



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad De Medicina
División de Estudios de Posgrado

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional "La Raza"

TESIS:

**"COMPARACIÓN DE REQUERIMIENTOS DE FENTANILO
TRANSOPERATORIO EN HORARIO DIURNO Y NOCTURNO EN PACIENTES
SOMETIDOS A EXPLORACIÓN VASCULAR DE MIEMBROS PÉLVICOS"**

PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA

DRA. PAMELA ROMANO GONZÁLEZ

ASESOR DE TESIS:

DR. JUAN FRANCISCO LÓPEZ BURGOS

DR. BENJAMÍN GUZMÁN CHÁVEZ

México D.F. 2015





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de la División de Educación en Salud
Del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Del Centro Médico Nacional “La Raza”
Del Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Benjamín Guzmán Chávez
Jefe de Servicio de Anestesiología
Profesor Titular del Curso de Anestesiología.
Del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Del Centro Médico Nacional “La Raza”
Del Instituto Mexicano del Seguro Social

Dra. Pamela Romano González
Residente de tercer año de Anestesiología.
Del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Del Centro Médico Nacional “La Raza”
Del Instituto Mexicano del Seguro Social

Número de Registro:

R-2014-3501-75

ÍNDICE

	Página
➤ Resumen	4
➤ Summary	5
➤ Introducción	6 -12
➤ Material y métodos	13-15
➤ Resultados	16-19
➤ Discusión	20-22
➤ Conclusiones.....	23
➤ Bibliografía	24-26
➤ Anexo	27

COMPARACIÓN DE REQUERIMIENTOS DE FENTANILO TRANSOPERATORIO EN HORARIO DIURNO Y NOCTURNO EN PACIENTES SOMETIDOS A EXPLORACIÓN VASCULAR DE MIEMBROS PÉLVICOS

RESUMEN:

Objetivo: Evaluar el efecto del horario diurno y nocturno en los requerimientos y efectividad del fentanilo transoperatorio en pacientes sometidos a exploración vascular bajo anestesia general balanceada.

Material y métodos: Estudio clínico prospectivo, experimental y comparativo realizado de enero a junio de 2014. Los criterios de selección fueron: pacientes mayores de 60 años, de ambos géneros, con diagnóstico de insuficiencia arterial aguda, sometidos a exploración arterial de miembros inferiores, ASA II, III y IV, sometidos a anestesia general balanceada. Se evaluó el efecto del horario, sobre la efectividad del fentanilo. Se estudiaron 28 pacientes, divididos en dos grupos. Se midió la tasa de fentanilo, intensidad del dolor con la Escala Visual Análoga (EVA) en el postoperatorio, frecuencia cardíaca y tensión arterial a los 0, 15, 30 y 60 minutos después de la inducción. Análisis estadístico: estadística descriptiva, análisis de varianza y correlación de Pearson.

Resultados: En tensión arterial a los 60 minutos después de la inducción, se encontraron diferencias significativas ($P \leq 0.05$), donde el grupo nocturno presentó el menor valor (70.50 mmHg), seguido del diurno. En el caso de EVA, de igual modo existieron diferencias significativas, sobresaliendo el grupo nocturno con la menor escala (1.50).

Conclusión: Los resultados muestran un efecto del horario nocturno, sobre la efectividad del fentanilo, reflejada en una menor EVA en los pacientes estudiados y menores tasas de fentanilo.

Palabras clave: ciclo circadiano, fentanilo, ritmos biológicos.

INTRAOPERATIVE FENTANYL COMPARISON OF REQUIREMENTS IN DAYTIME AND NIGHT IN PATIENTS SUBMITTED TO A VASCULAR EXPLORATION OF PELVIC MEMBER.

Abstract

Objective: Evaluate the effect of daytime and nighttime activity in the requirements and effectiveness of the intraoperative fentanyl in patients undergoing to vascular exploration under balanced general anesthesia.

Material and methods: Experimental and comparative prospective clinical study conducted from January to June 2014. The selection criteria were patients over 60 years of both sexes with acute arterial insufficiency, submitted to secondary arterial exploration of lower members, ASA II, III & IV, submitted to balanced general anesthesia. The daytime and nighttime effect was evaluated on the effectiveness of fentanyl. 28 patients were research, divided in two groups. The following parameters were measured: The fentanyl rate, the postoperative pain intensity with the Visual Analog Scores (VAS), the heart rate and blood pressure at 0, 15, 30 and 60 minutes after the induction. The data research was performed through descriptive statistics, ANOVA and Pearson correlation.

Results: In blood pressure at 60 minutes after induction, significant differences were found ($P \leq 0.05$), where the night group had the lowest value (70.50 mmHg), followed by the daytime group. In the case of (VAS), similarly, significant differences were found, protruding the night group with the lowest level (1.50).

Conclusion: The results show a clear effect of the nighttime over the effectiveness of fentanyl, reflected with a lower VAS in the studied patients and lower fentanyl rates.

Key words: Circadian rhythms, fentanyl, biologic rhythms

INTRODUCCIÓN

La enfermedad arterial periférica (EAP), es una de las manifestaciones clínicas crónicas de la aterosclerosis, que afecta a la arteria aorta abdominal y sus ramas terminales; se caracteriza por estenosis u obstrucción de la luz arterial debido a placas de ateroma en la íntima, que proliferan en la luz arterial provocando cambios hemodinámicos en el flujo sanguíneo arterial que se traduce en disminución de la presión de perfusión y dan lugar a isquemia de los tejidos.^{1, 2}

La EAP se asocia a factores de riesgo como tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, antecedente de enfermedad aterosclerosa en la familia y niveles elevados de homocisteína en sangre.² La EAP sintomática se presenta en tres formas claudicación intermitente, isquemia crítica e insuficiencia arterial aguda.^{3, 4}

En la actualidad, se estima que la EAP afecta a 20% de los pacientes mayores de 60 años, que representa 9.3% de la población mexicana; donde la mortalidad por claudicación e isquemia crítica es del 50 y 70% respectivamente a cinco años; teniendo una probabilidad de amputación de 39%.^{1, 18}

La insuficiencia arterial aguda se caracteriza por disminución repentina de flujo y perfusión, lo cual amenaza con la pérdida de la extremidad; es considerada una urgencia quirúrgica, ya que no se cuenta con circulación colateral. La clasificación de la magnitud de la isquemia es establecida por la Society for Vascular Surgery, así como por la Internacional Society for Cardiovascular Surgery, actualmente es conocida como criterios de Rutherford, los cuales definen tres clases y determinan la necesidad de revascularización. El tratamiento es cirugía derivativa o endovascular, la cual se basa en realizar anastomosis proximal en una arteria con buen flujo; y la anastomosis distal en el tronco distal.^{4, 5}

La cronobiología estudia las características de variación temporal de los fenómenos biológicos en los diferentes niveles de organización.⁷ El organismo humano se rige por ritmos biológicos, los cuales son de naturaleza endógena, hereditarios y modificados por factores ambientales, (fotoperiodo, la temperatura, la presión barométrica, la alimentación e interacción social), persistiendo en condiciones constantes. Cada sistema biológico posee varios osciladores, que pueden estar acoplados o jerarquizados, la ritmicidad es característica de cada especie, es decir, un organismo posee sus propios ritmos biológicos, los cuales difieren en distribución, amplitud y frecuencia,⁸

El ritmo biológico se puede caracterizar en términos cuantitativos, los parámetros que definen la periodicidad del fenómeno son: el periodo, expresado en unidad de tiempo (segundos, minutos, horas, días, meses, años); acrofase, hora del día en que la variable adopta el valor más alto; nadir, hora del día en que la variable estudiada adopta el valor más bajo; amplitud, es la diferencia entre el valor más alto y más bajo de la variable analizada; mesor, es la media de todos los valores obtenidos de las variables medidas durante un periodo de tiempo.^{8,9}

Los ritmos biológicos se clasifican en función del tiempo como a continuación se detalla:^{9,10}

Circadiano (duración de 20 a 28 horas): sueño-vigilia, catecolaminas (acrofase de 5 a 7am), viscosidad y agregación plaquetaria (acrofase por la mañana), hormona de crecimiento y la melatonina (acrofase por la noche), diversas patologías y respuesta a numerosos fármacos.

Ultradianos (duración menor a 20 horas, con alta frecuencia): actividad cardiaca y respiratoria, conducta alimentaria, nivel de atención, conducta motora, diferentes fases del sueño, secreción pulsátil de hormonas.

Infradianos (duración mayor a 28 horas, con baja frecuencia): ovulación, menstruación, estado emocional, algunas patologías.^{7,9}

El sistema circadiano cuenta con tres niveles de integración: Un generador de ritmicidad circadiana endógena; un marcapaso central que produzca una señal de tiempo con periodicidad cercana a 24 horas. Una vía de entrada que permita recibir información sobre las variaciones cíclicas ambientales. Y una vía de salida mediante la cual comunique la señal de tiempo que genera, a los distintos efectores que integran o efectúan las funciones fisiológicas que expresan la ritmicidad.^{10,11}

En el humano el marcapaso circadiano se encuentra en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo y el sincronizador principal es la luz, el núcleo supraquiasmático recibe dos proyecciones fóticas, los fotorreceptores que se proyectan en el núcleo supraquiasmático a través del tracto retinohipotalámico (glutamato) y el tracto génicohipotalámico (GABA y neuropéptido Y). El marcapaso circadiano tiene sincronizadores no fóticos, tales como la actividad locomotora, los fármacos, la alimentación. La actividad aferente serotoninérgica del núcleo del rafe, el GABA, el neuropéptido Y, participan en estas vías.¹³

Los ritmos circadianos rigen funciones biológicas, como síntesis y liberación de hormonas (melatonina, cortisol), señales celulares (factor de necrosis tumoral) y los ritmos anuales (comportamiento reproductivo), estos además, son generados en la célula por relojes moleculares que consisten en la interrelación transcripción/traslación, que son mecanismos de retroalimentación, en los que participan 15 genes. La ritmicidad del marcapaso se determina genéticamente y con base en la retroalimentación, incluye Per1, Per2, Cry, Tim y reloj. La potencia y eficacia de los fármacos está asociado a la expresión de sus dianas y señales moleculares.^{12,13}

Los ritmos biológicos impactan en la fisiopatología de las enfermedades, como es el caso de los infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares que generalmente se producen en la madrugada debido a cambios circadianos de la presión arterial y frecuencia cardiaca; la intensidad del dolor en el cólico biliar, migraña y dolor intratable, son más altas de noche; los pacientes artríticos tienen mayor dolor en la mañana, y los osteoartríticos mayor dolor al final del día. ¹⁴

En este sentido los ritmos biológicos también influyen en el pico de cortisol, aldosterona, testosterona, adhesividad de las plaquetas, actividad de las células NK en las primeras horas del día; así como, el hematocrito es mayor y la FEV1 mejor alrededor de la mitad y las primeras horas de la tarde; la insulina, colesterol, triglicéridos, el número de plaquetas y ácido úrico presenta un pico durante el día y la noche; los ritmos de la secreción de ácido gástrico basal, las células blancas de la sangre (WBC), los linfocitos, la prolactina, melatonina, eosinófilos, hormona corticotropina suprarrenal (ACTH), hormona folículo-estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) muestra un pico durante la noche. ¹⁵

El estudio de la farmacología tradicional se centra en la farmacodinamia y farmacocinética como un modelo lineal, que no varía y pareciera constante en todos los individuos. El concepto de cronofarmacología interviene en los efectos de los fármacos en el organismo humano en función de los ritmos biológicos. La respuesta del individuo puede ser diferente en magnitud o intensidad, dependiendo de la hora del día o época del año en que se aplique el fármaco. ^{8, 9, 10}

La cronofarmacocinética se refiere a la variación temporal de los procesos farmacocinéticos como la absorción, distribución, biotransformación, la excreción, determinar variaciones temporales armónicas en los parámetros farmacocinéticos, concentración máxima (C_{max}), biodisponibilidad (F), volumen de distribución (V_d), vida media (t_{1/2}), constante de eliminación (V-e) y/o depuración hepática y renal (CL). ⁷

La cronofarmacodinamia indica las variaciones temporales en la susceptibilidad de un organismo, ligadas al número o afinidad de receptores, de canales, transportadores o enzimas (blancos farmacológicos) en la(s) estructura(s) efectora(s) o a variaciones temporales rítmicas en las concentraciones de las sustancias endógenas (ligandos endógenos) con las que un fármaco interactúa, como las hormonas, los neurotransmisores, los mediadores, los moduladores o los segundos mensajeros.⁸

Actualmente el estudio de la cronofarmacología ha permitido conocer cambios significativos en la sensibilidad de los organismos a numerosos fármacos depresores del SNC como los barbitúricos, ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, benzodiazepinas, analgésicos, antipiréticos, antiinflamatorios (AINES), opioides, antihipertensivos, antibióticos, diuréticos, agonistas beta-adrenérgicos, antihistamínicos, inmunosupresores, antineoplásicos.^{8, 9, 10}

Está demostrado en estudios internacionales que la percepción del dolor presenta un patrón rítmico circadiano, el cual describe que la respuesta a estímulos nocivos no es constante en un periodo de 24 horas, ya que el dolor es mayor en la mañana y menor en la noche.¹³

Los fenómenos cronobiológicos, por ejemplo: el aclaramiento renal es mayor durante el día comparado con la noche, la presión arterial sistólica y diastólica y la frecuencia cardíaca muestran valores más altos durante el día, seguido por una disminución en la noche y aumento durante la madrugada, el metabolismo hepático, la actividad enzimática (citocromo P-450) y el flujo sanguíneo hepático son máximos a media mañana, así como las concentraciones de las proteínas plasmáticas, son máximas a las 16 horas y mínimas en la madrugada.^{12, 13}

Los cambios en el flujo sanguíneo en un sitio determinado, pueden explicar las variaciones en el edema, el flujo sanguíneo es mayor por la noche y menor por la mañana, por lo tanto la concentración de las sustancias vasoactivas en los tejidos y las células plasmáticas en el sitio inflamado puede ser mayor en la noche debido al mayor flujo sanguíneo. ¹²

Existen variaciones en las concentraciones hormonales (por ejemplo: cortisol, melatonina) y los péptidos opioides endógenos (metencefalinas, leuencefalinas y α , β , γ endorfinas) que tienen una función importante en la interacción de las diferentes vías del sistema opioide. En el caso de la melatonina muestra un efecto analgésico e hipnótico, presentando un patrón rítmico, es producida en mayores concentraciones durante la noche. Por otro lado las encefalinas y endorfinas se encuentran en las regiones cerebrales que se sabe están implicadas en la percepción del dolor, y sus concentraciones no se mantienen constantes en un período de 24 horas. ^{14, 15}

Los receptores μ opioides muestra una regulación a la baja en la mañana y durante la tarde.

Hay estudios donde pacientes sometidos a anestesia general balanceada, utilizando fentanilo transoperatorio muestra mayor eficacia analgésica en las primeras horas de la tarde (13:00 horas) y primeras horas de la noche (23:00 horas, para mitigar el dolor que provoca este procedimiento quirúrgico, por lo que es relevante considerar los ritmos para un adecuado control del dolor, que implica mayor estabilidad hemodinámica y menos efectos secundarios de los fármacos. ^{6, 13} Los opiáceos muestran un mayor efecto analgésico en las mujeres en comparación con los hombres. ^{13, 14, 15.}

La insuficiencia arterial periférica requieren la inmediata revascularización quirúrgica, sin embargo, el régimen anestésico más adecuado sigue siendo controvertido, que van desde técnicas regionales, combinadas o anestesia general. Con base a lo

anterior resulta fundamental el conocimiento de la influencia de los ritmos biológicos sobre la fisiopatología en el manejo del dolor, la farmacocinética y farmacodinamia del fentanilo, ya que la información al respecto es escasa, y representa una limitante para la adecuada práctica médica. ⁶

MATERIAL Y METODOS

El presente trabajo fue un estudio prospectivo, experimental y comparativo, para determinar si existe diferencia en los requerimientos de fentanilo transoperatorio conforme al horario diurno y nocturno en pacientes sometidos a exploración vascular bajo anestesia general balanceada en el Centro Médico Nacional "La Raza" de enero a junio de 2014.

Se incluyó en el ensayo a pacientes derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, mayores de 60 años, de ambos géneros, con diagnóstico de insuficiencia arterial aguda, sometidos a exploración arterial secundaria a insuficiencia arterial aguda de miembros inferiores, ASA II, III y IV, sometidos a anestesia general balanceada y procedimientos anestésicos menores a 5 horas.

Los criterios de exclusión fueron pacientes con antecedentes de abuso de sustancias psicoactivas o tratamiento crónico de ansiolíticos, benzodiazepinas, antidepresivos y neurolépticos; antecedentes de diabetes mellitus que presenten disautonomía neurológica; historia de alergia a medicamentos que se utilizarán y antecedente de enfermedad psiquiátrica o neurológica conocida.

En el caso de los criterios de eliminación se consideró pacientes que presentaran reacción alérgica con la administración de fentanilo; pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y/o estado de choque (de cualquier tipo) y defunción del paciente por cualquier causa durante la realización del protocolo.

La investigación se integró con 28 pacientes, divididos en dos grupos de igual tamaño, asignándolos en el horario diurno (07:00 am a 18:59 pm) y nocturno (19:00 pm a 06:59 am). Se realizó valoración preanestésica a la totalidad de pacientes, obteniendo el consentimiento informado.

El manejo anestésico para ambos grupos fue: anestesia general balanceada, monitoreo no invasivo continuo con presión arterial no invasiva, electrocardiografía, oximetría de pulso, toma y registro de signos vitales basales. La Inducción anestésica consistió en: fentanilo 5 mcg/kg, vecuronio y/o rocuronio, propofol 2mg/kg. Intubando a todos los pacientes con sonda Murphy y manteniendo con ventilación mecánica controlada, se monitorizo con capnografía (EtCO2 30).

El mantenimiento transoperatorio consistió en: infusión de fentanilo a 2 mcg/kg/hr, y/o sevoflorane 1 CAM, para mantener una adecuada hipnosis se monitorizó el BIS manteniéndose en rango de 40.

Se registraron parámetros hemodinámicos (Frecuencia cardiaca, presión arterial media, BIS 40, EtCO2, CAM 1) en hoja de registro anestésico. Para mantener una hipnosis adecuada con el BIS en 40, y de acuerdo a parámetros hemodinámicos basales, al aumentar 20% del basal, se incrementó la dosis del fentanilo de 2-5 mcg/kg/h.

Al terminar el procedimiento quirúrgico, se extubó al paciente por lisis metabólica, pasando a sala de cuidados postanestésicos.

La tasa de fentanilo (mcg/kg/hr.) se obtuvo del utilizado (mcg), utilizado durante la cirugía entre el peso (kilogramos) del paciente, entre el tiempo (horas) de duración del procedimiento.

Se evaluó la tasa de fentanilo, frecuencia cardiaca y tensión arterial al iniciar la inducción y posteriormente a los 15, 30 y 60 minutos. Así como la escala visual Análoga (EVA) al finalizar el procedimiento anestésico.

Al finalizar la medición de las variables, se procedió a la ordenación y estudio de datos mediante estadísticos descriptivos, análisis de varianza ($P \leq 0.05$) y correlación de Pearson (Statistical Analysis System Inst., 2004).

RESULTADOS

El total de pacientes que conformaron la investigación fue de 48, de los cuales 46.40% fueron mujeres y el resto hombres (53.60%). La edad media fue de 74.36 años e índice de masa corporal promedio (IMC) de 24.37. En ASA 82.14% se encontró en grado III y el resto en IV (Cuadro 1).

Cuadro 1. Características del total de pacientes participantes en el estudio.

Características	Mínimo	Máximo	Promedio	*D. E.
Edad (años)	60	93	74.36	8.96
IMC	17.20	32.90	24.37	3.54
Padecimientos	-	-	Frecuencia	%
Diabetes mellitus	-	-	8	28.60
Hipertensión arterial	-	-	17	60.70
Cardiopatía	-	-	4	14.30
Hipotiroidismo	-	-	1	3.60
EPOC	-	-	4	14.30
Artritis reumatoide	-	-	1	3.60

*D.E: desviación estándar

Las características promedio de los pacientes asignado al grupo diurno fueron: edad de 76.36 años e IMC 24.56; en ASA predominó el grado III con 78.57% y el resto fue IV. Para el caso del grupo nocturno fueron: edad de 72.36 años e IMC de 24.18; en ASA 85.71% se encontró en grado III y 14.29% grado IV.

La distribución de las cirugías, en el horario diurno se realizó mayormente a las 12:00 y 18:00, con un total de ocho en ambos horarios, lo que representa 57.14% de los

eventos quirúrgicos realizados. Para el caso del horario nocturno existieron tres periodos con mayor número de cirugías, a las 19:00, 20:00 y 5:00, con un total de nueve, lo que constituye 64.28% de las intervenciones realizadas. En la figura 1 se muestra la tasa promedio de fentanilo utilizada en las cirugías de acuerdo a la hora de inicio. Los horarios donde se requirió más fentanilo es el diurno, a las 12:00 y 18:00hrs.

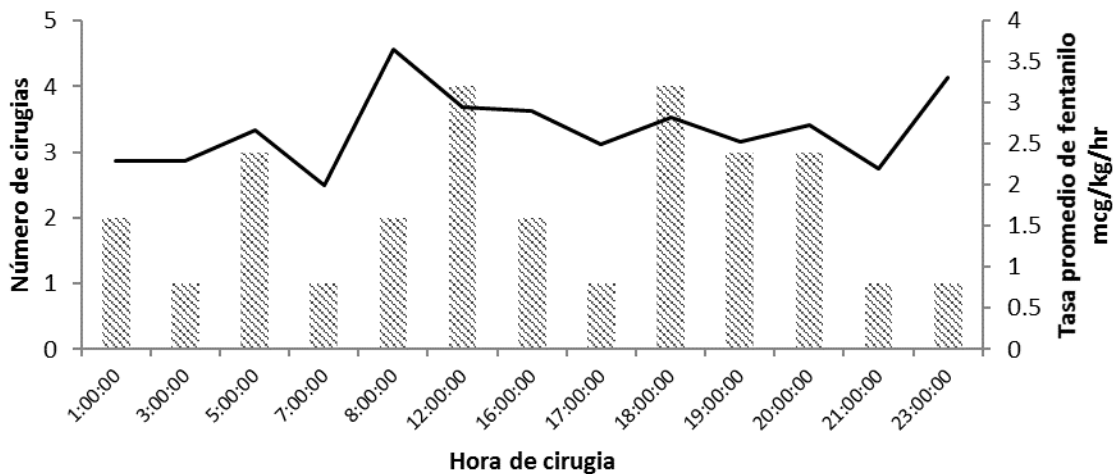


Figura 1. Distribución de cirugías conforme a la hora de inicio.

El cuadro 2, muestra el promedio obtenido en la medición de variables en evaluadas, donde los datos sobre salientes son: En tensión arterial a los 60 minutos, se encontraron diferencias significativas ($P \leq 0.05$), donde el grupo nocturno presento el menor valor (70.50 mmHg), seguido del diurno (80.64 mmHg). En el caso de EVA, de igual modo presento diferencias significativas, sobresaliendo el grupo nocturno con la menor escala (1.50), seguido por el diurno el cual obtuvo 3.14. La demás variables estudiadas no presentaron diferencias estadísticamente significativas (Figura 2).

Los resultados del análisis de correlación de Pearson entre las variables en estudio y los grupos diurno y nocturno; muestran que el horario tiene una influencia

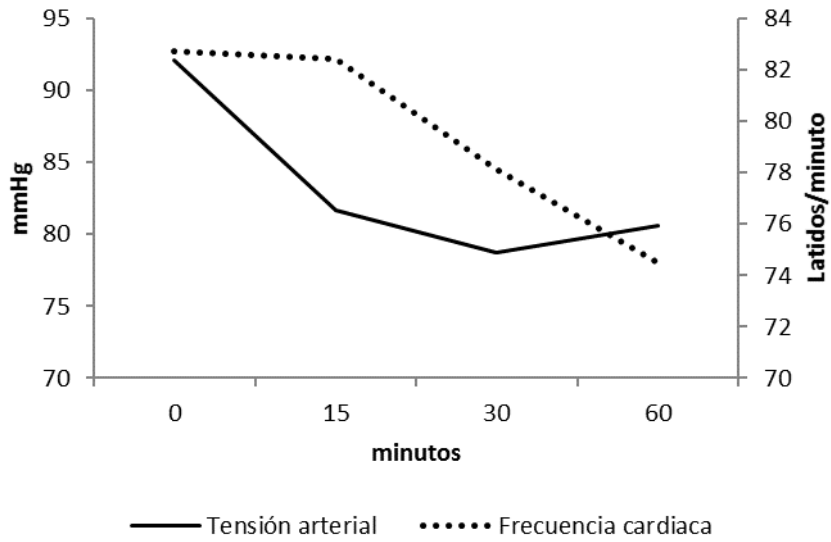
significativa ($P \leq 0.01$), inversa con EVA (-0.704), ya que el horario nocturno influye en la disminución de la escala. De igual modo se encontró que el horario nocturno tiene una correlación significativa ($P \leq 0.05$), inversa con la tensión arterial después de 60 minutos de la inducción (-0.454), lo que significa una disminución de esta por la noche. El resto de variables no presentaron correlaciones estadísticamente significativas con el tipo de horario.

Cuadro 2. Tiempo quirúrgico, tasa de fentanilo, EVA, frecuencia cardiaca y tensión arterial a los 0, 15, 30 y 60 minutos por grupo diurno y nocturno.

Grupo	Mínimo	Máximo	Promedio	*D. E.
Diurno				
Tiempo quirúrgico (minutos)	80	280	177.86	56.60
Tasa de fentanilo (mcg/kg/hr)	2.00	4.1	2.91	0.75
Eva	2	5	3.14	0.95
**Frecuencia cardiaca (0)	50	109	82.71	15.61
**Frecuencia cardiaca (15)	70	102	82.42	8.13
**Frecuencia cardiaca (30)	66	90	78.14	6.91
**Frecuencia cardiaca (60)	58	86	74.50	9.37
***Tensión arterial (0)	68	120	92.14	14.81
***Tensión arterial (15)	62	103	81.71	12.14
***Tensión arterial (30)	62	102	78.78	12.54
***Tensión arterial (60)	63	105	80.64	11.44
Nocturno				
Tiempo quirúrgico (minutos)	80	270	177.86	57.44
Tasa de fentanilo (mcg/kg/hr)	1.7	3.3	2.56	0.55
Eva	0	3	1.5	0.76
**Frecuencia cardiaca (0)	51	120	85.64	21.23
**Frecuencia cardiaca (15)	60	100	82.57	13.16
**Frecuencia cardiaca (30)	56	100	76.71	14.39
**Frecuencia cardiaca (60)	56	94	73.93	10.20
***Tensión arterial (0)	69	130	103.28	16.00
***Tensión arterial (15)	50	95	78.50	13.28
***Tensión arterial (30)	55	98	73.71	12.50
***Tensión Arterial (60)	50	87	70.50	9.07

*D.E: desviación estándar ** Latidos/minuto *** mmHg

a)



b)

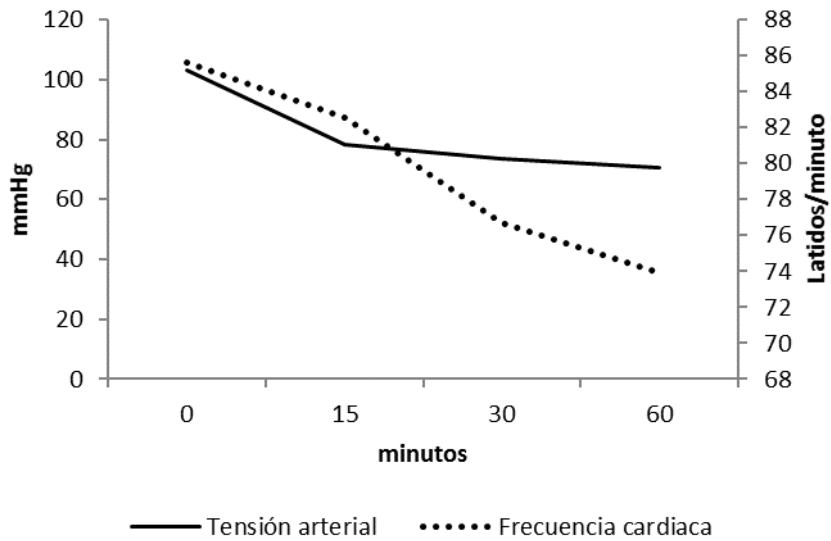


Figura 2. Comportamiento de la tensión arterial y frecuencia cardiaca del grupo de diurno (a) y grupo nocturno (b), a los 0, 15, 30 y 60 minutos después de la inducción.

DISCUSIÓN

Los resultados muestran que en el horario nocturno el fentanilo, presento una mayor efectividad en el control del dolor, reflejado en EVA inferior en este periodo, sin embargo, se utilizaron mayores tasas de fentanilo en el periodo diurno.

Estudios anteriores se muestra controversia en eficacia analgésica, umbral al dolor y esto varía de acuerdo al fármaco evaluado, al estímulo, al tejido, al momento de la evaluación. Morris y Lutsh (1970), son los primeros en estudiar el efecto circadiano de la analgesia inducida por morfina, encontrando el efecto analgésico máximo a la morfina a las 21 horas, mientras que el efecto analgésico, mínimo se obtuvo a las 15 horas.¹⁹

Gupta, S (1995) estudio las concentraciones de fentanilo en suero en 24 horas, encontrando que no hay cambios diurnos en la cinética de distribución de fentanilo.²⁰

Anastasopoulou-Sampani, (1996) evaluó pacientes sometidos a colecistectomía donde el consumo de fentanilo fue menor en la mañana (08:00 y 10:00 horas) y mayor en la tarde entre (11:00 y 15:00 horas).²¹

Boom M. (2010), evaluaron la influencia del ciclo circadiano en la eficiencia del fentanilo en pacientes voluntarios sanos sometidos a dolor térmico, evaluando el EVA, donde observaron aumento de la eficacia analgésica en las primeras horas de la tarde (13 pm) y en las primeras horas de la noche (23 pm).¹⁴

En anestesia la cronobiología no es tomado en cuenta, sin embargo existen variaciones circadianas significativas en la farmacocinética y farmacodinamia por ejemplo: en la absorción, unión a proteínas plasmáticas, tasa de metabolismo hepático, flujo sanguíneo, aclaramiento renal, variaciones en las concentraciones hormonales (melatonina) y péptidos opioides endógenos (metaenkefalina y β

endorfinas), regulación de los receptores μ . Que influyen en la eficacia analgésica y en los requerimientos del fentanilo.^{7, 14}

Las proteínas plasmáticas muestran concentraciones plasmáticas máximas a las 16 horas y mínimas en la madrugada. Ya que el fentanilo muestra una unión a proteínas plasmática del 84%. Lo que se refleja en las concentraciones de fármaco libre (concentración máxima, disponibilidad) que serán mayores en la madrugada y menores durante el día. Su vida media aumentaría, requiriendo menores dosis de opioide. El metabolismo hepático, el aclaramiento hepático es dependiente del flujo sanguíneo que varía hasta 40% durante un periodo de 24 horas. El contenido de citocromo P 450 e hidrolisis. Los medicamentos con extracción hepática alta, tales como propofol o fentanilo, está relacionado con una reducción en el aclaramiento plasmático. Flujo sanguíneo es más alto durante el día, hay una disminución en la noche y un aumento en la madrugada. Que influye en la biodisponibilidad, vida media, saturación de receptores, que acortaría la latencia del fentanilo, aclaramiento plasmático. Aclaramiento renal es mayor durante el día, comparado con la noche. Lo que influye en la biodisponibilidad del fármaco, la vida media e influiría directamente en los requerimientos.¹³

La melatonina muestra un patrón rítmico, máximo por la noche, está demostrado que muestra propiedades analgésicas e hipnóticas. Ebadi M, (1998) evaluó la melatonina en ratones con pinealectomía, en la cual observo que suprime los efectos analgésicos de la melatonina, la melatonina elimina radicales libres y estrés oxidativo, puede comportarse como receptor opioide agonista-antagonista mixto.²²

Las concentraciones plasmáticas de los péptidos opioides endógenos muestran valores más altos en el periodo de actividad. Lo que aumentaría el umbral al dolor, requiriendo menos dosis de fentanilo. Estos cambian rítmicamente la respuesta al dolor y la respuesta analgésica del fentanilo. Los receptores opioides, que muestran

una regulación a la baja en la mañana y durante la tarde. Que aumentara la sensibilidad al dolor (umbral).¹⁵

La insuficiencia arterial aguda muestra un patrón cronopatológico, encontrando mayor numero casos de la enfermedad en la noche, esto se observó al recolectar la muestra. La incidencia respecto a sexo fue mayor en hombres, como en lo reportado en la literatura.⁴ Las comorbilidades asociadas con más frecuencia esta entidad, son hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus como demostró nuestro estudio.³

La edad representa una variable importante que impacta en los resultados, ya que todos nuestros pacientes evaluados son mayores de 60 años, los cuales presentan alteraciones de los ritmos circadianos de metabolismo, en la nutrición, alimentación, del ciclo sueño/vigilia, temperatura corporal, cortisol, melatonina, entre otros.²³

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en esta investigación muestran un claro efecto del horario nocturno, sobre la efectividad del fentanilo en pacientes sometidos a exploración vascular bajo anestesia general, reflejada en una disminución de EVA en los pacientes estudiados, y requerimientos menores de opioide. La disminución del dolor significa por lo tanto una menor aplicación de opioide y con ello menores efectos adversos.

El conocimiento del fenómeno cronobiológico señala que los esquemas tradicionales de administración de medicamentos a dosis fijas, deben ser reconsiderados, para adecuarlos a los perfiles cronofarmacológicos, para que permitan precisar las condiciones óptimas en el esquema de dosificación y administración, que conducirá a una eficacia terapéutica del tratamiento farmacológico, reducir e incluso prevenir los efectos colaterales o tóxicos de los medicamentos y comprender los fracasos de la farmacoterapia.⁸

El conocimiento del perfil cronofarmacológico del fentanilo es importante ya que es el opioide hoy en día más utilizado en nuestro medio para el control del dolor transoperatorio, el conocimiento de la cronoterapéutica aumentaría la eficacia y mejoraría la eficacia-seguridad de los opioides, así como optimizar el uso de los recursos.

Sin embargo el número de estudios sobre farmacología de opioides está restringida, por lo tanto el conocimiento en la influencia del ritmo circadiano en la eficacia analgésica sigue siendo pobre. Se requieren más estudios para dilucidar la interacción entre el reloj circadiano y las vías opioides.

BIBLIOGRAFIA

1. Estados Unidos Mexicanos. Secretaria de Salud. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Arterial Periférica. 2008.
2. Serrano Hernando FJ, Conejero AM. Enfermedad arterial periférica: aspectos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos. Rev Esp Cardiol 2007;60:969-82.
3. Águila Márquez R, Marquina Ramírez M. Estado actual de la enfermedad arterial periférica oclusiva (EAPO). Acta Méd Grup Ángeles 2007;5:187-96.
4. Ouriel K, Kasirajan K. Isquemia aguda de las extremidades. En: Rutherford RB. Rutherford cirugía vascular. 6ª ed. Madrid: Elsevier; 2006. p.959-71.
5. Peña-Cortes R, Sanz-Pastor N, Fernández-Samos R, Alonso-Argüeso G, Ortega-Martin JM, Vaquero-Morillo F. Tratamiento de la isquemia crítica de las extremidades inferiores. Cirugía distal y endovascular. Angiología 2012; 64:232-8.
6. Norris EJ. Anestesia en cirugía vascular. En: Miller RD. Miller Anestesia. 6ª ed. Madrid: Elsevier; 2005. p.2051-125.
7. Angeles-Castellanos M, Rodriguez K, Salgado R, Escobar C. Cronobiología médica. Fisiología y fisiopatología de los ritmos biológicos. Rev Fac Med UNAM 2007;50:238-41.
8. Campos Sepulveda AE. Moreno Ruiz LA, Mendoza Patiño N. Cronofarmacología: variaciones temporales en la respuesta a los medicamentos. Rev Fac Med UNAM 2008;51:70-4.

9. García-Maldonado G, Sánchez-Juárez IG, Martínez-Salazar GJ, Llanes-Castillo A. Cronobiología: correlatos básicos y médicos. *Rev Med Hosp Gen Méx* 2011;74:108-14.
10. Tamosiunas G, Toledo M. La cronofarmacología: un nuevo aspecto a considerar en la variabilidad de la respuesta terapéutica. *Arch Med Intern* 2010;32:65-9.
11. Nakamura T, Tomida M, Yamamoto T, Ando H, Takamata T, Kondo E, et al. The endogenous opioids related with antinociceptive effects induced by electrical stimulation into the amigdala. *Open Dent J* 2013;7:27-35.
12. Griffett K, Burris TP. The mammalian clock and chronopharmacology. *Bioorg Med Chem Lett* 2013;23:1929-34.
13. Chassard D, Bruguerolle B. Chronobiology and anesthesia. *Anesthesiology* 2004;100:413-27.
14. Boom M, Grefkens J, van Dorp E, Olofsen E, Lourenssen G, Aarts L, et al. Opioid chronopharmacology: influence of timing of infusion on fentanyl's analgesic efficacy in healthy human volunteers. *J Pain Res* 2010;3:183-90.
15. Labrecque G, Vanier MC. Biological Rhythms in pain and in effects of opioid analgesics. *Pharmacol Ther* 1995;68:129-47.
16. Nesek-Adam V, Rasic Z, Schwarz D, Grizelj-Stojcic E, Rasic D, Krstonijevic Z, et al. The effect of spinal versus general anesthesia on postoperative pain and analgesic requirements in patients undergoing peripheral vascular surgery. *Coll Antropol* 2012;36:1301-5.

17. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA 2013;310:2191-4.
18. Instituto Nacional de Estadística y Geografía, Estadísticas a propósito del día internacional de la personas de edad. 2013. Disponible En: URL: <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/Contenidos/estadisticas/2013/adultos0.pdf>
19. Morris RW, Lutsch EF: Susceptibility to morphine-induced analgesia in mice. Nature 1967;216:494-5.
20. Gupta, SK, Southam MA, Hwang SS: Evaluation of diurnal variation in fentanyl clearance. J Clin Pharmacol 1995;35:159-62.
21. Ebadi M, Govatrapong P, Phansuwan-Pujito P, Nelson F, Reiter RJ. Pineal opioid receptors and analgesic action of melatonin. J Pineal Res 1998;24:193-200.
22. Anastasopoulou-Sampani D, Sampanis E, Karargiris G: The need for analgesia in elective cholecystectomies influenced by the time of day the operation is performed (letter). Acta Anaesthesiol Scand 1996;40: 955.
23. Ángeles-Catellanos M, Becerril C, Cervantes G, Rojas-Granados A, Salgado-Delgado R, Escobar C. Envejecimiento de un reloj (cronofarmacología de la vejez). Rev Fac Med UNAM 2011;54:33-40

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS								
" COMPARACION DE REQUERIMIENTOS DE FENTANILO TRANSOPERATORIO EN HORARIO DIURNO Y NOCTURNO EN PACIENTES SOMETIDOS A EXPLORACION VASCULAR DE MIEMBROS PELVICOS "								
Nombre							Cama	
Número de afiliación								
Grupo	Día <input type="checkbox"/> Hora			Noche <input type="checkbox"/> Hora				
Edad: ___ años	Peso: ___ kg		IMC		Tiempo qx: ___ min			
Género Masculino Femenino	Talla: ___ mts				Tiempo anestésico: ___ min			
Diagnóstico:								
Cirugía Realizada:								
Fentanilo	Dosis Total mcg			Tasa mcg/kg/hr				
Frecuencia cardiaca								
Presión arterial media								
Diámetro Pupilar								
Índice Biespectral								