pm 13.26 | 41.30 \pm 15.26 | 0.054 |

| | | | |
|--|-----------------|-----------------|--------------|
| APEF | 28.60 ± 13.24 | 41.30 ± 15.26 | 0.058 |
| APE | 28.60 ± 13.24 | 41.40 ± 15.22 | 0.059 |
| COO | 28.60 ± 13.24 | 41.60 ± 15.17 | 0.054 |
| Extubación | 29.20 ± 13.46 | 45.90 ± 14.78 | 0.017 |
| Cierre de desflurano y: Extubación | 11.50 ± 5.91 | 14.10 ± 11.65 | 0.909 |
| Final de cirugía y: Extubación | 5.10 ± 3.48 | 11.10 ± 12.73 | 0.544 |
| Solicitud de 1^{er} analgésico de rescate | 307.86 ± 265.25 | 154.00 ± 134.08 | 0.317 |

VE: Ventilación espontánea. **APEV:** Apertura palpebral con estímulo verbal. **APEF:** Apertura palpebral con estímulo físico. **APE:** Apertura palpebral espontánea. **COO:** Capacidad de obedecer órdenes.

Finalmente se registraron algunos eventos adversos transoperatorios que consistieron en hipotensión (5%), mareo al despertar (15%) y movimiento durante cirugía (10%) que se reportan en la Tabla VIII.

Tabla VIII. Eventos adversos trans-operatorios.

| Variable | Grupo Control n (%) | Grupo Experimental n (%) | P |
|--|--------------------------------|-------------------------------------|--------------|
| HIPOTENSIÓN TRANSOPERATORIA | | | |
| Efedrina | 1 (10) | 0 (0) | 0.317 |
| SE MOVÍO DURANTE CIRUGÍA | 2 (20) | 0 (0) | 0.146 |
| MAREO AL DESPERTAR | 1 (10) | 2 (20) | 0.542 |

El tiempo quirúrgico promedio fue de 144.50 ± 26.13 minutos en el grupo control vs 143.70 ± 32.30 en el grupo experimental. El tiempo anestésico por su parte fue de 173.40 ± 26.79 vs 172.30 ± 28.69 en cada uno de los grupos (Tabla I).

DISCUSIÓN.

En la actualidad, la cirugía bariátrica representa el método más efectivo en el tratamiento de la obesidad, razón por la cual la participación del anestesiólogo en el manejo de los pacientes se incrementa día a día. Por ello, el anestesiólogo debe estar familiarizado con las implicaciones anatómicas, fisiológicas y farmacológicas asociadas con la obesidad, a fin de lograr óptimos resultados en el manejo perioperatorio⁸.

El principal objetivo del presente trabajo fue el comparar dos métodos de administración de fentanilo para balancear la anestesia general inhalada recibida por pacientes sometidos a derivación gastroyeyunal laparoscópica para tratar la obesidad. Es importante mencionar que en ambos grupos se hicieron los ajustes pertinentes en la dosis del fentanilo tomando en cuenta un parámetro farmacocinético recientemente descrito y que fue llamado por *Shibutani y cols.*, “masa farmacocinética”²², intentando a su vez reducir los efectos adversos.

Es bien sabido que los pacientes obesos tienen una proporción incrementada de grasa corporal, masa muscular y agua corporalⁱ; y estos factores pueden incrementar el volumen de distribución de drogas lipofílicas como el fentaniloⁱⁱ. Dichos factores no fueron evaluados en nuestro estudio.

Por su parte, *Scott & Stanski* mostraron que la influencia de la edad avanzada en la farmacocinética del fentanilo era menor en comparación con la influencia de la edad en la farmacodinamiaⁱⁱⁱ. La influencia del género en la farmacocinética de este fármaco es insignificante^{iv}.

Como hemos descrito, las infusiones continuas de opioides proveen ventajas como: Estabilidad hemodinámica; obtención de una concentración

plasmática constante, eficaz y farmacológicamente segura; efecto anestésico satisfactorio; mínimos efectos adversos y como consecuencia de todo lo explicado, una rápida recuperación de la anestesia^{v,vi,vii,viii}.

A diferencia de las desventajas que ocasionaría el utilizar un método manual, como son obviamente el desconocimiento de las concentraciones plasmáticas de la droga y la sobredosificación, que puede ser un evento común.

En los años 80's *Alvis y cols.*, compararon un método automatizado de infusión de fentanilo vs un método manual y encontraron que los pacientes sometidos al primer método recibieron significativamente más fentanilo ($p < 0.05$), además, este grupo presentó mayor estabilidad hemodinámica y requirieron de menos drogas y adyuvantes para mantener la anestesia. Estos datos sugieren que el método automatizado es seguro y mejor que el manual y lo proponen además en aquéllos años como un nuevo método de administración de anestesia endovenosa¹⁵.

Theil y cols., realizaron otro estudio de infusión continua de fentanilo y midazolam en anestesia para cirugía cardíaca encontrando que la dosis total de fentanilo administrada fue menor en el grupo manual, 30.27 ± 11.14 ug/kg vs 34.61 ± 5.40 ug/kg en el grupo automatizado, pero este resultado no fue estadísticamente significativo^{ix}. Datos similares a los encontrados en nuestro estudio, donde la dosis de fentanilo fue mayor en el grupo experimental, sin embargo, este resultado tampoco fue estadísticamente diferente. Lo que rechaza nuestra hipótesis de que el método manual de infusión TCI de fentanilo ajustado según la masa farmacocinética y el método manual tradicional difieren en cuanto al consumo de fentanilo en un 25% o más.

Estos resultados nos obligan a discutir una vez más si el método TCI es superior al método tradicional.

Otro punto interesante sería el dilucidar si en realidad la explicación es que el método manual TCI no es tan confiable o preciso como un método automatizado. Y esto puede respaldarse con los antecedentes antes mencionados y es que aún cuando se utiliza un método computarizado puede haber variabilidad. Otra posibilidad es que el transferir estos datos al método manual TCI también influya en la variabilidad.

De esta manera concluimos que en nuestro estudio no hubo diferencia en cuanto a la estabilidad hemodinámica durante la pre-intubación, neumoperitoneo, tracción hepática, manipulación gástrica e inicio de gastroyeyunoanastomosis al utilizar uno u otro modelo de infusión, sin embargo si se registraron diferencias respecto a la TAM y su coeficiente de variación entre cada uno de estos eventos. El tiempo transcurrido entre el cierre de fentanilo y la ventilación espontánea de los pacientes fue mayor en el grupo experimental, al igual que el tiempo entre el cierre de fentanilo y la extubación, lo cual puede explicarse simplemente por el mayor consumo de narcótico. No existieron diferencias en los otros tiempos evaluados. Tampoco existieron diferencias al evaluar EVA, náusea y vómito en UCPA, a las 12 y 24 horas. El consumo total de ondansetrón fue mayor en el grupo control, a pesar de haber requerido menos cantidad de fentanilo. Y finalmente no hubo diferencias al analizar los requerimientos analgésicos.

ⁱ Morgan DJ, Bray KM. Lean body mass as a predictor of drug dosage: Implementation for drug therapy. *Clin Pharmacokinet* 1994;26:292-307.

ⁱⁱ Schwartz AE, Matteo RS, Ornstein E, et al. Pharmacokinetics of sufentanil in obese patients. *Anesth Analg* 1991;73:790-3.

ⁱⁱⁱ Scott JC, Stanski DR. Decreased fentanyl and alfentanil dose requirement with age: A simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;240:159-66.

^{iv} Bjorkman S, Wada DR, Stanski DR. Application of physiologic models to predict the influence of changes in body composition and blood flows on the pharmacokinetics of fentanyl and alfentanil in patients. *Anesthesiology* 1998;88:657-67.

^v Glass PSA, Jacobs JR, Reves JG. Intravenous anesthetic delivery. In: Miller RD, ed. *Anesthesia*. 3rd ed. New York, Edinburgh, London, Melbourne: Churchill Livingstone, 1990;367-88.

^{vi} Ausems ME, Vuyk J, Hug CC, et al. Comparison of a computer-assisted infusion versus intermittent bolus administration of alfentanil as a supplement to nitrous oxide for lower abdominal surgery. *Anesthesiology* 1988;68:851-61.

^{vii} White PF. Use of continuous infusion versus intermittent bolus administration of fentanyl or ketamine during outpatient anesthesia. *Anesthesiology* 1983;59:294-300.

^{viii} White PF, Coe V, Shafer A, et al. Comparison of alfentanil with fentanyl for outpatient anesthesia. *Anesthesiology* 1986;64:99-106.

^{ix} Theil DR, Stanley TE, White WD, et al. Midazolam and fentanyl continuous infusion anesthesia for cardiac surgery: A comparison of computer-assisted versus manual infusion systems. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993 Jun;7(3):300-6.

CONCLUSIONES.

Nuestro estudio sugiere que al no encontrarse diferencias al utilizar un modelo de infusión manual TCI de fentanilo ajustado según la masa farmacocinética *versus* el método tradicional de administración de fentanilo en infusión, podríamos continuar con este último método al no contar con bombas de infusión TCI para mantener concentraciones plasmáticas estables.

APÉNDICES.

1. CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA¹.

$$n = \frac{N Z^2 \sigma^2}{d^2 (N-1) + Z^2 \sigma^2}$$

2. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES.

| Variable | Definición | Tipo de variable | Escala de medición |
|---------------|--|------------------|------------------------------|
| Edad | Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la cirugía | Continua | Años |
| Género | Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer | Nominal | Dicotómico Hombre o mujer |
| Peso | Masa corporal de un individuo previa a la cirugía | Continua | Kg |
| Talla | Estatura o medidas del individuo | Continua | m |
| IMC | Producto de la división del peso sobre la talla elevada al cuadrado | Nominal | kg/m ² |
| ASA | Estado físico según la Sociedad Americana | Ordinal | I,II, III, IV, V |

| | | | |
|-----------------------------|---|----------|------------------------|
| | de Anestesiólogos | | |
| Riesgo de náusea | Vulnerabilidad de un individuo para presentar náusea | Ordinal | Leve, moderado, severo |
| Comorbilidades | Enfermedades asociadas en el momento de la cirugía | Nominal | Dicotómica Si o no |
| Masa farmacocinética | Peso ajustado según modelo farmacocinético de <i>Shibutani y cols</i> | Continua | Kg |
| TAS | Presión ejercida por el volumen circulante de la sangre sobre las paredes de los vasos durante la sístole | Continua | mmHg |
| FC | Frecuencia del pulso calculada mediante el recuento del número de contracciones ventriculares por unidad de tiempo | Continua | Latidos por minuto |
| Ajustes de fentanilo | Número de cambios requeridos en la tasa de infusión de fentanilo para mantener estabilidad hemodinámica según algoritmos I y II | Continua | Número de ajustes |
| Dosis totales | Cantidad total del medicamento | Continua | Mg |
| VE | Tiempo transcurrido entre el cierre de fentanilo y | Continua | Minutos |

| | | | |
|---|--|----------|-----------------------|
| | recuperación del automatismo respiratorio | | |
| APEV | Tiempo transcurrido entre el cierre de fentanilo y la capacidad de abrir los ojos al ser llamado por su nombre | Continua | Minutos |
| APEF | Tiempo transcurrido entre el cierre de fentanilo y capacidad de abrir los ojos al ser estimulado gentilmente en el tórax | Continua | Minutos |
| APE | Tiempo transcurrido entre el cierre de fentanilo y la capacidad de abrir los ojos sin estímulo alguno | Continua | Minutos |
| COO | Capacidad de obedecer órdenes como abrir la boca | Continua | Minutos |
| Tiempo de extubación | Retiro de la sonda endotraqueal | Continua | Minutos |
| Solicitud de analgésico de rescate | Tiempo transcurrido entre el fin de cirugía y solicitud de tramadol | Continua | Minutos |
| EVA | Escala visual análoga para el dolor | Ordinal | 1-10 |
| Náusea | Sensación subjetiva de vaciamiento gástrico | Nominal | Dicotómica Si o no |

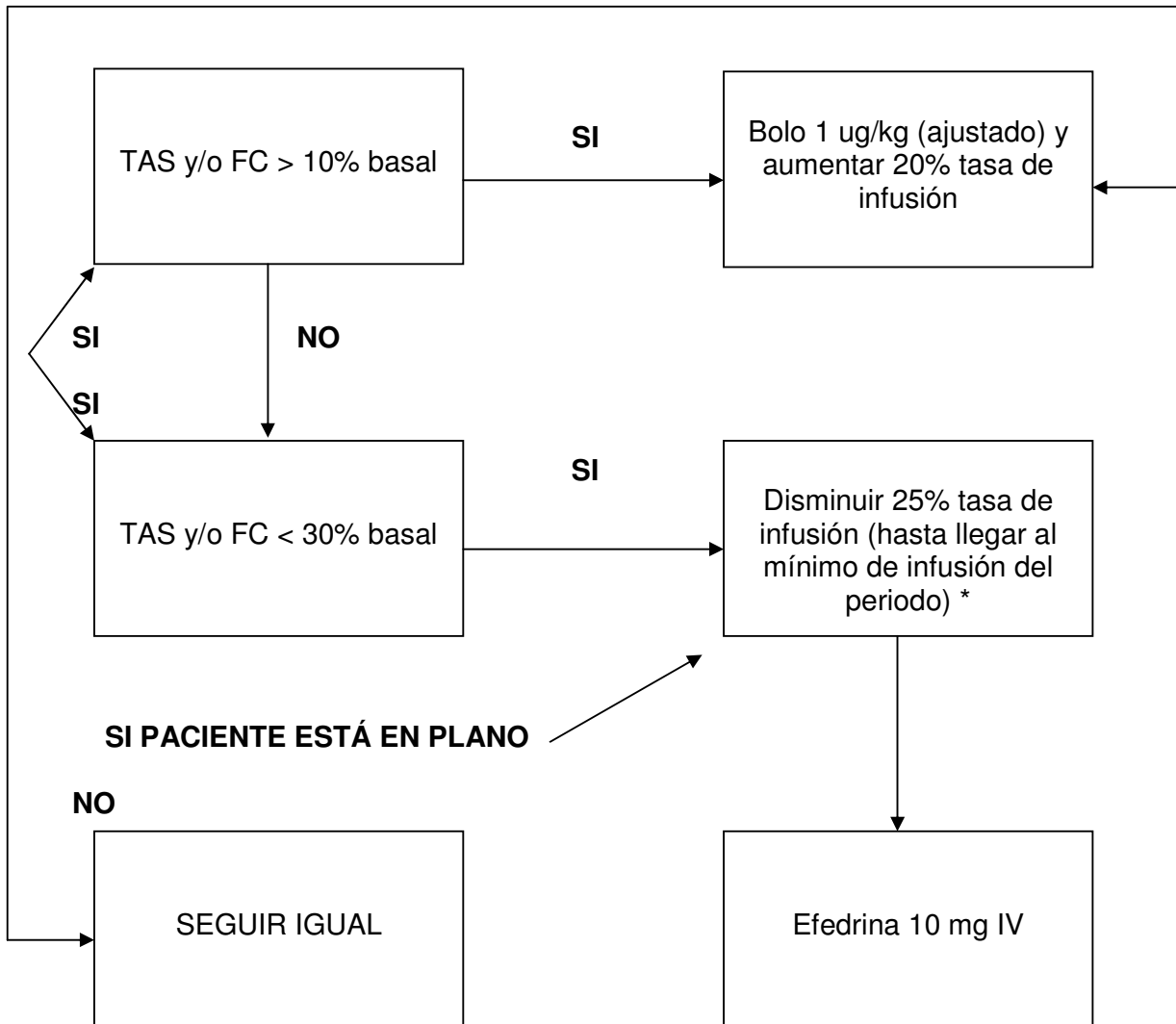
| | | | |
|--------------------------|---|----------|-----------------------|
| Vómito | Expulsión violenta del contenido gástrico a través de la boca | Nominal | Dicotómica Si o no |
| Tiempo quirúrgico | Tiempo transcurrido desde el inicio de la incisión quirúrgica hasta el cierre de la misma | Continua | Minutos |
| Tiempo anestésico | Tiempo transcurrido desde la inducción hasta la extubación | Continua | Minutos |

ANEXOS

ALGORITMO I.

GRUPO CONTROL.

Evaluar 5 minutos después



* TASA DE INFUSIÓN DE CADA PERIODO.

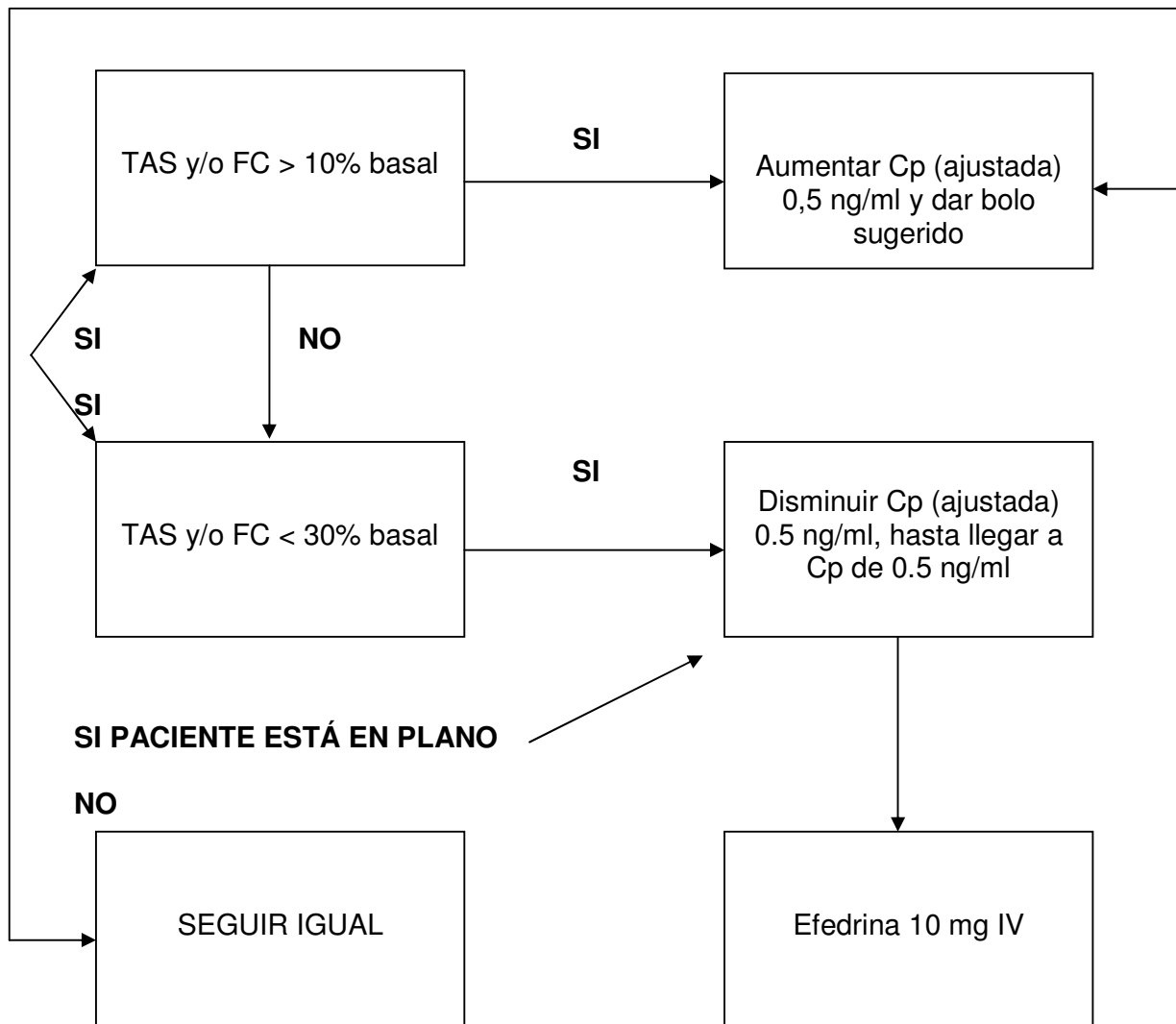
- 3.6 ug/kg (ajustado) en 60 minutos (mínimo 3).
- 2.4 ug/kg (ajustado) en 60 minutos (mínimo 1.8).
- 1.5 ug/kg (ajustado) al final (mínimo 1.2).

Al final de la cirugía, cerrar la infusión de fentanilo y posteriormente manipular el agente inhalatorio.

ALGORITMO II.

GRUPO EXPERIMENTAL.

Evaluar 5 minutos después



Al final de la cirugía, hacer los ajustes para mantener una Cp de 2 ng/ml, cerrar la infusión de fentanilo y posteriormente manipular el agente inhalatorio.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
PARA PARTICIPACIÓN EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA:
USO DE UN MODELO FARMACOCINÉTICO AJUSTADO A PACIENTES OBESOS EN
ANESTESIA PARA DERIVACIÓN GASTROEYUNAL LAPAROSCÓPICA.

México, D.F. a ____ de ____ de 2008.

Se extiende la presente invitación para participar en un estudio de investigación a realizar en el Departamento de Anestesiología del Centro Médico ABC. Dicho trabajo busca probar 2 métodos anestésicos (un grupo con infusión manual de un anestésico ajustado a pacientes obesos *versus* otro grupo con manejo tradicional). Esperando que el grupo de manejo ajustado reduzca el consumo del anestésico en un 25%, disminuyendo así los efectos indeseables del mismo.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria (o) y de participar o no su decisión no afectará la atención, ni los cuidados médicos a que será sometido en el Centro Médico ABC, ni le proporcionará ningún beneficio específico. No existen riesgos, molestias y efectos secundarios adicionales a los que podrían presentarse en caso de una anestesia general de rutina. La participación en el estudio no conlleva remuneración alguna ni costo de ninguna especie. La información que se recopile será de carácter confidencial.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Centro Médico ABC.

Finalmente me han comentado que el presente estudio ha sido registrado en el Comité de Ética Institucional con el número: _____

En caso de dudas o preguntas relacionadas con el estudio, favor del comunicarse al teléfono: 5514850951.

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO

Yo _____, declaro que he leído este formulario de consentimiento, cuyo contenido me fue explicado a mi entera satisfacción, por lo que ejerciendo mi libre poder de elección y voluntad expresada por este medio, doy mi consentimiento para ser incluido como sujeto en el protocolo investigación intitulado: Uso de un modelo farmacocinético ajustado a pacientes obesos en anestesia para derivación gastroyeyunal laparoscópica.

México D.F., a _____ de _____ de 2008.

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma de testigo 1

Nombre y firma de testigo 2

Nombre, firma y matrícula del investigador responsable.

HOJA DE CAPTURA

USO DE UN MODELO FARMACOCINÉTICO AJUSTADO A PACIENTES OBESOS EN ANESTESIA PARA DERIVACIÓN GASTROEYUNAL LAPAROSCÓPICA.

I.- Identificación:

| | | | | | |
|--------|--|----------|--|------------|--|
| Nombre | | Registro | | Habitación | |
| Edad | | Género | | Fecha | |

II.- Valoración preanestésica:

| | | | | | |
|----------------|--|----------------------|--|--------------|--|
| Peso | | Talla | | IMC | |
| ASA | | Riesgo de náusea | | Medicamentos | |
| Comorbilidades | | Masa farmacocinética | | # paciente | |

| | | | | | |
|--------------------------|--|-----|-----|-----|----|
| EVENTO | | TAS | TAD | TAM | FC |
| Basal (Clínica Obesidad) | | | | | |

| | | | | |
|--|------------|------------|-----------|-----------|
| | TAS Máxima | TAS Mínima | FC Máxima | FC Mínima |
| | | | | |

III.- Transoperatorio:

| EVENTO | HORA | TAS | TAD | TAM | FC |
|------------------------|------|-----|-----|-----|----|
| Inicio de anestesia | | | | | |
| Pre-intubación | | | | | |
| Post-intubación | | | | | |
| Neumoperitoneo | | | | | |
| Tracción hepática | | | | | |
| Manipulación gástrica | | | | | |
| Gastroeyunoanastomosis | | | | | |
| Fin de cirugía | | | | | |

IV.- Ajustes de fentanilo:

| | |
|-----------------|-------|
| GRUPO | BOLOS |
| A) CONTROL | |
| B) EXPERIMENTAL | |

| | |
|-----------|--------|
| AJUSTES | NÚMERO |
| A LA BAJA | |
| A LA ALTA | |

V.- Dosis totales de medicamentos:

| | |
|-------------|-------------|
| MEDICAMENTO | DODIS TOTAL |
| Fentanilo | |
| Efedrina | |

VI.- Última dosis de relajante neuromuscular:

| | |
|-------------|------|
| MEDICAMENTO | HORA |
| Atracurio | |

VII.- Cierre de infusión de fentanilo:

| MEDICAMENTO | HORA |
|-------------|------|
| Fentanilo | |

VIII.- Cierre del agente inhalatorio:

| MEDICAMENTO | HORA |
|-------------|------|
| Desflurano | |

IX.- Tiempo transcurrido entre la terminación de la infusión y:

| EVENTO | MINUTOS |
|--|---------|
| Ventilación espontánea | |
| Apertura palpebral con estímulo verbal | |
| Apertura palpebral con estímulo físico | |
| Apertura palpebral espontánea | |
| Capacidad de obedecer órdenes | |
| Extubación | |
| Primera solicitud de analgésico de rescate | |

X.- Postoperatorio:

| EVENTO | UCPA | 12 horas | 24 horas |
|--------------------------------------|------|----------|----------|
| EVA | | | |
| Náusea | | | |
| Vómito | | | |
| Analgésico de rescate (tramadol) | | | |
| Antiemético de rescate (ondansetrón) | | | |

XI.- Tiempos:

| EVENTO | HORAS |
|-------------------|-------|
| Tiempo quirúrgico | |
| Tiempo anestésico | |

ⁱ Daniel, W. Bioestadística. Base para el análisis de Ciencias de la Salud. Editorial Limusa, 1ª edición, 1977, pág. 140-2.

BIBLIOGRAFÍA.

¹ Levi D, Goodman E, Patel M, et al. Critical care of the obese and bariatric surgical patient. *Crit Care Clin* 2003;19:11-32.

¹ Hedley AA, Orden CL, Carroll MD, et al. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents and adults, 1999-2002. *JAMA* 2004;291:2847-50.

¹ Villa A, Escobedo M, Méndez N. *Gac Méd Méx* 2004;140(Supl 2);S21-5.

¹ National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel. Gastrointestinal surgery for severe obesity. *Ann Intern Med* 1991;115:596-61.

¹ Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999;341:1097-105.

¹ El-Solh A, Sikka P, Bozkanat E, et al. Morbid obesity in the medical ICU. *Chest* 2001;120:1989-97.

¹ Rock P, Anesthetic Management of patients with obesity and sleep apnea. *Anesthesiology Clin N Am* 2005;23:479-91.

¹ Domínguez-Cherit G, González R, Borunda D, et al. Anesthesia for morbidly obese patients. *World J Surg* 1998;22(9):969-73.

¹ Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonem M, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351(26):2683-93.

¹ Christou NV, Sampalis JS, Liberman M, et al. Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients. *Ann Surg* 2004;240(3):416-23.

¹ Postlethwait R, Johnson W. Complications following surgery for duodenal ulcer in obese. *Arch Surg* 1992;105:438.

¹ Passannante A, Rock P. Anesthetic management of patients with obesity and sleep apnea. *Anesthesiology Clin N Am* 2005;23:479-91.

¹ Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinetic* 2000;39(3):215-31.

¹ Rowland M, Tozer TN. Distribution. In Rowland M, Tozer TN, editors. *Clinical pharmacokinetics: Concepts and applications*. 3rd edition. Baltimore Williams & Wilkins; 1995. p. 137-55.

¹⁵ Alvis JM, Reves JG, Govier AV, et al. Computer-assisted continuous infusions of fentanyl during cardiac anesthesia: Comparison with a manual method. *Anesthesiology* 1985;63:41-9.

¹ Shafer SI, Varvel JR, Aziz N, et al. Pharmacokinetics of fentanyl administered by computer-controlled infusion pump. *Anesthesiology* 1990;73:1091-102.

¹ Glass PSA, Reves JG: Drug delivery system to improve the perioperative administration of intravenous drugs: Computer Assisted Continuous Infusion (CACI). *Anesth Analg* 1995;81:665-7.

¹ Glass PSA, Jacobs JR, Smith LR, Ginsberg B, et al. Pharmacokinetic model-driven infusion of fentanyl: Assesment of accuracy. *Anesthesiology* 1990;73:1082-90.

¹ Bruhn J, Bouillon TW, Röpcke H, Hoeft A. A Manual Slide Rule for Target-Controlled Infusion of Propofol: Developement and Evaluation. *Anesth Analg* 2002;96:142-7.

¹ Scott JC, Stanski DR: Decreased fentanyl and alfentanil dose requirement with age: A simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;240:159-66.

¹ Bouillon T, Shafer SL: Does size matter? *Anesthesiology* 1998;89:557-60.

¹ Shibutani K, Inchinosa M, Sawada K, et al. Accuracy of pharmacokinetic models for predicting plasma fentanyl concentrations in lean and obese surgical patients. *Anesthesiology* 2004;101:603-13.

¹ <http://pkpd.icon.palo-alto.med.va.gov>.

¹ Shafer SL. STANPUMP User's Manual. Stanford, CA: Stanford University, 1996.

¹ Sebel P, Glass P, Fletcher J, et al. Reduction of the MAC of desflurane with fentanyl. *Anesthesiology* 1992;76:52-9.

¹ Screening tool for preoperative assessment of PONV risk. Addendum I.

¹ Morgan DJ, Bray KM. Lean body mass as a predictor of drug dosage: Implementation for drug therapy. *Clin Pharmacokinet* 1994;26:292-307.

¹ Schwartz AE, Matteo RS, Ornstein E, et al. Pharmacokinetics of sufentanil in obese patients. *Anesth Analg* 1991;73:790-3.

¹ Scott JC, Stanski DR. Decreased fentanyl and alfentanil dose requirement with age: A simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;240:159-66.

¹ Bjorkman S, Wada DR, Stanski DR. Application of physiologic models to predict the influence of changes in body composition and blood flows on the pharmacokinetics of fentanyl and alfentanil in patients. *Anesthesiology* 1998;88:657-67.

¹ Glass PSA, Jacobs JR, Reves JG. Intravenous anesthetic delivery. In: Miller RD, ed. Anesthesia. 3rd ed. New York, Edinburgh, London, Melbourne: Churchill Livingstone, 1990;367-88.

¹ Ausems ME, Vuyk J, Hug CC, et al. Comparison of a computer-assisted infusion versus intermittent bolus administration of alfentanil as a supplement to nitrous oxide for lower abdominal surgery. Anesthesiology 1988;68:851-61.

¹ White PF. Use of continuous infusion versus intermittent bolus administration of fentanyl or ketamine during outpatient anesthesia. Anesthesiology 1983;59:294-300.

¹ White PF, Coe V, Shafer A, et al. Comparison of alfentanil with fentanyl for outpatient anesthesia. Anesthesiology 1986;64:99-106.

¹ Theil DR, Stanley TE, White WD, et al. Midazolam and fentanyl continuous infusion anesthesia for cardiac surgery: A comparison of computer-assisted versus manual infusion systems. J Cardiothorac Vasc Anesth 1993 Jun;7(3):300-6.

¹ Daniel, W. Bioestadística. Base para el análisis de Ciencias de la Salud. Editorial Limusa, 1ª edición, 1977, pág. 140-2.