



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PLAN ÚNICO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR A.C.

COMPARACIÓN CLÍNICA ENTRE SUFENTANIL Y FENTANYL EN EL CONTEXTO DE LA
RINOSEPTUMPLASTÍA

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
ESPECIALIZACIÓN EN ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:

SAMUEL ILLESCAS FLORES

TUTOR O TUTORES PRINCIPALES

DR. MANUEL MÉNDEZ BELTRAN

FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR A. C.

DR. NORBERTO CHÁVEZ TAPIA

FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR A.C.

MÉXICO, D.F. NOVIEMBRE 2013



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.

INFORMACIÓN GENERAL

TÍTULO: Comparación Clínica entre Sufentanil y Fentanyl en el Contexto de la Rinoseptumplastía, Marzo 5 de 2012.

Nombre y título de las personas autorizadas para firmar el protocolo y sus correcciones: Dr. Manuel Méndez Beltrán, Dr. Norberto Chávez, Samuel Illescas (residente de anestesiología).

Fundación Clínica Médica Sur: Puente de Piedra 150 Toriello Guerra, Tlalpan, C.P. 14050, Ciudad de México; 52 (55) 5424 7200.

Información Contextual

Los procedimientos de cirugía de corta estancia son el estándar de tratamiento cuando el bienestar y la seguridad del paciente no se ven comprometidos por una permanencia breve en el hospital. La rinoseptumplastía es un procedimiento quirúrgico que generalmente puede manejarse en el contexto ambulatorio, por lo que la importancia de escoger una técnica anestésica óptima para proveer las condiciones quirúrgicas adecuadas, así como para alcanzar los parámetros de recuperación aceptables no se puede sobre enfatizar.

Sufentanil y fentanyl son opioides agonistas sintéticos de la clase de las fenilpiperidinas utilizados principalmente en el transoperatorio con el propósito de proveer un adecuado nivel de analgesia como parte de los elementos fundamentales de la anestesia general. Ambos fármacos son indispensables para atenuar la respuesta hemodinámica a la intubación endotraqueal y ayudan al mantenimiento de la estabilidad hemodinámica durante la anestesia. Sin embargo, no proveen efectos amnésicos confiables ni un plano anestésico adecuado por sí mismos en el contexto de la anestesia general, por lo que se requiere el uso simultáneo de anestésicos inhalados y/o hipnóticos¹. Sufentanil recibió la aprobación de la FDA (Food and Drug Administration por sus siglas en inglés) para las indicaciones anteriormente mencionadas en mayo de 1984, mientras que el fentanyl recibió aprobación de la FDA para las mismas indicaciones desde febrero de 1968. En este estudio buscamos comparar la respuesta clínica de los pacientes a estos medicamentos durante la rinoseptumplastía, incluyendo el tiempo en la Unidad de Cuidados Postanestésicos.

En primer lugar daremos un breve repaso de los efectos neurofisiológicos más relevantes de los opioides y sus riesgos potenciales al ser utilizados en los seres humanos.

Los opioides producen analgesia, mareo, cambios en el estado de ánimo y obnubilación. El alivio del dolor por los opioides es relativamente selectivo en tanto que otras modalidades sensitivas no se ven afectadas. El control del dolor por los opioides proviene de su capacidad para inhibir directamente la transmisión de información nociceptiva ascendente desde el asta posterior de la médula espinal, así como para activar los circuitos de control del dolor que descienden desde el mesencéfalo, via la médula rostral ventromedial (RVM), al asta posterior de la médula espinal².

La distribución de los receptores opioides en los circuitos descendentes de control del dolor sugieren una sobreposición sustancial entre los receptores μ - y κ -, cuyas interacciones pueden ser importantes para modular la transmisión nociceptiva desde los centros nociceptivos superiores, así como en el asta dorsal de la médula espinal. El receptor μ - produce analgesia dentro de los circuitos descendentes de control del dolor, mientras que las acciones de los agonistas del receptor κ - pueden ser tanto analgésicos como antianalgésicos^{2,3}.

Los mecanismos espinales locales, en conjunto con los ya mencionados, explican la acción analgésica de los opioides, debido al hecho de que los receptores opioides se expresan abundantemente en la sustancia gelatinosa, donde la liberación de la sustancia P desde las neuronas sensoriales primarias es inhibida por los opioides⁴.

Los opioides inducen bradicardia primariamente mediado por el sistema nervioso central, aunque también tienen efectos directos sobre las células cardiacas de marcapaso⁵. También es importante mencionar que la activación de los receptores muscarínicos de acetilcolina expresados en las células endoteliales resulta en la activación de la sintetasa de óxido nítrico y en la liberación del mismo, lo que relaja el musculo liso vascular a través de la activación de la 3,5-guanosina monofosfato cíclica⁶.

Los efectos depresivos sobre la respiración son los más serios y son mediados a través de la activación de los receptores μ -, quienes a su vez tienen un efecto directo sobre el centro respiratorio del tallo cerebral. El efecto estimulante del CO₂ sobre la ventilación es reducida de forma significativa por los opioides, y la frecuencia respiratoria es usualmente disminuida en razón de la prolongación del tiempo de exhalación y el mantenimiento o el incremento del volumen corriente^{7,8}.

Los opioides pueden incrementar el tono muscular y causar rigidez, que se puede manifestar como ronquera y ventilación difícil. La rigidez retardada o postoperatoria está probablemente relacionada a los picos secundarios en la concentración plasmática, así como la recurrencia de la depresión respiratoria⁹.

La respuesta al estrés está disminuida por los opioides a través de la modulación nociceptiva a diferentes niveles del neuroeje, así como por la influencia que ejercen centralmente sobre las

respuestas neuroendócrinas. Los opioides son inhibidores potentes del eje hipófisis-adrenal¹⁰, lo que es de suma importancia cuando se considera el incremento indeseable de los niveles de las hormonas de estrés durante la cirugía, ya que promueven la inestabilidad hemodinámica y el catabolismo metabólico transoperatorio^{11,12}.

Otros efectos secundarios clínicamente significativos de los opioides son pruritus, miosis, retención urinaria, motilidad intestinal reducida, náusea y vómito¹.

Después de la administración intravenosa, las concentraciones plasmáticas de los opioides se incrementan hasta alcanzar su pico en un tiempo de circulación. En adelante, exhiben una fase de redistribución rápida y una fase de eliminación lenta de acuerdo al modelo multicompartmental¹³. Fentanyl y sufentanil tienen diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas importantes que deben ser consideradas previo a su elección como parte de la técnica de la anestesia general.

Las principales diferencias farmacocinéticas entre estos fármacos son la potencia y la tasa de equilibrio entre el plasma y el sitio de acción (biofase). La relación de potencia entre sufentanil y fentanyl es de aproximadamente 8-10:1. La concentración de fentanyl en la biofase alcanza su pico a los 3.6 min después de la inyección en bolo, a una concentración aparente que es del 17% de la concentración plasmática inicial, mientras que el equilibrio en la biofase para el sufentanil alcanza su pico a los 5.6 min a una concentración aparente del 20% con respecto a su concentración plasmática inicial¹³.

Es importante hacer énfasis que es la concentración del fármaco en la biofase, y no la concentración plasmática, la que gobierna el efecto del mismo¹³.

Cuando la concentración pico en la biofase se mantiene por 10 minutos, la relación de decremento del fentanyl y sufentanil es indistinguible en los 60 minutos subsiguientes. Sin embargo, cuando la infusión es más prolongada, el tiempo de recuperación se comporta como una función de la duración de la infusión^{13,14}.

La concentración pico en la biofase del sufentanil debe reducirse en 20% dentro de los primeros 15-30 min, sin importar la duración de la infusión. Después de 4 horas de infusión, una reducción del 20% requiere el doble de tiempo para el fentanyl comparado con el sufentanil^{13,14}.

El tiempo requerido para un decremento del 50% en la concentración de opioide en la biofase es indistinguible entre fentanyl y sufentanil para infusiones de 30 minutos o menos. Para infusiones más prolongadas de 30 minutos, la curva de fentanyl comienza a incrementarse de forma significativa. Para infusiones menores a tres horas la concentración en la biofase disminuirá en 80% con mayor rapidez para la infusión con sufentanil^{13,14}.

Las concentraciones de opioide utilizadas para suplementar la anestesia general dependen de la concentración del agente inhalado, que podría hacer posible el mantener una concentración de aproximadamente 20% superior a la deseada al final de la anestesia. En este caso, la recuperación será rápida para ambos opioides, aunque sufentanil debería producir una recuperación más rápida que el fentanyl para cirugías mayores a 2 horas¹³.

Los bolos intravenosos de fentanyl (1-3 mcg/kg) pueden producir una analgesia potente y de corta duración; mientras que la velocidad de infusión puede variar de 0.01-0.05 mcg/kg/min para fentanyl, y 0.0015 a 0.01 mcg/kg/min para sufentanil. Estas dosis de fentanyl y sufentanil tienen la finalidad de alcanzar concentraciones plasmáticas aproximadas para cirugía menor, como es el caso de la rinoseptumplastía, de 3-6 ng/mL y 0.25-1 ng/mL, respectivamente¹³.

Al final del procedimiento quirúrgico, las concentraciones plasmáticas de fentanyl y sufentanil para lograr la ventilación espontánea son 1-3 ng/mL y <0.4 ng/mL respectivamente; y las concentraciones plasmáticas para proveer analgesia postoperatoria son 1-2 ng/mL y 0.2-0.4 ng/mL, respectivamente¹.

En base a estas observaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, diseñamos un régimen de dosificación de fentanyl y sufentanil de 3 mcg/kg y 0.25 mcg/kg para la inducción, y velocidades de infusión iniciando a 3 mcg/kg/hr y 0.25 mcg/kg/hr, y reduciéndose hasta 2 mcg/kg/hr y 0.15 mcg/kg/hr, respectivamente. Este decremento gradual en el régimen de dosificación depende principalmente en la duración de la cirugía, y la finalización de la infusión se realizará 30 minutos antes de la conclusión de la cirugía.

Este ensayo clínico será realizado en pacientes entre 18-55 años que se sometan a rinoseptumplastía, con un estado físico de la ASA de I-II, que no estén bajo medicación para tratar el dolor, y sin historia de abuso de drogas.

Objetivos y Propósito del Ensayo Clínico.

Pregunta de Investigación: ¿Qué fármaco opioide ,(fentanyl y sufentanil), provee una mejor estabilidad hemodinámica en el contexto de la anestesia general balanceada durante la rinoseptumplastía?

Hipótesis: El sufentanil provee una mejor estabilidad hemodinámica en el contexto de la anestesia general balanceada durante la rinoseptumplastía en comparación con el fentanyl.

Hipótesis nula: El sufentanil no provee mejor estabilidad hemodinámica en el contexto de la anestesia general balanceada durante la rinoseptumplastía en comparación con el fentanyl.

Proponemos una comparación clínica entre fentanyl en el contexto de la rinoseptumplastía, cuyo principal objetivo es la evaluación de la estabilidad hemodinámica por medio de la medición del coeficiente de variabilidad de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial media a través del procedimiento, prestando especial atención al momento de la inducción, al tiempo de infusión desde el principio del procedimiento quirúrgico hasta la suspensión de la infusión, y el tiempo de recuperación que comprende desde la suspensión de la infusión hasta el despertar del paciente. La inestabilidad hemodinámica se define como una diferencia en el coeficiente de variabilidad mayor al 15% con respecto a los valores basales.

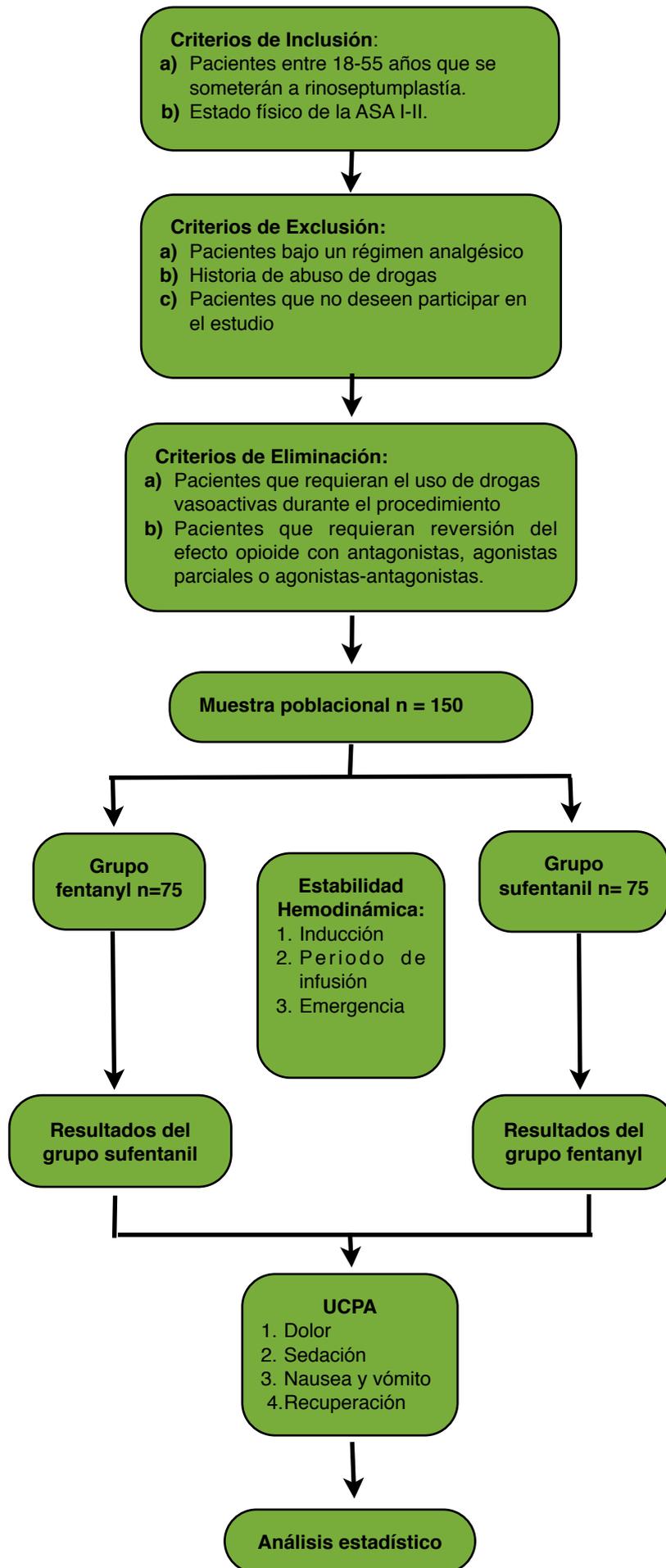
Como objetivos secundarios proponemos evaluar los parámetros de recuperación utilizando la escala de Aldrete modificada, la valoración de la náusea y el vómito postoperatorio (PONV), el nivel de sedación residual con la escala de Ramsay, y el nivel de analgesia con la escala visual análoga (EVA) cada 10 minutos desde el despertar del paciente hasta la salida del mismo del área de cuidados postanestésicos (UCPA). En caso de que se presentaran náusea, vómito, y/o dolor con EVA>4, se tratarán farmacológicamente en proporción a la gravedad de los síntomas, y se anotarán dichos eventos en la hoja de registro para el análisis ulterior de los eventos.

Diseño del Estudio: Se trata de un estudio clínico aleatorizado, prospectivo, simple ciego, comparativo de grupos paralelos, cuyo principal objetivo es evaluar la estabilidad cardiovascular del fentanyl y el sufentanil, medido a través del coeficiente de variación de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial media, en el contexto de la rinoseptumplastía. Como objetivos secundarios buscamos comparar el dolor postoperatorio, la sedación, la náusea y el vómito, y la recuperación en la unidad de cuidados postanestésicos.

Proceso de Aleatorización: La aleatorización se realizará por un investigador externo, Dr. Norberto Chávez Tapia, que no esté relacionado con el procedimiento quirúrgico ni anestésico, por medio de la utilización de un software generador de números aleatorios.

Cegamiento: La dosificación de los fármacos anestésicos impide el doble cegamiento del estudio. Por tal motivo, sólo se llevará a cabo un cegamiento simple modificado (para el paciente). No obstante, el análisis estadístico se realizará cegadamente para el estadista.

Análisis de Intención a Tratar: Este ensayo analizará toda la información como una intención a tratar. Por tal motivo, todos los pacientes randomizados serán incluidos en el análisis final.



Tratamientos del Estudio: Diseñamos un régimen de dosificación para fentanyl y sufentanil de 3 mcg/kg y 0.25 mcg/kg para la inducción, y dosis de infusión comenzando a 4 mcg/kg/hr y 0.25 mcg/kg/hr, disminuyendo gradualmente hasta 2 mcg/kg/hr y 0.15 mcg/kg/hr, respectivamente. El decremento en la dosis de infusión depende principalmente en la duración de la cirugía, e invariablemente la finalización de la infusión será 30 minutos previos al final del procedimiento quirúrgico. Fentanyl (Fentanest™) y sufentanil (Zuftil™) están enfrascadas como ampulas de vidrio que contienen 500 mcg/10 mL y 250 mcg/5 mL, respectivamente.

La participación de los individuos iniciará desde su aprobación del consentimiento informado hasta su salida de la unidad de cuidados postanestésicos.

La primera parte del estudio consiste en el arribo del paciente a la unidad de cirugía de estancia corta y la subsecuente aprobación del consentimiento informado. En segundo lugar, se realizará una monitorización de tipo I (no invasiva) en el cuarto de preoperatorio con el fin de obtener y registrar los signos vitales basales en el registro oficial del estudio.

En tercer lugar, el paciente será llevado a la sala quirúrgica, se le continuará la monitorización de tipo I, con el registro de la presión arterial no invasiva (PANI) programada para funcionar cada 2.5 minutos durante el periodo de la inducción. Posteriormente, el paciente será tratado con la técnica de anestesia general balanceada utilizando el opioide que le haya sido asignado, según el software generador de números aleatorios.

La inducción anestésica será realizada con la administración de un bolo del opioide asignado, seguido inmediatamente por el inicio de la infusión del mismo, según la dosificación que corresponda. También se dará un bolo de propofol de 2 mcg/kg, y un bolo de rocuronio de 0.5 mg/kg. Se permitirá que transcurran 5 minutos desde la administración del bolo de opioide previo a cualesquier intento de laringoscopia con el fin de permitirle al opioide alcanzar su concentración pico en la biofase. Luego entonces, se hará una laringoscopia directa utilizando un laringoscopio convencional y se introducirá una cánula endotraqueal de tamaño adecuado para el paciente. Se habrán de registrar los signos vitales en este momento ya que la laringoscopia representa uno de los estímulos más dolorosos durante el procedimiento.

En cuarto lugar, una vez asegurada la cánula endotraqueal en su lugar apropiado, se conectará al circuito de anestesia y se abrirá el vaporizador de sevoflurano con el fin de alcanzar una concentración al final de la espiración de 1.3 de su concentración alveolar mínima (CAM). Acto seguido, el cirujano infiltrará el sitio quirúrgico con lidocaína al 2% con epinefrina, por lo que el registro de los signos vitales en este momento será excluido del análisis con la finalidad de evitar

sesgos secundarios al incremento abrupto de la frecuencia cardiaca y la presión arterial relacionados con la inyección intravascular accidental de dicho medicamento.

En quinto lugar, el análisis de las variables hemodinámicas comenzará después de la incisión quirúrgica inicial. Los signos vitales serán registrados cada 3 minutos con el fin de mantener un registro estricto de cualesquier variabilidad en los parámetros hemodinámicos. Esta fase del estudio terminará al momento del cese de la infusión del opioide, que tomará lugar aproximadamente 30 minutos antes del término del evento quirúrgico.

En sexto lugar, en el periodo de recuperación los parámetros hemodinámicos se medirán desde la terminación de la infusión del opioide hasta el despertar del paciente. Tan pronto como esto suceda, se evaluará al paciente con la escala Aldrete modificada, la escala visual análoga, la escala de Ramsay y la evaluación de náusea y vómito postoperatorios, cada 10 minutos hasta la completa recuperación del paciente.

Las reglas de detención o criterios de discontinuación del ensayo no son aplicables a este estudio, debido al hecho de que la dosificación individual del fármaco puede ser modificada con el fin de proveer un perfil de seguridad óptimo para el manejo del paciente.

El mantenimiento de los códigos de aleatorización del tratamiento en el estudio serán asegurados por un investigador externo no relacionado con el procedimiento quirúrgico ni anestésico, (Dr. Norberto Chávez Tapia), a través del uso de un software generador de números aleatorios. Por lo tanto, no habrá justificación para el quebrantamiento de los códigos de aleatorización.

Selección y Eliminación de Individuos.

Los criterios de inclusión son:

- a) Pacientes entre 18-55 años de edad que se someterán a la rinoseptumplastía.
- b) Estado físico de la ASA I-II, siendo ASA I un paciente sano, y ASA II un paciente con una enfermedad sistémica leve que no impacta de forma significativa su actividad diaria.

Los criterios de exclusión son:

- a) Pacientes que estén recibiendo tratamiento para el dolor previo a la cirugía.
- b) Antecedentes de abuso de drogas.
- c) Pacientes que no deseen participar en el estudio.
- d) Pacientes con estado físico $> \text{ó} = \text{ASA III}$, siendo ASA III pacientes con una enfermedad sistémica grave que limita la actividad diaria.

Los criterios de eliminación son:

- a) Pacientes que requieran la administración de medicamentos vasoactivos con el fin de lograr la estabilidad hemodinámica.
- b) Pacientes que requieran la reversión del efecto opioide con un antagoista, un agonista parcial o un agonista-antagonista.
- c) La información recabada de los sujetos eliminados será igual a la de su contraparte.
- d) Los pacientes eliminados no podrán ser reemplazados.
- e) El seguimiento de los pacientes eliminados será en los mismos términos que su contraparte, hasta que sean dados de alta de la unidad de cuidados postanestésicos.

Tratamiento de los Sujetos.

Diseñamos un régimen de dosificación de fentanyl y sufentanil de 3 mcg/kg y 0.25 mcg/kg para la inducción, y velocidades de infusión iniciando a 4 mcg/kg/hr y 0.25 mcg/kg/hr, decreciendo gradualmente hasta 2 mcg/kg/hr y 0.15 mcg/kg/hr, respectivamente. El decremento de la dosificación depende principalmente en la duración de la cirugía, y la finalización de la infusión se hará 30 minutos previos al término del procedimiento quirúrgico. En el periodo de recuperación se medirán los parámetros hemodinámicos desde la finalización de la infusión hasta el despertar del paciente. Tan pronto como esto suceda, se evaluará con la escala de Aldrete modificada, la escala visual análoga, la escala de Ramsay y la evaluación de náusea y vómito cada 10 minutos hasta la completa recuperación del paciente.

Los medicamentos permitidos para ser administrados antes del inicio del procedimiento son los protectores de la mucosa gástrica y los procinéticos. Durante el estudio, los medicamentos permitidos son los inductores y los relajantes musculares, así como los agentes halogenados (gas anestésico). La profilaxis antiemética y los medicamentos analgésicos también están permitidos. Las drogas vasoactivas con el fin de alcanzar la estabilidad hemodinámica, así como los fármacos para revertir el efecto opioide no están permitidos, como ya se había mencionado en los criterios de eliminación.

Se realizará una monitorización continua desde la admisión del paciente a la unidad de cirugía de estancia corta, a través del procedimiento quirúrgico, durante su recuperación en la unidad de cuidados postanestésicos, hasta su alta del servicio.

Evaluación de los Parámetros de Eficacia y Seguridad.

Los parámetros de eficacia y seguridad relacionados con el objetivo principal de este estudio, que es la estabilidad hemodinámica durante el procedimiento quirúrgico, se habrán de evaluar por medio de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial media. Estos parámetros serán medidos dos veces con un intervalo de 10 minutos entre ellos previo al ingreso del paciente a la sala quirúrgica. Una vez en la sala quirúrgica, dichos parámetros serán medidos cada 2.5 minutos durante la inducción hasta la introducción exitosa de la cánula endotraqueal. A partir de entonces, las mediciones tendrán lugar cada 3 minutos hasta la finalización de la infusión de opioides. Posteriormente, las mediciones serán cada 5 minutos hasta el despertar del paciente. Finalmente, la evaluación de los parámetros se hará cada 15 minutos en la unidad de cuidados postanestésicos hasta que el paciente sea dado de alta del servicio.

Estadística.

Toda la información será analizada como una intención de tratar.

Las variables cuantitativas serán analizadas a través de una desviación estándar. Las variables cuantitativas serán analizadas por proporciones y porcentajes.

Las diferencias entre los grupos serán analizadas por la prueba de chi cuadrada y la t de student.

No se espera la presencia de eventos adversos graves, dado que el estado físico funcional de salud de los participantes se clasifica como ASA I o II, siendo ASA I un paciente sano y ASA II un paciente con enfermedad sistémica leve y controlada (hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, dislipidemias, etc); y además, el riesgo quirúrgico de la rinosseptumplastía se considera como bajo al tratarse de un procedimiento ambulatorio. Por lo tanto, no habrá un análisis interim.

El tamaño de la muestra, $n=150$ (75 en cada grupo), fue calculada para detectar una diferencia en la proporción de estabilidad hemodinámica de 20%, considerando un error alfa de 0.05 y un poder del 80%.

El nivel de significancia tiene un valor de $p=0.05$. El plan estadístico no será modificado de primera intención, y en caso de ser necesario un cambio en el diseño será discutido con el comité de bioética.

Ética.

Este estudio será conducido de acuerdo con el Consenso de Helsinki en lo referente al respeto de los derechos humanos y las libertades fundamentales, incluyendo la libertad de pensamiento, de consciencia, de religión o creencia, y de la libre determinación de las personas.

También requeriremos el consentimiento informado firmado por el paciente antes de su inclusión en el estudio. El consentimiento informado debe ser revisado y aprobado por el comité de bioética antes de su utilización como una herramienta de autodeterminación del paciente para ser incluido en el estudio.

Financiamiento y Aseguramiento.

El financiamiento será provisto por medio de las compañías aseguradoras como parte del procedimiento médico quirúrgico, ya que se trata de un evento que tiene indicaciones precisas y necesarias para su realización, independientemente de la inclusión en el estudio. Por otro lado, como se ha explicado en los antecedentes, la indicación de los medicamentos opioides en cuestión como parte de la anestesia general ha sido autorizado por la FDA (Food and Drug Administration por sus siglas en inglés) en mayo de 1984 y febrero de 1968, para el sufentanil y fentanyl respectivamente. Por lo tanto, en el presente estudio no se pretende dilucidar una nueva indicación, ni una dosificación fuera de la ventana terapéutica descrita en los estudios de farmacocinética citados en las fuentes consultadas; simplemente se trata de la descripción y comparación del perfil hemodinámico que cada uno de estos fármacos provee como parte de la anestesia general durante la rinoseptumplastía.

Manejo y Registro de Datos.

Todos los datos serán recolectados por los anestesiólogos participantes en el formato electrónico de registro (ver apéndice A). La confidencialidad del paciente será preservada al recopilar exclusivamente datos demográficos: sexo, edad; antropomórficos: peso, talla, índice de masa corporal (IMC); y estatus de riesgo anestesiológico según la clasificación de la ASA (descrito previamente en el apartado de estadística de este documento). Los datos solo serán del conocimiento de los investigadores y serán usados únicamente para este proyecto.

Los formatos de registro electrónicos serán resguardados por los anestesiólogos y posteriormente clasificados en dos grupos denominados 0 y 1, en base al opioide utilizado durante el caso. Ambos grupos serán cegados para el investigador a cargo del análisis estadístico con el fin de evitar el sesgo analítico.

Política de Publicación.

Este estudio será publicado únicamente con la autorización explícita de los autores.

Resultados del Estudio Piloto

En el estudio piloto se incluyeron según los criterios expuestos previamente en este documento 23 pacientes en total, 11 y 12 en los grupos de fentanyl y sufentanil, respectivamente. En cuanto a las características demográficas se tomaron en cuenta la edad, el género, la clasificación funcional de la ASA (American Society of Anesthesiology por sus siglas en inglés), y su índice de masa corporal. La información fue organizada en una tabla, se clasificaron de acuerdo a sus características como variables categóricas y continuas, y eventualmente se calculó el valor de P por medio de la prueba exacta de Fisher pareada y la prueba T no pareada, respectivamente. Entre estos datos únicamente resultó ser estadísticamente significativo la edad, con una $P=0.0482$, considerando una media de 32.82 ± 11.21 años para el grupo de fentanyl, mientras que para el grupo de sufentanil tuvo una media de 43.75 ± 13.53 años. Al respecto vale hacer la aclaración de que los casos se iban asignando alternadamente a cualquiera de los grupos sin la ayuda de un programa para aleatorizar a la muestra.

El análisis estadístico para el resto de las variables no tuvo un valor de P estadísticamente significativo como lo muestra la tabla 1.1.

Datos Demográficos		Fentanyl		Sufentanil		Valor de P
Género	F	6	54%	8	67%	0.6802
	M	5	46%	4	33%	
Edad	Media	32.82		43.75		0.0482
	DE	11.21		13.53		
ASA	1	8	73%	8	67%	1.00
	2	3	27%	4	33%	
IMC	Media	24.56		25.24		0.7221
	DE	4.70		4.35		

Tabla 1.1 M, masculino; F, femenino; DE, desviación estándar; ASA, clasificación funcional de la American Society of Anesthesiology; IMC, índice de masa corporal.

En segundo lugar, se registraron los signos vitales basales de los pacientes 5 y 10 minutos antes de su ingreso a la sala quirúrgica. Se consideraron la tensión arterial media (TAM) medidos por medio del brazalete neumático, la frecuencia cardiaca (FC) medido por los electrodos

precordiales, y la saturación parcial de oxígeno medida por el oxímetro de pulso. Ninguno de estos datos resulto ser estadísticamente significativo al ser clasificadas como variables continuas y ser analizadas por medio de la prueba T no pareada, como lo muestra la tabla 1.2.

	Basal	Fentanyl	Sufentanil	Valor de P
FC	Media	72.86	70.63	0.5589
	DE	6.24	11.14	
TAM	Media	84.74	85.32	0.8699
	DE	7.30	9.25	

Tabla 1.2 FC, frecuencia cardiaca; DE, desviación estándar; TAM, tensión arterial media.

En tercer lugar se midieron los signos vitales del paciente desde su ingreso a la sala quirúrgica hasta después de la colocación de la sonda endotraqueal, según los parámetros descritos en el diseño del estudio en el apartado correspondiente de este documento. Se organizaron los datos como variables continuas, y como el desenlace primario que buscamos es medir y comparar la estabilidad hemodinámica del fentanyl y el sufentanil como parte de la anestesia general, únicamente se consideraron como relevantes para el presente estudio la frecuencia cardiaca y la tensión arterial media. Se obtuvieron la media, la desviación estándar de ambos grupos y se analizaron con la prueba de T no pareada, sin encontrar un valor de P estadísticamente significativo, como lo muestra la tabla 1.3.

	Inducción	Fentanyl	Sufentanil	Valor de P
FC	Media	71.34	69.38	0.6163
	DE	5.96	11.42	
	CV	8.35	16.46	
TAM	Media	77.92	79.70	0.6291
	DE	9.16	8.26	
	CV	11.76	10.36	

Tabla 1.3 FC, frecuencia cardiaca; DE, desviación estándar; CV, coeficiente de variabilidad; TAM, tensión arterial media.

Por otro lado, se analizó el coeficiente de variabilidad de ambos parámetros hemodinámicos como una variable categórica en tanto que su valor fuera ≥ 15 desde el ingreso del paciente a quirófano hasta la colocación de la sonda endotraqueal por laringoscopia convencional. El valor de

P no fue estadísticamente significativo para ninguno de los dos parámetros según se muestra en la tabla 1.4.

Inducción		Fentanyl	Sufentanil	Valor de P
FC	CV \geq 15	0	0	1.00
	CV<15	11	12	
TAM	CV \geq 15	5	3	0.4003
	CV<15	6	9	

Tabla 1.4 FC, frecuencia cardiaca; CV, coeficiente de variabilidad; TAM, tensión arterial media.

Durante la cirugía se evaluaron los mismos parámetros hemodinámicos, obteniendo la media y la desviación estándar desde el inicio de la cirugía hasta el final del procedimiento anestésico, definido como el traslado del paciente de la sala quirúrgica al área de recuperación. Los valores de P no fueron estadísticamente significativos al utilizar la prueba T no pareada como lo muestra la tabla 1.5.

Cirugía		Fentanyl	Sufentanil	Valor de P
FC	Media	65.37	61.46	0.3952
	DE	9.05	12.16	
	CV	13.84	19.78	
TAM	Media	63.88	63.23	0.8672
	DE	11.15	6.97	
	CV	17.46	11.03	

Tabla 1.5 FC, frecuencia cardiaca; DE, desviación estándar; CV, coeficiente de variabilidad; TAM, tensión arterial media.

Asimismo, se calculó el coeficiente de variabilidad para la frecuencia cardiaca y la tensión arterial media para el mismo lapso de tiempo y se analizó como una variable categórica en tanto que su valor fuera ≥ 15 desde el inicio de la cirugía hasta el final del evento anestésico. La P no fue estadísticamente significativa para ninguno de los parámetros según se muestra en la tabla 1.6.

	Cirugía	Fentanyl	Sufentanil	Valor de P
FC	CV \geq 15	0	0	1.00
	CV<15	11	12	
TAM	CV \geq 15	1	2	1.00
	CV<15	10	10	

Tabla 1.6 FC, frecuencia cardiaca; CV, coeficiente de variabilidad; TAM, tensión arterial media.

Finalmente se evaluaron como desenlaces secundarios cuatro parámetros de recuperación, a saber, la escala de sedación de Ramsay, la náusea/vómito postoperatorio (PONV, por sus siglas en inglés), la escala visual análoga para el dolor (VAS, por sus siglas en inglés), y la escala de recuperación de Aldrete. La medición se realizó desde el ingreso del paciente a la sala de recuperación, cada 10 minutos, hasta completar 30 minutos. Se analizaron como variables categóricas y el valor de P no fue significativo en ninguno de los tres tiempos, como se muestra e la tabla 1.7.

Recuperación 10 min		Fentanyl	Sufentanil	Valor de P
Ramsay	\geq 3	8	8	1
	<3	3	4	
PONV	Si	0	0	1
	No	11	12	
VAS	\geq 5	0	0	1
	<5	11	12	
Aldrete	\geq 8	11	12	1
	<8	0	0	
Recuperación 20 min		Fentanyl	Sufentanil	Valor de P
Ramsay	\geq 3	1	0	0.4783
	<3	10	12	
PONV	Si	0	0	1
	No	11	12	
VAS	\geq 5	0	0	1
	<5	11	12	
Aldrete	\geq 8	11	12	1
	<8	0	0	

Recuperación 30 min		Fentanyl	Sufentanil	Valor de P
Ramsay	\geq 3	0	0	1
	<3	11	12	
PONV	Si	0	0	1
	No	11	12	
VAS	\geq 5	2	0	0.2174
	<5	9	12	
Aldrete	\geq 8	11	12	1
	<8	0	0	

Tabla 1.7 PONV, post-operative nausea/vomiting, por sus siglas en inglés; VAS, visual analogue scale, por sus siglas en inglés.

Discusión

La indicación para utilizar el fentanyl y el sufentanil como parte de la anestesia general balanceada ha sido aprobada por la FDA desde 1968 y 1984, respectivamente, y desde entonces se han convertido en fármacos ampliamente utilizados tanto en cirugías mayores como en cirugías ambulatorias y procedimientos menores.

La mayoría de los estudios que comparan el fentanyl y el sufentanil en infusión como parte de la anestesia general balanceada se han realizado en el contexto de la cirugía mayor¹⁵, no obstante, también existen trabajos para procedimientos ambulatorios^{16,17}, como es el caso de nuestro estudio piloto. La relevancia de utilizar los fármacos opioides en infusión se relaciona con la homogeneidad de sus concentraciones plasmáticas, particularmente en la biofase, lo cual se refleja clínicamente en la estabilidad hemodinámica que proveen en combinación con otros agentes anestésicos^{13,14}.

Primeramente, es de vital importancia resaltar el tamaño de la muestra, que es por demás pequeña para obtener resultados que sean estadísticamente significativos. No obstante, es imprescindible recordar que al tratarse de un estudio piloto los resultados que se obtienen sirven para calcular el tamaño de la muestra, que en este caso es de 150 pacientes en total (75 por grupo), en aras de realizar un protocolo que pueda obtener resultados estadísticamente significativos en relación al desenlace primario, que es comparar la estabilidad hemodinámica del fentanyl y el sufentanil como parte de la anestesia general en el contexto de la rinoseptumplastía.

En relación a la información demográfica obtenida de la muestra, el único dato que fue estadísticamente significativo fue la edad con una $p=0.0482$, con una media de 32.82 ± 11.21 años para el grupo de fentanyl, mientras que para el grupo de sufentanil tuvo una media de 43.75 ± 13.53 años. Dicho valor podría verse modificado una vez que se inicie el protocolo, con previa autorización del comité de bioética, ya que se habrán de conformar los grupos con un software que genera números aleatorios con la finalidad de hacer la distribución lo más homogénea posible, y por tanto no se espera encontrar una diferencia significativa entre los grupos en estudio.

Por otro lado, a pesar de no haber obtenido resultados estadísticamente significativos para p durante la inducción y la cirugía en el estudio piloto, ha menester notar que según las tendencias marcadas por los resultados y particularmente por el tamaño tan reducido de la muestra, se debe realizar un estudio prospectivo, aleatorizado, y con al menos un tercio de la muestra total ($n=150$) para cada grupo para encontrar o descartar una diferencia en las variables hemodinámicas en cuestión.

Ahora bien, en cuanto a los resultados de los objetivos secundarios, a saber, el nivel de sedación postoperatorio, la presencia de náusea/vómito, la medición del dolor postoperatorio y los parámetros de recuperación anestésica globales, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el presente estudio. Si bien es cierto que se esperaba encontrar un perfil más favorable en cuanto a los objetivos secundarios del estudio, con los datos ahora disponibles no se vislumbra que pudiese llegar a existir una diferencia al aumentar el tamaño de la muestra, aunque no se puede descartar la posibilidad de forma tajante sin antes haber efectuado el ensayo con al menos un tercio de la muestra total del protocolo propuesto.

Discurriendo acerca de las limitaciones del presente estudio, en primer lugar hemos de reiterar el tamaño de la muestra, que es por demás reducido para llegar a resultados concluyentes. En segundo lugar, al ser un estudio prospectivo es de suma importancia asegurarse de la correcta aleatorización de los grupos para evitar al máximo los sesgos inherentes a las características de la población, y así realizar un análisis más objetivo de los resultados, y por ende llegar a conclusiones válidas. Finalmente, es necesario contemplar la posibilidad de que al realizarse el estudio, con previa autorización del comité de bioética, los resultados obtenidos y su relevancia estadística pudieran llevar a la terminación prematura del mismo con el rechazo de la hipótesis de estudio y la aceptación de la hipótesis nula. De suceder así, se podría llegar a conclusiones interesantes, como saber que no existe una diferencia en los parámetros hemodinámicos aquí propuestos, con lo cual resultaría clínicamente equivalente el uso de cualquiera de los fármacos estudiados como parte de la anestesia general en el contexto de la rinoseptumplastía. Sin embargo, podría tener implicaciones económicas si se considera que a medida que aumenta la duración de la cirugía la probabilidad de utilizar más de un ampolla de fentanyl se incrementa, con el correspondiente aumento en el costo del procedimiento anestésico. En contraste, la probabilidad de utilizar más de un ampolla de sufentanil es muy baja, con sus implicaciones en la reducción del costo, si se considera su potencia comparativa con el fentanyl, 8-10:1, por lo que la presentación habitual del ampolla de sufentanil que es de 250 mcg/5 mL, equivaldría a grosso modo a 4-5 ampollas de fentanyl.

Conflictos de interés

No existen conflictos de interés.

Fuentes Consultadas

1. Fukuda K: Opioids. Miller's Anesthesia, 7th ed. Chapter 27, Churchill Livingstone, 2009.
2. Fields HL, Heinricher MM, Mason P: Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. *Annu Rev Neurosci* 14:219-245, 1991.
3. Pan ZZ, Tershner SA, Fields HL: Cellular mechanism for anti-analgesic action of agonists of the κ -opioid receptor. *Nature* 389:382-385, 1997.
4. Trafton JA, Abbadie C, Marchand S, et al: Spinal opioid analgesia: How critical is the regulation of substance P signaling? *J Neurosci* 19:9642-9653, 1999.
5. Zhang CC, Su JY, Calkins D: Effects of alfentanil on isolated cardiac tissues of the rabbit. *Anesth Analg* 71:268-274, 1990.
6. Sohn JT, Ok SH, Kim HJ, et al: Inhibitory effect of fentanyl on acetylcholine-induced relaxation in rat aorta. *Anesthesiology* 101:89-96, 2004.
7. Sarton E, Teppema L, Dahan A: Sex differences in morphine-induced ventilatory depression reside within the peripheral chemoreflex loop. *Anesthesiology* 90:1329-1338, 1999.
8. Smart JA, Pallett EJ, Duthie DJ: Breath interval as a measure of dynamic opioid effect. *Br J Anaesth* 84:735-738, 2000.
9. Vankova ME, Weinger MB, Chen DY, et al: Role of central m , $d-1$, and $\mu-1$ opioid receptors in opioid-induced muscle rigidity in the rat. *Anesthesiology* 85:574-583, 1996.
10. Delitala G, Trainer PJ, Oliva O, et al: Opioid peptide and α -adrenoceptor pathways in the regulation of the pituitary-adrenal axis in man. *J Endocrinol* 141:163-168, 1994.
11. Chrousos GP, Gold PW: The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 267:1244-1252, 1992.
12. Anand KJ, Hansen DD, Hickey PR: Hormonal/metabolic stress responses in neonates undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 73:661-670, 1990.
13. Shafer, 1991. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Rational Opioid Selection. *Anesthesiology* 74:53-63.
14. Hughes, 1992. Context-sensitive Half-time in Multicompartment Pharmacokinetic Models for Intravenous Anesthetic Drugs. *Anesthesiology* 76:334-34
15. Thomson et al, 1998. Concentration-Response Relationships for Fentanyl and Sufentanil in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *Anesthesiology* 1998; 89:852-61.
16. Phitayakorn et al., 1987. Comparison of Continuous sufentanil and fentanyl infusions for outpatient anaesthesia. *Can J Anesth* 1987/34:3/pp 242-45.
17. Coskun et al., 2010. Remifentanyl versus fentanyl compared in target-controlled infusion of propofol anesthesia: quality of anesthesia and recovery profile. *J Anesth* 2010, 24:373-379.